

Thèse d'exercice

Faculté de Pharmacie

Année 2021

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 14 décembre 2021

Par Anne BOURDET

Né(e) le 10 août 1995 à Brive-la-Gaillarde

Interactions plantes-médicaments dans les traitements des pathologies chroniques

Thèse dirigée par Lengo MAMBU

Examineurs :

Mme. Lengo MAMBU, Professeur des Universités

M. Nicolas PICARD, Professeur des Universités

M. Guillaume ROY, Docteur en pharmacie

Présidente du Jury

Juge

Juge



Thèse d'exercice

Faculté de Pharmacie

Année 2021

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 14 décembre 2021

Par Anne BOURDET

Né(e) le 10 août 1995 à Brive-la-Gaillarde

Interactions plantes-médicaments dans les traitement des pathologies chroniques

Thèse dirigée par Lengo MAMBU

Examineurs :

Mme. Lengo MAMBU, Professeur des Universités

M. Nicolas PICARD, Professeur des Universités

M. Guillaume ROY, Docteur en pharmacie

Présidente du Jury

Juge

Juge



Liste des enseignants

Le 1^{er} septembre 2021

Doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur COURTIOUX Bertrand

Vice-doyen de la Faculté

Monsieur LÉGER David, Maître de conférences

Assesseurs de la Faculté

Monsieur le Professeur BATTU Serge

Monsieur le Professeur PICARD Nicolas

Professeurs des Universités – Hospitalo-Universitaires

M. PICARD Nicolas	Pharmacologie
Mme ROGEZ Sylvie	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. SAINT-MARCOUX Franck	Toxicologie

Professeurs des Universités – Universitaires

M. BATTU Serge	Chimie analytique et bromatologie
M. CARDOT Philippe	Chimie analytique et bromatologie
M. COURTIOUX Bertrand	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. DESMOULIERE Alexis	Physiologie
M. DUROUX Jean-Luc	Biophysique et mathématiques
Mme FAGNÈRE Catherine	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. LIAGRE Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
Mme MAMBU Lengo	Pharmacognosie
M. TROUILLAS Patrick	Biophysique et mathématiques

Mme VIANA Marylène Pharmacie galénique

Maitres de Conférences des Universités – Hospitalo-Universitaires

M. BARRAUD Olivier (*) Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

Mme. CHAUZEIX Jasmine Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

M. JOST JérémY Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

Maitres de Conférences des Universités – Universitaires

M. BASLY Jean-Philippe (*) Chimie analytique et bromatologie

Mme BEAUBRUN-GIRY Karine Pharmacie galénique

Mme BÉGAUD Gaëlle Chimie analytique et bromatologie

M. BILLET Fabrice Physiologie

M. CALLISTE Claude Biophysique et mathématiques

M. CHEMIN Guillaume Biochimie et biologie moléculaire

Mme CLÉDAT Dominique Chimie analytique et bromatologie

M. COMBY Francis Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

Mme COOK-MOREAU Jeanne Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

Mme DELEBASSÉE Sylvie Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

Mme DEMIOT Claire-Elise (*) Pharmacologie

M. FABRE Gabin Biophysique et mathématiques

M. FROISSARD Didier Botanique et cryptogamie

Mme JAMBUT Anne-Catherine (*) Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

M. LABROUSSE Pascal (*) Botanique et cryptogamie

Mme LAVERDET Betty Pharmacie galénique

M. LAWSON Roland	Pharmacologie
M. LÉGER David	Biochimie et biologie moléculaire
Mme MARRE-FOURNIER Françoise	Biochimie et biologie moléculaire
M. MERCIER Aurélien	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
Mme MILLOT Marion (*)	Pharmacognosie
Mme PASCAUD-MATHIEU Patricia	Pharmacie galénique
Mme POUGET Christelle (*)	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. TOUBLET François-Xavier	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. VIGNOLES Philippe (*)	Biophysique et mathématiques

(*) Titulaire de l'Habilitation à Diriger des Recherches (HDR)

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche

Mme AUDITEAU Émilie Épidémiologie, statistique, santé publique

Enseignants d'anglais

M. HEGARTY Andrew Chargé de cours

Mme VERCELLIN Karen Professeur certifié

« La vie est un voyage avec des problèmes à résoudre, des leçons à apprendre, mais surtout de l'expérience à acquérir. Dis-le-moi et je l'oublierai. Enseigne-le-moi et je m'en souviendrai. Implique-moi et j'apprendrai. »

Benjamin Franklin

Remerciements

A la présidente de mon jury de thèse

Madame Lengo MAMBU

Professeur de Pharmacognosie

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en présidant ce jury. Je vous remercie pour avoir accepté d'encadrer ce travail et pour le temps que vous y avez consacré. Je vous remercie également pour la qualité de vos enseignements et la passion que vous y apportez. Soyez assurée de toute ma reconnaissance et de mon profond respect.

Aux membres du jury

Monsieur Nicolas PICARD

Professeur de pharmacologie

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en ayant accepté de faire partie des membres de mon jury. Je vous remercie également pour la qualité de vos enseignements tout au long de ces années et pour la passion avec laquelle vous nous avez transmis votre savoir. Merci également pour avoir pris le temps d'évaluer mon travail. Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Monsieur Guillaume ROY

Docteur en pharmacie

Je vous suis profondément reconnaissante de m'avoir acceptée pour la première fois au sein de votre officine, il y a maintenant 3 ans puis en tant que stagiaire au cours de ma sixième année. Je vous remercie de m'avoir offert l'opportunité de travailler en tant que pharmacien au sein de votre officine. C'est un honneur d'être votre adjointe. J'espère être à la hauteur de vos attentes. Je vous remercie pour l'espace et les initiatives que vous me laissez prendre, pour la confiance que vous m'accordez, y compris sur des dossiers « périlleux ». Aujourd'hui, je vous suis reconnaissante de l'honneur que vous me faites en ayant accepté de faire partie des membres de mon jury. Pour toutes ces raisons, je tiens également à remercier profondément **Madame Perrine ROY**, docteur en pharmacie, qui fut mon maître de stage au cours de ma sixième année.

Et bien sûr, je tiens à remercier très chaleureusement toute l'équipe de la Pharmacie Roy, **Christelle, Hélène et Matthieu**. Je vous remercie pour la patience que vous avez eue à mon égard, pour le temps que vous m'avez consacré, pour votre aide et votre expérience, dont vous me faites encore bénéficier. Je vous remercie pour votre gentillesse et bienveillance, malgré les coups pression à l'aide d'objets divers de certains, Matthieu, tu te reconnaîtras.

A ma famille

A **mes parents** : merci de m'avoir soutenu encouragé tout au long de ces longues années d'études. J'espère vous rendre fiers.

A **mon frère**, avec qui j'ai partagé les joies et les déboires de la colocation. Tu m'as aidée à prendre du recul durant ces années d'études. Tu m'as tant fait rire et exaspérée aussi. Merci.

A mes **grands-parents, oncles, tantes, cousins et cousines**, je vous remercie de m'avoir encouragée, particulièrement vous, **Maryse** et **Cécile**. J'espère également être un exemple pour ma filleule adorée, **Léa**.

A mes amis d'enfance

Claire, Eglantine, Marianne, Romane, Thifaine, mes amies d'enfance, de toujours, merci de m'avoir soutenue, de m'avoir encouragée et de m'avoir sortie aussi tout au long de ces années. Chacune d'entre vous a en quelque sorte contribué à ce travail. Thifaine, merci de m'avoir accompagnée durant mes nuits blanches. Romane, je te remercie énormément pour tes compétences graphiques. Qu'aurais-je fait sans toi ? Claire et Marianne, je vous remercie pour votre aide linguistique. Eglantine, je te remercie pour cette année de PACES que nous avons partagée ensemble et pour le soutien qu'on s'est apporté. Ce travail est aussi un peu le vôtre.

A mes amis de fac

À **Angéline, Aude, Eda, Wendy et Gabriel**, je vous remercie pour toutes ces années de fac inoubliables. Eda, tes fiches nous ont sauvés plus d'une fois, merci ! J'ai également connu un des plus beaux fou rire de ma vie grâce à toi. Monsieur le Professeur Nicolas Picard, veuillez nous excuser de ne pas avoir été très attentives durant ce cours. Angéline, mon acolyte de pronostics, nous avons souvent visé juste. Angéline, mon acolyte lors de notre stage au Vietnam aussi, je ne te pardonnerais jamais de m'avoir fait traverser Hô Chi Minh-Ville en pleine nuit avec l'accident que tu sais, mais que de bons souvenirs. Gabriel et Angéline, vous m'avez fait la plus grande peur de ma vie en cours, mais nous en avons tant ri, merci pour ces moments.

A mes amis d'ailleurs

A **Ms Nguyễn Thị Hường, Cẩm Hương, Hiền, Huyền, Phương Lân, Thu Hiền, Thanh Phương, Thành, Thùy Dương, Dipesh**, merci à eux pour leur gentillesse et leur bienveillance. Ils me manquent énormément. J'espère pouvoir les voir de nouveau très vite.

Cảm ơn bạn. Tôi nhớ bạn rất nhiều. Tôi hy vọng sớm được gặp bạn !

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

Liste des enseignants.....	4
Remerciements	8
Droits d’auteurs	10
Table des matières.....	11
Table des illustrations.....	16
Table des tableaux	17
Liste des abréviations	18
Introduction	20
I. Médecines complémentaires et alternatives	21
I.1. Définitions.....	21
I.1.1. Définition des médecines complémentaires et alternatives.....	21
I.1.2. Définition de la phytothérapie	22
I.1.3. Définition d’une plante médicinale et d’une drogue végétale	22
I.2. Attraits et usages	23
I.3. Les principaux statuts des produits à base de plantes	23
I.3.1. Le statut de médicament	26
I.3.1.1. Les spécialités pharmaceutiques	26
I.3.1.2. Les préparations officinales ou magistrales.....	26
I.3.1.3. Les médicaments traditionnels à base de plantes	27
I.3.2. Le statut de denrée alimentaire	28
I.3.2.1. Les compléments alimentaires CA	28
I.4. Etat des lieux du marché de la phytothérapie et des compléments alimentaires en France	30
I.5. La vente de plantes.....	31
I.5.1. Les plantes relevant du monopole pharmaceutique.....	31
I.5.2. Les plantes libérées du monopole pharmaceutique	32
I.6. Qualité et sécurité des produits.....	32
I.6.1. Contrôle de la qualité des produits à base de plantes.....	33
I.6.2. Falsification	33
I.6.3. Adultération	34
I.6.4. Contamination	34
I.6.5. Les instances de surveillance	35
I.7. Phytothérapie : le rôle du pharmacien d’officine	35
I.7.1. Un circuit sécurisé	36
I.7.1.1. Les médicaments à base de plantes	36
I.7.1.2. Les compléments alimentaires	37
I.7.2. Les effets indésirables de la phytothérapie	37
I.7.3. Les Interactions plante - médicament	38
I.7.4. Les contre-indications physiopathologiques.....	38
I.7.5. La phytovigilance.....	41
I.7.5.1. La pharmacovigilance	41
I.7.5.2. Nutrivigilance	43
II. Les mécanismes d’interactions.....	44

II.1. Définition.....	44
II.2. Les interactions d'ordre pharmacocinétique	44
II.2.1. Absorption	45
II.2.2. Distribution	48
II.2.3. Métabolisme	49
II.2.4. Elimination.....	52
II.3. Les interactions d'ordre pharmacodynamique	52
II.4. Les interactions cliniquement significatives	55
III. Les principales plantes responsables d'interactions plante – médicament négatives.....	56
III.1. Gingembre	57
III.1.1. Généralités	57
III.1.1.1. Données officielles	57
III.1.1.2. Composition chimique.....	57
III.1.1.3. Propriétés pharmacologiques.....	57
III.1.1.4. Principales indications.....	57
III.1.1.5. Efficacité	57
III.1.1.6. A l'officine	58
III.1.1.7. Effets indésirables possibles	58
III.1.1.8. Toxicité	58
III.1.2. Pharmacocinétique.....	58
III.1.3. Interactions plante – médicament	58
III.1.4. Interactions avec d'autres plantes ou compléments alimentaires à base de plantes	60
III.1.5. Précautions d'emploi	60
III.1.6. Contre-indications physiopathologiques	60
III.2. Ginkgo	61
III.2.1. Généralités	61
III.2.1.1. Données officielles	61
III.2.1.2. Composition chimique.....	61
III.2.1.3. Propriétés pharmacologiques.....	61
III.2.1.4. Principales Indications.....	62
III.2.1.5. Efficacité	62
III.2.1.6. A l'officine	63
III.2.1.7. Effets indésirables possibles	63
III.2.1.8. Toxicité	63
III.2.2. Pharmacocinétique.....	63
III.2.2.1. Effets sur les isoenzymes du cytochrome P450	63
III.2.2.2. Effets sur la P-glycoprotéine	64
III.2.3. Interactions plante – médicament	65
III.2.3.1. Interactions pharmacocinétiques.....	65
III.2.3.2. Interactions pharmacodynamiques.....	67
III.2.4. Interactions avec d'autres plantes ou compléments alimentaires à base de plantes	69
III.2.5. Précautions d'emploi	69
III.2.6. Contre-indications physiopathologiques	69
III.3. Ginseng	70
III.3.1. Généralités	70
III.3.1.1. Données officielles	70

III.3.1.2. Composition chimique	70
III.3.1.3. Propriétés pharmacologiques, principales utilisations et efficacité.....	70
III.3.1.4. A l'officine	71
III.3.1.5. Effets indésirables possibles	71
III.3.1.6. Toxicité	71
III.3.2. Pharmacocinétique.....	71
III.3.2.1. Effets sur les isoenzymes du cytochrome P450	71
III.3.2.2. Effets sur la P-glycoprotéine	71
III.3.3. Interactions plante – médicament	72
III.3.3.1. Interactions pharmacocinétiques.....	72
III.3.3.2. Interactions pharmacodynamiques.....	72
III.3.3.3. Interactions mixtes	73
III.3.4. Interactions avec d'autres plantes ou compléments alimentaires à base de plantes	73
III.3.5. Précautions d'emploi	74
III.3.6. Contre-indications physiopathologiques	74
III.4. Ginseng sibérien (éleuthérocoque)	75
III.4.1. Généralités	75
III.4.1.1. Données officielles	75
III.4.1.2. Composition chimique.....	75
III.4.1.3. Propriétés pharmacologiques, principales utilisations et efficacité.....	75
III.4.1.4. A l'officine	75
III.4.1.5. Effets indésirables.....	76
III.4.1.6. Toxicité	76
III.4.2. Pharmacocinétique.....	76
III.4.2.1. Effets sur les isoenzymes du cytochrome P450	76
III.4.2.2. Effets sur la P-glycoprotéine	76
III.4.3. Interactions plante - médicament.....	76
III.4.3.1. Interactions pharmacodynamiques.....	76
III.4.3.2. Interactions mixtes	76
III.4.4. Interactions avec d'autres plantes ou compléments alimentaires à base de plantes	77
III.4.5. Précautions d'emploi et contre-indications.....	77
III.5. Millepertuis.....	78
III.5.1. Généralités	78
III.5.1.1. Données officielles	78
III.5.1.2. Composition chimique.....	78
III.5.1.3. Propriétés pharmacologiques.....	78
III.5.1.4. Principales indications.....	78
III.5.1.5. Efficacité	79
III.5.1.6. A l'officine	79
III.5.1.7. Effets indésirables possibles	79
III.5.1.8. Toxicité	80
III.5.2. Pharmacocinétique.....	80
III.5.2.1. Effets sur les isoenzymes du cytochrome P450	80
III.5.2.2. Effets sur la P-glycoprotéine	81
III.5.3. Interactions plante – médicament	81
III.5.3.1. Interactions pharmacocinétiques.....	81

III.5.3.2. Interactions pharmacodynamiques.....	91
III.5.3.3. Interaction mixte.....	92
III.5.4. Interactions avec d'autres plantes ou compléments alimentaires à base de plantes.....	93
III.5.5. Précautions d'emploi.....	94
III.5.6. Contre-indications physiopathologiques.....	94
III.6. Pamplemousse.....	95
III.6.1. Généralités.....	95
III.6.1.1. Données officielles.....	95
III.6.1.2. Composition chimique.....	95
III.6.1.3. Propriétés pharmacologiques, principales utilisations, efficacité.....	95
III.6.1.4. A l'officine.....	96
III.6.1.5. Effets indésirables et toxicité.....	96
III.6.2. Pharmacocinétique.....	96
III.6.2.1. Effets sur les isoenzymes du cytochrome P450.....	96
III.6.2.2. Effets sur la P-glycoprotéine.....	97
III.6.2.3. Effets sur les OATP.....	97
III.6.3. Interactions plante – médicament.....	97
III.7. Réglisse.....	101
III.7.1. Généralités.....	101
III.7.1.1. Données officielles.....	101
III.7.1.2. Composition chimique.....	101
III.7.1.3. Propriétés pharmacologiques.....	101
III.7.1.4. Principales indications.....	102
III.7.1.5. Efficacité.....	102
III.7.1.6. A l'officine.....	102
III.7.1.7. Effets indésirables possibles.....	102
III.7.1.8. Toxicité.....	102
III.7.2. Pharmacocinétique.....	103
III.7.2.1. Effets sur les isoenzymes du cytochrome P450.....	103
III.7.2.2. Effets sur la P-glycoprotéine.....	103
III.7.3. Interactions plante – médicament.....	103
III.7.3.1. Interactions pharmacodynamiques.....	103
III.7.4. Interactions avec d'autres plantes ou compléments alimentaires à base de plantes.....	105
III.7.5. Précautions d'emploi.....	105
III.7.6. Contre-indications physiopathologiques.....	106
III.8. Soja.....	107
III.8.1. Généralités.....	107
III.8.1.1. Données officielles.....	107
III.8.1.2. Composition chimique.....	107
III.8.1.3. Propriétés pharmacologiques.....	107
III.8.1.4. Principales utilisations.....	108
III.8.1.5. Efficacité.....	108
III.8.1.6. A l'officine.....	109
III.8.1.7. Effets indésirables possibles.....	109
III.8.1.8. Toxicité.....	109
III.8.2. Pharmacocinétique.....	110

III.8.2.1. Effets sur les isoenzymes du cytochrome P450	110
III.8.2.2. Effets sur la P-glycoprotéine	110
III.8.3. Interactions plante – médicament	110
III.8.3.1. Interactions pharmacocinétiques.....	110
III.8.3.2. Interactions pharmacodynamiques.....	111
III.8.3.3. Interaction mixte.....	113
III.8.4. Interactions avec d'autres plantes ou compléments alimentaires à base de plantes	114
III.8.5. Précautions d'emploi	114
III.8.6. Contre-indications physiopathologiques	114
Conclusion	116
Références bibliographiques	117
Annexes	143
Annexe 1. Liste des médicaments de médication officinale à base de plantes (en accès libre)	144
Annexe 2. Interactions médicamenteuses, cytochromes P450 et p-glycoprotéine	146
Serment De Galien.....	148
Interactions entre les plantes et les médicaments utilisés dans le traitement des pathologies chroniques.....	149

Table des illustrations

Figure 1 : Les produits issus de plantes.....	24
Figure 2 : Organisation de la pharmacovigilance	42
Figure 3 : Pharmacocinétique d'un médicament	45
Figure 4 : Absorption du médicament : diffusion et transport	46
Figure 5 : Médicament à marge thérapeutique étroite.....	48
Figure 6 : Etapes du métabolisme hépatique.....	49
Figure 7 : Phases I et II du métabolisme hépatique du médicament	50
Figure 8 : Proportion des médicaments métabolisés par les principales enzymes du CYP 450	51
Figure 9 : Les différents types d'antagonisme.....	54
Figure 10 : <i>Zingiber officinale</i>	57
Figure 11 : <i>Ginkgo biloba</i> L.....	61
Figure 12 : genre <i>Panax</i>	70
Figure 13 : <i>Eleutherococcus senticosus</i> Maxim.	75
Figure 14 : <i>Hypericum perforatum</i> L.	78
Figure 15 : <i>Citrus x paradisi</i> Macfad.	95
Figure 16 : <i>Glycyrrhiza glabra</i> L.....	101
Figure 17 : <i>Glycine max</i> L.....	107

Table des tableaux

Tableau 1 : Les principaux statuts applicables aux plantes et produits à base de plantes	25
Tableau 2 : Les plantes contre-indiquées au cours de la grossesse	40
Tableau 3 : Médicaments interagissant avec le jus de pamplemousse	98

Liste des abréviations

- 5-HT1A** : récepteur de la sérotonine 1A (sous-type de récepteur de la sérotonine)
- ADME** : Absorption – Distribution – Métabolisme – Elimination
- AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché
- ANSES** : Agence Nationale de la Sécurité Sociale
- ANSM** : Agence Nationale de Sécurité du Médicament
- ADP** : Adénosyl diphosphate
- ATP** : Adénosyl triphosphate
- AUC** : Area Under the Curve ou Aire Sous la Courbe
- AVK** : Antivitamine K
- CAM** : Complementary and Alternative Medicine
- CA** : Complément Alimentaire
- CE** : Conformité Européenne
- CE50** : Concentration Efficace médiane ou Concentration Efficace semi-maximale
- CEP** : Certificate of suitability to the monograph of the European Pharmacopeia
- CYP** : Cytochromes
- DER** : Drug Extract Ratio ou Rapport d'Extraction
- DGCCRF** : Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes
- DGDDI** : Direction Générale des Douanes et Droits Indirects
- Ed** : Edition
- EMA** : European Medicines Agency
- Eur** : Européenne
- IMAO** : Inhibiteur de la Monoamine Oxydase
- LT4** : Thyroxine Libre
- LDL** : Low Density Lipoprotein, ou lipoprotéines de faible densité
- FDA** : Food and Drug Administration
- FPIA** : Fluorescent Polarization Immunoassay ou dosage immunologique par polarisation de fluorescence
- GABA** : Acide γ -aminobutyrique
- HbA1c** : Hémoglobine glyquée
- HMPC** : Committee on Herbal Medicinal Products
- INR** : International Normalised Ratio

IRSNA : Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline

ISRS : Inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine

IV : Intraveineuse

JORF : Journal Officiel de la République Française

M : Médicament

MCA : Médecines Complémentaires et Alternatives

MDR-1 : Multi Drug Resistance Protein 1

MEIA : Microparticle Enzyme Immunoassay ou technique immunoenzymatique de type microparticulaire

MHRA : Medicines and Healthcare products Regulatory Agency

MPUP : Matières Premières à Usage Pharmaceutique

NCCAM : National Center for Complementary and Alternative Medicine

NCCIH : Center for Complementary and Integrative Health

NMDA : Acide N-méthyl-D-aspartique

OATP : Organic Anion Transporting Polypeptides ou Polypeptides de Transport d'Anions Organiques

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

P : Protéines

PAF : Platelet Activating Factor

Ph : Pharmacopée

P-gp : P-glycoprotéine

Pi : Phosphate inorganique

R : Récepteur

REACH : Enregistrement, Evaluation et Autorisation des Produits Chimiques

RCP : Résumé des caractéristiques du produit

SLUT : Sulfotransférase

TSH : Thyroid-Stimulating Hormone ou thyrostimuline

UGT : Uridine 5'-diphospho-glucuronyltransférase ou UDP-glucuronyltransférase

UE : Union Européenne

UI : Unité Internationale

SCL : Service Commun des Laboratoires DGDDI et DGCCRF

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

Introduction

L'attrait de la population pour les Médecines Complémentaires et Alternatives (MCA) ne cesse de croître, par effet de mode, attrait du naturel, volonté de se soigner par soi-même, crainte des effets indésirables, manque de confiance face aux traitements dits « chimiques » ou par recherche d'une meilleure prise en charge de leur pathologie. Homéopathie, aromathérapie, phytothérapie, nutrithérapie, acupuncture et médecine traditionnelle chinoise sont les thérapeutiques non-conventionnelles les plus utilisées. Elles sont aussi appelées thérapies ou médecines « douces », « naturelles », « complémentaires », « alternatives », ou « parallèles ». En France, les produits de santé naturels continuent de séduire les Français. En 2020, selon le Syndicat National des CA, 68 % des Français déclarent avoir consommé un produit de santé naturel et CA au cours de l'année écoulée (1).

Un nombre croissant de patients consomment des produits de santé à base de plantes, les considérant sans danger car naturels. L'excellente réputation des plantes médicinales semble néanmoins exagérément bonne. Les plantes médicinales peuvent revêtir des contre-indications, interagir avec les médicaments allopathiques, d'autres produits de santé naturels ou occasionner des effets secondaires. Face à l'engouement sans méfiance de la population pour le « naturel », il est essentiel que les professionnels de santé et notamment les pharmaciens s'assurent de la sécurité du patient. Le pharmacien doit garantir l'innocuité des produits consommés et prévenir les risques d'interactions plante - médicament. Certaines d'entre elles sont bien connues. C'est le cas du millepertuis, indiqué comme antidépresseur léger. Par ailleurs, 89 % des Français jugent le professionnel de santé comme la source la plus fiable afin d'obtenir des informations de qualité sur les CA (1).

Cependant, les études fiables et pertinentes sur la consommation de produits à base de plantes manquent. Il est donc difficile pour le pharmacien d'accéder à des informations rigoureuses. Ce constat a motivé ce travail. L'objectif de cette thèse est d'apporter au pharmacien une meilleure connaissance des interactions entre les médicaments et les CA à base de plantes et les médicaments allopathiques utilisés dans le cadre de pathologies chroniques.

La première partie de ce travail définira les médecines complémentaires et alternatives. Elle donnera également la définition de la phytothérapie et d'une plante médicinale. Elle portera aussi sur l'attrait et l'usage de ce marché et dressera un état des lieux du marché de la phytothérapie et des CA en France. Les différents statuts des produits à base de plantes, le monopole pharmaceutique, la qualité et la sécurité des produits seront également traités. Le rôle du pharmacien d'officine, les dangers de la phytothérapie seront abordés, ainsi que la question de la phytovigilance. Dans une seconde partie, les différents mécanismes d'interactions seront détaillés, avant de présenter dans une troisième et dernière partie les principales plantes responsables d'interactions plante – médicament négatives

I. Médecines complémentaires et alternatives

I.1. Définitions

I.1.1. Définition des médecines complémentaires et alternatives

Le terme « Médecines Complémentaires et Alternatives » (MCA) provient du terme anglais « Complementary and Alternative Medicine » (CAM) (2).

En Europe, lors de sa résolution sur le statut de ces médecines, le 29/05/97, le Parlement européen a regroupé ces médecines sous la dénomination « médecines non-conventionnelles ». « *Le terme « médecines non-conventionnelles » recouvre les notions de « médecines alternatives », « thérapies douces », « médecines complémentaires » indistinctement utilisées dans certains Etats membres pour désigner les autres disciplines médicales que la médecine conventionnelle.* » (2). Par ailleurs, le Parlement européen définit un traitement « d'alternatif » lorsque celui-ci peut être appliqué en lieu et place d'un autre traitement et de « complémentaire » lorsque celui est appliqué en supplément d'un autre traitement (3).

Contrairement à la « médecine conventionnelle », ces médecines ne font pas l'objet d'un consensus, car leur efficacité selon les critères cliniques admis par la communauté scientifique, n'a été prouvée que par peu d'études fiables. Ainsi, leur validité n'est pas reconnue ou que partiellement (4).

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a, quant à elle, retenu le terme de « Médecine Traditionnelle », la définissant comme étant « *la somme totale des connaissances, compétences et pratiques qui reposent sur les théories, croyances et expériences propres à une culture et qui sont utilisées pour maintenir les êtres humains en bonne santé ainsi que pour prévenir, diagnostiquer, traiter et guérir des maladies physiques et mentales.* » (5).

Le 4 mai 2020, l'OMS a publié un document résumant sa position concernant l'utilisation des plantes médicinales dans la lutte contre le coronavirus. C'est à cette occasion que l'OMS a précisé sa position vis-à-vis de la médecine traditionnelle. L'« *OMS soutient une médecine traditionnelle reposant sur des éléments scientifiques probants.* » (6). En effet, L'OMS considère que « *la médecine traditionnelle, complémentaire et alternative recèle de nombreux bienfaits* » (6), mais évoque également la nécessité de recourir à une rigueur scientifique dans les démarches afin de produire des données factuelles sur la sécurité, l'efficacité et la qualité de la médecine traditionnelle (6).

Aux Etats-Unis, le Centre National pour les Médecines Complémentaires et Alternatives (NCCAM) définit les CAM comme étant « *un large domaine de ressources de guérison qui englobe tous les systèmes, modalités et pratiques de santé, de même que leurs théories ou croyances, autres que ceux qui sont intrinsèques au système de santé politiquement dominant d'une société ou culture particulière à une période historique donnée.* » (7).

Le National Center for Complementary and Alternative Medicine (NCCAM) devenu le Center for Complementary and Integrative Health (NCCIH) en 2015, a pour mission d'étudier l'efficacité et la sécurité des CAM, ainsi que l'amélioration qu'elles peuvent apporter pour la

santé et les soins en menant des investigations scientifiques rigoureuses. Les résultats de ces investigations sont communiqués via des publications dans des revues scientifiques, leur site internet, des conférences ou encore par le biais des réseaux sociaux (8). Ces investigations constituent une source fiable d'informations pour les professionnels de santé.

Les MCA sont classées en 4 catégories différentes (9) :

- Les thérapies biologiques, regroupant les produits naturels issus de plantes, animaux ou minéraux (phytothérapie, aromathérapie...).
- Les thérapies manuelles (ostéopathies, chiropraxie).
- Les systèmes complets reposant sur des fondements propres (homéopathie, acupuncture...).
- Les approches corps-esprit (hypnose médicale, sophrologie, ...).

I.1.2. Définition de la phytothérapie

Etymologiquement, le terme phytothérapie vient du grec ancien « *phyton* » (végétal) et « *therapein* » (soigner). La phytothérapie désigne donc l'art de soigner par le végétal, ou comme elle est désignée aujourd'hui, la thérapie par les plantes et plus exactement par les plantes médicinales.

La phytothérapie se distingue selon deux types de pratiques :

- Une pratique traditionnelle, reposant sur l'utilisation de plantes selon les vertus découvertes de façon empirique. Selon l'OMS, cette phytothérapie, désignée comme médecine traditionnelle, est une médecine non conventionnelle du fait de l'absence d'étude clinique. Elle est encore très largement rependue dans certains pays en voie de développement (9).
- « *Une pratique basée sur les avancées et preuves scientifiques qui recherche des extraits actifs des plantes. Les extraits actifs identifiés sont standardisés. Cette pratique conduit aux phytomédicaments et selon la réglementation en vigueur dans le pays, leur circulation est soumise à l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour les produits finis, et à la réglementation sur les matières premières à usage pharmaceutique (MPUP) pour les préparations magistrales de plantes médicinales, celles-ci étant délivrées exclusivement en officine. On parle alors de pharmacognosie ou de biologie pharmaceutique.* » (9).

I.1.3. Définition d'une plante médicinale et d'une drogue végétale

Une plante est médicinale si au moins une partie possède des propriétés médicamenteuses. Ces plantes sont inscrites sur la liste des plantes médicinales de la Pharmacopée française. Cette liste précise la drogue végétale. Selon la Pharmacopée européenne, les drogues végétales sont des plantes, parties de plantes ou d'algues, champignons, lichens, entiers, fragmentés ou coupés, ayant des propriétés médicamenteuses et n'ayant pas subi de transformation. Les plantes dotées de propriétés médicamenteuses peuvent aussi être employées pour des usages condimentaires, alimentaires ou à la préparation de boissons hygiéniques.

I.2. Attraites et usages

Depuis environ trois décennies, un regain d'intérêt pour l'utilisation des plantes est nettement visible.

Celui-ci peut s'expliquer par une perte de confiance dans les médicaments de la médecine conventionnelle de la part de certains utilisateurs de phytothérapie, suite à différents scandales pharmaceutiques comme l'affaire du Médiator®.

Ce regain d'intérêt est également associé à de multiples attentes sociétales : une quête de bien-être, de naturalité, une volonté d'utiliser des produits naturels perçus comme plus sûrs et plus sains parfois à tort, un désir de se réappropriier des usages traditionnels, une demande de plus en plus forte pour des produits issus de l'agriculture biologique, ... (10)

Dans une étude ayant recueilli 1 471 réponses exploitables (80 % de femmes, 45 ans de moyenne d'âge, 60 % des répondants issus du monde rural), réalisée sur la base d'une enquête mise en ligne entre juin 2016 et novembre 2017 auprès de consommateurs de plantes médicinales, Carole Brousse, anthropologue, et Jean-Baptiste Gallé, pharmacographe, montre que l'approche est soit négative, soit positive (10).

- Une approche négative dite « push », pour moins de la moitié des répondants, qui les pousse à s'orienter vers les MCA liée à : une méfiance vis-à-vis des médicaments de synthèse ou de l'allopathie, l'inefficacité perçue à la suite d'un traitement, la peur d'effets secondaires, une situation d'impasse thérapeutique,
- Une approche positive dite « pull », pour une majorité d'entre eux, qui les attire vers les MAC, liée à : un désir d'autonomie, une volonté de mieux contrôler sa santé, d'avoir un rôle actif dans la prise en charge de sa pathologie, une tradition familiale, la culture, ... (10,11)

I.3. Les principaux statuts des produits à base de plantes

Les plantes peuvent être utilisées sous différentes formes : en tisanes, gélules, vrac (feuilles, fleurs, racines, graines...) ... A cette diversité de formes, s'ajoute une diversité de teneur en principe actif, mais aussi une diversité de statut (Figure 1 (10)). D'un produit à l'autre, la composition peut différer de façon importante, ce qui requière une attention toute particulière de la part des professionnels de santé.



Figure 1 : Les produits issus de plantes

En raison d'usages variés, les plantes peuvent appartenir à différentes catégories de produits correspondant chacune à un statut. Les principaux statuts sont celui du médicament, de denrée alimentaire ou de produit cosmétique. Pour chaque statut, les normes sont distinctes et relèvent de différentes autorités de contrôle et de systèmes de vigilance. Ces cadres réglementaires spécifiques à chaque catégorie de produit évitent le plus possible toute superposition de réglementation. Cependant cette diversité de statuts, exclusifs les uns des autres, mène à un environnement réglementaire complexe voir confus (10). Les grandes lignes sont synthétisées dans le tableau suivant (Tableau 1 (10)).

Tableau 1 : Les principaux statuts applicables aux plantes et produits à base de plantes

Statut	Catégorie de produits	Tutelles nationales	Surveillance	Cadre/Particularités
Médicaments	Plantes médicinales de la Pharmacopée	Ministère santé / ANSM (Anses pour médicaments vétérinaires)	Pharmacovigilance ANSM	Monopole officinal Dérogation pour 148 plantes (décret 2008-841)
	Préparation officinale ou magistrale			Monopole officinal Bonnes pratiques de préparation formulaires et monographies (ex : ménages pour tisanes)
	Médicament et médicament traditionnel à base de plantes			Monopole officinal Autorisation de mise sur le marché par EMA ou ANSM
Denrées alimentaires	Complément alimentaire	DGCCRF	Nutrivigilance DGCCRF / ANSES	Déclaration préalable (télé-portal DGCCRF) Plantes autorisées ; liste de 541 plantes (arrêté 2014) + reconnaissances mutuelles entre Etats Possibilité d'allégations de santé, encadrées par règlement (CE) 1924/2006
	Plantes en vrac seules ou en mélanges	DGCCRF		
Produits cosmétiques	Huiles essentielles, produits complexes à base d'huiles essentielles	Ministère santé / ANSM	Cosmétovigilance ANSM	Enregistrement européen
Dispositifs médicaux		Ministère santé / ANSM	Matériorvigilance ANSM	Depuis 2017 nouvelle procédure d'enregistrement au niveau européen
Autres	Arômes alimentaires (dont huiles essentielles)	DGCCRF / ANSES		
	Parfums d'ambiance (dont huiles essentielles)		Réglementation REACH : pictogrammes de sécurité obligatoires	

I.3.1. Le statut de médicament

Selon l'ANSM, un médicament à base de plantes (phytomédicament) « *est un médicament dont la substance active est exclusivement une ou plusieurs substances végétales ou préparation à base de plantes ou une association de plusieurs substances végétales ou préparations à base de plantes. (Art. L. 5121-1, 16° CSP) Il peut se présenter sous la forme d'une spécialité pharmaceutique, d'une préparation pharmaceutique (magistrale ou officinale), ou de drogues végétales.* » (12).

I.3.1.1. Les spécialités pharmaceutiques

L'ANSM définit une spécialité pharmaceutique comme étant « *un médicament préparé à l'avance, présenté sous un conditionnement particulier et caractérisé par une dénomination spéciale.*

Une spécialité pharmaceutique à base de plante(s) est un médicament dont la substance active est d'origine végétale, c'est-à-dire fabriquée à partir d'une ou plusieurs plantes. La substance active peut être concentrée, sous la forme d'extrait par exemple, fabriquée à partir d'une partie de la plante (feuilles, racines, etc.) ou de la plante entière. » (13).

Afin d'être commercialisée, une spécialité pharmaceutique doit obtenir une AMM. Trois types de documentations doivent être fournis afin de constituer un dossier de demande d'AMM : une documentation chimique et pharmaceutique, une documentation toxicologique, et enfin une documentation pharmacologique et clinique.

Pour les spécialités pharmaceutiques à base de plantes, il existe deux procédures de mise sur le marché (10) :

- Une demande d'AMM est faite sur la base d'un dossier complet démontrant la sécurité et l'efficacité du médicament par le biais d'essais non cliniques et cliniques comme pour tout autre médicament.
- Une demande d'AMM est faite sur la base de l'usage médical bien établi. Le demandeur démontre l'efficacité reconnue (sur la base de l'usage, démontré depuis au moins 10 ans en France ou dans l'Union européenne) et un niveau acceptable de sécurité de la ou des substances actives, en se basant sur une documentation bibliographique appropriée.

I.3.1.2. Les préparations officinales ou magistrales

Les préparations, qui ont le statut de médicament, sont prescrites pour les besoins spécifiques d'un patient. Elles sont réalisées et délivrées en pharmacie sous la responsabilité d'un pharmacien dans le respect des bonnes pratiques de préparation.

Deux types de préparations sont à distinguer (10) :

- Les préparations magistrales, préparées sur prescription médicale pour un patient déterminé en l'absence de spécialité pharmaceutique adaptée ou disponible. Elles sont préparées par une pharmacie d'officine ou par une pharmacie à usage intérieur.

- Les préparations officinales, inscrites à la Pharmacopée ou au formulaire national. Elles sont préparées en pharmacie d'officine et destinées à être dispensées directement aux patients de cette pharmacie.

Cas particulier des mélanges pour tisanes : Les mélanges pour tisanes s'inscrivent dans le cadre des préparations officinales. Un pharmacien d'officine peut réaliser un mélange pour tisane en respectant les conditions décrites dans une monographie du formulaire national. Une monographie « Mélange pour tisanes pour préparations officinales » a été rajoutée à la Pharmacopée française en 2013. Les pharmaciens peuvent alors réaliser, sans prescription médicale, des mélanges de plantes, conformes aux spécifications de la Pharmacopée, et exclusivement présentés en vrac. Cependant, cette monographie précise que les mélanges ne doivent pas comporter plus de 10 drogues végétales, dont pas plus de 5 plantes médicinales considérées comme substances actives (chacune représentant 10 % au minimum du mélange total), pas plus de 3 plantes pour l'amélioration de la saveur (15 % au maximum du mélange total) et pas plus de 2 plantes pour l'amélioration de l'aspect (10 % au maximum du mélange total) (14).

I.3.1.3. Les médicaments traditionnels à base de plantes

Alors que comme tout autre médicament, un médicament à base de plante doit obtenir une AMM en vue d'être commercialisé, les médicaments traditionnels à base de plantes bénéficient d'une procédure simplifiée d'enregistrement auprès de l'ANSM.

Dans un rapport d'information datant de 2018, le Sénat précise la procédure d'enregistrement des médicaments traditionnels à base de plantes : « *l'ANSM délivre un enregistrement, sur la base non pas d'essais cliniques, mais d'éléments bibliographiques et de rapports d'experts établissant que le médicament a fait l'objet d'un usage médical depuis au moins 30 ans au moment de la demande, dont au moins 15 ans dans l'Union européenne ou l'Espace économique européen, une étude bibliographique des données de sécurité accompagnée d'un rapport d'expert, et le cas échéant les données nécessaires à l'évaluation de la sécurité du médicament. [...] l'efficacité est considérée comme plausible sur la base de la longue utilisation et de l'expérience. La sécurité est documentée sur la base d'un rapport d'expert et de données de sécurité. Le cas échéant, des essais supplémentaires peuvent être demandés.* » (10).

Cette précision met en évidence que les documentations chimiques et pharmaceutiques, ainsi que la documentation clinique, ne sont pas demandées, conformément à l'article R. 5133 du Code de la santé publique. Aucune preuve d'efficacité n'est nécessaire. Toutefois, le fabricant doit garantir la composition du médicament et l'absence d'impuretés en quantité importante (15).

Concernant les essais de toxicité, deux cas sont possibles (15).

- Aucune étude n'est requise, l'étude bibliographique suffit. Ce cas concerne les drogues pour tisane, les extraits aqueux, les drogues laxatives et les extraits hydroalcooliques de titre inférieur à 30°, ou plus s'ils sont inscrits à la Pharmacopée.

- Un essai de toxicité aiguë et un essai de toxicité sur quatre semaines sont requis pour les poudres de drogues totales, teintures d'usage non traditionnel et certains extraits hydroalcooliques de titre élevé.

Un dossier d'AMM « allégé » a pour objectif de garantir la conformité, la sécurité, l'innocuité et la qualité du phytomédicament.

I.3.2. Le statut de denrée alimentaire

Les denrées alimentaires regroupent 2 catégories de produits : les CA et les plantes en vrac seules ou mélangées.

I.3.2.1. Les compléments alimentaires CA

Le décret n° 2006-3524 du 20 mars 2006, qui a transposé la directive 2002/46/CE du Parlement européen, définit les CA comme étant des « *denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés, commercialisés sous forme de doses, à savoir les formes de présentation telles que les gélules, les pastilles, les comprimés, les pilules et autres formes similaires, ainsi que les sachets de poudre, les ampoules de liquide, les flacons munis d'un compte-gouttes et les autres formes analogues de préparations liquides ou en poudre destinées à être prises en unités mesurées de faible quantité.* » (16).

La distinction entre médicament et CA repose sur la distinction entre un effet pharmacologique (consistant à rétablir cet équilibre en corrigeant un état pathologique) et effet physiologique (visant à maintenir l'état d'équilibre naturel de l'organisme).

Un médicament est assorti à une allégation ou une indication thérapeutique qui confère au médicament des propriétés de prévention, de traitement ou de guérison d'une maladie. Un CA ne fait pas l'objet d'une allégation thérapeutique, mais d'une allégation de santé. Une allégation de santé affirme ou suggère l'existence d'une relation entre une denrée alimentaire et la santé : « amélioration du transit », « contribue à renforcer les défenses naturelles de l'organisme », « jambes légères », ... Seules les allégations autorisées par le Règlement (UE) N° 432/2012 de la commission du 16 mai 2012 peuvent être mentionnées. Les CA sont destinés à des personnes en bonne santé afin de leur apporter un confort de vie.

Certaines substances contenues dans des CA le sont également dans des médicaments. Ces substances communes sont souvent des vitamines, des minéraux ou des plantes. Cependant, les médicaments contiennent des dosages plus élevés et sont les seuls à pouvoir prétendre à une allégation thérapeutique.

Un document nommé « Recommandations sanitaires » de la DGCCRF liste les nutriments autorisés dans les CA et inclut les teneurs maximales par portion journalière recommandée, ainsi que des avertissements pour les populations à risque. L'arrêté du 24 juin 2014 liste les plantes autorisées dans les CA, ainsi que leurs conditions d'emploi.

Malgré cette réglementation, il arrive que des CA et des médicaments soient dotés de dosages quasiment identiques. Pour exemple, la mélatonine dosée à 2 mg est considérée

comme étant un médicament délivrable sur ordonnance (Circadin®). Dosée à 1,9 mg, la mélatonine est considérée comme étant un CA (Chronobiane® du laboratoire Pileje). Cela montre qu'un certain flou demeure.

Contrairement aux médicaments qui sont soumis aux règles d'autorisation de mise sur le marché, les CA ne le sont pas. Comme pour les médicaments, leur fabrication est contrôlée, mais pas leur efficacité et leur toxicité. Le financement de ces études longues, complexes et coûteuses sont possibles que lorsque l'usage du médicament est protégé par un brevet. Celui-ci permet une commercialisation exclusive pendant 20 ans, afin de récupérer le coût des études et de faire des bénéfices. Un brevet protège une invention technique, en d'autres termes, un brevet protège un produit ou un procédé apportant une solution technique nouvelle. Or, les CA ne répondent pas à ces exigences. C'est pourquoi, ils sont souvent sans brevet. Les industriels ne sont pas prêts à investir les sommes nécessaires pour obtenir le statut de médicament, sans garantie de récupérer la somme d'argent investie grâce à l'exclusivité commerciale qu'offre un brevet.

Cet aspect financier pris en compte, le statut de médicament ou CA est au libre choix du demandeur. Cependant, « *dès lors qu'une action pharmacologique de la plante est démontrée et qu'elle est associée à une indication thérapeutique en lien avec une composition définie, le statut de médicament s'impose* » (17). « *S'il existe des contre-indications, des interactions médicamenteuses, des précautions d'emploi, il est très important que le statut de médicament soit respecté* » (17).

Bien que bénéficiant d'un cadre réglementaire plus souple que celui du médicament, ce qui en fait un statut attractif pour les industriels, la mise sur le marché des CA fait l'objet d'une procédure encadrée afin de garantir la sécurité des consommateurs. En amont, les produits font l'objet d'une déclaration obligatoire par le biais d'une téléprocédure dédiée auprès de la DGCCRF qui assure un contrôle de conformité de la formule et de l'étiquetage. Un silence de deux mois de la part de la DGCCRF à compter de la réception du dossier vaut autorisation de mise sur le marché. Ainsi, de nombreux produits bénéficient d'autorisations tacites. En aval, ils font l'objet d'une surveillance dans le cadre du dispositif de nutrivigilance suivi par l'ANSES. C'est à travers ce dispositif que sont remontés les effets secondaires recensés par les professionnels de santé, les patients ou les laboratoires.

Pour exemple, le 19 juin 2020, l'Anses a émis un avis relatif à deux cas d'hépatites aiguës sévères lui ayant été signalés. Ces dernières sont associées à une menace du pronostic vital suite à la consommation du CA Chewable Hair Vitamins® commercialisé par la société HairBurst basée au Royaume-Uni. L'Anses note que le produit Chewable Hair Vitamins® fait partie des CA déclarés en France. Il a été enregistré en septembre 2019 par la DGCCRF. Le score d'imputabilité du CA Chewable Hair Vitamins® est jugé très vraisemblable pour ces deux cas. La vitamine A, un des composés présents dans ce CA, possède des effets hépatotoxiques identifiés dans la littérature, mais dans des conditions de consommation différentes de celles des deux consommatrices de Chewable Hair Vitamins® (doses très supérieures et/ou sur des périodes plus longues). La DGCCRF a défini la dose maximale journalière apportée par les CA à 1 000 µg en équivalent rétinol, soit 3 330 UI. Selon les analyses, les consommatrices du CA Chewable Hair Vitamins® ont ingéré 3 400 UI de rétinol pendant 1 à 2 mois. En raison de la forme galénique du produit (gomme à mâcher), la biodisponibilité des principes actifs peut être plus élevée du fait de l'absorption par la muqueuse buccale, que pour la voie orale classique. Le produit est composé d'autres

vitamines, de minéraux et de nombreux excipients. Il est ainsi possible que l'hépatotoxicité provienne d'un effet complexe de la combinaison des nombreux principes actifs du produit. De plus, des interactions avec d'autres substances (comme le progestatif) peuvent aussi être impliquées. En effet, les deux consommatrices étaient sous désogestrel au moment de la prise du CA. Enfin, une contamination ou une adultération du produit par une substance qui n'aurait pas été recherchée par le SCL ne peut être exclue (18).

Suite à ces informations, ce CA ne doit pas être consommé par les femmes sous contraception orale selon les recommandations de l'Anses. Elle a également rappelé ses préconisations habituelles vis-à-vis des CA :

- aux consommateurs :
 - de signaler à un professionnel de santé tout effet indésirable apparaissant suite à la consommation d'un CA ;
 - de respecter les conditions d'emploi établies par le fabricant ;
 - d'éviter des prises multiples, prolongées ou répétées au cours de l'année, de CA sans avoir pris conseil auprès d'un professionnel de santé (médecin, diététicien...) ;
 - d'être vigilant vis-à-vis des allégations abusives ;
 - d'être vigilant quant à l'achat de produits vendus dans les circuits non-traditionnels (internet, ...) et sans conseil individualisé d'un professionnel de santé.
- aux professionnels de santé, de déclarer au dispositif de nutrivigilance les cas d'effets indésirables qu'ils suspecteraient d'être liés à la consommation de CA (18).

La DGCCRF contrôle la présentation et la composition des produits, leur sécurité en matière d'hygiène et la conformité des allégations santé. Il est à noter que le taux de non-conformité des CA sur les allégations s'élève à environ 20 à 30 % et concerne principalement les CA vendus sur Internet (80 %) (10).

I.4. Etat des lieux du marché de la phytothérapie et des compléments alimentaires en France

Le marché de la phytothérapie et des CA est en forte croissance depuis maintenant des années en France. Celui des CA représente plus d'1,8 milliards d'euros de chiffre d'affaires et connaît une croissance de plus de 6 % par an depuis une dizaine d'années (10). La distribution du marché phytothérapeutique est multicanale, mais est dominée par les pharmacies en France.

Selon une étude de l'Ipsos datant de 2019 auprès de 2000 Français : 17 % étaient des utilisateurs de phytothérapie, 70 % étaient des femmes, 53 % étaient âgés de moins de 45 ans. Ce sont ainsi les femmes de moins de 45 ans qui sont les principales consommatrices de phytothérapie. Cependant, les nouveaux utilisateurs de médecine naturelle sont des hommes (19).

Selon OpinionWay qui a réalisé une étude pour Synadiet sur les Français et les CA, le renforcement des défenses naturelles, la lutte contre la fatigue ou le retour de la vitalité et

la gestion du sommeil sont les trois indications dominant le marché des CA en France. D'après cette étude, les CA et les produits de santé naturels bénéficient d'une bonne image auprès des Français et 43 % d'entre eux déclarent en consommer pour renforcer leur défense naturelle. La vitalité représente la deuxième raison de consommation. Dans plus de la moitié des cas, cette consommation a lieu après conseil d'un professionnel de santé. La consommation sur conseil de l'entourage ou induite pas les médias arrivent respectivement en 2 et 3^e position selon cette étude (20).

I.5. La vente de plantes

Il est possible de retrouver les médicaments à base de plantes autorisés par l'ANSM en effectuant une recherche par substance via le répertoire des spécialités pharmaceutiques se trouvant sur le site de cette dernière. La liste des médicaments à base de plantes pouvant être retrouvée en libre accès dans l'espace de vente officinal est également publiée sur ce site (Annexe 1 (21)).

I.5.1. Les plantes relevant du monopole pharmaceutique

Suite à l'article L. 4211-1 du code de la santé publique, la vente et la dispensation des plantes médicinales inscrites à la Pharmacopée française sont réservées exclusivement au pharmacien (10).

Ce monopole pharmaceutique n'a pas en vue une finalité économique, mais sanitaire. En effet, afin de protéger la santé publique, il fait appel au circuit pharmaceutique. Celui-ci garantit par l'application de contrôles stricts sur l'ensemble de la chaîne (approvisionnement, préparation, délivrance), un haut niveau de traçabilité et de sécurité des produits, notamment afin de prévenir les falsifications, contrefaçons et risques de contamination (10).

Le circuit pharmaceutique permet également d'encadrer la dispensation au public des médicaments par des professionnels disposant d'un haut niveau de formation et dont le maillage sur l'ensemble du territoire assure une équité d'accès.

De plus, il permet de protéger les plus vulnérables contre des risques de dérive thérapeutique ou de charlatanisme, attribuant à certaines plantes parfois interdites à la vente en dehors des pharmacies, toxiques ou dangereuses, de vertus « miracles » non confirmées par la littérature scientifique (10).

Ce monopole s'étend, sous réserve de dérogations fixées par décret, à la vente des 546 plantes médicinales inscrites à la Pharmacopée française. Ces dernières se répartissent en deux listes (10) :

- La liste A comprend 416 drogues végétales. Ce sont des plantes utilisées traditionnellement.
- La liste B comprend 130 drogues végétales. Ce sont des plantes pouvant être utilisées traditionnellement en thérapeutique, mais dont les effets indésirables potentiels sont supérieurs au bénéfice thérapeutique attendu, par exemple en raison de leur toxicité. Ces plantes ne peuvent être vendues en l'état, y compris par des pharmaciens.

I.5.2. Les plantes libérées du monopole pharmaceutique

Une plante bénéficiant de propriétés thérapeutiques lui ayant été conférées par un usage traditionnel, non inscrite à la Pharmacopée française, n'est pas une plante médicinale et sa vente ne relève pas du monopole pharmaceutique. Une plante inscrite à la Pharmacopée, mais ayant un usage autre que médicinal, à savoir, alimentaire, condimentaire ou hygiénique, n'est pas une plante médicinale et sa vente ne relève pas du monopole (10).

En réalité, malgré le monopole pharmaceutique, les produits à base de plantes bénéficient d'un réseau de distribution large. Le décret n° 2008-841 du 22 août 2008 libéralise 148 plantes de la liste A de la Pharmacopée française. Ces plantes peuvent être vendues en dehors du circuit officinal, sous le statut de denrée alimentaire pour usage alimentaire ou condimentaire, sans revendication possible d'une indication thérapeutique (22). Ainsi, elles peuvent être vendues en vrac ou en mélange (boissons, tisanes), avec le statut alimentaire.

Néanmoins, les pharmacies et parapharmacies constituent les lieux de vente principaux en ce qui concerne le marché de la phytothérapie, 74 % des parts de marché d'après les données d'Arkopharma. Les grandes et moyennes surfaces représentent 8,6 % des parts de marché, Internet 5,8 % des parts de marché, et les magasins diététiques 4,3 % des parts de marché (10).

Toutefois, selon les types de produits à base de plantes, les situations sont variables.

Concernant les CA, les pharmacies restent le premier réseau de distribution (51 %, et 57 % en comptabilisant les parapharmacies) ; la vente à distance ou vente directe constitue 17 % des ventes, les circuits spécialisés comme les magasins bio et diététiques 15 % et les grandes et moyennes surfaces 11 % (10).

Les plantes pour infusions sont quant à elles, vendues en grande majorité dans les grandes et moyennes surfaces (3 378 tonnes en 2014, versus 117 en pharmacies et parapharmacies), d'après des données communiquées par FranceAgriMer (23).

I.6. Qualité et sécurité des produits

Afin de garantir la qualité des médicaments à base de plantes, il est nécessaire de définir avec rigueur et précision l'identification botanique de la plante utilisée, l'origine géographique, les conditions de production et l'identification des principes actifs.

Les plantes médicinales commercialisées en officine sont soumises aux spécifications de la Pharmacopée, en termes de qualité, d'identification de la plante concernée, et d'absence de contamination. Le contrôle de conformité relève de l'ANSM. Celle-ci peut prendre des mesures de police sanitaire (retrait de produits ou de lots).

Dans le but de garantir la qualité et la sécurité, le pharmacien d'officine doit obligatoirement s'approvisionner auprès d'établissements pharmaceutiques autorisés (article R. 5124-2 du Code de la santé publique) (10).

I.6.1. Contrôle de la qualité des produits à base de plantes

Les contrôles qualité sont réalisés par un contrôleur qualité. Ce dernier contrôle (15) :

- Les composants d'un produit ou la matière première dès la réception.
- La production en cours de réalisation.
- Les produits finis.

La qualité des phytomédicaments est donc la même que celle exigée aux autres médicaments : contrôles de la qualité des matières premières (plantes), des produits de transformation (extraits, poudre) et des produits finis. Une fois le produit fini, des échantillons sont prélevés afin de constater la conformité du produit. Les lots sont alors libérés ou non.

Le contrôle qualité permet ainsi de déterminer si les produits fabriqués sont : conformes, non-conformes mais avec possibilité de retouche ou non-conformes devant être détruits.

La traçabilité est strictement suivie des matières premières aux produits finis et à l'expédition.

Des contrôles d'identification des matières premières sont d'abord menés à travers des contrôles botaniques (macroscopiques et microscopiques) et chimiques (réactions chimiques d'identité et analyses chromatographiques). La conformité et la pureté des matières premières sont ainsi testées.

Puis, différents contrôles sont réalisés : dosages, teneur en eau et perte à la dessiccation, taux de cendres, recherche d'éléments étrangers, de métaux lourds, de résidus phytosanitaires, de contamination microbienne, de radioactivité, de substances toxiques étrangères, de contamination par les solvants, ... Enfin, un contrôle de stabilité est effectué.

Tous ces contrôles, dont ceux assurant notamment l'identité, la pureté, la composition, l'authenticité et l'origine des produits à base de plantes médicinales, garantissent leur sécurité d'usage et l'absence de falsifications et de contaminations.

I.6.2. Falsification

La principale cause de falsification des plantes médicinales est leur coût. Cependant, volontaire ou involontaire, la falsification peut entraîner des conséquences sérieuses pour l'utilisateur.

Tel fut le cas en 2001 pour la badiane de Chine ou anis étoilé (*Illicium verum*). En France, cette dernière est présente dans la composition de plusieurs médicaments à base de plantes. Elle est disponible telle quelle, en pharmacie pour la réalisation d'infusions médicinales ou en tant qu'arôme à infuser (notamment dans le vin chaud dans les commerces d'alimentation). Elle fut substituée de façon frauduleuse par de la badiane du Japon (*Illicium religiosum* ou *Illicium anisatum*), en raison d'une pénurie de production. En France, l'utilisation de la badiane du Japon n'est autorisée ni en alimentation, ni en médecine. Celle-ci contient naturellement des alcaloïdes toxiques pour le système nerveux central, dont l'anisatine, antagoniste compétitif du GABA (acide γ -aminobutyrique), à l'origine de troubles digestifs et de convulsions. Le centre antipoison et de toxicovigilance de

Strasbourg a recensé en 2011, 11 cas d'intoxication, dont 10 avec convulsions, suite à la consommation de vin chaud (24). Suite à cela, la décision du 23/11/2001 de « suspendre la mise sur le marché à titre gratuit ou onéreux, la délivrance et l'utilisation, à des fins thérapeutiques chez l'homme, de badiane de Chine (ou anis étoilé, *Illicium verum*) sous forme de plante pour tisane (vrac, sachet-dose) et sous forme de poudre mise en forme pharmaceutique destinée à la voie orale sont suspendues, et ce, jusqu'à l'obtention de garanties de l'absence de substitution des lots de badiane de Chine actuellement sur le marché par la badiane du Japon (*Illicium anisatum* ou *Illicium religiosum*). » est parue au Journal officiel (JORF n°281 du 4 décembre 2001) (25).

I.6.3. Adultération

L'adultération est l'ajout intentionnel de substances non déclarées dans un produit à base de plantes. Il peut s'agir d'ajout de composés aux drogues afin d'augmenter le poids final du produit en y incorporant par exemple une matière comme une plante bon marché. Certaines formes d'adultération peuvent être à l'origine de risques importants pour la santé, notamment par ajout de médicaments non déclarés aux produits à base de plantes, comme les amphétamines, barbituriques, corticostéroïdes ou des antibiotiques. Plus récemment, des composés marqueurs ont été ajoutés aux plantes afin que les produits soient perçus comme puissants aux analyses.

Un cas très connu d'adultération est celui du Safran (*Crocus sativus*) dont est extrait une épice onéreuse. C'est en raison du coût élevé de l'épice que la plante est souvent mélangée à des épices moins onéreuses.

I.6.4. Contamination

Les produits à base de plantes peuvent contenir des contaminants, tels que (26) :

- Des résidus de pesticides. Une monographie sur les résidus de pesticides dans les drogues végétales figure à la Pharmacopée européenne. Elle mentionne les valeurs limites de plusieurs pesticides.
- Des toxines microbiennes, comme les aflatoxines produites par certaines espèces de moisissures du genre *Aspergillus* (exemple : *Aspergillus flavus*) se développant dans des conditions de température et d'humidité élevées. Les aflatoxines sont des substances cancérigènes et génotoxiques. Elles peuvent notamment être retrouvées dans les racines Gingembre (*Zingiber officinale*) utilisées dans les états nauséeux. L'aflatoxine B1 est considérée comme étant la plus toxique. La Pharmacopée européenne a défini la teneur maximale en aflatoxine B1 dans les drogues végétales 2µg/kg et décrit une méthode de recherche et de quantification de l'aflatoxine B1 par chromatographie liquide.
- Des parasites, comme l'échinocoque (*Echinococcus multilocularis*). Il s'agit d'un ver plat qui pond ses œufs dans l'intestin des animaux infectés. Les œufs sont ensuite évacués dans l'environnement par les déjections des animaux infectés (renard, campagnol, chien, chat, ...) et peuvent contaminer les plantes. Toutefois, le risque de contamination des plantes médicinales par ce parasite concerne principalement les plantes de cueillette, qui sont minoritaires par rapport aux

plantes de culture. De plus, les plantes de cueillette sont souvent consommées en infusion et l'eau bouillante détruit les œufs.

- Des métaux lourds. Les plantes peuvent absorber et accumuler par les racines des métaux lourds présents dans l'environnement. Ils peuvent atteindre les parties aériennes si leur concentration augmente dans le sol. Les quantités absorbées restent faibles. Elles diffèrent selon les plantes, la concentration des métaux dans le milieu et les caractéristiques du milieu. Les effets à long terme des métaux lourds présents dans les drogues végétales sur l'organisme humain et à la suite de prises répétées ne sont pas connus.
- Des microorganismes présents dans le sol, les poussières ou le fumier. Il peut donc avoir une contamination fécale des plantes. Peu de procédés, ne portant pas atteinte aux constituants présents, existent pour limiter la présence de germes dans les drogues végétales. Néanmoins, certaines mesures de prévention peuvent être appliquées : les drogues végétales sont maintenues au sec, elles ne sont pas posées directement sur le sol, les installations de stockage et de transport sont exemptes d'animaux et de rongeurs, ... Il existe des spécifications concernant la qualité microbiologique des préparations pharmaceutiques dans la Pharmacopée européenne. Selon que l'eau soit bouillante ou non, les normes pour les médicaments à base de plantes diffèrent. En effet, lors de la préparation d'une infusion, la quantité de germes présents diminue de façon importante.
- Des solvants (utilisés pour la fabrication de médicaments à base de plantes, généralement de l'éthanol ou du méthanol), des substances radioactives (norme en vigueur : un maximum de 600 Bq/kg).

I.6.5. Les instances de surveillance

Comme énoncé dans le « Tableau 1 : Les principaux statuts applicables aux plantes et produits à base de plantes », la surveillance des médicaments à base de plantes, c'est-à-dire la pharmacovigilance, relève de l'ANSM. La surveillance des denrées alimentaires, la nutrivi-gilance, relève quant à elle de la DGCCRF et de l'ANSES. En plus de ces trois instances interviennent également les centres antipoison et de toxicovigilance.

I.7. Phytothérapie : le rôle du pharmacien d'officine

Une partie grandissante de la population est à la recherche d'une thérapeutique plus naturelle. Bien souvent, la phytothérapie est idéalisée par bon nombre d'usagers. Ils la jugent à tort sans danger et oublient que la nature est elle aussi source de très nombreux poisons.

Les dangers sont d'autant plus difficiles à évaluer que la plupart des plantes sont aujourd'hui commercialisées sous forme de CA. Sous cette forme, les essais cliniques ne sont pas obligatoires. Seul le fabricant s'assure de la sécurité d'emploi des produits. Il revient donc au pharmacien de s'assurer de la bonne utilisation des différents produits de phytothérapie.

Etant le garant de la qualité et de la traçabilité des produits qu'il délivre, le pharmacien assure aux patients un circuit d'approvisionnement sécurisé. Il se doit également de veiller aux conditions d'utilisation des produits de phytothérapie. Il doit notamment s'assurer qu'un produit de phytothérapie est utilisé par un patient en complément des traitements allopathiques pour des maladies graves et non pas à la place de ces derniers, que le médecin en est averti, qu'il ait donné son accord et que cela ne soit pas préjudiciable à l'état de santé du patient.

Toutefois, bien que naturelle, la phytothérapie n'est pas sans danger. Les plantes peuvent comporter des effets indésirables et être à l'origine d'interactions avec des traitements allopathiques.

I.7.1. Un circuit sécurisé

Le pharmacien étant garant de la qualité des produits qu'il délivre, il s'assure de la nature et de la qualité des produits qui lui sont livrés.

I.7.1.1. Les médicaments à base de plantes

Les médicaments à base de plantes doivent être fournis aux pharmaciens d'officine par des établissements pharmaceutiques autorisés à la distribution en gros de plantes médicinales pour leur approvisionnement, par des grossistes-répartiteurs ou directement par le fabricant pour les phytomédicaments. Pour les plantes médicinales ou préparations, le pharmacien d'officine doit vérifier que les plantes fournies sont conformes aux monographies de la Pharmacopée. Cela implique donc divers contrôles à : l'approvisionnement, la réception et le contrôle des matières premières à usage pharmaceutique (c'est-à-dire tous les composants des médicaments, le ou les substances actives, ainsi que le ou les excipients) (27).

- L'approvisionnement : pour les plantes médicinales décrites à la Pharmacopée, le fournisseur doit pouvoir démontrer la conformité de ces matières premières aux monographies correspondantes. Il doit ainsi réaliser un CEP (Certificate of suitability to the monograph of the European Pharmacopeia) démontrant que les méthodes de contrôle de la matière première faisant l'objet du certificat pour le mode préparation utilisé sont adaptées au contrôle de la Pharmacopée. En outre, le pharmacien doit s'assurer que son fournisseur est muni d'un système d'assurance qualité permettant de garantir la reproductibilité, l'homogénéité et la traçabilité des lots qui lui sont livrés. A cette fin, le fournisseur doit lui présenter un certificat de conformité aux bonnes pratiques délivré par l'ANSM. Les matières premières non enregistrées pour la médecine humaine ou non décrites à une Pharmacopée officielle, ne peuvent pas être utilisées comme matières premières pour une préparation.
- La réception : à chaque livraison, le pharmacien est dans l'obligation de contrôler le conditionnement primaire et vérifier la correspondance entre le bon de livraison et l'étiquette du fournisseur pour chaque unité livrée. Les matières premières sont ensuite conservées dans leur conditionnement primaire d'origine si celui-ci est approprié.

- Le contrôle : le pharmacien d'officine demande au fournisseur un certificat d'analyse daté et valide correspondant au lot fourni. Pour les substances actives, ce certificat est signé et comprend le nom et l'adresse du fabricant d'origine. En l'absence du certificat d'analyse, le pharmacien s'assure de la conformité de la matière première fournie à la Pharmacopée par des contrôles adaptés. Une sous-traitance des contrôles est possible pour les analyses impossibles à mener en officine. Cependant, le pharmacien d'officine reste au final garant de la qualité de la matière première libérée par le sous-traitant selon les résultats des contrôles fournis. En cas de non-conformité, la matière première est retournée au fournisseur.

I.7.1.2. Les compléments alimentaires

Ils bénéficient d'un cadre réglementaire plus souple pour leur commercialisation. Le pharmacien d'officine doit donc se montrer plus vigilant dans le choix de ses fournisseurs. Il doit s'intéresser aux modes de production des composants constituant les CA et à la réalisation des contrôles auprès des fabricants. De plus, dans certains cas, les CA peuvent aussi contenir des plantes autres, telles que des plantes issues de médecines traditionnelles non occidentales. Dans ces cas-là, les informations de sécurité, d'interactions et de tolérance sont moins bien maîtrisées par le pharmacien d'officine. Ce dernier doit donc impérativement s'intéresser aux données cliniques et toxicologiques disponibles au sujet de ces plantes en s'informant par le biais de sources fiables. Si ces informations sont indisponibles ou non fiables, le pharmacien se doit de ne pas référencer de tels produits au sein de son officine. Dans le cas contraire, si de tels produits se révélaient risqués pour la santé, le pharmacien ayant commercialisé ces produits engagerait alors pleinement sa responsabilité. Il doit pouvoir proposer des alternatives reconnues traditionnellement ou par la Pharmacopée (28).

I.7.2. Les effets indésirables de la phytothérapie

Comme pour tout médicament allopathique, toutes les plantes sont susceptibles d'occasionner des effets indésirables dans les conditions normales d'utilisation. Au cours des dernières années, de nombreux effets indésirables ont été découverts, preuve que la phytothérapie n'est pas toujours « douce ».

Le Kava-Kava ou Kawa-Kawa (*Piper methysticum*) est une plante cérémoniale des Iles du Pacifique, utilisée en Europe pour ces propriétés relaxantes, anxiolytiques. En raison de ces propriétés, cette plante a suscité un très fort regain d'intérêt en Europe. Suite à cela, plus de 70 cas d'hépatite ont été recensés. Il s'agit majoritairement d'hépatites aiguës cytolytiques apparaissant 15 jours à 1 an en fonction de la quantité consommée (29). Des cas d'hépatites fulminantes aboutissant à une transplantation ou à un décès ont été recensés. Par la suite, en 2002, l'Afssaps (actuellement ANSM) a suspendu la mise sur le marché, la délivrance et l'utilisation à des fins thérapeutiques du kava et de produits en contenant sous toute forme. Seuls les médicaments homéopathiques dont la dilution est supérieure ou égale à la cinquième dilution centésimale hahnemanienne ne sont pas concernés (30).

Le mécanisme n'est pas clairement défini. Toutefois, il est nécessaire de préciser que les spécialités de phytothérapie à base de kava commercialisées contenaient des extraits

alcooliques ou acétoniques de cette plante. Dans les îles du Pacifique, son utilisation traditionnelle s'effectue sous forme d'extrait aqueux. De plus, il n'a pas été associé de cas d'hépatotoxicité sévère suite à une consommation traditionnelle. Seule une augmentation des gammaglutamyl-transférases a été observée, reflétant une souffrance du foie, mais restée asymptomatique. En outre, il a été démontré que le contenu en kavalactones s'élevait proportionnellement avec le pourcentage d'alcool ou d'acétone utilisé pour l'extraction de ce principe actif. Or, les spécialités commercialisées détenaient 30 fois plus de kavalactones que les extraits aqueux traditionnels, pouvant alors entraîner une saturation des mécanismes de détoxification de l'organisme et provoquer des lésions hépatiques. Il doit également être noté que les spécialités commercialisées ne contenaient pas de glutathion (présent de manière importante dans les extraits aqueux) alors que celui-ci aurait une action hépatoprotectrice en interagissant avec les kavalactones. Pour terminer, il faut préciser qu'un polymorphisme de l'enzyme CYP2D6, intervenant dans la métabolisation des kavalactones, présent chez 10 % des Européens n'a pas été observé dans les îles du Pacifique (31,32).

I.7.3. Les Interactions plante - médicament

Contrairement aux médicaments allopathiques, les plantes utilisées en phytothérapie peuvent contenir de nombreux principes actifs. Ainsi, le risque d'interactions entre les plantes et les médicaments est théoriquement supérieur à celui entre médicaments allopathiques. Des cas de pharmacovigilance et des études cliniques confirment l'existence de nombreuses interactions.

Le pharmacien a donc un rôle important dans l'identification, la gestion et la prévention des interactions médicamenteuses lors de l'analyse de la prescription. Toute observation pharmaceutique doit inclure l'utilisation de produits à base de plantes. Le bilan complet des traitements médicamenteux s'inscrit dans le processus de conciliation médicamenteuse et permet d'établir le profil du patient en vue de prévenir ou de gérer au mieux l'apparition d'interactions entre les produits de phytothérapies et les médicaments allopathiques. Le pharmacien se doit d'être d'autant plus vigilant avec les patients souffrant de pathologies chroniques. Ces patients ont tendance à faire appel à des thérapies complémentaires comme la phytothérapie en plus de leur traitement. Cette initiative peut être à l'origine d'interactions plante - médicament. Chez les personnes âgées, souvent polymédiquées, les risques d'interactions sont accrus.

I.7.4. Les contre-indications physiopathologiques

Le pharmacien doit interroger les patients pour lesquels il conseille des produits de phytothérapie afin de déceler d'éventuelles contre-indications, notamment en cas de (32) :

- Cancer ou d'antécédent de cancer hormonodépendant : contre-indication avec des plantes oestrogéno-mimétiques mimant les effets des oestrogènes, telles que l'actée à grappe (*Actaea racemosa* L.), le fenouil (*Foeniculum vulgare* Miller), le ginseng (*Panax ginseng* C.A. Meyer), le houblon (*Humulus lupulus* L.), les graines de lin (*Linum usitatissimum* L.), la réglisse (*Glycyrrhiza glabra* L.), la sauge officinale (*Salvia officinalis* L.), le saule blanc (*Salix alba* L.) ou le soja (*Glycine max* (L.) Merrill).

- Epilepsie ou d'antécédents d'épilepsie : contre-indication avec les plantes pro-convulsivantes qui ont un effet direct sur le seuil épiléptogène, telles que l'eucalyptus (*Eucalyptus globulus* Labill.) ou la sauge (*Salvia officinalis* L.).
- Pathologies où le système immunitaire est déjà en hyperactivité comme l'allergie, les maladies auto-immunes, les infections, la tuberculose, le VIH, ... : contre-indication avec les plantes immunostimulantes, telles que l'échinacée (*Echinacea purpurea* (L.) Moench), le ginseng (*Panax ginseng* C.A. Meyer), l'éléuthérocoque (*Eleutherococcus senticosus* Maxim.) ou le cassis (*Ribes nigrum* L.).
- Grossesse (Tableau 2 (32)) : l'automédication sans avis médical est déconseillée dans ce cas, surtout durant les trois premiers mois, car les effets indésirables des plantes sont insuffisamment connus. Certaines plantes peuvent être dangereuses pour la mère et/ou pour le fœtus. Elles peuvent contenir des substances qui traversent la barrière placentaire et sont ainsi contre-indiquées chez la femme enceinte, telles que la busserole (*Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng.), le fucus (*Fucus vesiculosus* L.), la grande camomille (*Chrysanthemum parthenium* (L.) Pers.), le guarana (*Paullinia cupana* Kunth.), le kolatier (*Cola nitida* (Vent.) Schott et Endl.), le maté (*Ilex paraguariensis* Saint-Hil.), le millepertuis (*Hypericum perforatum* L.), la petite pervenche (*Vinca minor* L.), la réglisse (*Glycyrrhiza glabra* L.) ou encore le théier (*Camelia sinensis* (L.) O. Kuntze).

Tableau 2 : Les plantes contre-indiquées au cours de la grossesse

Type de plante	Effets sur la grossesse	Plantes
Plantes abortives	Sont susceptibles de déclencher un avortement	<p>Acore (<i>Acorus calamus</i> L.) Bouleau (<i>Betula pendula</i> Roth.) Laurier commun (<i>Laurus nobilis</i> L.) Lavande aspic (<i>Lavandula latifolia</i> Medik.) Menthe poivrée (<i>Mentha x piperita</i> L.) Menthe pouliot (<i>Mentha pulegium</i> L.) Rue fétide (<i>Ruta graveolens</i> L.) Safran (<i>Crocus sativus</i> L.) Sophora (<i>Sophora japonica</i> L.) Viburnum (<i>Viburnum prunifolium</i> L.)</p>
Plante emménagogues	Peuvent faciliter l'écoulement des règles et régulariser le cycle menstruel	<p>Armoise (<i>Ariemisia vulgaris</i> L.) Absinthe (<i>Artemisia absinthium</i> L.) Thuya (<i>Thuja occidentalis</i> L.)</p>
Plantes ocytociques	Peuvent favoriser les contractions utérines et sont susceptibles d'induire une fausse couche ou un accouchement prématuré	<p>Bourse à pasteur (<i>Capsella bursa-pastoris</i> Moench.) Genêt à balai (<i>Sarothamnus scoparius</i> Koch.) Hydrastis (<i>Hydrastis canadensis</i> L.)</p>
Plantes à alcaloïdes	Peuvent être toxiques pour la femme enceinte	<p>Chélidoine (<i>Chelidonium majus</i> L.) Colchique (<i>Colchicum autumnale</i> L.) Epine-vinette (<i>Berberis vulgaris</i> L.) Genêt à balai (<i>Sarothamnus scoparius</i> Koch.) Hydrastis (<i>Hydrastis canadensis</i> L.)</p>
Plantes à anthraquinones	Laxatifs stimulants pouvant augmenter la contractilité du muscle utérin	<p>Bourdaine (<i>Rhamnus frangula</i> L.) Cascara (<i>Rhamnus purshiana</i> D.C.A Gray) Nerprun (<i>Rhamnus cathartica</i> L.) Séné de Tinnevely (<i>Cassia angustifolia</i> {Vahl.} Batka)</p>

- Allaitement : certaines substances actives prises par la mère peuvent être retrouvées dans le lait maternel et être ingérées par le bébé. Pour cette raison, certaines plantes ne doivent pas être consommées, telles que les plantes laxatives stimulantes anthracéniques. Ces dernières pourraient entraîner de fortes diarrhées chez le nourrisson.

I.7.5. La phytovigilance

La phytovigilance est une structure indispensable surveillant la survenue d'effets indésirables et d'interactions médicamenteuses consécutifs à l'emploi de produits à base de plantes. Ces accidents sont relevés et transmis aux autorités.

Les produits de phytothérapie répondent à plusieurs statuts (médicaments ou encore CA) et sont ainsi soumis à des législations différentes, d'où l'existence principalement de deux systèmes de surveillance et de déclaration :

- La pharmacovigilance auprès de l'ANSM, pour les plantes médicinales de la Pharmacopée, les préparations officinales ou magistrales, les médicaments et médicaments traditionnels à base de plante.
- La nutrivigilance auprès de l'ANSES, pour les CA et les plantes en vrac seules ou en mélanges.

I.7.5.1. La pharmacovigilance

C'est un dispositif ayant pour objet l'information, la surveillance et la prévention du risque d'effets indésirables des médicaments, que ce risque soit potentiel ou avéré. Il repose sur (33) :

- Le recueil, l'évaluation et l'enregistrement des effets indésirables déclarés sans délai et de façon obligatoire par les professionnels de santé auprès du réseau des 31 centres régionaux de pharmacovigilance. Ces centres peuvent également recevoir des signalements d'effets indésirables de la part des patients ou d'associations agréées de patients. Les industriels ont également l'obligation de déclarer la survenue d'effets indésirables. Ils les déclarent directement auprès de l'ANSM.
- L'enregistrement et l'évaluation de ces informations.
- La mise en place d'enquêtes pour analyser les risques et le profil de sécurité d'emploi des médicaments.
- La participation à la mise en place et au suivi des plans de gestion des risques.
- La prise de mesures correctives (précaution ou restriction d'emploi, contre-indications, retrait du produit).
- La communication et la diffusion des informations relatives à la sécurité d'emploi du médicament.

Le système de pharmacovigilance est composé d'acteurs au niveau local (professionnels de santé, patients et associations de patients), régional (31 centres régionaux de pharmacovigilance et d'information sur les médicaments), national (ANSM, laboratoires pharmaceutiques) et international (EMA, OMS (Uppsala Monitoring Center)). L'ANSM échange aussi avec d'autres institutions internationales, comme la FDA (Etats-Unis d'Amérique), le MHRA (Royaume-Uni), ... L'organisation de la pharmacovigilance est schématisée par l'illustration suivante (Figure 2 (33)).

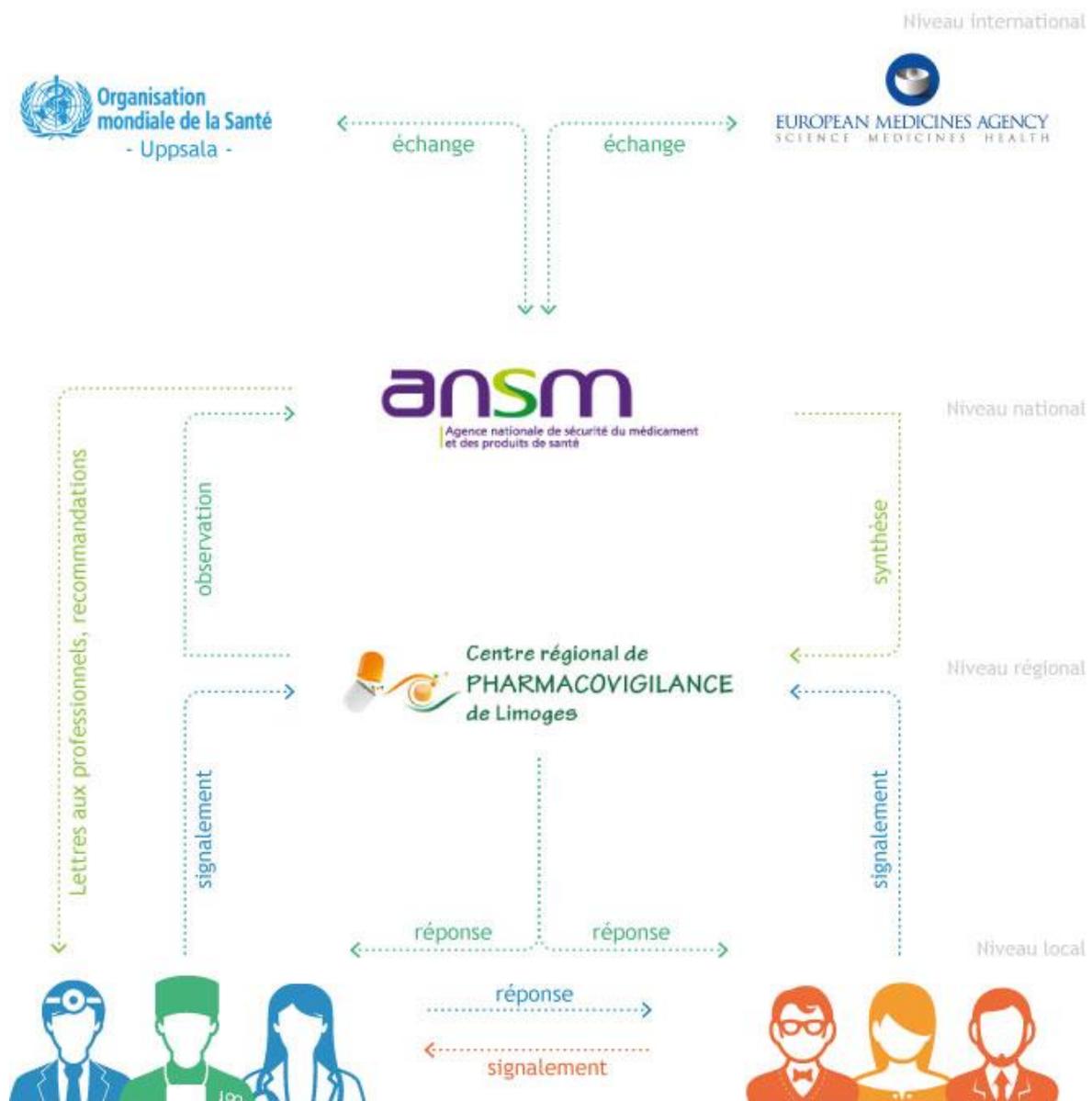


Figure 2 : Organisation de la pharmacovigilance

I.7.5.2. Nutrivigilance

C'est un dispositif ayant pour objectif, d'améliorer la sécurité des consommateurs en identifiant rapidement d'éventuels effets indésirables consécutifs à la consommation (32,34) :

- De compléments alimentaires.
- D'aliments ou boissons enrichis en substance à but nutritionnel ou physiologique (vitamines, minéraux, acides aminés, extraits de plantes, ...).
- De nouveaux aliments et nouveaux ingrédients : (aliments n'étant pas consommés en Europe avant 1997 ou produits à partir de nouvelles sources, avec des nouvelles substances ou technologies (gomme de guar, jus de noni, pulpe déshydratée de fruit de baobab, ...).
- De produits destinés à l'alimentation de populations particulières : (nourrissons, patients souffrants d'intolérances alimentaires, ...).

Sous l'autorité de l'ANSES, depuis 2009, plus de 5 000 déclarations ont été enregistrées, avec une moyenne de 1000 déclarations par an ces dernières années. Les professionnels de santé et les fabricants ou distributeurs déclarent les effets indésirables dont ils ont connaissance. Les consommateurs peuvent également déclarer les effets indésirables en ligne. Il leur est toutefois recommandé de se rapprocher d'un professionnel de santé afin que celui-ci effectue la déclaration (34).

Cette dernière s'effectue en remplissant un formulaire en ligne sur le site de l'ANSES ou en le téléchargeant et le renvoyant à l'ANSES par mail, télécopie ou voie postale. Les déclarations sont enregistrées par l'ANSES puis analysées par la cellule de nutrivigilance. Elles sont ensuite présentées au comité technique pour une analyse plus approfondie et la détermination de l'imputabilité du produit mise en cause dans la survenue de l'effet indésirable. L'ANSES décide de la nomination d'experts pour approfondir le sujet et les risques liés à la composition du produit. Les conclusions de ces travaux, débattues par le comité technique, sont remises aux ministères concernés afin de mettre en œuvre des mesures de gestion appropriées (34).

II. Les mécanismes d'interactions

Les interactions potentielles des médicaments présents sur le marché sont référencées dans les RCP des médicaments. En ce qui concerne les éventuelles interactions entre les médicaments et les produits de santé naturels à base de plantes, la littérature renferme de plus en plus d'études établissant clairement le potentiel d'interactions de ces produits avec les traitements conventionnels.

II.1. Définition

Lorsque l'administration simultanée de deux ou plusieurs médicaments provoque des effets pharmacologiques différents de ceux qu'un médicament exercerait seul, on parle d'interaction médicamenteuse.

Dans l'organisme, les xénobiotiques¹ qu'ils soient à base de plantes ou non, subissent les mêmes processus : d'absorption, distribution, métabolisation et d'élimination. En conséquence, les mêmes types d'interactions peuvent avoir lieu. Ces interactions peuvent être d'ordre pharmacocinétique, pharmacodynamique ou les deux. « *Une interaction pharmacocinétique est la modification de la relation entre la dose administrée et la concentration plasmatique du médicament actif. Une interaction pharmacodynamique est la modification de la relation entre la concentration plasmatique et l'effet clinique ou biologique du médicament* » (35).

Des incompatibilités physicochimiques peuvent se produire entre les composants d'un ou plusieurs médicaments. Elles sont particulièrement observables dans les unités de soins intensifs où l'administration concomitante de plusieurs médicaments par voie intraveineuse est une pratique courante, ce qui constitue un risque avéré d'événements indésirables.

II.2. Les interactions d'ordre pharmacocinétique

Les interactions pharmacocinétiques entraînent une modification des concentrations plasmatiques des médicaments. Elles peuvent affecter une ou plusieurs étapes du devenir de la substance active dans l'organisme : l'absorption ou résorption de la substance active, la distribution par liaison aux protéines plasmatiques, la métabolisation et l'élimination (Figure 3 (36)) . Ces différentes étapes sont rassemblées sous l'abréviation ADME.

¹ Les xénobiotiques sont des substances étrangères à l'organisme.

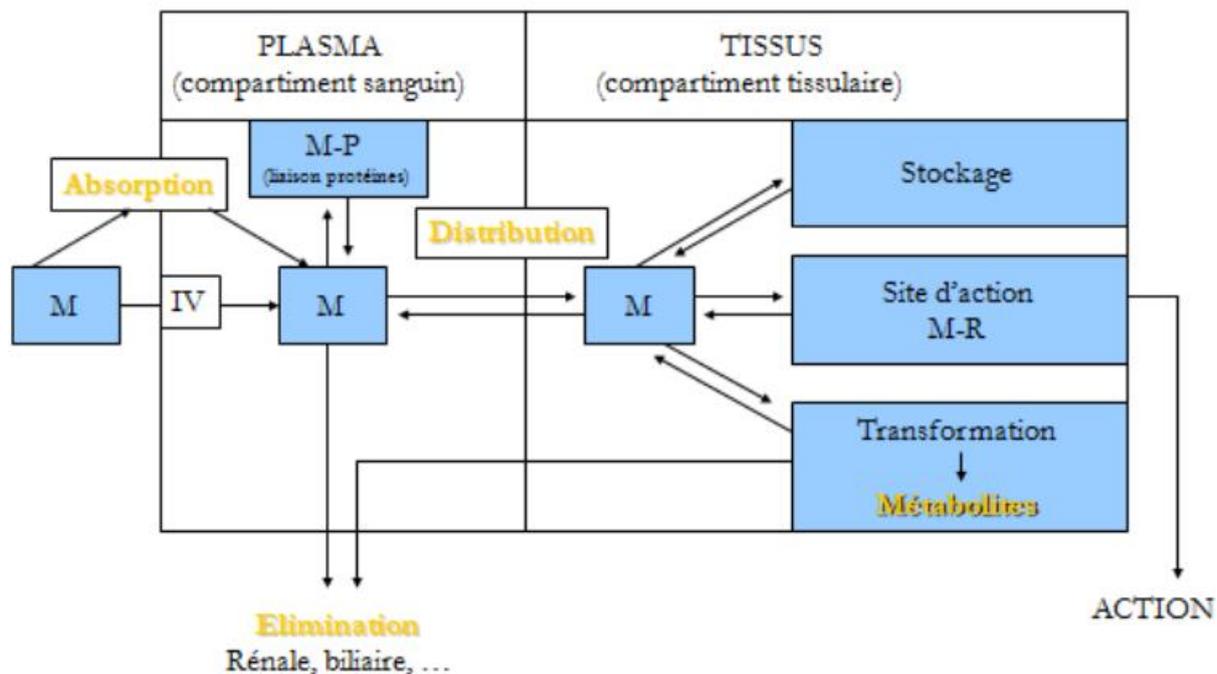


Figure 3 : Pharmacocinétique d'un médicament

La majorité des interactions pharmacocinétiques est surtout due à des perturbations lors de la métabolisation des médicaments par les cytochromes P450 et lors du transport cellulaire par les glycoprotéines.

II.2.1. Absorption

L'absorption constitue la première phase de la pharmacocinétique du médicament durant laquelle le médicament passe de son site d'absorption à la circulation générale. Il franchit alors la barrière le séparant de la circulation générale. Différents mécanismes d'absorption sont possibles (14,37,38) et sont illustrés par la Figure 4 (39) :

- Diffusion passive : le franchissement s'effectue par des ports déhiscentes intercellulaires ou par l'intermédiaire de canaux présents dans l'épaisseur de la paroi cellulaire. Les substances pouvant emprunter cette voie sont dissoutes (médicaments hydrosolubles) et ne doivent pas être trop volumineuses. La diffusion passive ne consomme pas d'énergie, car elle a lieu grâce à un gradient de concentration². Elle est non spécifique, non compétitive et sans saturation.
- Diffusion non-ionique : le franchissement s'effectue à travers des barrières lipidiques. Le médicament doit donc être liposoluble. Les molécules hydrosolubles et les ions, qui sont hydrophiles, ne peuvent pas franchir les membranes cellulaires, ces dernières étant des membranes lipidiques. A contrario, les molécules non dissociées,

² Gradient de concentration : résultante d'une concentration inégale en particule de part et d'autre d'une membrane. Le déséquilibre entre les deux solutions pousse les particules à passer du compartiment le plus concentré vers le compartiment le moins concentré.

hydrophobes et lipophiles traversent ces membranes. La diffusion non-ionique passive a lieu dans le sens du gradient de concentration.

- Diffusion facilitée : le médicament se lie à un transporteur facilitant le passage de la membrane. Une fois la membrane traversée, le complexe se dissocie. Le médicament est libéré et le transporteur peut être réutilisé. Le transporteur est saturable. Les substances empruntant le même transporteur peuvent entrer en compétition. Ce franchissement est passif. Il n'utilise pas d'énergie et a lieu selon le gradient de concentration.
- Transport actif : le médicament traverse la membrane grâce à un système spécifique comportant un ou plusieurs transporteurs. Ce mode de transport nécessite une dépense d'énergie, le plus souvent fournie par un couplage avec une réaction d'hydrolyse de l'adénosine triphosphate. Il a lieu contre un gradient de concentration, est saturable et spécifique, donc compétitif.

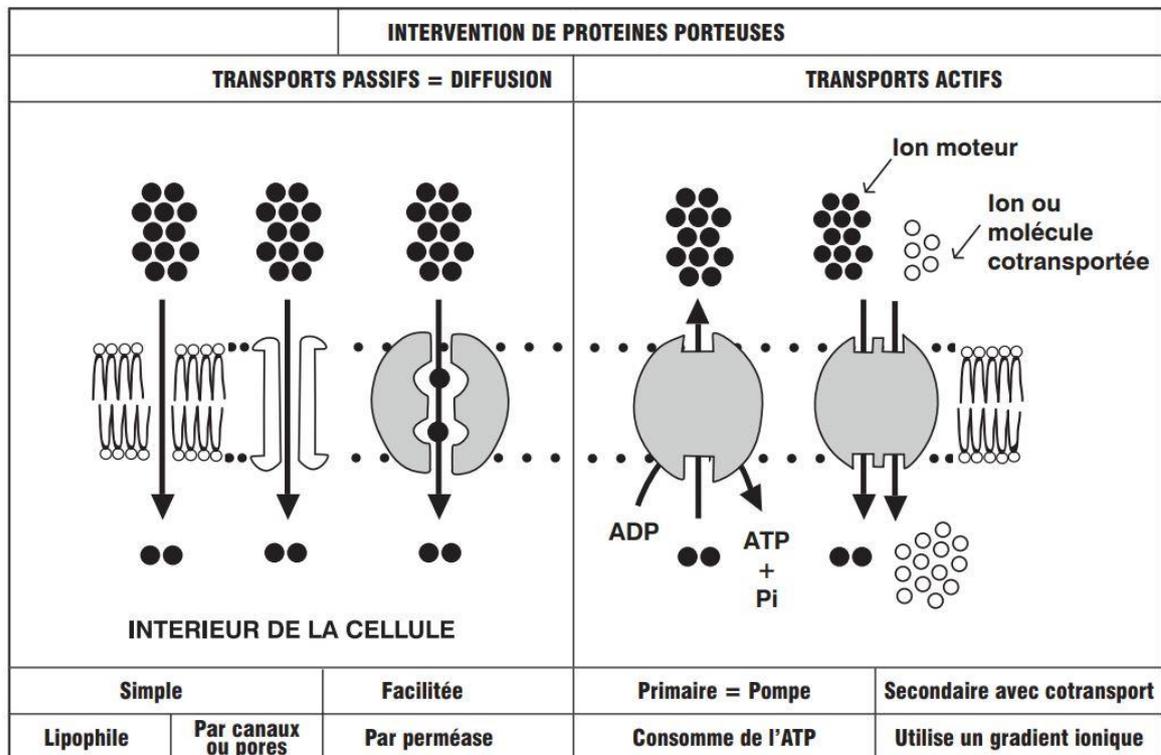


Figure 4 : Absorption du médicament : diffusion et transport

Une interaction plante - médicament peut faire varier la biodisponibilité d'un médicament, soit en modifiant la quantité totale absorbée, soit en modifiant sa vitesse d'absorption. Les situations à l'origine d'une modification de l'absorption d'un médicament sont nombreuses, parmi elles :

- La formation d'un chélate insoluble non-résorbable susceptible de diminuer l'absorption d'un médicament. C'est par exemple, le cas avec les tanins du thé qui chélate le fer et diminuent alors considérablement son absorption.
- Un « effet pansement » au niveau du tube digestif.
- Une modification du pH gastrique ou intestinal conduisant à des variations de la solubilité, de la dissolution et de l'absorption par modification de l'état d'ionisation du médicament.
- Une modification de la vidange gastrique et du péristaltisme gastro-intestinal augmentant ou diminuant la durée de contact du médicament avec la muqueuse absorbante.
- Les laxatifs de lest, plantes à mucilages (guimauve, psyllium, ...), formant des solutions colloïdales. Ces dernières « piègent » les médicaments, diminuant leur absorption.
- Une compétition entre deux substances au niveau du transporteur en cas de transport actif.

La notion de biodisponibilité : correspond à la fraction de la dose de médicament administré atteignant la circulation générale. Divers facteurs peuvent l'influencer, parmi eux, la prise d'un produit à base de plantes. Ainsi, une biodisponibilité augmentée pourra provoquer des effets indésirables. A l'inverse, une biodisponibilité diminuée sera à l'origine d'une diminution voire d'une absence d'effets.

La notion d'index thérapeutique : est le rapport entre la dose létale 50, dose tuant 50 % des sujets, et la dose efficace 50, dose produisant les effets attendus chez 50 % des individus. En d'autres termes, c'est l'intervalle entre la dose thérapeutique et la dose à l'origine d'effets toxiques. Certaines plantes sont susceptibles d'interagir avec des médicaments et d'en modifier l'efficacité. Ce phénomène est plus marqué avec les médicaments dits à « marge thérapeutique étroite ».

La notion de médicament à marge de thérapeutique étroite ou index thérapeutique étroit : c'est un médicament dont l'intervalle entre la dose thérapeutique efficace, la dose toxique et la dose inefficace est faible (Figure 5 (38)). Une dose trop faible est à l'origine d'une absence d'effet, une dose trop élevée d'un effet toxique. Le devenir de ces médicaments dans l'organisme et leur biodisponibilité entre autres, peuvent être très variables et très sensibles aux interactions médicamenteuses. Les conséquences cliniques graves pouvant résulter de l'usage d'un médicament à marge thérapeutique étroite exigent donc un suivi étroit et sérieux des effets de cette médication.

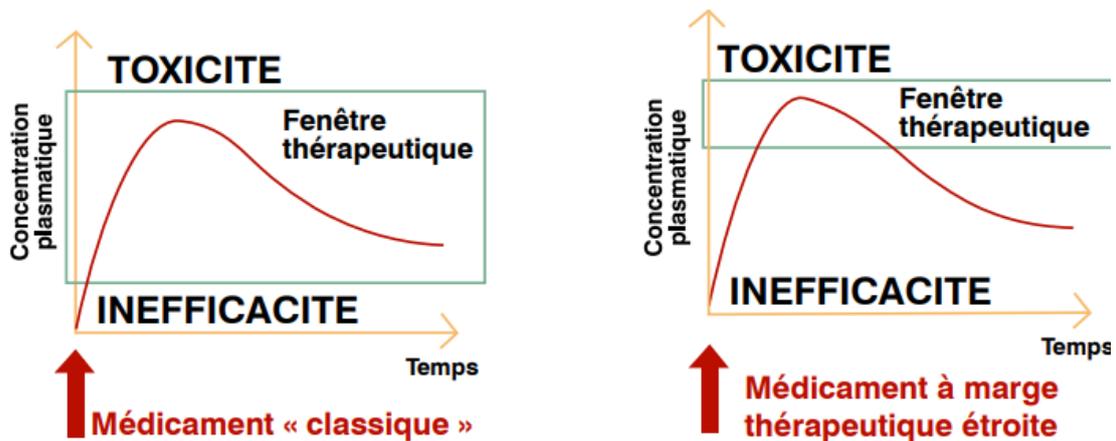


Figure 5 : Médicament à marge thérapeutique étroite

Le cas de la glycoprotéine P : P-gp ou glycoprotéine de perméabilité membranaire, aussi appelée MDR-1 (multi drug resistance protein 1) étant très peu spécifique, elle constitue le transporteur de nombreux médicaments. C'est le transporteur le plus connu. D'autres transporteurs peuvent également être impliqués, mais l'influence de drogues végétales sur ces protéines n'est encore que très peu étudiée ou élucidée. La glycoprotéine P est une protéine d'efflux dont la principale mission est de réduire l'exposition de l'organisme aux xénobiotiques. Elle est présente en grande quantité au niveau des intestins, de la barrière hémato-méningée, des voies biliaires, des tubules rénaux, ... Située dans les membranes de certaines cellules, elle joue le rôle d'une pompe qui expulse certains médicaments vers l'extérieur de la cellule. Elle permet la diminution de l'absorption intestinale de toute sorte de substrats, dont les médicaments, et l'augmentation de leur élimination hépatique et rénale. Lorsqu'une substance inhibitrice de la P-gp diminue l'activité de celle-ci, les concentrations plasmatiques des médicaments substrats augmentent. Au contraire, en présence d'une substance inductrice de la P-gp, les concentrations plasmatiques d'un médicament substrat de la P-gp diminuent.

II.2.2. Distribution

La distribution d'un médicament est le passage du médicament du sang vers les tissus ou des tissus vers le sang. Dans la circulation sanguine, les médicaments sont transportés en partie sous forme libre, c'est-à-dire non liée, et en partie sous forme de liaison réversible aux composants sanguins comme les protéines plasmatiques. La fraction du médicament liée aux protéines est inactive. Seule la fraction libre du médicament est disponible pour diffuser jusqu'aux tissus.

À forte concentration, la quantité de médicament non libre tend vers une limite supérieure déterminée par le nombre de sites de liaison disponibles. La saturation des sites de liaison est à l'origine des interactions de déplacement entre les médicaments.

Une substance active peut entrer en compétition avec une autre dans la fixation aux protéines plasmatiques. Lorsqu'une substance active A possède une affinité plus grande pour le même site de fixation aux protéines plasmatiques qu'une substance active B, cette dernière sera présente en plus grande quantité dans le plasma. De ce fait, il y a une

augmentation de sa fraction libre, c'est-à-dire de sa forme active et donc une augmentation de ses effets thérapeutiques et/ou indésirables. Il peut donc avoir une compétition au niveau des protéines plasmatiques, mais il peut également exister un déplacement des sites de fixation tissulaire.

II.2.3. Métabolisme

Les médicaments peuvent être métabolisés au niveau intestinal, rénal, pulmonaire... Cependant, c'est au niveau hépatique qu'ils sont principalement métabolisés. Le métabolisme hépatique des médicaments exerce un rôle prépondérant dans les interactions plante - médicament.

Les médicaments sont majoritairement des molécules lipophiles qui passent certes, aisément les membranes au cours des phases d'absorption et de distribution, mais leur liposolubilité ne facilite pas leur élimination par voie rénale sous forme inchangée. La principale fonction du métabolisme est d'augmenter le caractère hydrophile des médicaments afin d'accroître leur solubilité et faciliter leur élimination dans la bile et/ou les urines. Une fois métabolisés, ils sont expulsés de la cellule par des transporteurs prévus à cet effet. Il s'agit par exemple de la P-gp (14,40,41). Ces différentes étapes du métabolisme sont illustrées par le schéma suivant (Figure 6 (41)).

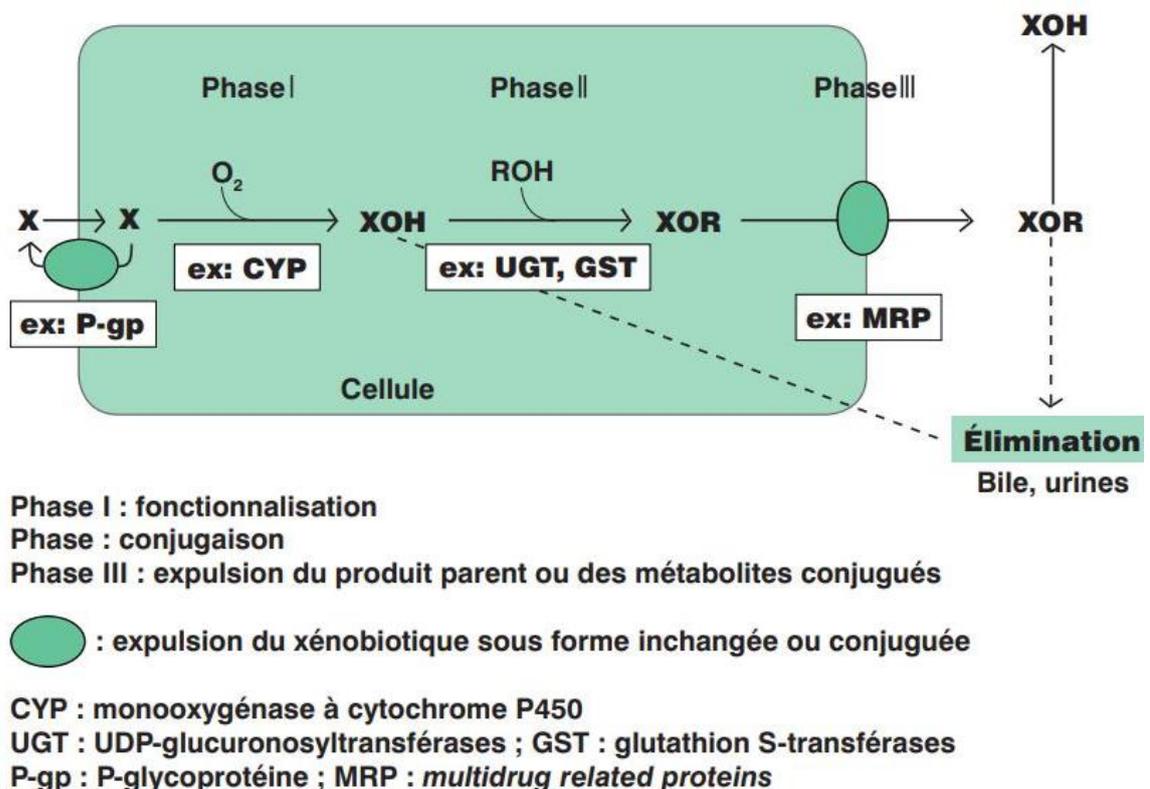


Figure 6 : Etapes du métabolisme hépatique

Le métabolisme ou biotransformation hépatique des médicaments s'articule généralement autour de deux processus enzymatiques (Figure 7 (40)).

- Les réactions du métabolisme de phase I sont des réactions de fonctionnalisation. Elles consistent à modifier ou à adjoindre des groupements fonctionnels par des réactions d'oxydation, de réduction et d'hydrolyse. Ces dernières permettent de transformer un médicament parent en métabolites actifs polaires, via les monooxygénases du CYP 450 principalement. Les métabolites formés sont éliminés directement si le degré d'hydrosolubilité est suffisant. Dans le cas contraire, le métabolisme se poursuit par la phase II.
- Les réactions du métabolisme de phase II sont des réactions de conjugaison des médicaments, fonctionnalisés ou non, issus de la phase I du métabolisme. Il s'agit de réactions de glucuroconjugaison, sulfoconjugaison, acétylation, alcoylation, méthylation ou glycyconjugaison. Elles ont pour but de neutraliser un groupement réactif (aldéhyde, thiol, amine) et d'augmenter la solubilité et le poids moléculaire des métabolites afin d'empêcher leur réabsorption dans les tissus et de favoriser leur élimination dans la bile ou l'urine sous forme conjuguées hydrosolubles. La glucuroconjugaison (accomplie par les UGT) et la sulfoconjugaison (accomplie par les SULT) sont les principales réactions du métabolisme de phase II.

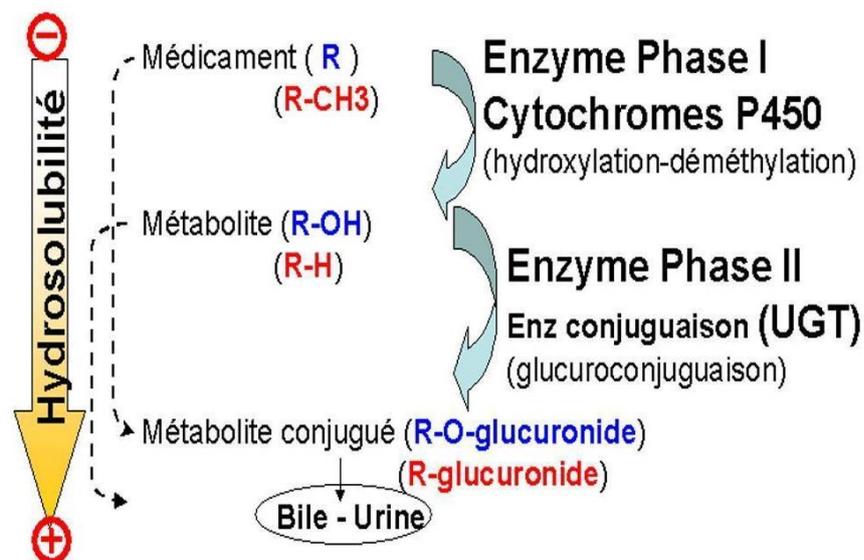


Figure 7 : Phases I et II du métabolisme hépatique du médicament

Afin d'être éliminés hors de la cellule, les métabolites hydrophiles sont transportés à travers la membrane cellulaire par des protéines de phase III. Ce sont des protéines d'efflux. Elles sont nombreuses. Les principales sont la P-gp et les protéines MRP (multidrug resistant protein). Les métabolites sont alors éliminés dans la bile ou les urines. Cependant, ils peuvent aussi être métabolisés une nouvelle fois dans d'autres tissus (cerveau, rein, ...) par d'autres enzymes, après transport dans le sang ou la bile. Cela constitue la phase IV du métabolisme.

Bien que les enzymes de phase II soient de plus en plus étudiées, c'est l'impact prépondérant des cytochromes sur le métabolisme qui permet d'expliquer la majorité des interactions plante - médicament.

Les cytochromes P450 : sont des systèmes complexes d'isoenzymes impliqués dans le métabolisme d'environ 90 % médicaments (42). Ces enzymes sont retrouvées dans de nombreux tissus, mais surtout au niveau hépatique. Les cytochromes P450 sont répartis en quatre familles (CYP1, CYP2, CYP3 et CYP4), puis en sous-familles (CYP1A, CYP2D, ...) et en isoenzymes (CYP2D6, CYP3A4, ...). Le CYP3A4 est impliqué dans le métabolisme de plus de 50 % des médicaments, le CYP2D6 30 % et le CYP2C9 10 % (42) (Figure 8 (43)). Les CYP1A2, 2B6, 2C19 et 2E1 ont un rôle significatif pour certaines classes thérapeutiques. Certains médicaments peuvent être métabolisés par plusieurs isoenzymes.

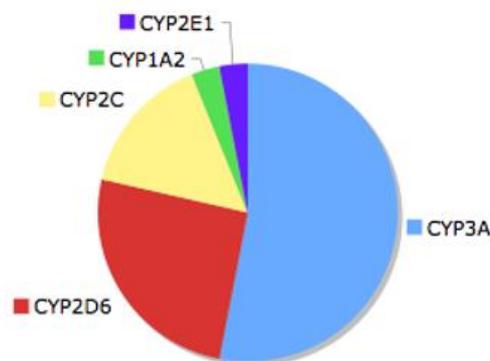


Figure 8 : Proportion des médicaments métabolisés par les principales enzymes du CYP 450

Deux types d'action à l'origine d'une interaction plante - médicament peuvent avoir lieu au niveau des enzymes du CYP 450 :

- Les enzymes peuvent être induites par un ou plusieurs composants de la plante. Une induction enzymatique résulte d'une stimulation par le médicament de la synthèse de la protéine enzymatique ou bien d'un ralentissement de sa destruction. Elle entraîne une augmentation du métabolisme des médicaments et une diminution de leur demi-vie d'élimination plasmatique. Il en résulte une diminution du taux de médicament dans la circulation et de l'effet thérapeutique attendu. Toutefois, l'induction est un phénomène lent, car il requiert l'augmentation de l'expression des gènes des cytochromes et la synthèse des protéines correspondantes. Pour les inducteurs puissants, les effets sont observables dès les premières 24 heures ; pour les autres inducteurs, les effets sont maximum après 6 à 10 jours, mais peuvent aussi être observables 2 à 3 semaines après. Lorsque l'arrêt du traitement inducteur est opéré, il est nécessaire d'attendre quelques jours pour atteindre de nouveau à une activité enzymatique basale. Les inducteurs sont en général spécifiques d'une famille de CYP 450.
- Les enzymes peuvent être inhibées par un ou plusieurs composants provenant de la plante. Cette inhibition fait souvent suite à une compétition avec un autre médicament pour la liaison avec le site enzymatique. La demi-vie d'élimination plasmatique de la molécule mère augmente et entraîne une augmentation de sa concentration dans la circulation. Il en résulte une augmentation de l'effet thérapeutique avec un risque de

surdosage ou de toxicité. L'inhibition est un phénomène rapide dont les effets sont observables en quelques heures ou en 2-3 jours au plus tard et disparaissent rapidement dès l'arrêt de l'inhibiteur selon sa demi-vie. Un inhibiteur enzymatique n'est généralement pas spécifique d'une isoenzyme.

Cependant, en fonction de la genèse des métabolites (actifs ou inactifs), l'effet thérapeutique du médicament sera plus ou moins altéré. Classiquement, les composés issus des réactions du métabolisme sont moins actifs ou moins toxiques, mais dans certains cas, leur activité et leur toxicité augmentent. Si le médicament administré est une prodrogue, son métabolisme est nécessaire afin d'obtenir la forme active du médicament et l'effet thérapeutique recherché. Or, en cas de co-administration avec un inhibiteur enzymatique, c'est la forme non métabolisée et donc inactive qui s'accumule dans la circulation. Il en résulte donc non pas une augmentation de l'effet thérapeutique attendu, comme cela devrait être en cas de co-administration avec un inhibiteur enzymatique, mais une diminution de l'effet thérapeutique. L'inhibition enzymatique peut être recherchée dans certaines situations.

L'annexe 2 (44) rassemble les molécules substrats, inhibitrices et inductrices des cytochromes P450 et de la P-gp.

II.2.4. Elimination

Un médicament produit des résidus qui doivent être éliminés. L'élimination de ces résidus s'effectue via les émonctoires naturels que sont la peau, les poumons, ... ou plus majoritairement les reins et l'appareil hépatobiliaire. L'élimination d'un médicament peut être modifiée par l'action d'un autre. Toutefois, cela ne constitue qu'une part minoritaire des interactions médicamenteuses.

II.3. Les interactions d'ordre pharmacodynamique

A l'inverse des interactions pharmacocinétiques, il n'y a pas de modification des concentrations plasmatiques en cas d'interactions pharmacodynamiques. Ces dernières ont lieu au niveau de l'organe cible et plus précisément au niveau des sites d'action du médicament de façon directe ou indirecte au niveau d'un récepteur ou d'une fonction entraînant une diminution ou une potentialisation des effets thérapeutiques ou des effets indésirables. Cette modification des effets se manifeste par :

- Une synergie (augmentation de l'effet en intensité, rapidité et/ou durée) (38,45) :
 - Additive : l'effet résultant de l'association de deux médicaments dotés d'une activité pharmacologique identique est supérieur à celui produit avec l'un des médicaments administré seul.

Exemple : l'association du salbutamol et de la terbutaline dans le traitement de l'asthme mène à une bronchodilatation par stimulation des récepteurs β_2 -adrénergiques des bronches (38).

- Potentialisatrice : l'effet résultant de l'association de deux médicaments dotés d'une activité pharmacologique différente est supérieur à la somme des effets des deux molécules administrées séparément.

Exemple d'une potentialisation directe : l'association de la rifampicine et de l'isoniazide est utilisée dans le traitement de la tuberculose. Ces molécules agissent dans le même sens, mais ont des mécanismes d'action différents (38).

Exemple d'une potentialisation indirecte : un médicament B supprime une fonction antagoniste A. L'action hypertensive de l'adrénaline (sympathomimétique) est accrue par l'atropine (parasympholytique) qui abolit la bradycardie réflexe à l'adrénaline (38).

En d'autres termes : pour un médicament A ayant un effet a et pour un médicament B ayant un effet b (38) :

- Médicament A + Médicament B → Effet c
 - Synergie additive : effet c = effet a + effet b
 - Synergie potentialisatrice : effet c > effet a + effet b
- Un antagonisme : diminution (antagonisme partiel) ou annulation (antagonisme total) de l'effet d'une molécule par l'administration concomitante d'une autre molécule. En cas d'intoxication médicamenteuse, il est possible de tirer parti de cette action, on parle alors d'antidote (38,45).

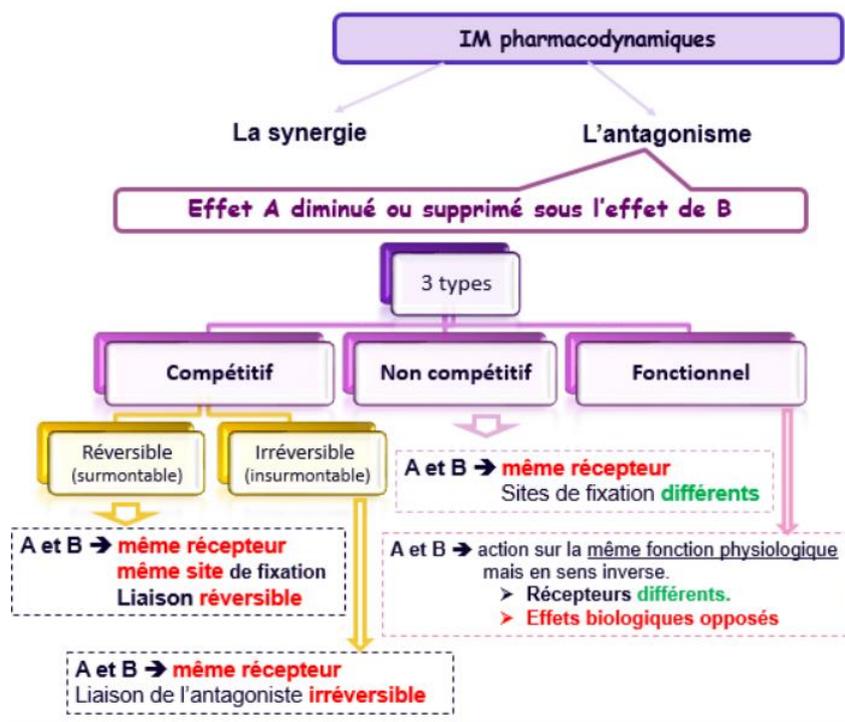


Figure 9 : Les différents types d'antagonisme

Un agoniste est caractérisé par son affinité et son activité intrinsèque, tandis que l'antagoniste se fixe sur le récepteur (possède une affinité) mais ne possède pas une activité intrinsèque propre. Il existe 3 types d'antagonismes (38,45) (Figure 9 (38)) :

- **Compétitif réversible** : la molécule et son antagoniste se fixent sur le même récepteur.
 - L'antagonisme peut être réversible, c'est-à-dire surmontable par augmentation de la concentration en agoniste.

Exemple : la dopamine stimule les récepteurs β_1 cardiaques, alors que l'acébutolol (antagoniste) bloque ces mêmes récepteurs (38).
 - L'antagonisme peut être irréversible, c'est-à-dire insurmontable par augmentation de la concentration en agoniste.

Exemple : la phénoxybenzamine bloque les récepteurs α adrénergiques de façon irréversible (38).
- **Non compétitif ou allostérique** : l'agoniste et l'antagoniste se fixent sur le même récepteur, mais sur un site de fixation différent (site allostérique). L'affinité de l'antagoniste pour le récepteur est plus importante que celle de l'agoniste pour ce même récepteur. En se fixant sur un autre site que l'agoniste, l'antagoniste change la conformation du site de fixation de l'agoniste qui ne peut plus se fixer sur son récepteur. Cela se manifeste par une diminution de l'effet maximal de l'agoniste, mais la CE_{50} reste identique. L'antagonisme non compétitif est insurmontable, car il n'y a pas de compétition pour le même site récepteur.

Exemple : la mémantine est un antagoniste non compétitif du récepteur NMDA. Elle module les effets de concentrations élevées en glutamate pouvant aboutir à un dysfonctionnement neuronal (46).

- Fonctionnel : il s'agit de deux molécules ciblant la même fonction physiologique, mais produisant des effets opposés. Les récepteurs sur lesquels se fixent les molécules sont différents.

Exemple : insuline (hypoglycémie) / glucagon (hyperglycémie) (38).

L'inversion d'action : est une forme particulière d'antagonisme. L'action de l'agoniste est annulée, mais également inversée.

Exemple : une injection d'adrénaline induit une hypertension artérielle, une injection seule de prazosine induit une baisse de la pression artérielle. Si de l'adrénaline est administrée, il ne sera pas observé une hypertension artérielle, mais une aggravation de la baisse tensorielle.

Les interactions pharmacodynamiques peuvent conduire à une modification des effets attendus parfois graves : risque hémorragique, hépatotoxicité, néphrotoxicité, ...

II.4. Les interactions cliniquement significatives

Il existe 4 niveaux d'interaction médicamenteuse (38) :

- Précautions d'emploi : l'association est possible en respectant les recommandations.
- A prendre en compte : les conséquences cliniques sont incertaines (fréquence et gravité du risque faible). En pratique, il faudrait prescrire un autre médicament n'exposant pas à ce risque d'interaction.
- Association déconseillée : les conséquences sont certaines (parfois graves). Cette association est à éviter. Cependant, dans certaines circonstances cliniques, elle peut être conservée si elle est accompagnée d'une surveillance particulière.
- Contre-indiquée : la vie du patient est mise en jeu. L'association ne doit pas être prescrite. En pratique, un autre médicament de la même classe ou d'une autre classe n'exposant pas à ce risque doit être prescrit.

III. Les principales plantes responsables d'interactions plante – médicament négatives

L'accès à l'information concernant les produits à base plantes et plus précisément les CA constitue un problème aussi bien en termes de quantités que de qualités des informations. La grande majorité des données sur les interactions plante - médicament se base sur des cas rapportés, des essais *in vitro* ou des essais *in vivo* chez l'animal. Peu d'essais cliniques chez l'homme sont réalisés en comparaison au nombre d'études réalisées pour les médicaments allopathiques.

Les produits à base de plantes peuvent être à l'origine d'un nombre important d'interactions médicamenteuses. La sévérité de ces interactions médicamenteuses potentielles est variable. Toutefois, certains médicaments ont un risque élevé d'interactions médicamenteuses. C'est le cas des médicaments à marge thérapeutique étroite. C'est en raison de ce nombre important d'interactions plante - médicament potentielles que ce travail se concentrera sur les plus significatives d'entre elles, résultant d'une administration par voie orale dans le cadre d'un traitement chronique. Les interactions répertoriées ci-après s'appuient très majoritairement sur des données cliniques et expérimentales. Peu d'entre elles sont seulement théoriques. Elles seront traitées dans la partie suivante portant sur les principales plantes présentes dans des médicaments ou CA à base de plantes responsables d'interactions plante - médicament négatives.

III.1. Gingembre

Nom latin : *Zingiber officinale*

Nom vernaculaire : Gingembre

Famille : Zingibéracées

Partie utilisée : rhizome



Figure 10 : *Zingiber officinale*

III.1.1. Généralités

III.1.1.1. Données officielles

Le rhizome séché de *Zingiber officinale* (Figure 10 (47)) est inscrit à la Pharmacopée européenne (Ph. Eur., 10e éd., 1522) et à la Pharmacopée française sur la liste A. Il est autorisé dans les CA et libéré du monopole pharmaceutique (en l'état, poudre) (48–53).

III.1.1.2. Composition chimique

Le rhizome est riche en amidon (60 %), renferme des protéines, des lipides (10 %), 10 à 40 mL/kg d'huile essentielle (sesquiterpènes : zingibérène, curcumène et bisabolène) et une résine (gingérols, shogaols (formés à partir de gingérols pendant le séchage) (49).

III.1.1.3. Propriétés pharmacologiques

Des études ont démontré l'action antiémétique du gingembre. Elles ont également montré une action hépatoprotectrice, cholérétique, anti-inflammatoire, antiulcéreuse et hypocholestérolémiant du gingembre (49,52).

III.1.1.4. Principales indications

Le gingembre est indiqué dans la prévention de nausées et vomissements dans le mal des transports selon la Pharmacopée européenne. Il est aussi traditionnellement utilisé pour soulager les symptômes du mal des transports, des troubles gastro-intestinaux spasmodiques légers, y compris les ballonnements et flatulences (54).

Il aiderait également à lutter contre les nausées et vomissement post-opératoire ou en début de grossesse.

III.1.1.5. Efficacité

Des études ont montré l'efficacité du gingembre dans le traitement des nausées et des vomissements durant la grossesse. Il semble d'efficacité comparable à celle de la vitamine B6 (55–58).

D'autres ont également montré qu'une prise de gingembre avant une opération diminuait les nausées et vomissements post opératoires (59,60).

De nombreuses études ont été menées sur l'efficacité du gingembre dans la prévention des nausées et vomissements induits par une chimiothérapie anticancéreuse. Leurs résultats sont contradictoires et nombre d'entre elles comportaient des lacunes méthodologiques (49).

Quelques études semblent avoir montré l'efficacité du gingembre dans le soulagement des troubles gastro-intestinaux (61,62). Cependant, les études sur le sujet manquent.

III.1.1.6. A l'officine

Le gingembre est retrouvé en officine sous forme de CA. Ils sont nombreux, parmi eux : Emistil® Gingembre, Pileje Phytostandard® Gingembre, Arkogélules® Gingembre.

III.1.1.7. Effets indésirables possibles

Des troubles gastro-intestinaux mineurs, en particulier maux d'estomac, éructations, dyspepsie et nausées ont été reportés.

III.1.1.8. Toxicité

Bien que la consommation de gingembre soit bien tolérée, des doses supérieures à 5 grammes par jour peuvent diminuer sa bonne tolérance.

III.1.2. Pharmacocinétique

Des informations détaillées sur la pharmacocinétique du gingembre chez l'homme sont rares. Cependant, il a été trouvé chez l'animal que le gingérol, constituant majeur du gingembre, est rapidement éliminé. L'élimination par le foie est impliquée. Le gingérol est également un substrat de plusieurs UGT, qui sont des enzymes métaboliques majeures de la deuxième phase du métabolisme de plusieurs médicaments. La flore intestinale jouerait également un rôle dans le métabolisme du gingérol (63).

III.1.3. Interactions plante – médicament

- **Anticoagulants et antiagrégants plaquettaires** : saignement par addition d'effet.

Preuves cliniques : une étude randomisée en double aveugle chez 12 sujets sains prenant 1,2 g de poudre de rhizome de gingembre n'a pas montrée de modification de la pharmacocinétique ou de la pharmacodynamie de la warfarine. De plus, la prise de gingembre seul n'a pas affecté l'INR ou l'agrégation plaquettaire (64).

Cependant, un rapport de cas décrit une augmentation de l'INR (> 10) avec épistaxis chez une femme sous phénprocoumone (AVK non commercialisé en France) quelques

semaines après avoir commencé une consommation quotidienne de gingembre. Après l'arrêt du gingembre et l'administration de vitamine K, l'INR est revenu à la normale (65). Un autre cas très similaire a été décrit chez une femme de 76 ans sous warfarine (66). De plus, dans une étude clinique chez des patients sous warfarine prenant des CA à base de plantes, il a été montré une augmentation statistiquement significative du nombre de saignements rapportés chez les patients consommant du gingembre et de la warfarine, mais sans augmentation de l'INR (67). Un autre cas d'augmentation de l'INR (de 2,7 à 8 en 1 mois) sans signe hémorragique chez une femme de 70 ans sous warfarine suite à une consommation de gingembre a été rapporté (68).

Preuves expérimentales : des études *in vitro* et *in vivo* ont montré que le gingembre diminuait l'agrégation plaquettaire en inhibant la thromboxane synthase (69–72) .

Mécanisme probable de l'interaction : inhibition de l'agrégation plaquettaire par inhibition de la thromboxane synthase.

Importance de l'interaction : probable.

Attitude à adopter : en cas d'association, une surveillance clinique et de l'INR plus rigoureuse que l'habituel doit être entreprise.

Mention de l'interaction dans le RCP : aucune.

- **Antidiabétiques et insulines** : risque d'hypoglycémie par addition d'effet.

Preuves cliniques : aucune interaction retrouvée, mais des essais cliniques randomisés, en double aveugle, contrôlés par placebo ont montré une amélioration des indices glycémiques chez des patients atteints de diabète de type 2 sans insuline (73,74)

Preuves expérimentales : des études ont montré une possible augmentation des taux d'insuline après une consommation de gingembre (75,76). Il y a donc une possible addition d'effet avec les médicaments antidiabétiques.

Mécanisme probable de l'interaction : addition d'effet hypoglycémiant.

Importance de l'interaction : possible.

Attitude à adopter : en cas d'association, une surveillance plus appuyée de la glycémie et des signes d'hypoglycémie est nécessaire.

Mention de l'interaction dans le RCP : aucune.

- **Inhibiteurs calciques** : risque d'hypotension artérielle par addition d'effet.

Preuves cliniques et expérimentales : des études ont montré une action hypotensive du gingembre et des effets inhibiteurs des canaux calciques (77,78).

Mécanisme probable de l'interaction : addition d'effet hypotenseur.

Importance de l'interaction : possible.

Attitude à adopter : en cas d'association, une surveillance de la tension artérielle et des signes cliniques d'hypotension est nécessaire.

Mention de l'interaction dans le RCP : aucune.

De plus, d'après une étude, le gingembre pourrait potentialiser l'effet antiagrégant plaquettaire de la nifédipine (72,79), mais cela demande confirmation.

III.1.4. Interactions avec d'autres plantes ou compléments alimentaires à base de plantes

En raison d'une augmentation théorique du risque de saignement par addition d'effets, l'association avec des plantes ou CA à base de plantes possédant des effets anticoagulants ou antiagrégants plaquettaires est à éviter : angélique, ginkgo, ginseng, ail et thé.

Une augmentation du risque d'hypoglycémie est possible en cas de consommation d'autres plantes ou CA à base de plantes possédant des effets hypoglycémisants tels que le fenugrec ou l'olivier.

III.1.5. Précautions d'emploi

Une consommation de gingembre peut augmenter le risque de saignement. La prudence est conseillée en cas d'utilisation péri-opératoire ou en cas de troubles de la coagulation, d'autant plus en cas de consommation de doses excessives de gingembre.

De même, des doses excessives de gingembre peuvent causer des hypoglycémies pouvant nécessiter des modifications du traitement antidiabétique.

III.1.6. Contre-indications physiopathologiques

Hormis une hypersensibilité au gingembre, aucune contre-indication n'est à noter.

III.2. Ginkgo

Nom latin : *Ginkgo biloba* L.

Nom vernaculaire : Ginkgo, Arbre des pagodes, Arbre aux quarante écus

Famille : Ginkgoacées

Partie utilisée : feuille (extrait standardisé)

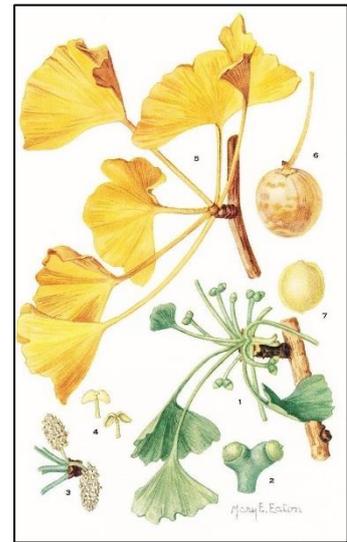


Figure 11 : *Ginkgo biloba* L.

III.2.1. Généralités

III.2.1.1. Données officielles

La feuille de *Ginkgo biloba* L. (Figure 11 (51)) est inscrite à la Pharmacopée européenne (Ph. Eur., 10^e éd., 1928) et à la Pharmacopée française sur la liste A. Le ginkgo est autorisé dans les CA. Les extraits standardisés préparés à partir de la feuille sont pourvus d'une AMM, d'où l'existence de médicament à base extraits standardisés de ginkgo. La plante n'est pas libérée du monopole pharmaceutique (48,49,51–53,80).

III.2.1.2. Composition chimique

La feuille de ginkgo contient deux groupes de composés dotés de propriétés pharmacologiques intéressantes (Ph. Eur., 10^e éd., 1927) (49,51,80) :

- Les hétérosides flavoniques.
- Les composés terpéniques :
 - Sesquiterpènes : bilobalide.
 - Diterpènes : ginkgolides A, B, C.

III.2.1.3. Propriétés pharmacologiques

Les ginkgolides et principalement le ginkgolide B inhibent un médiateur impliqué dans l'agrégation plaquettaire, la réaction inflammatoire, mais aussi la bronchoconstriction, le PAF (Platelet Activating Factor). Le bilobalide en plus de posséder des propriétés neuroprotectrices, anti-inflammatoires et antioxydantes, inhibe également le PAF. Les flavonoïdes sont antioxydants, vasculoprotecteurs ou encore anti-inflammatoires (49).

L'extrait de Ginkgo exerce une activité vasorégulatrice sur l'ensemble du système vasculaire : artères, capillaires et veines. Cette activité est dose-dépendante. Elle varie selon la nature, le calibre du vaisseau, le tonus basal et l'état de la paroi. L'extrait de *Ginkgo biloba* exerce une action vasodilatatrice artériolaire et vasoconstrictrice veineuse. Il améliore l'irrigation tissulaire et le métabolisme cellulaire en particulier au niveau cortical en augmentant la capture du glucose et de l'oxygène protégeant ainsi les neurones de

l'ischémie transitoire. De plus, le ginkgo inhibe la formation de fibrilles de peptides amyloïdes retrouvées dans la maladie d'Alzheimer. Le ginkgo inhibe également l'activation de la caspase 3, médiateur clé de l'apoptose dans les cellules neuronales (49).

III.2.1.4. Principales Indications

Dans les spécialités médicamenteuses, Ginkgo Biogaran®, Ginkogink®, Tanakan® et Vitalogink®, le ginkgo³ est utilisé dans le traitement symptomatique des troubles cognitifs du sujet âgé, à l'exception des patients atteints de démence confirmée, de la maladie de Parkinson, de troubles cognitifs iatrogènes ou secondaires à une dépression ou à des désordres métaboliques.

En association à l'heptaminol dans la spécialité médicamenteuse Ginkgor Fort®, le Ginkgo est utilisé dans la prise en charge des symptômes liés à l'insuffisance veinolympatique et à la crise hémorroïdaire.

Les CA, quant à eux, prétendent contribuer à une bonne circulation sanguine, à une amélioration de la mémoire et de la concentration.

III.2.1.5. Efficacité

En 2011, l'Afssaps a procédé à une réévaluation des indications des médicaments Tanakan®, Vitalogink®, Ginkogink®, Ginkgo Biogaran® et Tramisal®. Dans le cadre de cette réévaluation, l'avis de la Commission d'AMM du 3 novembre 2011 a été sollicité. Cette dernière avait sévèrement critiqué les indications de ces médicaments, jugeant leur efficacité insuffisante. Parmi les cinq indications, quatre ont été retirées. L'indication restante devait également être retirée. Le laboratoire Ispen Pharma avait alors modifié l'intitulé de celle-ci et présentée une nouvelle étude que la commission d'AMM, en 2012, jugera également insuffisante. Un nouvel avis défavorable au maintien sur le marché fut alors rendu (81–84). Pourtant, l'ANSM a maintenu les AMM des médicaments à base de Ginkgo biloba dans sa nouvelle indication alors même que l'ouvrage de référence en matière de pharmacologie *Martindale. The Complete Drug Reference* souligne l'absence de preuves convaincantes démontrant l'efficacité du *Ginkgo biloba* dans le traitement de la démence ou des troubles cognitifs (85).

Cependant, la monographie élaborée par l'HMPC, le comité des médicaments à base de plantes de l'EMA (comité chargé de rassembler et d'évaluer les données scientifiques sur les substances, préparations et combinaisons à base de plantes afin de soutenir l'harmonisation du marché européen) reconnaît que l'usage de l'extrait sec de la feuille de *Ginkgo biloba* (35-67 : 1, acétone 60 %) est bien établi dans l'amélioration du déclin cognitif associé à l'âge et de la qualité de vie en cas de démence légère (86).

³ L'extrait sec standardisé de feuille de *Ginkgo biloba* le plus utilisé dans les spécialités à base de ginkgo ou dans les études est l'extrait EGb 761. Il est obtenu à l'aide d'acétone aqueuse. Il contient 24 % de flavonoïdes et 6 % de ginkgolides-bilobalide (49).

III.2.1.6. A l'officine

Les spécialités médicamenteuses suivantes sont retrouvées à l'officine : Ginkogink® Tanakan®, Vitalogink® (extrait standardisé de ginkgo biloba) et Ginkor Fort® (14 mg d'un extrait standardisé de ginkgo biloba associé à 300 mg d'heptaminol et à 300 mg de troxérutine).

D'après l'EMA, les posologies recommandées pour l'usage bien établi et l'usage traditionnel sont de 240 et 750 mg/jour d'extrait sec standardisé respectivement (86). Or, seul 120 mg/jour d'extrait sec standardisé est retrouvé dans les spécialités précédentes (en dehors du Ginkor Fort® qui associe d'autres actifs). La posologie proposée par les différentes spécialités présentes sur le marché français est inférieure aux posologies recommandées par l'EMA, que ce soit pour l'usage bien établi ou pour l'usage traditionnel.

Le traitement doit durer au moins 8 semaines. Sans amélioration symptomatique après 3 mois ou devant l'aggravation des symptômes, le médecin doit vérifier l'intérêt de la poursuite du traitement (86).

III.2.1.7. Effets indésirables possibles

Aucun effet indésirable sévère issu de l'utilisation d'extrait de feuille de ginkgo n'a été constaté. Néanmoins, quelques cas de troubles digestifs, céphalées ou de réactions allergiques cutanées se sont manifestés. Quelques cas de saignements ont été notifiés auprès des centres de pharmacovigilance. Dans plusieurs cas, une médication associée a pu occasionner l'hémorragie. Fréquemment, la composition de l'extrait mis en cause n'était pas décrite précisément.

III.2.1.8. Toxicité

Les acides ginkgoliques sont allergisants par contact et sont réduits autant que possible des extraits standardisés commerciaux (51). Sous réserve que l'extrait de feuille de ginkgo ne contienne que des traces de ginkgotoxine (4'-O-méthyl-pyridoxine), ce dernier est dénué de toxicité. Cette toxine est responsable de convulsions observées surtout chez l'enfant, après la consommation d'amandes de ginkgo (49).

III.2.2. Pharmacocinétique

III.2.2.1. Effets sur les isoenzymes du cytochrome P450

Il semble que la fraction flavonoïque (kaempférol, quercétine, apigénine, myricétine, tamarixétine) du *Ginkgo biloba* a plus d'effets sur les isoenzymes du cytochrome P450 que les lactones terpéniques (87,88).

Des études *in vitro* (89) et *in vivo* chez le rat (90) suggèrent que le *Ginkgo biloba* induit l'activité du CYP1A2. Néanmoins, des études cliniques (91,92) utilisant la caféine comme substrat du CYP1A2 montrent qu'à des doses thérapeutiques, le ginkgo n'affecte pas significativement cette isoenzyme.

De même, des études *in vitro* suggèrent que le *Ginkgo biloba* inhibe les CYP2C9 (88,93), CYP2D6 (93) et CYP2E1 (94). Toutefois, des études cliniques utilisant des substrats spécifiques pour ces isoenzymes : le tolbutamide (91,95) ou le flurbiprofène (96) pour le 2C9, le dextrométorphan 2D6 (91) et le chlorzoxazone 2E1 (97) ne montrent aucun effet significatif.

Une étude *in vitro* (98) montrerait que le *Ginkgo biloba* inhibe le CYP2C8. Néanmoins, la pertinence clinique de cette inhibition nécessite des investigations.

Une étude *in vitro* (99) suggère que le *Ginkgo biloba* induit le CYP2B. Cependant, au cours de cette même étude, aucune induction du CYP2B n'est relevée *in vivo* chez le rat. Une étude *in vitro* montre une induction de CYP2B6 par le ginkgolide A et le ginkgolide B, mais pas par le bilobalide ou les flavonoïdes (quercétine, kaempférol et tamarixétine). Or, une autre étude *in vitro* montre que les flavonoïdes du *Ginkgo biloba* inhibent le CYP2B6.

Deux études cliniques (91,100) ont montré que le *Ginkgo biloba* n'avait pas d'effet significatif sur le CYP2C19. Cependant, une autre étude clinique (101) et trois rapports de cas (102,103) suggèrent quand à eux que le *Ginkgo biloba* induit le CYP2C19.

De même, l'effet du *Ginkgo biloba* sur le CYP3A4 n'est pas clair. Les études menées *in vitro* ou *in vivo* sont contradictoires. Certaines ne montrent pas d'effets (91,97), d'autres un effet inhibiteur (88) ou inducteur (104).

Les données contradictoires concernant les interactions médicamenteuses causées par la supplémentation en *Ginkgo biloba* peuvent en partie s'expliquer par la qualité et la consommation à long terme du produit.

III.2.2.2. Effets sur la P-glycoprotéine

La digoxine et la fexofénadine sont des substances témoins de l'activité de la p-glycoprotéine, car elles sont des substrats majeurs de la p-glycoprotéine. En 2008, une étude évaluant l'effet du ginkgo sur la digoxine a montré une diminution significative de l'efflux de la digoxine et une accumulation intracellulaire de celle-ci (105). Ceci laisse à penser que le ginkgo inhibe la P-glycoprotéine.

Cependant, en 2003, une étude clinique évaluant l'effet du ginkgo sur la digoxine a été réalisée chez 8 sujets sains soumis à une prise orale de 80 mg de ginkgo ou d'un placebo trois fois par jour pendant 1 semaine, puis à une prise orale unique de 500 µg de digoxine. Aucune différence dans la pharmacocinétique de la digoxine entre le groupe contrôle et celui ayant pris le ginkgo n'a été montrée (106). De plus, en 2008, une étude clinique a été réalisée sur 14 sujets sains. Ils ont reçu une dose orale unique de fexofénadine après 4 semaines de traitement par un extrait standardisé de ginkgo, à la posologie de 120 mg deux fois par jour. Les résultats n'ont montré aucune modification significative de la pharmacocinétique de la fexofénadine (104).

Par conséquent, la prise de ginkgo ne semble pas avoir d'effet majeur la P-glycoprotéine.

III.2.3. Interactions plante – médicament

III.2.3.1. Interactions pharmacocinétiques

- **Antagonistes calciques** :

Diltiazem : augmentation des concentrations plasmatiques.

Preuves cliniques : aucune interaction retrouvée.

Preuves expérimentales : une étude chez le rat a montré qu'après une prise orale de ginkgo, la concentration maximale du diltiazem avait approximativement doublé. Après une administration intraveineuse, ces résultats n'ont pas été retrouvés (107).

Mécanisme probable de l'interaction : les auteurs de l'étude ont suggéré que le ginkgo inhibe le CYP3A4 ou la P-glycoprotéine. Néanmoins, les études cliniques ne montrent pas d'effet significatif du ginkgo sur la P-glycoprotéine (104,106).

Importance de l'interaction et attitude à adopter : les résultats d'études chez les animaux ne peuvent pas être directement extrapolés à l'homme. Des études plus approfondies chez l'homme sont nécessaires avant toutes recommandations spécifiques.

Mention de l'interaction dans le RCP : aucune.

Nicardipine : diminution des concentrations plasmatiques et des effets thérapeutiques.

Preuves cliniques : aucune interaction retrouvée.

Preuves expérimentales : il a été montré chez le rat une diminution de l'effet hypotenseur de la nicardipine orale ou intraveineuse après une prise quotidienne de ginkgo durant 4 semaines (108).

Mécanisme probable de l'interaction : les auteurs de l'étude ont suggéré que le ginkgo induit le CYP3A. Cependant, les études avec le diltiazem (107) et la nifédipine (92,109,110) suggèrent une inhibition du CYP3A4.

Importance de l'interaction et attitude à adopter : de même que le diltiazem, les résultats d'études chez les animaux ne peuvent pas être directement extrapolés à l'homme. Des études plus approfondies chez l'homme sont nécessaires avant toutes recommandations spécifiques.

Mention de l'interaction dans le RCP : aucune.

Nifédipine : augmentation des concentrations plasmatiques et des effets indésirables sans augmentation des effets thérapeutiques.

Preuves cliniques : plusieurs études sur des volontaires sains montrent une augmentation significative des concentrations de nifédipine administrée par voie orale et une augmentation de ses effets indésirables : maux de tête, bouffées de chaleur, étourdissements, tachycardie, sans diminution de la pression artérielle (109,110).

Preuves expérimentales : les mêmes résultats ont été retrouvés chez le rat après administration par voie orale, mais pas par voie intraveineuse (92).

Mécanisme probable de l'interaction : diminution de l'effet de premier passage hépatique de la nifédipine par le ginkgo et possible inhibition du CYP3A4 diminuant le métabolisme pré systémique de la nifédipine.

Importance de l'interaction : les données cliniques sont limitées. Cependant, jusqu'à ce que d'autres études soient menées, la prudence peut être justifiée.

Attitude à adopter : surveillance des effets indésirables de la nifédipine (maux de tête, bouffées de chaleur, vertiges et palpitations). S'ils deviennent apparents, aviser le patient d'arrêter la prise de ginkgo.

Mention de l'interaction dans le RCP : des médicaments à base de ginkgo signalant l'augmentation des effets indésirables de la nifédipine.

- **Efavirenz** : diminution des concentrations de l'antirétroviral.

Preuves cliniques : un seul cas d'échec virologique a été rapporté chez un patient de 47 ans infecté par le VIH. Ce patient a toujours été observant vis-à-vis de son traitement antirétroviral pendant 10 ans. Il était traité par l'éfavirenz associé à l'emtricitabine et au fumarate de ténofovir disoproxil depuis 2 ans. Fin 2007, un échec virologique s'est développé avec une diminution de plus de 50 % des niveaux d'éfavirenz. Après un interrogatoire dirigé, il s'est avéré que le patient utilisait du ginkgo depuis quelques mois.

Preuves expérimentales : aucune donnée pertinente retrouvée.

Mécanisme probable de l'interaction : insuffisamment connu. L'éfavirenz est métabolisé par le CYP2B6 et dans une moindre mesure par le CYP3A4. Le *Ginkgo biloba* induirait alors le CYP2B6 et le CYP3A4.

Importance de l'interaction : possible.

Attitude à adopter : éviter cette association lorsque c'est possible.

Mention de l'interaction dans le RCP : déconseillée dans le RCP de l'éfavirenz et des médicaments à base de ginkgo.

- **Inhibiteurs de pompes à protons (oméprazole)** : induction du métabolisme de l'oméprazole.

Preuves cliniques : une étude chez 18 sujets sains ayant reçu une dose unique de 40 mg d'oméprazole avant et après une cure de 12 jours d'un extrait standardisé de ginkgo 140 mg deux fois par jour a montré une augmentation des taux plasmatiques du métabolite inactif de l'oméprazole, l'hydroxyoméprazole. La clairance rénale de l'hydroxyoméprazole a également été réduite par le ginkgo (101).

Preuves expérimentales : aucune donnée pertinente retrouvée.

Mécanisme probable de l'interaction : augmentation du métabolisme de l'oméprazole par induction du CYP2C19.

Importance de l'interaction : probable. Il semble que ce soit la seule étude examinant les effets du ginkgo sur l'oméprazole. Tous les inhibiteurs de pompes à protons sont métabolisés par le CYP2C19 à des degrés divers. Il est probable que les effets du ginkgo observés sur l'oméprazole soient similaires avec d'autres inhibiteurs de pompes à protons.

Cependant, il est à noter que le rabéprazole est beaucoup moins dépendant de cette voie de métabolisme que les autres inhibiteurs de pompes à protons.

Attitude à adopter : il n'y a pas suffisamment de preuves pour recommander que le ginkgo soit évité chez les patients prenant des inhibiteurs de pompes à protons. Cependant, il faut tenir compte de la réduction de l'efficacité de l'inhibiteur de pompes à protons, en particulier lorsque les conséquences peuvent être graves, comme chez les patients atteints d'ulcères en voie de cicatrisation.

Mention de l'interaction dans le RCP : aucune.

- **Valproate et phénytoïne** : diminution de l'efficacité des antiépileptiques.

Preuves cliniques : 3 cas rapportent la survenue de crises épileptiques chez des patients sous traitement antiépileptique dont les crises étaient bien contrôlées jusqu'alors. Il s'est avéré que ces trois patients avaient commencé à prendre du ginkgo. Un des patients est mort suite à une crise d'épilepsie. A l'arrêt du ginkgo, les crises épileptiques ont disparu chez les deux autres patients (102,103).

Preuves expérimentales : aucune donnée pertinente retrouvée.

Mécanisme probable de l'interaction : inconnu. Cependant, il est possible que le ginkgo induise le CYP2C19 et affecte en conséquence le métabolisme des médicaments anticonvulsivants. Le valproate et la phénytoïne sont en partie métabolisés par le CYP2C19 (102). De plus, les amandes de *Ginkgo biloba* contiennent une puissante neurotoxine (la 4-O-méthoxy pyridoxine) qui inhibe indirectement l'enzyme glutamate décarboxylase. De cette inhibition résulte une réduction des niveaux du neurotransmetteur GABA, ce qui augmente la probabilité de crises épileptiques. Néanmoins, les extraits de feuilles ne contiennent pas une quantité suffisante de cette neurotoxine pour être un problème.

Importance de l'interaction : les preuves d'une interaction entre le *Ginkgo biloba* et le valproate ou la phénytoïne se limitent aux rapports de cas. De plus, le seul cas rapportant les taux sériques de ces antiépileptiques est rendu difficilement interprétable par la prise de nombreux CA. L'interaction peut difficilement être établie.

Attitude à adopter : considérer la possibilité d'une diminution d'effets de la phénytoïne et/ou du valproate chez un patient souhaitant prendre du ginkgo.

Mention de l'interaction dans le RCP : des médicaments à base de ginkgo.

III.2.3.2. Interactions pharmacodynamiques

- **Antiagrégants plaquettaires (acide acétylsalicylique, clopidogrel, ticlopidine)** : augmentation du risque de saignements par addition d'effets en raison des propriétés antiagrégantes du ginkgo.

Preuves cliniques : plusieurs études ne montrent pas d'augmentation de l'effet antiagrégant plaquettaire significativement supérieur lorsque la prise d'un antiagrégant est associée à celle de ginkgo (111–113).

Une étude évaluant les effets d'une administration d'une dose unique de ginkgo et de ticlopidine ne montre pas d'allongement du temps de saignement, ni d'addition d'effet

antiagrégant en comparaison à la ticlopidine seule. Toutefois, d'autres études montrent une augmentation significative du temps de saignement lorsque le cilostazol⁴ (113) ou l'aspirine (114) et le ginkgo sont coadministrés.

Aucun sujet n'a développé d'effet indésirable significatif au cours de ces études (112,114). Or, de nombreux cas de saignement ont été rapportés. (115).

Preuves expérimentales : une étude chez le rat, montre que l'ajout de ginkgo à la prise ticlopidine sur une courte période n'augmente pas l'activité antiagrégante de la ticlopidine. Cependant, une durée de prise plus longue cause une augmentation de l'inhibition de l'agrégation plaquettaire par rapport à la ticlopidine seule et une augmentation du temps de saignement (116). Une autre étude montre quant à elle une augmentation de l'effet antiagrégant du cilostazol après ajout de ginkgo sans modification du temps de saignement ou du temps de coagulation et sans augmentation des effets indésirables (117). Une étude de 2021 indique que le ginkgo associé à l'aspirine pourrait renforcer les effets antiplaquettaires (118).

Mécanisme probable de l'interaction : il n'est pas totalement connu. Une étude a montré les propriétés fibrinolytiques du ginkgo (119). D'autres études ont montré que le ginkgolide B est un puissant inhibiteur du facteur d'activation plaquettaire (118,120,121).

Importance de l'interaction : probable.

Attitude à adopter : en cas d'association, surveiller l'apparition de signes cliniques d'hémorragies.

Mention de l'interaction dans le RCP : des médicaments à base de ginkgo.

- **Anticoagulants (AVK)** : augmentation du risque de saignements.

Preuves cliniques : des données issues d'études pharmacologiques chez des patients traités par warfarine (122) et chez des sujets sains (64,123) suggèrent que le ginkgo n'interagit généralement pas avec la warfarine. Toutefois, il existe plusieurs cas rapportés de saignements spontanés après l'association de la warfarine (124) avec du ginkgo ou après la prise de ginkgo seul (125–127).

Preuves expérimentales : une *in vivo* a montré une diminution significative de l'air sous la courbe de la warfarine et du temps de prothrombine après administration de ginkgo, ce qui suggère que le ginkgo diminue les effets de la warfarine (128).

Mécanisme probable de l'interaction : effet additif sur l'hémostase par addition d'effet inhibiteur sur l'agrégation plaquettaire.

Importance de l'interaction : probable.

Attitude à adopter : surveillance de l'INR et des signes cliniques d'hémorragies.

Mention de l'interaction dans le RCP : des médicaments à base de ginkgo. Elle recommande une surveillance suffisante en cas de traitement avec du ginkgo.

⁴ Le cilostazol est un antiagrégant utilisé notamment chez les patients souffrant d'une artérite des membres inférieurs au stade de claudication intermittente.

III.2.4. Interactions avec d'autres plantes ou compléments alimentaires à base de plantes

Le ginkgo peut interagir avec des plantes ou CA à base de plantes ayant également des effets anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire en raison d'une augmentation théorique du risque de saignement par addition d'effet, notamment avec l'ail, l'angélique, l'éléuthérocoque, le gingembre, le ginseng, le saule blanc et le thé.

Le ginkgo peut également interagir avec des plantes ou CA à base de plantes abaissant le seuil épileptogène. Les dérivés terpéniques présents dans l'huile essentielle d'eucalyptus ou de sauge par exemple augmentent théoriquement le risque de crise épileptique par addition d'effet. C'est également le cas avec l'acide gamma-linolénique présent dans l'huile de bourrache.

III.2.5. Précautions d'emploi

Il est nécessaire d'arrêter la prise de ginkgo au moins 3 - 4 jours avant une intervention chirurgicale ou des soins dentaires, en raison du risque de saignements péri-opératoires (49,86).

L'utilisation de ginkgo n'est pas recommandée chez les patients épileptiques, car le déclenchement de convulsions ne peut être exclu (49).

III.2.6. Contre-indications physiopathologiques

Le ginkgo peut altérer la capacité de plaquettes à s'agréger augmentant ainsi la tendance au saignement. De plus, les études animales concernant la toxicité sur la reproduction sont insuffisantes. Pour ces raisons, l'utilisation du ginkgo est contre-indiquée pendant la grossesse (49,86).

Sans savoir si les métabolites du *Ginkgo biloba* sont excrétés dans le lait maternel ou non, un risque pour les nouveau-nés ne peut pas être exclu. C'est pourquoi, en l'absence de données suffisantes, l'utilisation pendant l'allaitement n'est pas recommandé (86).

L'usage chez le sujet de moins de 18 ans n'est pas recommandé en raison également du manque de données (49,86).

III.3. Ginseng

Genre : *Panax*

Noms latin : il existe principalement 2 espèces de ginseng appartenant au genre *Panax* :

- Ginseng asiatique : *Panax ginseng* CA Meyer
- Ginseng américain : *Panax quinquefolius*

Famille : Araliacées

Partie utilisée : racine



Figure 12 : genre *Panax*

III.3.1. Généralités

III.3.1.1. Données officielles

La racine de *Panax ginseng* CA Meyer (Figure 12 (51)) est inscrite à la Pharmacopée européenne (Ph. Eur., 10 éd., 1523) et à la Pharmacopée française sur la liste A. La plante est libérée du monopole pharmaceutique (en l'état, poudre, extrait aqueux) (48–52).

La racine, la feuille et le fruit du ginseng asiatique et du ginseng américain sont autorisés dans les CA (53).

III.3.1.2. Composition chimique

Les principaux constituants sont des saponosides triterpéniques : des ginsénosides ou panaxosides chez les espèces du genre *Panax*, ou des éléuthérosides chez l'éléuthérocoque ou ginseng sibérien. Les ginsénosides Rb1, Rc et Rg1 sont les ginsénosides majoritaires dans le *Panax ginseng*. Le ginsénoside Rb1 est le ginsénoside majoritaire dans le *Panax quinquefolius* (49,80,129).

La composition et la concentration en ginsénosides varient selon l'espèce utilisée, la période de récolte, le mode de préparation. Ces variations peuvent être à l'origine d'effets pharmacologiques différents pouvant expliquer les résultats contradictoires obtenus dans différentes études cliniques (80,129).

III.3.1.3. Propriétés pharmacologiques, principales utilisations et efficacité

Le ginseng est doté de propriétés adaptogènes et est très utilisé. Les substances adaptogènes augmenteraient la résistance de l'organisme à un large spectre d'effets biologiques, chimiques ou physiques. Elles réguleraient les différents systèmes de l'organisme en exerçant un effet de normalisation. Ainsi, le ginseng stimulerait le système nerveux central, accroîtrait la résistance à la fatigue et au stress. Il améliorerait la mémoire, aurait un effet anabolisant, aphrodisiaque, hypoglycémiant, immunologique, antibactérien, anti-inflammatoire ou encore antitumoral (49).

Cependant, parmi toutes les études menées, peu sont de bonnes qualités (produits mal définis, multi-préparations, études non comparatives, critères de jugement mal définis, protocoles d'essais de qualité méthodologique insuffisante, manque de rigueur, ...). Il est donc difficile d'établir l'efficacité du ginseng (49). Néanmoins, l'HMPC reconnaît une utilisation traditionnelle de la racine de ginseng dans les symptômes de l'asthénie tels que la fatigue et la faiblesse (130).

III.3.1.4. A l'officine

Le *Panax ginseng* est retrouvé dans de nombreux CA tels que Pileje Phytostandard® Ginseng ou Nutrisanté® Force G Power Max, sous la forme d'extraits secs ou de poudre de racines séchées (gélules ou comprimés) et d'extraits fluides (ampoules buvables).

III.3.1.5. Effets indésirables possibles

Une insomnie, des troubles gastro-intestinaux (maux d'estomac, nausées, vomissements, diarrhée et constipation) ont été signalés. La fréquence n'est pas connue (130).

III.3.1.6. Toxicité

Aucune toxicité établie n'est à noter.

III.3.2. Pharmacocinétique

III.3.2.1. Effets sur les isoenzymes du cytochrome P450

Des études *in vitro* sur divers extraits de ginseng asiatique et de ginseng américain n'ont montré que peu d'interactions avec l'activité du CYP450. Néanmoins, certaines études ont rapporté que les ginsénosides inhiberaient le CYP1A2 et certains de leurs métabolites inhiberaient le CYP3A4 (80,98,131–135).

Toutefois, la pertinence clinique de ces résultats *in vitro* semble limitée car des études cliniques ont montré que le *Panax ginseng* n'affectait pas le CYP3A4 (substrat sonde : midazolam), le CYP2D6 (substrat sonde : dextrométorphan), le CYP1A2 (substrat sonde : caféine) ou le CYP2E1 (substrat sonde : chlorzoxazone) (92,97).

III.3.2.2. Effets sur la P-glycoprotéine

Certains ginsénosides se sont révélés être des substrats pour P-gp *in vitro* et peuvent inhiber son activité (98,136).

III.3.3. Interactions plante – médicament

III.3.3.1. Interactions pharmacocinétiques

- **Anticoagulants (AVK)** : augmentation du risque de saignements.

Preuves cliniques : une étude chez des sujets prenant de la warfarine et consommant du ginseng américain depuis 2 semaines a montré une diminution significative de l'INR, du pic plasmatique et de l'AUC de la warfarine (137).

Deux cas rapportent également une diminution de l'INR chez des patients sous warfarine ayant consommé du ginseng asiatique (138,139). Néanmoins, deux études chez des patients sous warfarine consommant du ginseng asiatique n'ont pas montré de modification significative de l'INR. De même, deux autres études chez des volontaires sains n'ont pas montré de modification de la pharmacocinétique ou de la pharmacodynamie de la warfarine après une consommation de ginseng asiatique (123,140–142).

Preuves expérimentales : une étude chez des rats n'a montré aucun impact significatif du ginseng asiatique sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de la warfarine.

Mécanisme probable de l'interaction : pas clairement établi. Des études *in vitro* et *in vivo* ont montré que les ginsénosides Re et Rf pourraient augmenter l'activité du CYP2C9 et donc diminuer l'efficacité de la warfarine (143–145).

Importance de l'interaction : probable.

Attitude à adopter : surveillance de l'INR et des signes cliniques d'hémorragies.

Mention de l'interaction : par certains CA à base de ginseng.

III.3.3.2. Interactions pharmacodynamiques

- **Antiagrégants plaquettaires** : saignement par addition d'effet.

Preuves cliniques : aucune preuve retrouvée.

Preuves expérimentales : des études *in vitro* et *in vivo* ont montré que les ginsénosides diminuaient l'agrégation plaquettaire, en particulier avec le ginseng asiatique (146,147) .

Mécanisme probable de l'interaction : addition d'effet antiagrégant.

Importance de l'interaction : possible.

Attitude à adopter : en cas d'association, une surveillance clinique des signes de saignements est conseillée.

Mention de l'interaction dans le RCP : aucune.

- **Antidiabétiques et insulines** : risque d'hypoglycémie par addition d'effet.

Preuves cliniques : plusieurs études ont montré une amélioration de la glycémie suite à une consommation de ginseng asiatique ou américain chez des sujets non diabétiques, atteints de diabète de type 1 ou de type 2 (148–151).

Preuves expérimentales : des études *in vitro* ont montré un effet hypoglycémiant de ginseng asiatique ou américain (152,153).

Mécanisme probable de l'interaction : addition d'effet hypoglycémiant.

Importance de l'interaction : probable.

Attitude à adopter : en cas d'association, une surveillance plus appuyée de la glycémie et des signes d'hypoglycémie est nécessaire.

Mention de l'interaction : par les CA à base de ginseng.

- **Médicaments allongeant l'intervalle QT** : risque de torsades de pointes.

Preuves cliniques : un rapport de cas décrit un allongement de l'intervalle QT avec des torsades de pointes chez une patiente sans facteurs de risque cardiovasculaire durant la période où elle buvait de grandes quantités de ginseng (4 litres/jour) (154).

Une étude prospective, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, menée chez 30 sujets ayant reçu 200 mg d'extrait de ginseng asiatique ou un placebo durant 28 jours a montré une augmentation de l'intervalle QT. Cependant, les effets observés ne sont pas considérés comme cliniquement significatifs.(155).

Importance de l'interaction et attitude à adopter : probable. Les effets ne sont cliniquement significatifs qu'en cas de consommation de quantités importantes de ginseng. Chez des patients à risque une surveillance électrocardiographique peut être conseillée.

Mention de l'interaction dans le RCP : aucune.

III.3.3.3. Interactions mixtes

- **Imatinib** : augmentation de l'hépatotoxicité.

Preuves cliniques : un cas rapporte une hépatite aigüe induite par l'imatinib après une consommation importante de ginseng asiatique chez un patient atteint de leucémie myéloïde chronique (156).

Preuves expérimentales : aucune preuve expérimentale retrouvée.

Mécanisme probable de l'interaction : par addition d'effet hépatotoxique et par inhibition du CYP3A4 impliqué dans le métabolisme de l'imatinib entraînant une diminution du métabolisme de l'imatinib.

Importance de l'interaction et attitude à adopter : probable, à éviter.

Mention de l'interaction dans le RCP : aucune.

III.3.4. Interactions avec d'autres plantes ou compléments alimentaires à base de plantes

En raison d'une augmentation du risque de saignement par addition d'effets, l'association avec des plantes ou CA à base de plantes possédant des anticoagulants ou antiagrégants plaquettaires est à éviter telles que l'angélique, le ginkgo, le ginseng, l'ail et le thé.

De même, en raison d'une augmentation du risque d'arythmie, l'association avec des plantes ou CA à base de plantes pouvant provoquer un allongement de l'intervalle QT est à éviter : éphédra et oranger amer.

III.3.5. Précautions d'emploi

En raison de l'effet antiagrégant plaquettaire possible et par conséquent d'un risque de saignements, il est conseillé d'arrêter la prise de ginseng une semaine avant une chirurgie.

III.3.6. Contre-indications physiopathologiques

Le ginseng ne doit pas être utilisé chez les personnes avec un allongement de l'intervalle QT (154,155).

III.4. Ginseng sibérien (éleuthérocoque)

Nom latin : *Eleutherococcus senticosus* Maxim.

Nom vernaculaire : Ginseng

Famille : Araliacées

Partie utilisée : organes souterrains

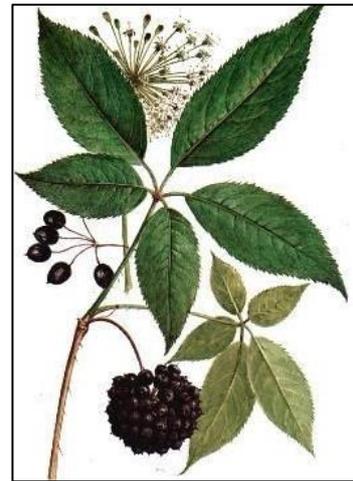


Figure 13 : *Eleutherococcus senticosus* Maxim.

III.4.1. Généralités

III.4.1.1. Données officielles

Les organes souterrains d'*Eleutherococcus senticosus* (Figure 13 (51)) est inscrit à la Pharmacopée européenne (Ph. Eur., 10e éd., 1419) et à la Pharmacopée française sur la liste A. Il est autorisé dans les CA et libéré du monopole pharmaceutique (48–53).

III.4.1.2. Composition chimique

Les organes souterrains renferment notamment des hétérosides très hétérogènes, les éleuthérosides. Une grande partie des propriétés médicinales de l'éleuthérocoque leur sont attribués. Ils sont désignés de A à M) : saponosides triterpéniques (éleuthérosides I, K, L, M), synrigoside (éleuthéroside B), isofraxoside (éleuthéroside B1, composé coumarinique), glucosides du syringarésinol (éleuthérosides D-E1-2), ester éthylique du galactose (éleuthéroside C), éleuthérosides stéroliques (docostérol (éleuthérosides A)), éleuthérosides non hétérosidiques (sésamide (éleuthéroside B4)). Les organes souterrains contiennent également des polysaccharides (les éleuthéranes A-G), des composés phénoliques (acides caféiques et dérivés), et des lignanes (49).

III.4.1.3. Propriétés pharmacologiques, principales utilisations et efficacité

L'éleuthérocoque est doté de propriétés adaptogènes. L'évaluation clinique des substances adaptogènes est problématique. La majorité des études conduites en vue d'établir un effet adaptogène des plantes est dépourvue de pertinence et ne peut justifier d'indications thérapeutiques bien établies. L'HMPC ne reconnaît qu'au mieux à certaines d'entre elles un emploi traditionnel dans les symptômes de l'asthénie tels que la fatigue et la faiblesse (49,157).

III.4.1.4. A l'officine

L'éleuthérocoque est retrouvé en officine sous forme de tisanes ou de CA tels que Arkogélules® Eleuthérocoque.

III.4.1.5. Effets indésirables

Une insomnie, une irritabilité, une tachycardie ou des maux de tête peuvent avoir lieu, cependant leur fréquence n'est pas connue (157).

III.4.1.6. Toxicité

Bien que la partie souterraine du ginseng sibérien semble dépourvue de toxicité, des études quand à la géno-, carcino- et reprotoxicité restent à effectuer (49,157).

III.4.2. Pharmacocinétique

III.4.2.1. Effets sur les isoenzymes du cytochrome P450

Des études utilisant des substrats sondes (le dextrométorphan pour le CYP2D6 et l'alprazolam pour le CYP3A4) ont montré que l'éleuthérocoque n'a pas d'action significative sur le CYP2D6 et sur le CYP3A4) (133,158).

III.4.2.2. Effets sur la P-glycoprotéine

L'éleuthérocoque a une action inhibitrice sur la P-gp de façon non compétitive (159).

III.4.3. Interactions plante - médicament

III.4.3.1. Interactions pharmacodynamiques

- **Antidiabétiques et insulines** : risque d'hypoglycémie par addition d'effet.

Preuves cliniques : aucune preuve retrouvée.

Preuves expérimentales : des études *in vitro* ont montré un effet hypoglycémiant de l'éleuthérocoque (160–162).

Mécanisme probable de l'interaction : addition d'effet hypoglycémiant.

Importance de l'interaction : possible.

Attitude à adopter : en cas d'association, une surveillance plus appuyée de la glycémie et des signes d'hypoglycémie est nécessaire.

Mention de l'interaction dans le RCP : aucune.

III.4.3.2. Interactions mixtes

- **Digoxine** : augmentation de la digoxinémie.

Preuves cliniques : le cas isolé d'un homme de 74 ans rapporte une augmentation de la digoxinémie suite à la consommation d'éleuthérocoque durant une durée indéterminée chez un patient stable sous digoxine depuis 10 ans. Les causes courantes d'élévation de la

digoxine sérique (surdosage, insuffisance rénale et anomalies électrolytiques) ont été exclues. Le taux de digoxine du patient est resté élevé après l'arrêt du traitement par la digoxine. Il est revenu à la normale qu'après l'arrêt de l'éleuthérocoque. L'hypothèse selon laquelle les éleuthérosides (chimiquement lié aux glycosides cardiaques) présents dans le ginseng ait été convertis *in vivo* en digoxine a été rejeté, car l'absence d'effets toxiques s'oppose à cette explication. Pour la même raison, l'hypothèse selon laquelle l'élimination rénale de la digoxine aurait été altérée a également été rejetée. Une contamination des capsules par la digitoxine ou la digoxine n'a pas non plus été trouvée (163).

Preuves expérimentales : l'éleuthérocoque interfère avec certaines méthodes de dosage de la digoxine dont les dosages immunologiques par polarisation de fluorescence (FPIA) et les dosages immuno-enzymatiques sur microparticules (MEIA) (164,165).

Mécanisme probable de l'interaction : non élucidé. Il peut être dû à une augmentation du taux de digoxine suite à une inhibition de la P-gp (166) ce qui augmenterait l'absorption et la concentration maximale de digoxine. Ce mécanisme peut également être dû à une interférence avec le dosage de la digoxine qui donnerait de faux résultats (165). Il est également possible que les capsules d'éleuthérocoque aient été contaminées par une plante chinoise (*Periploca sepium*) contenant des glucosides cardiotoniques, connue pour être une falsification du ginseng sibérien (167).

Importance de l'interaction : possible.

Attitude à adopter : en cas d'association, une surveillance de la digoxinémie est nécessaire.

Mention de l'interaction dans le RCP : aucune.

III.4.4. Interactions avec d'autres plantes ou compléments alimentaires à base de plantes

L'association à des plantes ou CA à base de plantes possédant des effets hypoglycémiantes tels que le fenugrec ou l'olivier est à éviter.

III.4.5. Précautions d'emploi et contre-indications

Les études sur le ginseng sibérien ne sont pas suffisantes pour établir des précautions d'emploi et contre-indications (49).

III.5. Millepertuis

Nom latin : *Hypericum perforatum* L.

Nom vernaculaire : Millepertuis perforé

Famille : Hypéricacées

Partie utilisée : sommités fleuries

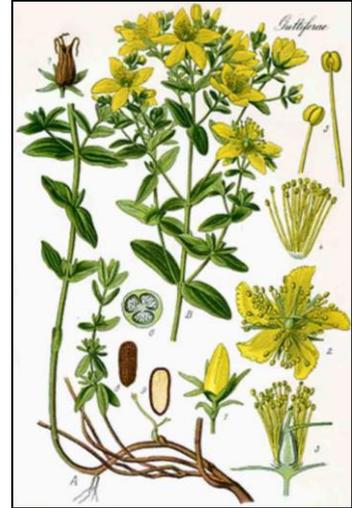


Figure 14 : *Hypericum perforatum* L.

III.5.1. Généralités

III.5.1.1. Données officielles

Les sommités fleuries d'*Hypericum perforatum* (Figure 14 (51)) sont inscrites à la Pharmacopée européenne (Ph. Eur., 10^e éd., 1438) et à la Pharmacopée française sur la liste A. Le millepertuis n'est pas autorisé dans les CA. La plante n'est pas libérée du monopole pharmaceutique (48–53).

III.5.1.2. Composition chimique

Les principaux groupes de constituants actifs renfermés par les sommités fleuries du millepertuis sont les :

- Naphtodianthrones (hypéricine et ses dérivés).
- Dérivés du phloroglucinol (hyperforine, alhyperforine).
- Flavonoïdes (hypéroside, rutoside, quercitroside, isoquercitroside, biflavones).

III.5.1.3. Propriétés pharmacologiques

Le principal constituant responsable de l'activité antidépressive du millepertuis est l'hyperforine, mais d'autres constituants contribuent à son activité antidépressive, tels que l'hypéricine, la pseudohypéricine et la rutine (169–173).

III.5.1.4. Principales indications

La monographie de l'HMPC considère comme bien établi l'usage du millepertuis en tant que médicament à base de plantes pour le traitement :

- « des épisodes dépressifs légers à modérés » (168) (extrait sec (DER 3-7:1), solvant d'extraction méthanol (80 % V/V) et extrait sec (DER 3-6:1), solvant d'extraction éthanol (80 % V/V)),
- « à court-terme des symptômes liés aux troubles dépressifs légers » (168) (extrait sec (DER 2.5-8:1), solvant d'extraction éthanol (50-68 % V/V)).

La monographie de l'HMPC considère comme traditionnel l'usage du millepertuis pour :

- « le soulagement d'épuisement mental temporaire » (168),
- « le traitement symptomatique des inflammations mineures de la peau (comme les coups de soleil) et comme aide à la guérison des blessures mineures » (168),
- « le soulagement symptomatique des troubles gastro-intestinaux légers » (168),
- « le traitement d'appoint de l'agitation nerveuse et associée à des difficultés à s'endormir ». (168)

III.5.1.5. Efficacité

Les effets antidépresseurs du millepertuis ont été démontrés chez les rongeurs. Ces résultats ont été confirmés chez l'homme par de nombreuses études cliniques dont certaines en double aveugle. Plusieurs études, menées sur plus 4.000 patients, ont montré que le millepertuis était plus efficace que le placebo et avait une efficacité comparable aux antidépresseurs dans les cas d'états dépressifs légers à modérés. Toutefois, le millepertuis ne semble pas suffisamment efficace dans le traitement durable des états dépressifs modérés à graves (169–174).

III.5.1.6. A l'officine

Arkogélules® Millepertuis, Elusanes® Millepertuis, Mildac®, Pileje® Millepertuis, Prosoft® sont les spécialités à base d'extrait sec de millepertuis présentes en officine. La teneur en composants actifs des extraits secs standardisés a déjà été donnée précédemment.

Il peut également être retrouvé des huiles de macération, teintures, des sommités fleuries séchées et broyées qui contiennent entre 0,1 et 0,5 % d'hypéricine, et 0,5 % d'hyperforine. L'huile de macération ne renferme que des traces de composants actifs (14).

Les spécialités à base de millepertuis commercialisées en France contiennent entre 185 et 300 mg d'extrait sec par unité de prise. La posologie est de 1 à 3 prises par jour. Le Mildac® 600 renferme 612 mg d'extrait sec de millepertuis. C'est pourquoi la posologie est de 1 prise par jour.

III.5.1.7. Effets indésirables possibles

La plupart des effets indésirables du millepertuis sont limités : troubles gastro-intestinaux, maux de tête, asthénie et agitation, photosensibilité liée à l'hypéricine (en particulier chez les peaux claires) (168).

Un rapport de cas décrit une alopecie attribuée au millepertuis chez une femme de 24 ans après cinq mois de traitement. Elle est associée aux alopecies induites par les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (175).

Un syndrome sérotoninergique a été décrit chez un homme de 40 ans ayant consommé une dose quotidienne de 450 mg de millepertuis (type de préparation non connu)

pendant 10 jours. La chronologie des événements et les antécédents du patient ayant déjà présenté des effets secondaires aux médicaments sérotoninergiques sont en faveur du rôle du millepertuis (175).

Il existe également un cas de baisse de la libido sous millepertuis. Ce dysfonctionnement a disparu à l'arrêt du traitement (176).

III.5.1.8. Toxicité

Le millepertuis peut causer une phototoxicité. L'utilisation du millepertuis par voie orale ou topique peut causer des photodermatoses importantes et une photosensibilité, en particulier chez les personnes à peaux claires, atteintes de maladie cutanée, ayant des plaies ou cicatrices ou après une exposition solaire importante (177). Le seuil d'apparition des symptômes de phototoxicité semble être aux environs de 1,8 à 4 grammes d'extrait de millepertuis par jour, soit 5 à 10 grammes d'hypéricine par jour, dès 15 jours d'utilisation (129,178,179). Un cas d'érythrodermie corporelle totale suite à l'exposition solaire accompagnée de sensations de brûlure cutanée a également été rapporté (180,181). Le millepertuis augmenterait aussi le risque de cataracte. L'hypéricine, photoactive, peut en présence de lumière altérer les protéines du cristallin entraînant un risque de cataracte (182).

Un rapport de cas fait également état de convulsions généralisées chez un adolescent ayant consommé 15 grammes de millepertuis (183).

III.5.2. Pharmacocinétique

III.5.2.1. Effets sur les isoenzymes du cytochrome P450

Plusieurs résultats d'études *in vivo*, cliniques et pré-cliniques montrent que le millepertuis module l'activité des isoenzymes du CYP450.

CYP3A4 : le principal effet cliniquement pertinent du millepertuis sur le cytochrome P450 est l'induction du CYP3A4. Il a été démontré que cet effet est lié à l'hyperforine. Les médicaments conventionnels sont souvent utilisés comme substrats sonde afin d'établir l'activité d'un autre médicament sur des systèmes d'isoenzymes. Pour le CYP3A4, le médicament sonde de choix est le midazolam, car il n'a aucun effet sur CYP3A4 et est métabolisé presque exclusivement par CYP3A4, sans interférence connue d'autres processus métaboliques, tels que les protéines de transport (184–186).

L'effet du millepertuis sur le midazolam est moins important après une administration intraveineuse qu'après une administration orale. Cela montre que le premier site d'action du millepertuis a lieu au niveau du CYP3A4 intestinale et non hépatique (187,188).

Des études ont évalué la durée des effets du millepertuis sur le CYP3A4. Une d'entre elles a révélé que l'activité du CYP3A4 revenait à la normale environ 1 à 2 semaines après l'arrêt d'une prise de 14 jours de millepertuis. Cela fournit une indication quant au temps à laisser entre l'arrêt du millepertuis et le début de prise d'un autre médicament. Cela permet d'éviter des interactions importantes sur le plan clinique (186,187).

Le millepertuis peut induire le CYP2C19 (189,190) et le CYP2C9, mais le mécanisme de cette dernière interaction n'est pas concluant, car tous les substrats du CYP2C9 n'ont pas

interagi (exemple du tolbutamide qui est pourtant un substrat sonde) (140,188)). Il peut également induire le CYP2E1 (92,97) et le CYP1A2 (97,188,191–193), cependant l'importance clinique n'est pas claire, car certaines études n'ont trouvé aucun effet cliniquement significatif.

Le millepertuis ne semble pas affecter l'activité du CYP2D6 de façon cliniquement pertinente (80,89).

III.5.2.2. Effets sur la P-glycoprotéine

Le millepertuis induit l'expression de la P-gp, en particulier la P-gp intestinale. Il diminue les concentrations plasmatiques de substrats sondes de la P-gp dont la digoxine (194) et la fexofénadine (195).

L'hyperforine est impliquée en tant que principal constituant responsable de cette induction. Un produit à base de millepertuis à haute teneur en hyperforine administré sur une longue période induit de façon plus importante l'activité des isoenzymes des CYP450 et de la P-gp qu'un produit à base de millepertuis à faible teneur en hyperforine pris sur une courte période (80).

L'effet inducteur du millepertuis sur la P-gp ou les CYP est en général observé après des traitements de longue durée (10 jours ou plus) (187,196).

III.5.3. Interactions plante – médicament

Le millepertuis est impliqué dans de nombreuses interactions avec les médicaments conventionnels. Il a donc été largement étudié. Outre, des études cliniques approfondies et des rapports de cas, il existe également une pléthore d'études *in vitro* et *in vivo* concernant ses interactions. Cette partie s'appuiera majoritairement sur des données cliniques, car elles sont plus concluantes que les données expérimentales. De plus, l'importante quantité de preuves cliniques de bonne qualité est suffisante pour affirmer l'interaction.

III.5.3.1. Interactions pharmacocinétiques

- **Antiallergiques (fexofénadine)** : diminution des concentrations plasmatiques en fexofénadine.

Preuves cliniques : des études ont montré que le millepertuis affectait la pharmacocinétique de la fexofénadine. Contrairement à l'administration d'une dose unique, l'administration répétée de millepertuis entraîne une diminution significative de la concentration plasmatique maximale en fexofénadine (187,195,197).

Mécanisme probable de l'interaction : induction de la P-gp.

Importance de l'interaction et attitude à adopter : probable. L'association est contre-indiquée par le thésaurus (198).

Mention de l'interaction dans le RCP : aucune.

- **Antidépresseurs tricycliques** : diminution des concentrations plasmatiques.

Preuves cliniques : dans une étude chez 12 patients sous amitriptyline et ayant pris quotidiennement 900 mg d'extrait de millepertuis pendant au moins 14 jours, une diminution de l'AUC de l'amitriptyline et de son métabolite, la nortriptyline, a été observée (199).

Mécanisme probable de l'interaction : les antidépresseurs tricycliques sont principalement métabolisés par le CYP2D6, dont l'activité ne semble pas être modifiée par le millepertuis. Or, ce dernier induit l'activité du CYP3A4, qui n'est qu'une voie mineure du métabolisme des antidépresseurs tricycliques. Une induction du CYP3A4 est donc peu susceptible de conduire à une diminution cliniquement pertinente des concentrations en antidépresseurs tricycliques. L'induction de la P-gp par le millepertuis peut également contribuer à la diminution des concentrations. Cependant, l'étendue de son implication dans le transport des antidépresseurs tricycliques n'est pas claire.

Importance de l'interaction et attitude à adopter : la preuve d'une interaction est limitée à cette étude et basée sur une diminution mineure des concentrations en amitriptyline. Il semble donc peu probable, mais tout de même possible, qu'une diminution cliniquement significative de l'efficacité ait lieu. Les autres antidépresseurs tricycliques pourraient interagir de façon similaire. L'association avec le millepertuis n'a pas été évaluée dans cette étude (199) et est à prendre en compte.

Mention de l'interaction dans le RCP : de la clomipramine, de l'amitriptyline, de l'imipramine et de la trimipramine et dans le RCP des médicaments à base de millepertuis.

- **Antidiabétiques (gliclazide)** : diminution des concentrations plasmatiques de l'antidiabétique et de l'effet thérapeutique.

Preuves cliniques : une étude chez 21 volontaires sains recevant soit du gliclazide seul soit du gliclazide et du millepertuis (extrait à forte teneur en hyperforine, 300 mg 3 fois par jour, pendant 15 jours) a montré une diminution de l'AUC, de la demi-vie d'élimination et de la clairance du gliclazide (200).

Mécanisme probable de l'interaction : le millepertuis induit le CYP2C9. Le gliclazide étant un substrat de cette isoenzyme du CYP450, son métabolisme est augmenté et ses taux sanguins diminuent.

Importance de l'interaction et attitude à adopter : probable et à prendre en compte. En cas d'association, une surveillance plus appuyée de la glycémie est recommandée.

Mention de l'interaction dans le RCP : du gliclazide.

- **Anticoagulants (AVK)** : diminution des concentrations plasmatiques de l'anticoagulant conduisant à un risque de thrombose.

Preuves cliniques : plusieurs études (91,123,140) et rapports de cas (201) mettent en évidence l'interaction du millepertuis avec la warfarine entraînant une diminution de l'INR.

Mécanisme probable de l'interaction : incertain. Le millepertuis induirait le CYP3A4 et le CYP2C9 (car la R- et la S-warfarine sont toutes deux affectées). Cependant, il n'a eu aucun effet sur le métabolisme du tolbutamide qui est pourtant un substrat sonde du CYP2C9 (140,201).

Importance de l'interaction et attitude à adopter : probable et contre-indiquée. En cas d'association, une surveillance étroite avant et après l'introduction du millepertuis doit être mise en place.

Mention de l'interaction dans le RCP : contre-indiquée par le RCP des AVK et des médicaments à base de millepertuis.

- **Antiépileptiques** : diminution des concentrations plasmatiques de l'antiépileptique et de son efficacité.

Preuves cliniques : des études suggèrent que le millepertuis affecte la pharmacocinétique de la carbamazépine pour une dose unique, mais n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de la carbamazépine à doses multiples (202–204). Dans une autre étude contrôlée par placebo, le millepertuis semble avoir augmenté la clairance d'une dose unique de méphénytoïne (192).

La carbamazépine, elle-même inductrice enzymatique, ne semble pas affectée de façon significative la pharmacocinétique de l'hypéricine ou de la pseudohypéricine (204).

Mécanisme probable de l'interaction : la carbamazépine, inductrice du CYP3A4 induit son propre métabolisme (auto-induction). Il est suggéré que le millepertuis soit un inducteur moins puissant que la carbamazépine. Il ne peut donc pas induire davantage le métabolisme de la carbamazépine lorsqu'une auto-induction s'est déjà produite. C'est pourquoi, une interaction est observée avec des doses uniques, mais aucune interaction n'est observée avec des doses répétées de carbamazépine.

La méphénytoïne est un substrat du CYP2C19. Or, le millepertuis semble induire cette isoenzyme et peut donc augmenter la clairance de la méphénytoïne.

Importance de l'interaction et attitude à adopter : les preuves disponibles suggèrent qu'une interaction cliniquement significative entre la carbamazépine et le millepertuis soit peu probable. Il est néanmoins déconseillé d'associer le millepertuis à des médicaments antiépileptiques (carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, ...).

Mention de l'interaction dans le RCP : contre-indiquée par le RCP de ces différents anticonvulsivants et dans le RCP des médicaments à base de millepertuis.

- **Antirétroviraux et inhibiteurs de protéases** : diminution des concentrations plasmatiques des inhibiteurs non-nucléosidiques de la reverse transcriptase (névirapine, éfavirenz) et des inhibiteurs de protéases (indinavir) et de leur effet thérapeutique.

Preuves cliniques : il a été mis en évidence l'interaction du millepertuis avec la névirapine, l'éfavirenz et l'indinavir (205–208), pouvant mener à des échecs thérapeutiques.

Mécanisme probable de l'interaction : induction du CYP3A4. Or, cette isoenzyme métabolise la névirapine, l'éfavirenz et l'indinavir (80).

Importance de l'interaction et attitude à adopter : probable et contre-indiquée en raison du risque d'échec thérapeutique.

Mention de l'interaction dans le RCP : contre-indiquée par le RCP des antirétroviraux, des inhibiteurs de protéases et des médicaments à base de millepertuis.

- **Benzodiazépines (alprazolam, midazolam)** : diminution des concentrations plasmatiques.

Preuves cliniques : plusieurs études ont montré que le millepertuis diminuait les concentrations plasmatiques de l'alprazolam (184) et du midazolam (187,188,209).

Mécanisme probable de l'interaction : l'alprazolam et le midazolam sont utilisés comme substrats sondes du CYP3A4, car ils sont entièrement métabolisés par les CYP3A4 hépatiques et intestinaux. Le millepertuis augmente ainsi le métabolisme de ces molécules et diminue leur biodisponibilité (188,210). Il est à noter que cette diminution n'est pas retrouvée en cas d'administration sur une courte période ou avec des extraits à faible teneur en hyperforine (185). Les benzodiazépines subissant une glucuronidation, telles que le lorazépam, l'oxazépam et le témazépam ne devraient pas être affectées par le millepertuis et peuvent être des alternatives utiles (80).

Importance de l'interaction et attitude à adopter : probable. L'association est à prendre en compte. Les signes d'un échec thérapeutique doivent être surveillés.

Mention de l'interaction dans le RCP : l'interaction entre le millepertuis et le midazolam est mentionnée dans le RCP de celui-ci et celui des médicaments à base de millepertuis. Cependant, l'interaction entre le millepertuis et l'alprazolam n'est mentionnée dans aucun des RCP.

- **Clopidogrel** : modification de l'activité plaquettaire.

Preuves cliniques : une légère augmentation des effets antiplaquettaires du clopidogrel a été observée dans une étude suite à la prise de millepertuis (190).

Mécanisme probable de l'interaction : le clopidogrel est une prodrogue. Il est métabolisé en son métabolite actif par le CYP3A4 et le CYP2C19, ainsi que par le CYP1A2 et le CYP2B6. Le millepertuis est connu pour être un inducteur du CYP3A4, CYP2C19, et pourrait induire le CYP1A2 et le CYP2B6. Il est donc attendu que le métabolisme du clopidogrel en son métabolite actif soit augmenté par le millepertuis.

Importance de l'interaction et attitude à adopter : possible. Les résultats de ces études peuvent se traduire par une augmentation du bénéfice de l'effet cardiovasculaire et/ou une augmentation du risque hémorragique. La prudence quant à l'administration concomitante du clopidogrel et du millepertuis est recommandée.

Mention de l'interaction dans le RCP : aucune.

- **Clozapine** : diminution des concentrations en clozapine.

Preuves cliniques : un rapport de cas décrit un homme de 41 ans atteint de schizophrénie, stable sous clozapine depuis 6 mois et dont les concentrations plasmatiques en clozapine ont diminué après avoir commencé à prendre 300 mg de millepertuis 3 fois par jour. Une augmentation des désordres psychiatriques est également apparue. Les concentrations plasmatiques en clozapine ont progressivement augmenté après l'arrêt du millepertuis. La condition psychiatrique du patient s'est également améliorée (211).

Mécanisme probable de l'interaction : le mécanisme n'est pas totalement établi. La clozapine est principalement métabolisée par le CYP1A2. Le CYP3A4 est également

impliqué, mais dans une moindre mesure. Le millepertuis est un inducteur du CYP3A4 et pourrait induire le CYP1A. Cependant, les données confirmant que le millepertuis induit le CYP1A2 sont manquantes. En conséquence, il est possible que ce soit l'induction du CYP3A4 qui cause une diminution des concentrations plasmatiques en clozapine.

Importance de l'interaction et attitude à adopter : possible. Il s'agit d'un rapport de cas isolé, néanmoins le Thésaurus contre-indique cette interaction (80). En cas d'association, une surveillance étroite des concentrations plasmatiques de clozapine est nécessaire.

Mention de l'interaction dans le RCP : contre-indiquée dans le RCP des médicaments à base de millepertuis, mais pas dans le RCP de la clozapine.

- **Contraception orale**

Oestroprogestatifs : diminution de l'efficacité du contraceptif.

Preuves cliniques : plusieurs études et cas rapportés décrivent des épisodes métrorragies (212–214) et des cas de grossesses involontaires (215,216).

Mécanisme probable de l'interaction : le millepertuis induit le métabolisme des stéroïdes contraceptifs en induisant le CYP3A4. Leurs concentrations plasmatiques et leurs effets sont alors diminués. Cela peut entraîner des métrorragies et dans certains cas un échec de leur action contraceptive (212,214,217).

Importance de l'interaction et attitude à adopter : probable. L'association est contre-indiquée.

Mention de l'interaction dans le RCP : des contraceptifs oestroprogestatifs et des médicaments à base de millepertuis.

Progestatifs contraceptifs : diminution de l'efficacité du contraceptif.

Aucune preuve clinique et expérimentale.

Mécanisme probable de l'interaction : de même que pour les oestroprogestatifs, le millepertuis induit le métabolisme des stéroïdes contraceptifs en induisant le CYP3A4. Ce qui peut entraîner un échec thérapeutique.

Importance de l'interaction et attitude à adopter : théoriquement possible. L'association est contre-indiquée.

Mention de l'interaction dans le RCP : des progestatifs contraceptifs et des médicaments à base de millepertuis.

- **Digoxine** : diminution des concentrations plasmatiques en digoxine.

Preuves cliniques : plusieurs études ont montré une diminution de la digoxinémie après une consommation de 300 mg de millepertuis, 3 fois par jour, pendant 10 jours (186,194,218–220). Le cas d'un homme de 80 ans ayant développé des signes d'intoxication à la digoxine suite à l'arrêt de la consommation d'un thé contenant du millepertuis a été rapporté (221).

Mécanisme probable de l'interaction : le millepertuis et plus particulièrement l'hyperforine semble augmenter l'activité de la P-glycoprotéine intestinale, ce qui diminue l'absorption de la digoxine (194,218,219,222). Il en suit une diminution de la digoxinémie, et de son efficacité voire l'annulation de ses effets, dont les conséquences peuvent être graves (décompensation d'une insuffisance cardiaque).

Importance de l'interaction et attitude à adopter : probable et contre-indiquée. En cas d'association, la prise de millepertuis ne peut pas être interrompue brutalement. La digoxinémie ou l'efficacité de la digoxine doit être contrôlée avant et après l'arrêt du millepertuis. Il en est de même en cas d'introduction du millepertuis (198).

Mention de l'interaction dans le RCP : de la digoxine et des médicaments à base de millepertuis.

- **Finastéride** : diminution des concentrations en finastéride.

Preuves cliniques : une étude chez 12 sujets en bonne santé prenant 300 mg de millepertuis (titré à 4 % d'hyperforine) deux fois par jour pendant 2 semaines a conclu que le traitement par millepertuis a induit le métabolisme du finastéride et a entraîné une réduction de l'exposition plasmatique du médicament (223).

Un patient, atteint d'une hypertrophie prostatique bénigne contrôlée jusqu'ici par finastéride, a vu une augmentation de son taux sérique d'antigène prostatique spécifique suite à une consommation quotidienne de 900 mg de millepertuis (titré à 4 % d'hyperforine). A l'arrêt du millepertuis, la concentration en antigène prostatique spécifique a progressivement diminué (224).

Mécanisme probable de l'interaction : le finastéride est principalement métabolisé par le CYP3A4 hépatique. Le millepertuis entraîne ainsi une diminution des concentrations sanguines.

Importance de l'interaction et attitude à adopter : possible. Les données étant limitées à cette étude et à ce cas rapporté, il n'y a pas de preuves suffisantes pour recommander une éviction de cette association. Cependant, la potentielle diminution de l'efficacité du finastéride doit être gardée à l'esprit.

Mention de l'interaction dans le RCP : aucune.

- **Immunosuppresseurs** :

Ciclosporine et tacrolimus : diminution des concentrations plasmatiques et de l'effet thérapeutique de l'immunosuppresseur.

Preuves cliniques : de nombreux cas rapportés et études cliniques mettent en évidence l'interaction entre le millepertuis et la ciclosporine ou le tacrolimus (225,225–237). Plusieurs cas de transplants rénaux, cardiaques, hépatiques ou pancréatiques jusqu'alors stables sous ciclosporine, ont connu une diminution des concentrations plasmatiques de celle-ci après une consommation à doses thérapeutiques de millepertuis. Dans certains, cela a abouti à un rejet de greffe. Une amélioration de la clinique a été observée après l'arrêt du millepertuis.

Mécanisme probable de l'interaction : le millepertuis induit la P-gp intestinale et le CYP3A4. Or, la cyclosporine et le tacrolimus sont des substrats de la P-glycoprotéine et du CYP3A4 (226,229).

Importance de l'interaction et attitude à adopter : probable et contre-indiquée en raison du risque de rejet de greffe.

Mention de l'interaction dans le RCP : contre-indiquée par le RCP de la cyclosporine et des médicaments à base de millepertuis.

- **Inhibiteurs calciques** : diminution importante des concentrations plasmatiques de l'inhibiteur calcique avec risque de perte de son efficacité.

Preuves cliniques : des études chez des volontaires sains ont montré que le millepertuis (900 mg par jour pendant 14 jours) diminuait la biodisponibilité et la concentration maximale de la nifédipine (238) et du vérapamil (239).

Mécanisme probable de l'interaction : induction du métabolisme de la nifédipine et du vérapamil qui sont des substrats du CYP3A4.

Importance de l'interaction et attitude à adopter : probable et contre-indiquée. En cas d'association, la surveillance tensionnelle doit être renforcée.

Mention de l'interaction dans le RCP : l'interaction millepertuis – diltiazem est mentionnée dans le RCP des médicaments à base de millepertuis. Aucune interaction avec la nifédipine n'est mentionnée.

- **Inhibiteurs de la pompe à proton (oméprazole)** : diminution des concentrations plasmatiques.

Preuves cliniques : une étude comparée par placebo chez 12 volontaires sains (6 métaboliseurs rapides et 6 métaboliseurs lents) ayant pris 300 mg de millepertuis, 3 fois par jour pendant 14 jours a montré une diminution modeste des concentrations plasmatiques d'oméprazole chez tous les sujets (189).

Mécanisme probable de l'interaction : le millepertuis augmente le métabolisme de l'oméprazole en induisant le CYP2C19 et CYP3A4 (189). Le métabolisme d'autres inhibiteurs de la pompe à protons est susceptible d'être touché de la même façon.

Importance de l'interaction et attitude à adopter : probable. Il s'agit d'une association à prendre en compte. Il est préférable d'éviter l'association chez les patients pour qui un échec thérapeutique pourrait avoir des conséquences importantes (en cas d'ulcère gastrique par exemple).

Mention de l'interaction dans le RCP : des médicaments à base de millepertuis et dans le RCP de l'ésoméprazole, du lansoprazole, de l'oméprazole et du pantoprazole.

- **Ivabradine (antiangineux)** : diminution des concentrations plasmatiques en ivabradine.

Preuves cliniques : une étude menée chez 12 sujets sains a montré que la prise de millepertuis réduisait significativement les concentrations plasmatiques maximales de

l'ivabradine. Aucun effet indésirable n'a été signalé. La fréquence cardiaque et la pression artérielle sont restées inchangées (240).

Mécanisme probable de l'interaction : induction du CYP3A4. Or, cette isoenzyme métabolise l'ivabradine.

Importance de l'interaction et attitude à adopter : possible. L'association est déconseillée (198). En cas d'association, une surveillance clinique des signes d'inefficacité du traitement doit être entreprise.

Mention de l'interaction dans le RCP : de l'ivabradine et des médicaments à base de millepertuis.

- **Médicaments anticancéreux** :

Etoposide : diminution des concentrations plasmatiques et de l'effet thérapeutique de l'étoposide.

Preuves cliniques : Aucune donnée retrouvée.

Preuves expérimentales : des études *in vitro* suggèrent que l'hypéricine s'oppose aux effets de l'étoposide. Elle pourrait aussi stimuler le métabolisme hépatique de l'étoposide par le CYP3A4 (241).

Mécanisme probable de l'interaction : le millepertuis induit le CYP3A4. Or, l'étoposide est un substrat du CYP3A4 (80).

Importance de l'interaction et attitude à adopter : possible et contre-indiquée en raison du risque d'échec thérapeutique.

Mention de l'interaction dans le RCP : des médicaments à base de millepertuis.

Imatinib : diminution des concentrations plasmatiques du métabolite actif et de l'effet thérapeutique.

Preuves cliniques : deux études ont montré que le millepertuis augmentait la clairance de l'imatinib. Ce qui suggère que le millepertuis peut diminuer l'efficacité de l'imatinib (234–237).

Mécanisme probable de l'interaction : le millepertuis induit le CYP3A4, diminuant ainsi les concentrations plasmatiques en imatinib qui est métabolisé par le CYP3A4 (242–244).

Importance de l'interaction et attitude à adopter : probable et contre-indiquée en raison du risque d'échec thérapeutique.

Mention de l'interaction dans le RCP : contre-indiquée par le RCP de l'imatinib et dans le RCP des médicaments à base de millepertuis.

Irinotécan : diminution des concentrations plasmatiques du métabolite actif et de l'effet thérapeutique.

Preuves cliniques : une étude clinique randomisée, 5 patients atteints d'un cancer ont été traités par irinotécan, substrat du CYP3A4, en présence ou non de millepertuis administré par voie intraveineuse durant 3 semaines. Une diminution significative des taux plasmatiques

du métabolite actif de l'irinotécan chez les patients recevant le millepertuis a été observée (245). Une étude expérimentale chez le rat montre ce même effet (246).

Mécanisme probable de l'interaction : le millepertuis induit le CYP3A4 et la P-glycoprotéine. Or, ils sont tous les deux impliqués dans le métabolisme de l'irinotécan. Le millepertuis augmente le métabolisme de l'irinotécan en un métabolite inactif diminuant ainsi les effets thérapeutiques de l'irinotécan (245,246).

Importance de l'interaction et attitude à adopter : probable et contre-indiquée en raison du risque d'échec thérapeutique. Il est probable que le topotécan, un médicament apparenté qui est également un substrat du CYP3A4, soit également concerné. Cependant, les preuves manquent actuellement (80).

Mention de l'interaction dans le RCP : contre-indiquée par le RCP de l'irinotécan et des médicaments à base de millepertuis.

D'autres anticancéreux sont métabolisés par le CYP3A4 (198): le cyclophosphamide (augmentation des concentrations plasmatiques du métabolite actif et donc de sa toxicité, contre-indication), le géfitinib, le tamoxifène, la vinblastine et la vincristine (diminution des concentrations plasmatiques en anticancéreux, contre-indication), ...

- **Opioides** : diminution des concentrations plasmatiques.

Preuves cliniques : dans une étude chez 4 patients sous méthadone, une prise de 900 mg de millepertuis par jour durant plusieurs semaines a diminué les concentrations plasmatiques de méthadone. Deux de ces patients ont connu des symptômes suggérant un syndrome de sevrage (247). Dans une autre étude contrôlée par placebo, randomisée, menée chez 12 sujets, 300 mg de millepertuis 3 fois par jour ou un placebo ont été administrés pendant 15 jours avec une dose unique quotidienne par voie orale de 15 mg de chlorhydrate d'oxycodone. Il a été observé que le millepertuis avait considérablement réduit les concentrations plasmatiques d'oxycodone oral, mais ses effets analgésiques ne semblaient pas altérés. (248).

Mécanisme probable de l'interaction : la méthadone et de l'oxycodone sont métabolisés par le CYP3A4, induit par le millepertuis. L'oxycodone est métabolisé en noroxycodone par le CYP3A4 et en oxymorphone par le CYP2D6. Le millepertuis augmente le métabolisme de l'oxycodone en noroxycodone.

Importance de l'interaction et attitude à adopter : probable. L'association avec la méthadone est contre-indiquée. En cas d'association, un risque de syndrome de sevrage est possible. Cette interaction peut également avoir lieu avec d'autres opioïdes majoritairement métabolisés par le CYP3A4, comme la buprénorphine et le fentanyl (249). L'association du millepertuis avec l'oxycodone est déconseillée par le Thésaurus. La nécessité d'une éventuelle adaptation de la posologie de l'oxycodone est possible. (198)

Mention de l'interaction dans le RCP : de la buprénorphine, de l'oxycodone et des médicaments à base de millepertuis.

- **Statines** : diminution des concentrations plasmatiques en statine.

Preuves cliniques : des études ont montré que le millepertuis diminuait les concentrations plasmatiques de simvastatine chez des volontaires sains (250,251) et l'efficacité de l'atorvastatine chez des patients souffrant d'hypercholestérolémie (252). En outre, un rapport de cas décrit un homme de 59 ans sous rosuvastatine depuis 1 an ayant vu son taux de cholestérol total et LDL cholestérol augmenté après avoir commencé à prendre du millepertuis (253). Le millepertuis ne semble pas avoir d'effet sur la fluvastatine ou la pravastatine.

Mécanisme probable de l'interaction : l'atorvastatine et la simvastatine métabolisés par le CYP3A4 et substrats de la P-gp sont les statines les plus impliquées dans des interactions médicamenteuses. La fluvastatine et la rosuvastatine sont principalement métabolisées par le CYP2C9. La pravastatine n'est pas significativement métabolisée par le CYP450 et ne semble pas être un substrat de la P-gp protéine. C'est pourquoi, elle présente un moindre risque d'interactions médicamenteuses.

Importance de l'interaction et attitude à adopter : probable pour l'atorvastatine et la simvastatine. En cas d'association de l'atorvastatine ou de la simvastatine au millepertuis, la surveillance régulière des taux de lipides sanguins est conseillée. L'utilisation de la pravastatine ou de la fluvastatine est préférée.

Mention de l'interaction dans le RCP : l'interaction millepertuis - atorvastatine est mentionnée dans le RCP de l'atorvastatine, mais pas dans le RCP des médicaments à base de millepertuis. L'interaction avec la simvastatine est mentionnée dans le RCP des médicaments à base de millepertuis, mais pas dans le RCP de la simvastatine.

- **Théophylline** : diminution des concentrations plasmatiques en théophylline.

Preuves cliniques : un cas rapporté d'une diminution des concentrations plasmatiques en théophylline suite à une consommation de millepertuis durant 2 mois a été rapporté. Cette association a conduit à l'augmentation du dosage de la théophylline afin d'atteindre les concentrations plasmatiques thérapeutiques (193). Cette interaction n'a pas été confirmée par une autre étude clinique qui a montré qu'une administration de millepertuis pendant 15 jours n'affectait pas les concentrations plasmatiques et urinaires de théophylline (254). Afin d'expliquer ces résultats contradictoires, il est suggéré que le traitement par millepertuis durant 15 jours n'est pas suffisant pour induire de façon significative le CYP1A2.

Mécanisme probable de l'interaction : le millepertuis induit le CYP1A2, isoenzyme métabolisant la théophylline. Il en résulte une diminution de l'efficacité du traitement avec un risque d'échec thérapeutique pouvant avoir des conséquences graves (trouble ventilatoire obstructif).

Importance de l'interaction et attitude à adopter : probable. L'association est contre-indiquée. En cas d'association, la prise de millepertuis ne doit pas être interrompue brutalement. Les concentrations plasmatiques en théophylline (ou l'efficacité) doivent être contrôlées associé avant et après l'arrêt du millepertuis (198).

Mention de l'interaction dans le RCP : des médicaments à base de millepertuis.

- **Voriconazole** : diminution des concentrations plasmatiques.

Preuves cliniques : une étude chez 17 volontaires sains ayant reçu 300 mg de millepertuis trois fois par jour durant 15 jours et une dose unique de 400 mg de voriconazole le premier et dernier jours, a montré que le millepertuis entraînait d'abord une augmentation à court terme mais cliniquement non pertinente, suivie d'une réduction étendue prolongée de l'exposition au voriconazole (255).

Mécanisme probable de l'interaction : la conclusion de cette étude suggère que l'administration de millepertuis à court terme modifie peu l'absorption du voriconazole alors qu'une administration à long terme induit son efflux et son métabolisme en induisant la P-gp, le CYP2C9 et le CYP3A4 (255).

Importance de l'interaction et attitude à adopter : possible. L'augmentation de l'absorption du voriconazole suite à la prise d'une dose unique de millepertuis est faible et n'est donc pas cliniquement pertinente. Cependant, la réduction de la concentration du voriconazole après une prise durant 15 jours de millepertuis pourrait réduire l'efficacité clinique et entraîner un échec du traitement par le voriconazole. C'est pour cette raison, que l'utilisation simultanée du millepertuis et du voriconazole est mentionnée comme contre-indiquée dans le RCP du voriconazole (256).

Mention de l'interaction dans le RCP : du voriconazole et des médicaments à base de millepertuis.

III.5.3.2. Interactions pharmacodynamiques

- **IMAO-A et non sélectifs (moclobémide et iproniazide)** : risque de syndrome sérotoninergique.

Aucune preuve clinique ou expérimentale.

Mécanisme probable de l'interaction : les IMAO inhibent les monoamines oxydases. Ces enzymes sont responsables de la dégradation de la sérotonine. De cette inhibition résulte une augmentation de la concentration en sérotonine. Il existe donc une possible addition d'effet entre la composante sérotoninergique du millepertuis et celle des IMAO avec risque de syndrome sérotoninergique (129).

Importance de l'interaction et attitude à adopter : théoriquement possible. Le thésaurus renseigne cette interaction comme une précaution d'emploi et préconise une surveillance clinique et biologique régulière, particulièrement au début de l'association.

Mention de l'interaction dans le RCP : du moclobémide, de l'iproniazide et des médicaments à base de millepertuis.

- **IRSNA et ISRS** : risque de syndrome sérotoninergique.

Preuves cliniques : des cas d'interaction entre la venlafaxine et le millepertuis se manifestant par les symptômes d'un syndrome sérotoninergique ont été recensés (257). Une recherche dans la base de données de Santé Canada sur les effets indésirables déclarés entre 1998 à 2003 a également mis à jour des cas de syndromes sérotoninergiques suspectés à la suite d'une interaction entre la venlafaxine et le millepertuis (258).

Plusieurs cas rapportés ont également mis en évidence que le millepertuis interagit avec la fluoxétine, la paroxétine et la sertraline entraînant des syndromes sérotoninergiques (253,259,260).

Mécanisme probable de l'interaction : le millepertuis et les IRSNA ou les ISRS peuvent chacun inhiber la recapture de 5-hydroxytryptamine (sérotonine). Un syndrome sérotoninergique a été observé avec du millepertuis seul (261). Des effets sérotoninergiques additifs sont donc possibles.

Importance de l'interaction et attitude à adopter : Interaction probable. La duloxétine devrait interagir de façon similaire. L'association doit être faite avec prudence. Une surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association est recommandée.

Mention de l'interaction dans le RCP : des IRSNA, des ISRS et des médicaments à base de millepertuis.

- **Triptans (élétriptan)** : risque de syndrome sérotoninergique.

Preuves cliniques : il a été rapporté le cas d'un syndrome sérotoninergique et d'une rhabdomyolyse chez une femme de 28 ans suite à l'administration simultanée d'élétriptan, de fluoxétine et de millepertuis. Elle prenait de la fluoxétine depuis 1 an et du millepertuis depuis 1 mois. L'utilisation antérieure de l'élétriptan et de la fluoxétine n'avait pas entraîné d'effets indésirables. Trois jours avant son hospitalisation, elle avait pris de l'élétriptan en raison d'une migraine récurrente. Les auteurs suggèrent que le millepertuis et la fluoxétine ont prédisposé la patiente à développer un syndrome sérotoninergique.

Mécanisme probable de l'interaction : addition d'effet sérotoninergique. Des cas de syndrome sérotoninergique ont déjà été rapportés à la fois avec le millepertuis et avec les triptans seuls.

Importance de l'interaction et attitude à adopter : interaction probable. Il est plus prudent d'éviter cette association.

Mention de l'interaction dans le RCP : de l'élétriptan.

III.5.3.3. Interaction mixte

- **Bupropion** : risque de syndrome sérotoninergique et d'effets dopaminergiques.

Preuves cliniques : un rapport de cas décrit les manifestations d'un syndrome sérotoninergique chez un patient ayant associé du millepertuis et du bupropion (258). Un autre rapport de cas décrit une dystonie faciale aiguë chez une patiente associant ces deux médicaments et recevant un traitement hormonal substitutif (estradiol et médroxyprogestérone) (262).

Mécanisme probable de l'interaction : par addition d'effet sur la recapture de la sérotonine et de la dopamine, car le millepertuis et le bupropion sont deux des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la dopamine. Cela entraîne une augmentation en sérotonine et dopamine rendant plus probable les effets indésirables sérotoninergiques ou dopaminergiques tels que la dystonie. De plus, il a déjà été démontré qu'un traitement

hormonal substitutif inhibait le métabolisme du bupropion en hydroxybupropion (80), ce qui potentialise d'autant plus le risque d'addition d'effet sur la recapture de la sérotonine et de la dopamine.

Importance de l'interaction et attitude à adopter : interaction probable. Il est plus prudent d'éviter cette association et de préférer une autre méthode de sevrage nicotinique.

Mention de l'interaction dans le RCP : aucune.

- **Buspirone** : risque de syndrome sérotoninergique.

Preuves cliniques : deux cas décrivent l'apparition d'un syndrome sérotoninergique chez des patientes prenant de la buspirone et du millepertuis (263,264).

Mécanisme probable de l'interaction : par addition d'effets sérotoninergique de la buspirone et du millepertuis. Ils augmentent tout deux l'humeur en agissant sur la sérotonine. La buspirone est un agoniste des récepteurs 5-HT_{1A} et le millepertuis inhibe la recapture de la sérotonine au niveau des synapses.

Importance de l'interaction et attitude à adopter : interaction probable. Il faut aussi rajouter que le millepertuis induit le CYP3A4. Or, la buspirone est un substrat de cette isoenzyme du CYP450. Cela est susceptible d'occasionner une diminution des concentrations plasmatiques en buspirone. Pour cette raison, l'association de la buspirone avec le millepertuis est contre-indiquée par le Thésaurus (198).

Mention de l'interaction dans le RCP : de la buspirone et des médicaments à base de millepertuis.

III.5.4. Interactions avec d'autres plantes ou compléments alimentaires à base de plantes

Un rapport de cas décrit le delirium d'une femme de 39 ans ayant pris quotidiennement 2 comprimés de millepertuis associés à de la racine de valériane pendant 6 mois (produits et doses exacts non connus). Elle a été hospitalisée pour désorientation, agitation et confusion. La patiente avait également récemment pris du lopéramide en raison de diarrhées. Les symptômes se sont améliorés en 2 jours après l'arrêt des traitements. Le mécanisme de l'interaction n'est pas clair. Une action IMAO causée par la combinaison du millepertuis et du lopéramide a été suggérée comme cause possible. Cependant, une interaction entre le millepertuis et la valériane ou la valériane et le lopéramide ne peuvent être exclues (265) .

Le millepertuis peut également interagir avec les aliments riches en tyramine (fromages affinés, certaines boissons alcoolisées, produits à base de soja fermenté, noix, ...). Un rapport de cas décrit une crise hypertensive chez un homme de 41 ans ayant pris du millepertuis pendant 7 jours (préparation et dose inconnues). Ces symptômes sont apparus après l'ingestion de fromage et de vin rouge. La crise hypertensive est attribuée à l'effet inhibiteur des monoamines oxydases du millepertuis, associé à une alimentation riche en tyramine. Cet unique cas rapporté de « cheese effect » est insuffisant pour recommander des restrictions alimentaires en cas de prise de millepertuis (266).

III.5.5. Précautions d'emploi

Des précautions particulières doivent être prises en cas d'utilisation concomitante avec des médicaments dont le métabolisme est influencé par le CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 ou la P-gp, car une réduction des concentrations plasmatiques est possible. Il est recommandé d'arrêter la consommation de millepertuis et plus généralement de plantes médicinales deux semaines avant une chirurgie sous anesthésie (168).

Durant la prise de millepertuis et jusqu'à deux semaines après l'arrêt de la prise, utiliser une protection solaire adaptée en cas d'exposition solaire (168).

III.5.6. Contre-indications physiopathologiques

- Hypersensibilité à la substance active (174).
- Le millepertuis est déconseillé aux personnes souffrant de troubles bipolaires, car il peut entraîner l'apparition de crises maniaques (174).
- Trouble déficitaire de l'attention et hyperactivité : un cas rapporté décrit une augmentation des symptômes d'hyperactivité chez un homme stable sous méthylphénidate et ayant consommé du millepertuis (600 mg par jour pendant 4 mois). Les symptômes d'hyperactivité ont progressivement régressé à l'arrêt du millepertuis (265).
- 17 rapports de cas ont associé l'utilisation du millepertuis à des événements psychotiques. C'est pourquoi l'utilisation de millepertuis chez les patients vulnérables de déclencher des épisodes de manie est déconseillée.
- Grossesse et allaitement : en raison du nombre insuffisant d'études, l'utilisation du millepertuis ne peut pas être conseillée en toute sécurité, bien que certaines d'entre elles se soient révélées rassurantes.

III.6. Pamplémousse

Nom latin : *Citrus x paradisi* Macfad.

Nom vernaculaire : Pamplémoussier, pomelo

Famille : Rutacées

Partie utilisée : fruit, graine (pépin) et péricarpe (écorce ou zeste)



Figure 15 : *Citrus x paradisi* Macfad.

III.6.1. Généralités

Il faut noter qu'une confusion existe dans la terminologie entre le pamplémousse et le pomelo. Le terme pamplémousse désigne souvent à tort le pomelo, notamment dans le commerce. En effet, les fruits qui sont achetés dans le commerce sont en fait des pomelos et non des pamplémousses. Le pomelo est le fruit de *Citrus x paradisi* (Figure 15 (51)). Cet arbre est issu de l'hybridation naturelle entre l'oranger (*Citrus sinensis*) et le pamplémousse vrai (*Citrus maxima*). Le pamplémousse ou le pamplémousse vrai est le fruit de *Citrus maxima* (Burm.) Osbeck, qui est très peu rencontré en Europe (48–50).

III.6.1.1. Données officielles

Le pamplémousse n'est pas inscrit à la Pharmacopée européenne, ni à la Pharmacopée française. Cependant, il est autorisé dans les CA (fruit, graine (pépin) et péricarpe (écorce ou zeste)) (49,51–53).

III.6.1.2. Composition chimique

Le pamplémousse contient principalement des furanocoumarines (dont la bergamotine et le bergaptène) et des flavonoïdes (dont la naringine). Le zeste contient une huile volatile, principalement composée de limonène (49,80).

Il est à noter également que des conservateurs comme le chlorure de benzéthonium, le triclosan et le méthyl-parabène ne sont pas autorisés dans les extraits de pépins de pamplémousse. Pourtant, ils ont été retrouvés dans certains extraits de pépins de pamplémousse. Ces conservateurs pourraient être présents en raison des méthodes de production (80). Le pharmacien a donc un rôle important à jouer dans l'analyse de la composition et de l'étiquetage des produits qu'il délivre.

III.6.1.3. Propriétés pharmacologiques, principales utilisations, efficacité

Le pamplémousse est utilisé comme source de flavonoïdes (biflavonoïdes), largement utilisés pour leurs effets antioxydants. Les CA le présentent comme une aide au maintien du bon fonctionnement du système immunitaire et une aide à la protection des cellules du stress oxydatif. Des études lui attribuent des propriétés antimicrobiennes.

Cependant, une controverse existe. Cette propriété pourrait être due à leur teneur en conservateur plutôt qu'en constituants naturels. Le pamplemousse et le jus de pamplemousse sont couramment ingérés en tant qu'élément de l'alimentation (51,80).

III.6.1.4. A l'officine

Le pamplemousse est retrouvé en officine sous forme d'extrait de pépins de pamplemousse (Nutrisanté® extrait de pépins de pamplemousse, Alvityl® Immunité, ...) et non sous forme de jus.

III.6.1.5. Effets indésirables et toxicité

De par son effet inhibiteur enzymatique, le jus de pamplemousse augmente le risque d'apparition d'effets indésirables ou de toxicité des molécules avec lesquelles il interagit.

III.6.2. Pharmacocinétique

La plupart des données sur la pharmacocinétique du pamplemousse concernent le jus de pamplemousse. Le jus de pamplemousse peut augmenter la biodisponibilité de certains médicaments. Les conséquences cliniques de ces interactions sont variables et dépendent de nombreux facteurs, tels que la nature et la quantité de jus de pamplemousse consommé, la simultanéité des prises (facteur favorisant), la susceptibilité individuelle du patient et la marge thérapeutique du médicament associé.

III.6.2.1. Effets sur les isoenzymes du cytochrome P450

Il a été démontré que le jus de pamplemousse inhibe de manière irréversible l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450, et qu'il peut provoquer des interactions médicamenteuses à partir de faibles quantités, telles que 200 mL (267). Plusieurs composés sont connus pour avoir des effets inhibiteurs sur CYP3A4, CYP2D6 et CYP2C9 *in vitro*. Les composants ayant l'effet inhibiteur seraient les furanocoumarines, en particulier la dihydroxybergamottine, et les flavonoïdes (naringénine et quercétine) (268).

Toutefois, les constituants exacts responsables des interactions cliniques bien établies de jus de pamplemousse sont encore incertains. Il a été rapporté que la quercétine inhibe CYP3A4 *in vitro*. Cependant, une étude clinique a révélé que contrairement au jus de pamplemousse, la quercétine seule, administrée à une concentration 40 fois supérieure à celle trouvée dans le jus de pamplemousse n'a eu aucun effet significatif sur le métabolisme de la nifédipine (substrat du CYP3A4) par le CYP3A4 (269). Les furanocoumarines peuvent également contribuer aux interactions provoquées par le jus de pamplemousse, car dans une étude, le jus de pamplemousse sans furanocoumarines n'a pas interagi avec la féléodipine (270). Néanmoins, aucune des furanocoumarines semble avoir beaucoup d'effet individuellement. Il semble que ce soit l'effet de toutes les furanocoumarines qui détermine l'effet clinique (271,272). Il semble également que l'effet du jus de pamplemousse s'exerce principalement sur le CYP3A4 intestinal plutôt que le CYP3A hépatique, car les

médicaments administrés par voie intraveineuse ont tendance à être affectés dans une moindre mesure.

III.6.2.2. Effets sur la P-glycoprotéine

Des études ont montré que certains composants du jus de pamplemousse inhibaient l'activité de la P-gp. Cependant, il n'y a pas d'interaction significative avec la digoxine, un substrat de la P-gp.

III.6.2.3. Effets sur les OATP

Il a été démontré *in vitro* que le jus de pamplemousse ainsi que la bergamotine, la dihydroxybergamottine, la quercétine, la naringine, la naringénine et la tangerétine inhibent individuellement la protéine organique de transport d'anions (OATP). L'effet inhibiteur de la naringine sur l'OATP1A2 a également été confirmé dans une autre étude *in vitro* (273). L'inhibition de cette protéine de transport entraîne une réduction modeste de la biodisponibilité des médicaments substrats de ce transporteur.

III.6.3. Interactions plante – médicament

La grande majorité des interactions médicamenteuses connues pour le pamplemousse est due à la consommation du jus de pamplemousse, qui n'est pas utilisé comme un médicament ou un CA. Pour cette raison, ces interactions ne sont pas traitées ici en détail, mais résumées dans le tableau suivant (Tableau 3 (274)).

Tableau 3 : Médicaments interagissant avec le jus de pamplemousse

Table 1 (part 1 of 2): Selected drugs that interact with grapefruit, associated oral bioavailability, adverse event(s), predicted risk and possible alternative agents				
Interacting drugs	Innate oral bioavailability*	Dose-related adverse event(s)	Predicted interaction risk†	Potential alternative agent(s)‡
Anticancer agents				
Crizotinib	Intermediate	Torsade de pointes, myelotoxicity	High	
Dasatinib	Not known	Torsade de pointes, myelotoxicity	High	Imatinib
Erlotinib	Intermediate	Myelotoxicity	High	
Everolimus	Low	Myelotoxicity, nephrotoxicity	High	
Lapatinib	Incomplete	Torsade de pointes, myelotoxicity	High	
Nilotinib	Intermediate	Torsade de pointes, myelotoxicity	High	Imatinib
Pazopanib	Incomplete	Torsade de pointes, myelotoxicity	High	Sorafenib
Sunitinib	Not known	Torsade de pointes, myelotoxicity	High	Sorafenib
Vandetanib	Not known	Torsade de pointes, myelotoxicity	High	
Venurafenib	Not known	Torsade de pointes, myelotoxicity	High	
Anti-infective agents				
Erythromycin	Intermediate	Torsade de pointes	High	Clarithromycin
Halofantrine	Low	Torsade de pointes	Very high	Doxycycline
Maraviroc	Low	Postural hypotension, syncope	Very high	Enfuvirtide
Primaquine	Intermediate	Myelotoxicity	High	Doxycycline
Quinine	Intermediate	Torsade de pointes	High	Doxycycline
Rilpivirine	Not known	Torsade de pointes	High	Nevirapine
Antilipemic agents				
Atorvastatin	Low	Rhabdomyolysis	High	Pravastatin, rosuvastatin, fluvastatin
Lovastatin	Very low	Rhabdomyolysis	Very high	Pravastatin, rosuvastatin, fluvastatin
Simvastatin	Very low	Rhabdomyolysis	Very high	Pravastatin, rosuvastatin, fluvastatin
Cardiovascular agents				
Amiodarone	Intermediate	Torsade de pointes	High	Sotalol
Apixaban	Intermediate	GI bleeding	High	Warfarin
Clopidogrel	Very low	Loss of efficacy	High	Acetylsalicylic acid
Dronedarone	Low	Torsade de pointes	Very high	Sotalol
Eplerenone	Intermediate	Hyperkalemia, serious arrhythmias	High	Spiroonolactone
Felodipine	Low	Hypotension, peripheral edema	Intermediate	Amlodipine
Nifedipine	Intermediate	Hypotension, peripheral edema	Intermediate	Amlodipine

Table 1 (part 2 of 2): Selected drugs that interact with grapefruit, associated oral bioavailability, adverse event(s), predicted risk and possible alternative agents				
Interacting drugs	Innate oral bioavailability*	Dose-related adverse event(s)	Predicted interaction risk†	Potential alternative agent(s)‡
Cardiovascular agents (continued)				
Quinidine	High	Torsade de pointes	Intermediate	
Rivaroxaban	High	GI bleeding	Intermediate	Warfarin
Ticagrelor	Intermediate	GI or kidney bleeding	High	Acetylsalicylic acid
CNS agents				
Alfentanil (oral)	Intermediate	Respiratory depression	High	Hydromorphone, morphine
Buspirone	Very low	Dizziness, sedation	High	Oxazepam, tamazepam
Dextromethorphan	Very low	Hallucinations, somnolence	High	
Fentanyl (oral)	Intermediate	Respiratory depression	High	Hydromorphone, morphine
Ketamine (oral)	Low	Respiratory depression	Very high	Hydromorphone, morphine
Lurasidone	Low	Torsade de pointes, orthostatic hypotension, syncope	Very high	Haloperidol, risperidone, olanzapine
Oxycodone	Intermediate	Respiratory depression	High	Hydromorphone, morphine
Pimozide	Intermediate	Torsade de pointes	High	Haloperidol, risperidone, olanzapine
Quetiapine	Very low	Dizziness, somnolence	High	Haloperidol, risperidone, olanzapine
Triazolam	Intermediate	Sedation	Intermediate	Alprazolam, lorazepam
Ziprasidone	Intermediate	Torsade de pointes	High	Haloperidol, risperidone, olanzapine
Gastrointestinal agents				
Domperidone	Low	Torsade de pointes	Very high	Metoclopramide
Immunosuppressants				
Cyclosporine	Low	Nephrotoxicity	High	
Everolimus	Low	Myelotoxicity, nephrotoxicity	High	
Sirolimus	Low	Myelotoxicity, nephrotoxicity	High	
Tacrolimus	Low	Nephrotoxicity	High	
Urinary tract agents				
Darifenacin	Low	Urinary retention, constipation	Intermediate	
Fesoterodine	Intermediate	Urinary retention, constipation	Intermediate	
Solifenacin	High	Torsade de pointes	Intermediate	
Silodosin	Intermediate	Postural hypotension, dizziness	Intermediate	
Tamsulosin	Intermediate	Postural hypotension, dizziness	Intermediate	
<p>Note: CNS = central nervous system, GI = gastrointestinal. *Population average: very low < 10%, low >10%–30%, intermediate >30%–70%, high > 70%. †Based on the seriousness of the adverse effect and adjusted for the innate oral bioavailability of the drug, which is used to determine the potential increase in systemic drug concentration. For older patients, particularly the elderly, it is recommended that grapefruit or other citrus fruits be contraindicated for drugs in the very high or high category, or that a suggested alternative noninteracting drug be employed when available. ‡Commonly prescribed drugs (Top 100 prescribed in 2011 in Canada) with the same therapeutic indication that have no or minor pharmacokinetic interaction with grapefruit or other citrus fruits.</p>				

Bien que les interactions causées par le pamplemousse soient principalement dues à la consommation de son jus, un cas rapporté d'interaction entre un extrait de pépins de pamplemousse et de warfarine existe.

Preuves cliniques : ce cas décrit une augmentation de l'INR chez un couple prenant de la warfarine. Tous deux étaient stables sous warfarine jusqu'à ce qu'ils entament la consommation des quelques gouttes d'extrait de pépins de pamplemousse durant 3 jours. La femme a développé un hématome sous-cutané mineur, son INR était de 7,9. L'homme avait un INR de 5,1, sans signe de saignement (275).

Mécanisme probable de l'interaction : il s'est avéré que l'extrait de pépins de pamplemousse contenait des quantités considérables d'un conservateur, le chlorure de

benzéthonium et ne contenait aucune quantité importante de substances naturelles provenant des pépins de pamplemousse. Une analyse *in vitro* a montré que le chlorure de benzéthonium était un puissant inhibiteur du CYP2C9, suggérant qu'il pourrait inhiber le métabolisme de la warfarine (276).

Importance de l'interaction : interaction possible. Le chlorure de benzéthonium serait présent dans de nombreux produits à base d'extrait de pépins de pamplemousse. Les éléments apportés par ce cas rapporté et cette étude *in vitro* suggère que le chlorure de benzéthonium peut interagir avec la warfarine. Sur cette base, il serait probablement prudent pour les patients prenant de la warfarine d'éviter les produits à base d'extrait de pépins de pamplemousse.

Attitude à adopter : en cas d'association, une surveillance étroite de la clinique et de l'INR doit être entreprise.

Mention de l'interaction dans le RCP : aucune.

III.7. Réglisse

Nom latin : *Glycyrrhiza glabra* L.

Nom vernaculaire : Réglisse

Famille : Fabacées

Partie utilisée : racine et stolons



Figure 16 : *Glycyrrhiza glabra* L.

III.7.1. Généralités

III.7.1.1. Données officielles

La racine et les stolons de *Glycyrrhiza glabra* (Figure 16 (51)) sont inscrits à la Pharmacopée européenne (Ph. Eur., 10 éd., 0277) et à la Pharmacopée française sur la liste A. La réglisse est autorisée dans les CA. La plante est libérée du monopole pharmaceutique depuis 2008 (48–53).

III.7.1.2. Composition chimique

La partie souterraine de la réglisse est inscrite à la Pharmacopée européenne (Ph. Eur., 10 éd., 0277) en raison de deux groupes de composés auxquels est rattachée son activité pharmacologique (51) :

- Les saponosides triterpéniques : majoritairement représentés par la glycyrrhizine (aussi appelée acide glycyrrhizique ou acide glycyrrhizinique). La glycyrrhizine est métabolisée en son métabolite actif dans l'intestin, l'acide glycyrrhétinique.
- Les flavonoïdes : chalcones (isoliquiritoside, isoliquiritine, licuroside, néolicuroside), flavones (liquiritoside, liquiritine), flavanones (glabrone), flavanolols (3-hydroxyglabrol), flavones (prényllicoflavone A), isoflavones (glabrol, formononétine), isoflavanes (glabridine, licoricidine, hispaglabridines A et B).

Les coumarines également présentes dans la partie souterraine de la réglisse possèdent aussi une activité pharmacologique. Cependant, la réglisse n'est pas inscrite à la Pharmacopée pour l'activité pharmacologique exercée par celles-ci.

III.7.1.3. Propriétés pharmacologiques

L'extrait de réglisse possède expérimentalement une activité antiulcéreuse. Un extrait titré en flavonoïdes inhibe *in vitro* la croissance d'*H. pylori*. L'acide glycyrrhétinique diminue les sécrétions d'acide et possède une activité anti-inflammatoire au niveau de la paroi gastrique. Il inhibe la dégradation du cortisol de l'organisme et inhibe le complément (facteur pro-inflammatoire) (49).

La glycyrrhizine et certains flavonoïdes sont antispasmodiques et expectorants (49).

La réglisse, ses extraits et ses différents constituants exercent, au moins *in vitro*, une activité antivirale et antibactérienne (49).

III.7.1.4. Principales indications

Selon la Pharmacopée européenne, la réglisse est traditionnellement utilisée par voie orale dans le traitement des troubles digestifs (ballonnements épigastriques, lenteur à la digestion, éructations, flatulences) et dans le traitement symptomatique de la toux. Elle est aussi traditionnellement utilisée par voie locale (collutoire, pastille) comme antalgique dans les affections de la cavité buccale et/ou du pharynx (49,51).

Elle est aussi utilisée pour ses propriétés édulcorantes.

III.7.1.5. Efficacité

L'établissement des indications retrouvées dans la monographie de la Pharmacopée européenne est basé sur une utilisation de longue date de la réglisse. Cependant, certaines études montreraient l'efficacité de la réglisse dans le traitement de la toux (277) et de la dyspepsie avec ulcère peptique ou de la dyspepsie non-ulcéreuse (278,279).

III.7.1.6. A l'officine

La réglisse est retrouvée en officine sous forme de tisane, en vrac ou en tant qu'aromatisant dans les pâtes à sucer, gommes à mâcher, bains de bouche, ... Elle est également retrouvée dans des CA en tant que composant actif et non en tant qu'aromatisant. C'est le cas dans le CA Phytostandard® réglisse du laboratoire Pileje ou Axarola® du laboratoire Super Diet. Les médicaments renfermant de la réglisse destinés à traiter des pathologies chroniques ont été déglycyrrhinoisés. Cependant, le glycyrrhizate d'ammonium, utilisé comme excipient, peut être retrouvé dans de nombreux médicaments. Néanmoins, il n'y est présent qu'en faible quantité.

III.7.1.7. Effets indésirables possibles

L'acide glycyrrhizique de la réglisse peut diminuer la libido en inhibant la conversion enzymatique de la 17-hydroxyprogestérone en androstènedione, précurseur de la testostérone. Il peut également être à l'origine de maux de tête, d'une léthargie, d'une rétention hydrosodée et d'une hypertension artérielle.

III.7.1.8. Toxicité

Selon la monographie HMPC, des cas d'utilisations excessives et prolongées ont été reportés. Ce mésusage se traduit par une rétention hydrosodée, des poussées hypertensives, une hypokaliémie et des troubles du rythme cardiaque. Ces effets sont causés par l'acide glycyrrhétinique. Il entraîne une accumulation du cortisol et ainsi un effet minéralocorticoïde se traduisant par un syndrome d'intoxication minéralocorticoïde,

également appelé pseudoaldostéronisme. Les troubles causés par la consommation de réglisse sont réversibles. Néanmoins, une consommation régulière peut être à l'origine d'une hypertension durable (49). Les intoxications résultent principalement d'une consommation excessive et prolongée de confiseries à base de réglisse ou de boissons édulcorées à la réglisse.

Selon l'OMS, la limite supérieure d'ingestion régulière est de 100 mg d'acide glycyrrhizique par jour. La concentration en acide glycyrrhizique n'étant jamais mentionnée, la législation française impose aux fabricants d'apposer certains repères afin de guider le consommateur. La mention "réglisse" doit être apposée sur tout les produits alimentaires contenant de la glycyrrhizine à une concentration supérieure ou égale à 100 mg/kg ou 10 mg/l. Une "alerte" destinée aux personnes hypertendues doit être rajoutée lorsque la concentration en glycyrrhizine est supérieure ou égales à 4 g/kg pour les confiseries, à 50 mg/l pour les boissons contenant moins de 1.2 % en volume d'alcool et à égale à 300 mg/l pour les boissons alcoolisées.

L'acide glycyrrhizique ne possède pas d'effet tératogène, mutagène ou cancérogène. Cependant, une embryotoxicité a pu être constatée chez le rat (49).

III.7.2. Pharmacocinétique

III.7.2.1. Effets sur les isoenzymes du cytochrome P450

Une consommation prolongée de fortes doses d'extrait de réglisse ou de glycyrrhizine semble induire le CYP3A4 et dans une moindre mesure le CYP1A2 et le CYP2C9 chez la souris. Ces études suggèrent que la glycyrrhizine est la molécule principalement responsable de cet effet (80).

III.7.2.2. Effets sur la P-glycoprotéine

Certaines études semblaient avoir montré que la réglisse inhibe faiblement la P-gp (280–282). Toutefois, des études plus récentes semblent montrer le contraire (283–286).

III.7.3. Interactions plante – médicament

III.7.3.1. Interactions pharmacodynamiques

- **Médicaments antihypertenseurs** : la réglisse peut provoquer une rétention d'eau et donc diminuer l'effet des antihypertenseurs.

Preuves cliniques : une étude chez 11 patients consommant 100 g de réglisse par jour pendant 4 semaines (équivalent à 150 mg d'acide glycyrrhizique par jour) et suivant un traitement anti-hypertenseur, a montré une augmentation de la pression sanguine moyenne de façon significative. Une augmentation plus faible a été observée chez 25 patients normotendus consommant la même dose de réglisse (287).

L'hypertension résultant d'une consommation de réglisse est rare, car la réglisse disponible sur le marché utilise rarement l'acide glycyrrhizique en quantités suffisantes pour

affecter la tension artérielle et causer d'autres problèmes de santé. Cependant, des cas d'hypertension sévère sont survenus chez des patients consommant régulièrement des quantités importantes de réglisse de diverses provenances (confiseries, boissons, tisanes) (288–292). Elle est apparue alors même que certains patients suivaient un traitement antihypertenseur (293,294).

Preuves expérimentales : il existe une littérature abondante sur l'effet hypertenseur de la réglisse (295).

Mécanisme probable de l'interaction : l'acide glycyrrhizique inhibe la 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 2 rénale, empêchant ainsi la conversion du cortisol en cortisone inactive au niveau rénal. Le cortisol ayant une affinité égale à celle de l'aldostérone pour les récepteurs minéralocorticoïdes de la partie distale des tubules rénaux, il provoque une rétention hydrosodée excessive et une augmentation de l'excrétion urinaire de potassium. La consommation excessive de réglisse se traduit donc par des effets minéralocorticoïdes avec hypertension et hypokaliémie. Ces effets s'opposent à ceux des médicaments antihypertenseurs. De plus, la déplétion potassique induite par la réglisse peut avoir des effets additifs avec les diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse. L'effet minéralocorticoïde de la réglisse est dû à la teneur en l'acide glycyrrhétinique. La réglisse déglycyrrhizinée n'aurait pas cet effet (80).

Importance de l'interaction et attitude à adopter : l'issue de l'interaction étant potentiellement mortelle, il est préférable d'éviter l'utilisation simultanée.

Mention de l'interaction dans le RCP : certains CA déconseillent une consommation excessive de réglisse pour les personnes souffrant d'hypertension.

- **Corticoïdes** : addition des effets hypokaliémisants.

Preuves cliniques : plusieurs rapports de cas décrivent une hypokaliémie suite à une consommation modeste à importante de réglisse (288,290,291). En outre, une hypokaliémie peut causer une rhabdomyolyse par trois mécanismes : une ischémie par effet vasculaire, une inhibition de la glycogénèse musculaire et une altération de l'homéostasie ionique. Plusieurs cas de rhabdomyolyse ont été rapportés (289,292,296).

Preuves expérimentales : plusieurs études ont montré que l'acide glycyrrhizique inhibe la 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 2 conduisant entre autres à une hypokaliémie (297–300).

Mécanisme probable de l'interaction : par augmentation de l'excrétion urinaire de potassium suite à l'inhibition de la 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase. En résulte, une addition d'effets avec les médicaments corticoïdes. L'inhibition de la 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase par l'acide glycyrrhétinique peut retarder la clairance de l'hydrocortisone et de la prednisolone et renforcer ainsi leurs effets. Néanmoins, c'est la structure chimique d'un minéralocorticoïde ou un glucocorticoïde qui fait de lui un substrat de la 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase. Par conséquent, il ne peut pas être admis que la réglisse inhibe l'inactivation de tous les corticoïdes (80).

Importance de l'interaction et attitude à adopter : l'interaction est probable. L'association de réglisse et d'un corticoïde est déconseillée, car elle peut entraîner un danger important pour la santé. Dans le cas où l'association serait conservée, une surveillance étroite est

conseillée, surtout si l'ingestion de réglisse est prolongée ou si de fortes doses sont ingérées.

Mention de l'interaction dans le RCP : aucune.

- **Laxatifs stimulants** : addition des effets hypokaliémiants.

Preuves cliniques et expérimentales : aucune preuve récente retrouvée.

Mécanisme probable de l'interaction : la réglisse peut causer une rétention hydrosodée et une déplétion potassique. Les diarrhées chroniques causées par l'utilisation à long terme ou l'abus de laxatifs stimulants tels que le bisacodyl ou l'aloès, le séné ou la rhubarbe (riches en anthraquinones) peuvent entraîner une perte excessive d'eau et de potassium. Cette perte peut conduire à une hypokaliémie. Ainsi, l'utilisation simultanée d'un laxatif stimulant et de réglisse pourrait théoriquement avoir des effets additifs sur la perte de potassium.

Importance de l'interaction et attitude à adopter : théoriquement possible.

Attitude à adopter : éviter l'association.

Mention de l'interaction dans le RCP : aucune.

III.7.4. Interactions avec d'autres plantes ou compléments alimentaires à base de plantes

La consommation concomitante de réglisse et de plantes ou de CA contenant des glucosides cardiotoniques et de plantes ou CA laxatifs stimulants (aloe, séné, bourdaine, rhubarbe...) est déconseillée.

III.7.5. Précautions d'emploi

La réglisse peut modifier la pression artérielle et ainsi interférer avec les contrôles de pression artérielle pré et post opératoires. Il est conseillé d'arrêter la consommation de réglisse au moins 2 semaines avant une intervention chirurgicale.

En raison du manque de données, l'utilisation chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'est pas recommandée. L'étiquetage doit donc comporter un avertissement déconseillant l'emploi chez les enfants.

L'utilisation concomitante avec des traitements de l'insuffisance ou de l'arythmie cardiaque, des diurétiques, des corticostéroïdes, des laxatifs ou d'autres médicaments pouvant aggraver un déséquilibre électrolytique n'est pas recommandée.

La consommation de réglisse ne doit pas être prolongée. L'étiquetage doit donc comporter un avertissement tel que « Ne pas utiliser pendant plus de 6 semaines sans avis médical ».

La glycyrrhizine a été retrouvée dans le lait maternel de certaines femmes consommant de la réglisse. Néanmoins, aucune étude mesurant l'acide glycyrrhétinique n'a été réalisée. Deux nourrissons dont les mères avaient consommé de façon excessive une

tisane contenant de la réglisse, présentaient des signes de toxicité de l'anéthole⁵. Cependant, les tisanes contenaient un mélange à base de plantes. L'effet de la réglisse seule n'a donc pas pu être déterminé. La réglisse et l'extrait de réglisse sont « généralement reconnus comme sûrs » en tant qu'aliment par la Food and Drug Administration des États-Unis (301).

III.7.6. Contre-indications physiopathologiques

- Pathologies cardiaques : l'effet minéralocorticoïde de la réglisse peut entraîner une rétention hydrique aggravant alors une insuffisance cardiaque congestive. La réglisse peut aussi causer une hypokaliémie et par conséquent augmenter le risque d'arythmie.
- Hypertension : l'effet minéralocorticoïde de la réglisse peut augmenter la pression sanguine et ainsi aggraver une hypertension déjà existante.
- Hypertonie : l'hypokaliémie induite par l'effet minéralocorticoïde peut entraîner ou aggraver une hypertonie.
- Hypokaliémie : aggravation d'une hypokaliémie déjà présente.
- Insuffisance rénale : l'effet minéralocorticoïde de la réglisse peut détériorer la fonction rénale.
- Cancers et autres pathologies hormonodépendantes : les femmes atteintes de pathologies hormonodépendantes comme certains cancers du sein, cancers utérins, d'endométriome ou de fibromes utérins ne doivent pas consommer de réglisse en raison des propriétés oestrogéniques de celle-ci.
- Dysfonction sexuelle : la réglisse inhibant la synthèse de testostérone peut aggraver la dysfonction érectile.
- Grossesse : la réglisse est embryotoxique chez le rat. De plus, ses effets oestrogéniques et stéroïdes peuvent provoquer une stimulation utérine. Une consommation régulière équivalant à 500 mg d'acide glycyrrhizique par semaine pendant la grossesse augmenterait le risque d'accouchements prématurés (302,303).

⁵ L'anéthole est un composé notamment retrouvé dans l'anis étoilé utilisé comme carminatif et pour soulager les coliques chez l'enfant. L'anis étoilé, riche en anéthole, peut occasionner des allergies, en particulier chez les nourrissons. Elle peut aussi provoquer des spasmes musculaires, une confusion mentale et une somnolence en raison de son action narcotique.

III.8. Soja

Nom latin : *Glycine max* L.

Nom vernaculaire : Soja

Famille : Fabacées

Partie utilisée : graine

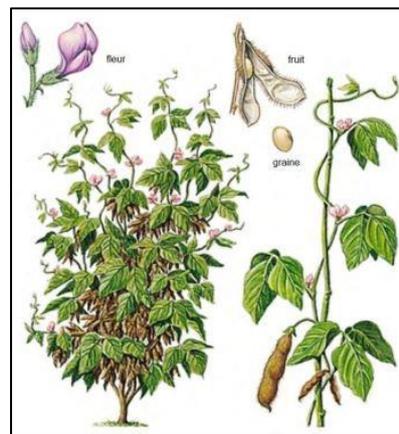


Figure 17 : *Glycine max* L.

III.8.1. Généralités

III.8.1.1. Données officielles

La graine de *Glycine max* (Figure 17 (304)) est autorisée dans les CA. Cependant, la portion journalière recommandée ne doit pas mener à une ingestion d'isoflavones supérieure à 1 mg/kg de poids corporel. De plus, l'étiquetage doit comporter un avertissement déconseillant l'usage aux femmes ayant des antécédents personnels ou familiaux de cancer du sein (48–53).

L'huile de soja (issue des graines) raffinée (Ph. Eur., 10 éd., 1413) et l'huile de soja hydrogénée (Ph. Eur., 10 éd., 1413) sont inscrites à la Pharmacopée européenne (49).

III.8.1.2. Composition chimique

La graine renferme environ 40 % de protéines, 20 % de lipides et 30 % de glucides. Les lipides sont des phospholipides (phosphatidylcholine, lécithines, acide linoléique, acide oléique), des triglycérides, et des insaponifiables. La graine renferme également des composés phénoliques : acides phénoliques et isoflavones (daidzéine, génistéine, glycitéine). La graine renferme aussi de l'acide phytique, des vitamines et des saponosides triterpéniques (soyasapogénol).

Les isoflavones sont des phytoœstrogènes. Elles sont présentes en grande quantité dans la fraction protéique du soja.

III.8.1.3. Propriétés pharmacologiques

Des études épidémiologiques ont montré que les isoflavones de soja, qui sont des phytoœstrogènes, exercent une activité œstrogénique et une activité bénéfique sur la densité osseuse et l'ostéoporose. D'autres études ont également montré des effets hypocholestérolémiants, anticancéreux sur le sein et la prostate et un effet favorisant le transit grâce aux fibres de l'enveloppe de la graine (173). Les lécithines de soja auraient également une activité hypocholestérolémiante et hypotensive (305).

III.8.1.4. Principales utilisations

Les isoflavones de soja peuvent être utilisées dans la prise des symptômes de la préménopause ou de la ménopause (306–309), dans l'ostéoporose, le diabète de type 2 (310–312), l'hypercholestérolémie (313–315) et la prévention du cancer du sein (316–318).

III.8.1.5. Efficacité

- Symptômes de la ménopause : la consommation de 20 à 60 g de protéines de soja, équivalant 34 à 76 mg d'isoflavones par jour semble diminuer modestement la fréquence et la sévérité des bouffées de chaleur chez les femmes ménopausées (319). Une étude montre que les isoflavones de soja sont plus efficaces chez les femmes avec un nombre élevé de bouffées de chaleur (320). Une autre étude met en garde contre l'utilisation des isoflavones de soja chez les femmes ayant des antécédents familiaux de cancer du sein et suggèrent que l'efficacité des isoflavones de soja pourrait être supérieure chez les femmes préménopausées ou récemment ménopausées (321).
- Ostéoporose : plusieurs études suggèrent que les protéines de soja augmentent la densité minérale osseuse (306,322,323). 80 à 90 mg d'isoflavones de soja seraient nécessaires pour diminuer la perte de masse osseuse (324). Cet effet serait plus important chez les femmes ménopausées depuis peu de temps (322), mais resterait tout de même modeste. Aucune étude, en particulier chez la population non-asiatique, ne montre une diminution de la fréquence de fracture. Les éléments pour recommander la prise de phytoœstrogènes en prévention de l'ostéoporose sont donc insuffisants (51).
- Diabète : bien que des études semblent montrer une diminution des taux d'insuline à jeun et de l'HbA1c (312,325), une autre étude plus récente ne semble pas montrer de modifications sérieuses des concentrations d'HbA1c (326).
- Hypercholestérolémie : des études suggèrent que la consommation de protéines de soja à la place d'autres protéines diminue modestement les taux de cholestérol total et de LDL cholestérol (327,328). Toutefois, la diminution du cholestérol total et du LDL cholestérol semblerait plus importante chez les patients souffrant d'hyperlipidémie importante (328) et toutes les études ne montrent pas de bénéfices significatifs (322,329). L'effet hypocholestérolémiant du soja est suffisamment bien documenté pour que cela conduise à l'approbation réglementaire d'une allégation de santé liant la protéine de soja à un risque réduit de maladies cardiovasculaires (330). Toutefois, le soja contient d'autres composants (isoflavones, lécithines, saponines et fibres) pouvant également améliorer la santé cardiovasculaire. Les isoflavones n'exerceraient qu'une faible amélioration de la cholestérolémie (331). Les lécithines de soja exerceraient un effet hypocholestérolémiant plus marqué. Néanmoins, l'effet hypotenseur est encore à prouver (332).

- Prévention du cancer du sein : plusieurs recherches ont été menées chez des femmes asiatiques, mais moins d'études ont été réalisées chez les femmes occidentales (333,334). L'activité oestrogénique du soja semble plus prononcée chez les femmes asiatiques, probablement en raison de la différence ethnique (335). Une étude suggère qu'une exposition précoce au soja par une alimentation riche en ce dernier durant l'adolescence et une diminution de l'incidence du cancer du sein sont corrélées (336). Cependant, le prétendu bénéfice du soja dans la prévention du cancer du sein n'est pas confirmé par les grandes études de cohorte menées en Europe ou en Amérique du Nord (337).

III.8.1.6. A l'officine

En officine, il peut être retrouvé des CA à base d'extrait de soja apportant des isoflavones (Phytosoya®, Ergyflavone®, Serepause®) ou des CA de lécithine de soja (Arkogélules Lécithine De Soja®, Lécithine de soja Naturactive®).

III.8.1.7. Effets indésirables possibles

Il n'existe pas d'effets indésirables particuliers à la consommation de soja chez les adultes, hormis d'éventuelles allergies. Cependant, cela ne peut pas servir de garantie de sécurité vis-à-vis des isoflavones. La possibilité d'effets indésirables à des doses élevées et lors de cures prolongées reste non évaluée. Néanmoins, quelques cas ont été rapportés. Il existe un cas de gynécomastie chez un homme de 60 ans ayant consommé du soja en grande quantité pendant environ six mois (338) et 3 cas de saignements utérins anormaux liés à une consommation élevée de produits à base de soja (339).

III.8.1.8. Toxicité

Des études de génotoxicité, de carcinogénicité, ainsi que des études portant sur la fertilité, le développement des organes sexuels et leur maturation, ont été menées chez des animaux. Les phytoœstrogènes apparaissent généralement dépourvus de toxicité. Cependant, ils peuvent être génotoxiques ou carcinogènes dans certains modèles *in vivo* et *in vitro*. En outre, de façon régulière, une exposition *in utero* ou périnatale est associée à des troubles du développement des organes sexuels, de leur maturité et parfois aussi de la fertilité. En conséquence, la consommation de soja chez l'enfant de moins de 3 ans est déconseillée. L'utilisation de préparations à base de protéines de soja riches en isoflavones chez l'enfant hypothyroïdien peut augmenter les besoins en thyroxine. De plus, l'absence de risque pour un apport supérieur à 1 mg/kg de poids corporel par jour en équivalents aglycones des isoflavones n'est pas rigoureusement documentée. La dose limite quotidienne de consommation est donc fixée à 1 mg d'isoflavones aglycones/kg de poids corporel par jour (340).

La présence et le contenu en isoflavones aglycones doivent être mentionnés sur l'étiquetage : « contient X mg d'isoflavones (famille des phytoœstrogènes). A consommer avec modération (limiter la consommation quotidienne à 1 mg/kg de poids corporel). Déconseillé aux enfants de moins de 3 ans » (340).

III.8.2. Pharmacocinétique

III.8.2.1. Effets sur les isoenzymes du cytochrome P450

Les isoflavones du soja semblent inhiber les CYP1A2/6, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1 et CYP3A1/2/4 (341–346).

III.8.2.2. Effets sur la P-glycoprotéine

Une étude a montré une faible inhibition de la P-gp par les isoflavones du soja (347).

III.8.3. Interactions plante – médicament

III.8.3.1. Interactions pharmacocinétiques

- **Paclitaxel** : augmentation de l'absorption et diminution de la résistance au paclitaxel pouvant entraîner un surdosage.

Preuves cliniques : aucune interaction retrouvée.

Preuves expérimentales : une étude chez le rat a montré qu'une dose de génistéine avant la prise unique de paclitaxel par voie orale ou par intraveineuse augmentait modestement l'exposition systémique au paclitaxel (80,348).

Mécanisme probable de l'interaction : il semble que les isoflavones augmentent l'absorption du paclitaxel pris par voie orale en inhibant la P-gp. De plus, les isoflavones pourraient diminuer la résistance au paclitaxel par ce même effet sur la P-gp (349).

Importance de l'interaction : possible.

Attitude à adopter : tant que plus d'études ne sont pas menées, une certaine prudence peut être appropriée. Compte tenu de la possibilité d'une augmentation de l'exposition au paclitaxel et de sa toxicité, l'association est déconseillée. Le médecin doit être prévenu (129).

Mention de l'interaction dans le RCP : aucune.

- **Théophylline** : augmentation des concentrations plasmatiques en théophylline.

Preuves cliniques : dans une étude contrôlée par placebo chez 20 patients non fumeurs, un pré-traitement par daidzéine (200 mg, 2 fois/jour durant 10 jours) augmente significativement l'AUC, la concentration maximale et la demi-vie d'élimination d'une dose unique de 100 mg théophylline (350). Il est à noter que la dose de daidzéine utilisée dans l'étude est plus élevée que celle habituellement retrouvée dans les CA contenant des isoflavones, ou dans le cadre de l'alimentation. Pour cette dose élevée, l'effet sur la pharmacocinétique de la théophylline est modeste (80).

Preuves expérimentales : une étude *in vitro* semble montrer que les isoflavones (génistéine et équol) inhibent le CYP1A2 (345).

Mécanisme probable de l'interaction : la daidzéine ainsi que d'autres isoflavones semblent être des inhibiteurs modérés du CYP1A2, dont la théophylline est un substrat.

Importance de l'interaction : probable. Des doses élevées d'isoflavones pourraient légèrement augmenter les taux de théophylline. La théophylline étant un médicament à marge thérapeutique étroite, une légère augmentation des taux de théophylline pourrait avoir des résultantes cliniques importantes (nausées, vomissements, douleurs épigastriques, céphalées, insomnie, excitation, désorientation, délire, tachycardie, fibrillation ventriculaire, convulsions, hyperthermie, arrêt cardiaque).

Attitude à adopter : association à déconseiller. Dans le cas contraire, il est recommandé de prévenir le médecin prescripteur afin de mettre en place une surveillance plus étroite (la théophyllinémie peut être utilisée).

Mention de l'interaction dans le RCP : aucune.

III.8.3.2. Interactions pharmacodynamiques

- Hormones thyroïdiennes (lévothyroxine) : les produits à base de soja ou les isoflavones de soja peuvent augmenter la dose nécessaire d'hormones thyroïdiennes chez les patients suivant une hormonothérapie thyroïdienne substitutive.

Preuves cliniques : un cas rapporté décrit une femme de 45 ans atteinte d'hypothyroïdie après une thyroïdectomie (pour un carcinome thyroïdien) ayant eu besoin de doses inhabituellement élevées de lévothyroxine (300 microgrammes par jour) pour obtenir un taux de thyroxine libre (LT4) cliniquement efficace. Cependant, même à cette dose, le taux de la thyroïdostimuline (TSH) n'était pas satisfaisant. Il s'est avéré que cette femme prenait de façon régulière un CA à base de protéines de soja immédiatement après sa lévothyroxine. Après avoir espacé les prises du CA et de la lévothyroxine (lévothyroxine le soir, soja le matin), la dose nécessaire de lévothyroxine est revenue à la normale (351).

D'autres cas décrivent des nouveau-nés atteints d'hypothyroïdie primaire n'ayant pas répondu à leur dose de lévothyroxine habituelle jusqu'à ce que le lait de soja soit remplacé par du lait de vache (352,353). Une étude chez des nourrissons atteints d'hypothyroïdisme primaire a montré que les nourrissons nourris avec du lait de soja présentaient une augmentation prolongée de la TSH par rapport aux nourrissons nourris avec du lait sans soja (354).

Preuves expérimentales : des études *in vitro* et *in vivo* ont montré que les isoflavones de soja inhibaient l'activité de la peroxydase thyroïdienne, un enzyme nécessaire à la synthèse des hormones thyroïdiennes (355). Cependant, les isoflavones de soja ne semblent pas causer d'anomalies chez les individus euthyroïdiens (242).

Mécanisme probable de l'interaction : les isoflavones de soja inhibent la peroxydase thyroïdienne. Cependant, l'hypothyroïdie ne survient que lorsqu'une carence en iode est également présente. De plus, le soja peut diminuer l'absorption intestinale de la lévothyroxine.

Importance de l'interaction : probable.

Attitude à adopter : éviter la consommation de produits à base de soja chez les sujets suivant un traitement hormonal thyroïdien substitutif. Dans le cas contraire, une surveillance des taux de thyroxine libre et de TSH est nécessaire, en particulier au début ou à la fin d'une supplémentation par des CA à base de soja. Une augmentation des doses de lévothyroxine peut être nécessaire afin d'atteindre des taux d'hormones thyroïdiennes normaux. Il serait

également judicieux d'espacer dans le temps la prise de l'hormone thyroïdienne et du CA à base de soja.

Mention de l'interaction dans le RCP : une réévaluation du dosage en hormone thyroïdienne est recommandée dans le RCP des médicaments contenant de la lévothyroxine. L'interaction est également mentionnée par le CA.

- **Inhibiteurs de la monoamine oxydase** : risque d'une réaction hypertensive potentiellement mortelle par addition d'effets.

Preuves cliniques : un rapport de cas ancien décrit des maux de tête, une raideur de la nuque, une hypertension artérielle et une bradycardie chez une femme de 33 ans sous IMAO, 20 minutes après qu'elle ait mangé un plat contenant de la sauce à base de soja fermenté (356).

Preuves expérimentales : une étude a montré des taux de tyramine élevés et cliniquement significatifs dans certains produits à base de soja fermenté. Une autre analyse a montré des taux faibles de tyramine dans les aliments à base de soja non fermenté (357,358).

Mécanisme probable de l'interaction : potentialisation de l'effet vasopresseur de la tyramine produite au sein des aliments par la dégradation bactérienne des protéines. Celle-ci forme d'abord de la tyrosine et d'autres acides aminés, puis une décarboxylation transforme la tyrosine en tyramine. La tyramine agit indirectement comme une amine sympathomimétique. Elle entraîne une libération de noradrénaline par les neurones adrénériques associés aux vaisseaux sanguins, occasionnant alors une augmentation de la pression artérielle par vasoconstriction. Habituellement, la tyramine ingérée est rapidement métabolisée par les monoamines oxydases dans le foie et l'intestin avant qu'elle ne puisse atteindre la circulation générale. Cependant, en cas d'association à un IMAO, une partie de la tyramine ingérée passe directement dans la circulation générale et entraîne la libération de grande quantité de noradrénaline accumulée pendant la durée de l'inhibition des monoamines oxydases. Cette grande quantité de noradrénaline libérée entraîne une augmentation exagérée de la pression artérielle. Les effets peuvent durer jusqu'à 2 semaines après l'arrêt de l'IMAO. Le risque de poussée hypertensive sévère est réduit lors de l'utilisation d'un inhibiteur sélectif de la monoamine oxydase A (moclobémide), car il inhibe sélectivement la monoamine-oxydase A, ce qui laisse la MAO-B disponible pour métaboliser la tyramine. Ce n'est pas le cas avec les IMAO non sélectifs (iproniazide) inhibant les deux types de monoamine oxydase, A et B.

Cette interaction n'est donc pas associée à de la nourriture fraîche, mais à de la nourriture fermentée.

Importance de l'interaction et attitude à adopter : interaction probable entre les IMAO non-sélectifs et les aliments riches en tyramine comme les aliments à base de soja fermenté. L'association peut entraîner une réaction hypertensive potentiellement mortelle. Elle est donc à éviter. L'association d'IMAO avec des aliments à base de soja frais ou des CA à base de soja n'est pas à éviter.

Mention de l'interaction dans le RCP : aucune.

III.8.3.3. Interaction mixte

- **Anticoagulants (AVK)** : diminution de l'efficacité.

Preuves cliniques : plusieurs cas rapportés et études cliniques décrivent une diminution de l'INR chez des patients sous antivitamines K (acénocoumarol, fluindione ou warfarine) suite à la consommation de produits à base de soja (359–362).

Preuves expérimentales : des études *in vivo* ont montré un effet antagoniste important du soja fermenté sur la warfarine (363). Une autre étude sur le métabolisme *in vitro* dans les microsomes hépatiques humains suggère que les extraits de soja hydrolysés inhibent le CYP2C9 et le CYP3A4, responsables du métabolisme de la warfarine (364). Une augmentation de l'effet de la warfarine peut donc être attendue.

Mécanisme probable de l'interaction : le mécanisme d'interaction n'est pas totalement connu. L'interaction pourrait être causée par inhibition des CYP2C9 et 3A4 par les isoflavones de soja et par antagonisme en raison de la présence de vitamine K dans les produits à base de soja fermenté (363). D'autre part, les isoflavones de soja (génistéine et daidzéine) pourraient altérer l'absorption des AVK (360). Ainsi, la prise concomitante d'AVK avec des aliments ou CA à base de soja peut diminuer l'INR et donc augmenter le risque de coagulation.

Importance de l'interaction : probable.

Attitude à adopter : en cas d'association, une surveillance étroite de la clinique et de l'INR doit être entreprise.

Mention de l'interaction dans le RCP : aucune.

- **Tamoxifène** : diminution de l'efficacité de l'anticancéreux et diminution du métabolite toxique.

Preuves cliniques : les preuves sur l'effet du soja ou des suppléments d'isoflavones sur l'efficacité du tamoxifène dans le cancer du sein ne sont pas concluantes car contradictoires. (365,366).

Preuves expérimentales : des études suggèrent que les effets oestrogéniques des isoflavones de soja (génistéine et daidzéine) peuvent antagoniser l'effet antitumoral du tamoxifène. Cependant, selon la dose, les isoflavones de soja (génistéine et daidzéine) peuvent avoir des effets différents. Une faible dose d'isoflavones de soja diminuerait les effets du tamoxifène alors que des doses plus élevées augmenteraient ses effets (367–373).

Mécanisme probable de l'interaction : antagonisme par effet oestrogénique pouvant entraîner une possible diminution des effets thérapeutiques du tamoxifène. De plus, il existe des différences individuelles dans le métabolisme des isoflavones qui pourraient avoir des résultantes importantes sur leurs effets. Effectivement, seul un tiers des individus occidentaux métaboliserait la daidzéine en équol qui est doté d'effets œstrogéniques plus puissants que la daidzéine (374).

Des effets bénéfiques sont également possibles en raison de l'inhibition de la formation d'un métabolite toxique du tamoxifène, l' α hydroxy-tamoxifène. En effet, la génistéine inhiberait l' α -hydroxylation du tamoxifène (voie métabolique mineure médiée par le CYP1A2 et CYP3A1/2). Bien que l' α hydroxy-tamoxifène soit un métabolite mineur du tamoxifène, il

pourrait avec celui-ci être responsable de la formation d'adduits d'ADN et augmenter le risque de cancer endométrial. L'association de la génistéine, mais aussi de la daidzéine et de la glycitéine avec le tamoxifène pourrait donc potentiellement être bénéfique en raison de l'inhibition de la formation de l' α hydroxy-tamoxifène.

Néanmoins, les isoflavones peuvent ne pas être exemptes d'effets indésirables sur l'endomètre (375). Une étude a montré qu'un traitement à long terme par des phytoœstrogènes de soja augmentait le risque d'hyperplasie endométriale (376).

Importance de l'interaction : possible. Les preuves disponibles sur l'effet des suppléments d'isoflavones sur l'efficacité du tamoxifène dans le cancer du sein ne sont pas concluantes. L'effet des isoflavones sur le tissu mammaire semble être complexe. Il est possible que l'effet soit bénéfique ou antagoniste en fonction de la dose d'isoflavones utilisée, ainsi qu'au statut oestrogénique de la patiente (pré ou post-ménopausique), mais aussi en raison de la différence de la flore intestinale entre chaque individu.

Attitude à adopter : compte-tenu des preuves disponibles, il semble raisonnable d'éviter la prise de CA apportant des isoflavones chez les patients prenant des antiœstrogènes (c'est-à-dire des médicaments tels que le tamoxifène et les inhibiteurs de l'aromatase) en raison d'un cancer du sein.

Mention de l'interaction dans le RCP : aucune.

III.8.4. Interactions avec d'autres plantes ou compléments alimentaires à base de plantes

L'utilisation concomitante avec d'autres plantes à isoflavones est déconseillée. Les plantes appartenant à la famille des Fabacées, comme le trèfle rouge, sont particulièrement riches en isoflavones.

III.8.5. Précautions d'emploi

Se référer à la toxicité du soja et aux contre-indications physiopathologiques.

III.8.6. Contre-indications physiopathologiques

- Cancer du sein :

Prévention de récurrences : des études menées en Asie ont conclu que la consommation d'aliments à base de soja était significativement associée à une diminution du risque de décès et de récurrence du cancer du sein chez la femme (377). Cependant, une étude de cohorte française suggère un risque plus élevé de cancer du sein associé aux CA à base de soja, chez les femmes ayant des cas de cancers du sein dans leur famille (321).

Durant le traitement : une étude a suggéré que la consommation de soja améliorerait la qualité de vie des patientes durant le traitement d'un cancer du sein (378). Cependant, ces résultats n'ont été obtenus que sur un échantillon de petite taille et ne peuvent être appliqués à la population générale sans plus d'investigation. Concernant les CA à base de soja,

aucune étude n'a montré de bénéfice en cas de consommation durant le traitement du cancer du sein. À l'inverse, plusieurs études ont montré des interactions délétères avec les traitements anticancéreux (379).

Les CA à base de soja sont donc déconseillés en cas de cancers hormonodépendants du sein, mais aussi en cas de cancers des ovaires ou de l'utérus par les instances publiques (380).

- Hypothyroïdisme : la consommation de soja pourrait accentuer l'hypothyroïdisme. Il est donc recommandé de prévenir le médecin que la consommation de protéines de soja ou de phytoœstrogènes peut augmenter les besoins de substitution en hormones thyroïdiennes chez un patient hypothyroïdien (380).
- Asthme chronique : augmentation du risque d'allergie au soja.
- Femmes enceintes et allaitantes : les CA à base de soja sont contre-indiqués, la consommation par le biais de l'alimentation est à limiter.
- Enfants de moins de 3 ans.

Conclusion

Les Médecines Complémentaires et Alternatives (MCA) bénéficient d'un grand engouement, en particulier chez les patients suivant des traitements médicamenteux au long cours dans le cadre de pathologies chroniques. Ces patients, souvent polymédiqués, recherchent de leur propre chef, sans en discuter avec leur médecin ou leur pharmacien, des solutions complémentaires voire alternatives à leur traitement conventionnel. Cela reflète de leur part une volonté de devenir acteur de leur prise en charge médicale.

Pour cela, ils peuvent s'approvisionner en dehors du circuit pharmaceutique. Certaines plantes médicinales et phytomédicaments sont soumis au monopole pharmaceutique contrairement aux CA et certaines plantes médicinales accessibles par d'autres circuits de distribution.

Pourtant, le pharmacien a une place primordiale dans le conseil des produits de phytothérapie. Il est garant de la qualité et de la traçabilité des produits qu'il délivre. Il veille à l'absence de contre-indications physiopathologiques et d'interactions. Il a acquis au cours de sa formation initiale et lors de formations continues (diplômes universitaires) des connaissances sur la phytothérapie. Il est souvent le premier professionnel de santé rencontré, car facile d'accès, mais aussi le dernier maillon de la chaîne de santé avant l'ingestion d'un médicament ou d'un complément alimentaire. Pour toutes ces raisons, ainsi que par sa position centrale au sein du réseau de santé, le pharmacien a un rôle clé et d'importance dans la prévention des interactions plante - médicament. En effet, le risque d'interaction entre les produits à base de plantes et les traitements conventionnels est bien réel et peut s'avérer grave.

Pour accomplir ce travail, le pharmacien doit avoir accès à l'historique médicamenteux du patient et à des données scientifiques fiables et concluantes, ce qui peut s'avérer difficile. En effet, hormis le millepertuis et le jus de pamplemousse pour qui de nombreuses études ont été menées et ont prouvées l'existence d'interactions entre la plante médicinale et un médicament donné, peu d'études cliniquement pertinentes existent. Néanmoins, quelques bases de données donnant accès à des informations fiables sont disponibles. Le *Stockley's Herbal Medicines Interactions : A Guide to the Interactions of Herbal Medicines* (80) est un ouvrage recensant les cas rapportés et l'ensemble des études réalisées sur les interactions entre une plante médicinale et un médicament donné. Or, au comptoir, cet ouvrage ne permet pas une utilisation rapide. Au contraire, le site *Hedrine : Herb Drug Interaction Database* (381,382) mis au point par Florence Souard se révèle être une base de données intéressante permettant de consulter rapidement l'existence d'une interaction entre une plante donnée et un médicament sélectionné. Cette base de données renseigne également si le risque d'interaction est mineur ou avéré.

Toutefois, face à l'engouement grandissant pour la phytothérapie et à l'augmentation de la consommation des produits à base de plante, ces dernières années, un nombre croissant d'effets indésirables et d'interactions avec les médicaments allopathiques sont à craindre. De nombreuses recherches restent encore à être effectuées afin d'apporter au pharmacien les données scientifiques fiables et pertinentes dont il a besoin pour accomplir sa mission.

Références bibliographiques

1. Synadiet. Compléments alimentaires et produits de santé naturels : la perception des français a-t-elle évolué au cours de l'année ? 2020.
2. Morandini C. La place des médecines complémentaires chez les patients sous chimiothérapie: étude prospective multicentrique réalisée auprès des patients et des professionnels de santé de cancérologie dans 4 hôpitaux de la région Rhône-Alpes [Thèse d'exercice]. Faculté de médecine de Grenoble; 2012.
3. Lannoye P. Rapport sur le statut des médecines non conventionnelles - commission de l'environnement, de la santé publique et de la protection des consommateurs. Parlement européen; 1997 p. 23. Report No.: A4-0075/97.
4. DGS. Les pratiques de soins non conventionnelles [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2017 [cité 22 juin 2021]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/qualite-des-soins-et-pratiques/securite/article/les-pratiques-de-soins-non-conventionnelles>
5. World Health Organization. Who global report on traditional and complementary medicine 2019. Geneva: World Health Organization; 2019. 328 p.
6. Boakye-Agyemang C, Oka S. L'OMS soutient une médecine traditionnelle reposant sur des éléments scientifiques probants. 2020.
7. Célestin-Lhopiteau I, Wanquet-Thibault P. Place des pratiques psychocorporelles et définitions. Elsevier Masson. 2018. 326 p.
8. National Center for Complementary and Integrative Health (NCCIH) [Internet]. National Institutes of Health (NIH). 2019 [cité 22 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.nih.gov/about-nih/what-we-do/nih-almanac/national-center-complementary-integrative-health-nccih>
9. Harinjato S. Phytothérapie (plantes médicinales) - Définitions | Creapharma [Internet]. Creapharma. 2017 [cité 23 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.creapharma.ch/phytotherapie.htm>
10. Labbé J, Imbert C. Rapport d'information fait au nom de la mission d'information sur le développement de l'herboristerie et des plantes médicinales, des filières et métiers d'avenir. Sénat; 2018 p. 386. Report No.: 727.
11. Chaudier R. Interactions Plantes et Médicaments post-greffe : participation à HEDRINE [Thèse d'exercice]. Université de Grenoble; 2013.
12. Code de la santé publique. Article, L5121-1 16° août 4, 2021.
13. ANSM. Nos missions - Médicaments à base de plantes et huiles essentielles - ANSM [Internet]. ANSM. 2020 [cité 29 juin 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/notre-perimetre/les-medicaments/p/medicaments-a-base-de-plantes-et-huiles-essentielles>
14. Soussi S. Les interactions entre les plantes médicinales et les médicaments des pathologies cardiovasculaires [Thèse d'exercice]. Université Toulouse III Paul Sabatier; 2015.

15. Chabrier J-Y. Plantes médicinales et formes d'utilisation en phytothérapie [Thèse d'exercice]. Université de Lorraine; 2010.
16. Légifrance. Relatif aux compléments alimentaires. Décret, 2006-352 mars 20, 2006.
17. Mauruchitch R. Phytothérapie : un marché français porteur. IndustriePharma. 2015;(90).
18. ANSES. AVIS de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à deux cas d'hépatites aiguës sévères avec menace du pronostic vital associées à la consommation du complément alimentaire Chewable Hair Vitamins®. 2021.
19. Peyrol S. Etat des lieux du marché des traitements naturels [Internet]. Ipsos. 2019 [cité 28 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.ipsos.com/fr-fr/etat-des-lieux-du-marche-des-traitements-naturels>
20. OpinionWay, Synadiet. Les Français et les compléments alimentaires. 2020.
21. ANSM. Liste des médicaments de médication officinale à base de plantes. 2021.
22. Code de la santé publique. Relatif à la vente au public des plantes médicinales inscrites à la Pharmacopée et modifiant l'article D. 4211-11 du code de la santé publique. Décret, 2008-841 août 22, 2008.
23. FranceAgriMer. La vente de plantes médicinales en pharmacie et parapharmacie Années 2015-2016-2017 (Données OpenHealth Company). 2019.
24. Lobstein A. Contrôle des matières premières végétales à visée industrielle : une étape incontournable. 2011.
25. Legifrance. Décision du 23 novembre 2001 portant sur la suspension de la mise sur le marché à titre gratuit ou onéreux, de la délivrance et de l'utilisation, à des fins thérapeutiques chez l'homme, de badiane de Chine (ou anis étoilé, *Illicium verum*) sous forme de plante pour tisane (vrac, sachet-dose) et sous forme de poudre mise en forme pharmaceutique destinée à la voie oral. Légifrance. 2001.
26. Christophe A. Limites et risques de la phytothérapie [Thèse d'exercice]. Université de Limoges; 2014.
27. Afssaps. Les bonnes pratiques de préparations. 2007.
28. Ordre National des Pharmaciens. Le pharmacien et les plantes - Cultivez votre expertise. 2014.
29. Larrey D. Actualité sur l'hépatotoxicité de la phytothérapie. 2005.
30. Journal officiel de la République Française. Décision du 8 janvier 2002 portant suspension de la mise sur le marché, à titre gratuit ou onéreux, de la délivrance et de l'utilisation à des fins thérapeutiques du kava (*Kava-kava*, *Kawa-kawa*, *Piper methysticum*) et de produits en contenant, sous toutes formes, à l'exception des médicaments homéopathiques à des dilutions égales ou supérieures à la cinquième dilution centésimale hahnemannienne. 2002.
31. Stickel F, Baumüller H, Seitz K, Vasilakis D, Seitz G, Schuppan D. Hepatitis induced by Kava (*Piper methysticum* rhizoma). *Journal of hepatology*. 2003;39(1):62-7.
32. Girard A. La place du pharmacien dans le conseil en phytothérapie [Thèse d'exercice]. Université de Bordeaux; 2018.

33. Pharmacovigilance Limoges. Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) | Centre régional de pharmacovigilance de Limoges. 2020.
34. ANSES. Tout savoir sur le dispositif de nutrivigilance [Internet]. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. 2021 [cité 5 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/tout-savoir-sur-le-dispositif-de-nutrivigilance>
35. Taleb N. Les interactions médicamenteuses. 2001.
36. Pouget M. Pharmacocinétique, interactions et iatrogénie médicamenteuse. 2021.
37. Dr Rodet J-C, Dr Moyon Alina. Les interactions médicamenteuses guide d'information sur les influences des médicaments entre eux, avec l'alimentation, les plantes et les produits de santé nature. Dauphin; 2015. 367 p. (Santé).
38. Dr Cherait I. Cours de pharmacologie générale 3ème année médecine interactions médicamenteuses. 2020.
39. Chevrier G. Diffusion et transports à travers la membrane cytoplasmique [Internet]. Sciences. 2019 [cité 26 août 2021]. Disponible sur: <https://bio.m2osw.com/gcartable/transporetdiffus.htm>
40. Richard V. Biotransformations [Internet]. PHARMACOMédicale.org. 2021 [cité 14 août 2021]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/pharmacocinetique/36-etapes-du-devenir-du-medicament/72-biotransformations>
41. Thierry Lecomte, Pierre Laurent-Puig, Marie-Anne Lorient. Pharmacogénétique en hépato-gastroentérologie. Hépato-Gastro & Oncologie Digestive. 2006;13(4):275-87.
42. Pharma-Flash, Clément M. Interactions médicamenteuses et cytochromes P450. 2002;29(4):16.
43. Swain C. Cytochrome 2C19 inhibition [Internet]. Cambridge MedChem Conseil. 2018 [cité 5 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.cambridgemedchemconsulting.com/resources/ADME/cyp2c19inhibition.html>
44. Centre d'informations thérapeutique et de pharmacovigilance. Interactions médicamenteuse, cytochromes p450 et p-glycoprotéines (Pgp). 2020.
45. Brik-Boughellout N. Cours de Pharmacologie 2017/2018 : Interactions médicamenteuses, Interactions pharmacodynamiques. 2018.
46. Vidal. Mémantine : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. 2013 [cité 29 août 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/memantine-21946.html>
47. Bagot F. Gingembre : une solution naturelle et efficace contre les nausées de la grossesse [Internet]. Pharmacie des Drakkars. [cité 21 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.pharmaciedesdrakkars.com/guides/gingembre-une-solution-naturelle-et-efficace-contre-les-nausees-de-la-grossesse>
48. Dubray M. Guide des contre-indications des principales plantes médicinales. Lucien Souny; 2018. 382 p.

49. Bruneton J. Pharmacognosie phytochimie plantes médicinale. 5ème édition. Lavoisier; 2016. 1487 p.
50. Schauenberg P, Paris F. Les plantes médicinales. Delachaux et Niestlé; 2020. 396 p.
51. Luu C, Fournier A. 300 plantes médicinales de France et d'ailleurs. Terre vivante. 2020. 704 p.
52. Fleurentin J. Les plantes qui nous soignent. Ouest-France. 2007. 190 p.
53. DGCCRF. Liste des plantes pouvant être employées dans les compléments alimentaires. 2019.
54. Committee on Herbal Medicinal Products. Community herbal monograph on *Zingiber officinale* Roscoe, rhizoma. 2012. :6.
55. Stanisiere J, Mousset P-Y, Lafay S. How Safe Is Ginger Rhizome for Decreasing Nausea and Vomiting in Women during Early Pregnancy? Foods. 2018;7(4):E50.
56. El Hajj M, Sitali DC, Vwalika B, Holst L. Herbal medicine use among pregnant women attending antenatal clinics in Lusaka Province, Zambia: A cross-sectional, multicentre study. Complement Ther Clin Pract. 2020;40:101218.
57. Sharifzadeh F, Kashanian M, Koohpayehzadeh J, Rezaian F, Sheikhsari N, Eshraghi N. A comparison between the effects of ginger, pyridoxine (vitamin B6) and placebo for the treatment of the first trimester nausea and vomiting of pregnancy (NVP). J Matern Fetal Neonatal Med. 2018;31(19):2509-14.
58. Chittumma P, Kaewkiattikun K, Wiriyasiriwach B. Comparison of the effectiveness of ginger and vitamin B6 for treatment of nausea and vomiting in early pregnancy: a randomized double-blind controlled trial. J Med Assoc Thai. 2007;90(1):15-20.
59. Zhu W, Dai Y, Huang M, Li J. Efficacy of Ginger in Preventing Postoperative Nausea and Vomiting: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Nurs Scholarsh. 2021;
60. Chaiyakunapruk N, Kitikannakorn N, Nathisuwan S, Leeprakobboon K, Leelasettagool C. The efficacy of ginger for the prevention of postoperative nausea and vomiting: a meta-analysis. Am J Obstet Gynecol. 2006;194(1):95-9.
61. Panda MPharm SK, Nirvanashetty PhD S, Parachur BTech VA, Krishnamoorthy MPharm C, Dey MSc S. A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Parallel-Group, Comparative Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of OLNP-06 versus Placebo in Subjects with Functional Dyspepsia. J Diet Suppl. 2020;1-13.
62. Giacosa A, Guido D, Grassi M, Riva A, Morazzoni P, Bombardelli E, et al. The Effect of Ginger (*Zingiber officinalis*) and Artichoke (*Cynara cardunculus*) Extract Supplementation on Functional Dyspepsia: A Randomised, Double-Blind, and Placebo-Controlled Clinical Trial. Evid Based Complement Alternat Med. 2015;2015:915087.
63. Ali BH, Blunden G, Tanira MO, Nemmar A. Some phytochemical, pharmacological and toxicological properties of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe): a review of recent research. Food Chem Toxicol. 2008;46(2):409-20.
64. Jiang X, Williams KM, Liauw WS, Ammit AJ, Roufogalis BD, Duke CC, et al. Effect of ginkgo and ginger on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol. 2005;59(4):425-32.

65. Krüth P, Brosi E, Fux R, Mörike K, Gleiter CH. Ginger-associated overanticoagulation by phenprocoumon. *Ann Pharmacother.* 2004;38(2):257-60.
66. Lesho EP, Saullo L, Udvari-Nagy S. A 76-year-old woman with erratic anticoagulation. *Cleve Clin J Med.* 2004;71(8):651-6.
67. Shalansky S, Lynd L, Richardson K, Ingaszewski A, Kerr C. Risk of warfarin-related bleeding events and supratherapeutic international normalized ratios associated with complementary and alternative medicine: a longitudinal analysis. *Pharmacotherapy.* 2007;27(9):1237-47.
68. Rubin D, Patel V, Dietrich E. Effects of Oral Ginger Supplementation on the INR. *Case Rep Med.* 2019;2019:8784029.
69. Mousa SA. Antithrombotic effects of naturally derived products on coagulation and platelet function. *Methods Mol Biol.* 2010;663:229-40.
70. Nicoll R, Henein MY. Ginger (*Zingiber officinale* Roscoe): a hot remedy for cardiovascular disease? *Int J Cardiol.* 2009;131(3):408-9.
71. Nurtjahja-Tjendraputra E, Ammit AJ, Roufogalis BD, Tran VH, Duke CC. Effective anti-platelet and COX-1 enzyme inhibitors from pungent constituents of ginger. *Thromb Res.* 2003;111(4-5):259-65.
72. Young H-Y, Liao J-C, Chang Y-S, Luo Y-L, Lu M-C, Peng W-H. Synergistic effect of ginger and nifedipine on human platelet aggregation: a study in hypertensive patients and normal volunteers. *Am J Chin Med.* 2006;34(4):545-51.
73. Shidfar F, Rajab A, Rahideh T, Khandouzi N, Hosseini S, Shidfar S. The effect of ginger (*Zingiber officinale*) on glycemic markers in patients with type 2 diabetes. *J Complement Integr Med.* 2015;12(2):165-70.
74. Carvalho GCN, Lira-Neto JCG, Araújo MFM de, Freitas RWJF de, Zanetti ML, Damasceno MMC. Effectiveness of ginger in reducing metabolic levels in people with diabetes: a randomized clinical trial. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2020;28:e3369.
75. Venkateswaran M, Jayabal S, Hemaiswarya S, Murugesan S, Enkateswara S, Doble M, et al. Polyphenol-rich Indian ginger cultivars ameliorate GLUT4 activity in C2C12 cells, inhibit diabetes-related enzymes and LPS-induced inflammation: An in vitro study. *J Food Biochem.* 2021;45(2):e13600.
76. Akhani SP, Vishwakarma SL, Goyal RK. Anti-diabetic activity of *Zingiber officinale* in streptozotocin-induced type I diabetic rats. *J Pharm Pharmacol.* 2004;56(1):101-5.
77. Ghayur MN, Gilani AH. Ginger lowers blood pressure through blockade of voltage-dependent calcium channels. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2005;45(1):74-80.
78. Hasani H, Arab A, Hadi A, Pourmasoumi M, Ghavami A, Miraghajani M. Does ginger supplementation lower blood pressure? A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Phytother Res.* 2019;33(6):1639-47.
79. Vaes LP, Chyka PA. Interactions of warfarin with garlic, ginger, ginkgo, or ginseng: nature of the evidence. *Ann Pharmacother.* 2000;34(12):1478-82.
80. Williamson E, Driver S, Baxter K. *Stockley's Herbal Medicines Interactions - A Guide to the Interactions of Herbal Medicines* Second edition. Pharmaceutical Press. 2015. 512 p.

81. Afssaps. Communiqué de presse - Point d'information sur les dossiers discutés en commission d'AMM - Séance du jeudi 3 novembre 2011. 2011.
82. Mercier A-L. L'immunité du *Ginkgo biloba*. Le Pharmacien de France. 3 mars 2015;(1268):72.
83. Dard F. *Ginkgo biloba*- Balance bénéfices-risques jugée défavorable. 1 mars 2014;(365):181.
84. Haute Autorité de Santé. Accompagnement des mesures de déremboursement de médicaments Février 2012 - Messages pour les médecins et pharmaciens. 2012.
85. Sweetman SC. Martindale: The Complete Drug Reference. 36th Revised edition. Vol. 1. Pharmaceutical Press; 2009. 3712 p.
86. Committee on Herbal Medicinal Products. European Union herbal monograph on *Ginkgo biloba* L., folium. 2015;8.
87. von Moltke LL, Weemhoff JL, Bedir E, Khan IA, Harmatz JS, Goldman P, et al. Inhibition of human cytochromes P450 by components of *Ginkgo biloba*. Journal of Pharmacy and Pharmacology. 2004;56(8):1039-44.
88. Gaudineau C, Beckerman R, Welbourn S, Auclair K. Inhibition of human P450 enzymes by multiple constituents of the *Ginkgo biloba* extract. Biochem Biophys Res Commun. 2004;318(4):1072-8.
89. Hellum BH, Hu Z, Nilsen OG. The induction of CYP1A2, CYP2D6 and CYP3A4 by six trade herbal products in cultured primary human hepatocytes. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2007;100(1):23-30.
90. Tang J, Sun J, Zhang Y, Li L, Cui F, He Z. Herb-drug interactions: Effect of *Ginkgo biloba* extract on the pharmacokinetics of theophylline in rats. Food Chem Toxicol. 2007;45(12):2441-5.
91. Zadoyan G, Rokitta D, Klement S, Dienel A, Hoerr R, Gramatté T, et al. Effect of *Ginkgo biloba* special extract EGb 761® on human cytochrome P450 activity: a cocktail interaction study in healthy volunteers. Eur J Clin Pharmacol. 2012;68(5):553-60.
92. Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, Williams DK, Gentry WB, Cui Y, et al. Clinical assessment of effects of botanical supplementation on cytochrome P450 phenotypes in the elderly: St John's wort, garlic oil, *Panax ginseng* and *Ginkgo biloba*. Drugs Aging. 2005;22(6):525-39.
93. Yale SH, Glurich I. Analysis of the inhibitory potential of *Ginkgo biloba*, *Echinacea purpurea*, and *Serenoa repens* on the metabolic activity of cytochrome P450 3A4, 2D6, and 2C9. J Altern Complement Med. 2005;11(3):433-9.
94. Bi Y-F, Zhu H-B, Xing J-P, Liu Z-Q, Song F-R. Effects of six kinds of Chinese herb extracts on the activities of rat liver microsomes in vitro. Yao Xue Xue Bao. 2013;48(7):1131-5.
95. Taki Y, Hagiwara E, Hirose C, Shinozuka K, Umegaki K, Yamada S. Effects of *Ginkgo biloba* extract on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of tolbutamide in protein-restricted rats. J Pharm Pharmacol. 2011;63(9):1238-43.

96. Greenblatt DJ, von Moltke LL, Luo Y, Perloff ES, Horan KA, Bruce A, et al. *Ginkgo biloba* does not alter clearance of flurbiprofen, a cytochrome P450-2C9 substrate. *J Clin Pharmacol*. 2006;46(2):214-21.
97. Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, Williams DK, Gentry WB, Cui Y, et al. Cytochrome P450 phenotypic ratios for predicting herb-drug interactions in humans. *Clin Pharmacol Ther*. 2002;72(3):276-87.
98. Etheridge AS, Black SR, Patel PR, So J, Mathews JM. An in vitro evaluation of cytochrome P450 inhibition and P-glycoprotein interaction with goldenseal, *Ginkgo biloba*, grape seed, milk thistle, and ginseng extracts and their constituents. *Planta Med*. 2007;73(8):731-41.
99. Sugiyama T, Shinozuka K, Sano A, Yamada S, Endoh K, Yamada K, et al. Effects of various *Ginkgo biloba* extracts and proanthocyanidin on hepatic cytochrome P450 activity in rats. *Shokuhin Eiseigaku Zasshi*. 2004;45(6):295-301.
100. Lei H-P, Wang G, Wang L-S, Ou-yang D, Chen H, Li Q, et al. Lack of effect of *Ginkgo biloba* on voriconazole pharmacokinetics in Chinese volunteers identified as CYP2C19 poor and extensive metabolizers. *Ann Pharmacother*. 2009;43(4):726-31.
101. Yin OQP, Tomlinson B, Waye MMY, Chow AHL, Chow MSS. Pharmacogenetics and herb-drug interactions: experience with *Ginkgo biloba* and omeprazole. *Pharmacogenetics*. 2004;14(12):841-50.
102. Kupiec T, Raj V. Fatal seizures due to potential herb-drug interactions with *Ginkgo biloba*. *J Anal Toxicol*. 2005;29(7):755-8.
103. Granger AS. *Ginkgo biloba* precipitating epileptic seizures. *Age Ageing*. 2001;30(6):523-5.
104. Robertson SM, Davey RT, Voell J, Formentini E, Alfaro RM, Penzak SR. Effect of *Ginkgo biloba* extract on lopinavir, midazolam and fexofenadine pharmacokinetics in healthy subjects. *Curr Med Res Opin*. 2008;24(2):591-9.
105. Hellum BH, Nilsen OG. In vitro inhibition of CYP3A4 metabolism and P-glycoprotein-mediated transport by trade herbal products. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2008;102(5):466-75.
106. Mauro VF, Mauro LS, Kleshinski JF, Khuder SA, Wang Y, Erhardt PW. Impact of *Ginkgo biloba* on the pharmacokinetics of digoxin. *Am J Ther*. 2003;10(4):247-51.
107. Ohnishi N, Kusuhara M, Yoshioka M, Kuroda K, Soga A, Nishikawa F, et al. Studies on interactions between functional foods or dietary supplements and medicines. I. Effects of *Ginkgo biloba* leaf extract on the pharmacokinetics of diltiazem in rats. *Biol Pharm Bull*. 2003;26(9):1315-20.
108. Shinozuka K, Umegaki K, Kubota Y, Tanaka N, Mizuno H, Yamauchi J, et al. Feeding of *Ginkgo biloba* extract (GBE) enhances gene expression of hepatic cytochrome P-450 and attenuates the hypotensive effect of nifedipine in rats. *Life Sci*. 2002;70(23):2783-92.
109. Smith M, Lin KM, Zheng YP. An open trial of nifedipine-herb interactions: Nifedipine with St. john's wort, ginseng or *Ginkgo biloba*. 2001;69:P86.

110. Yoshioka M, Ohnishi N, Koishi T, Obata Y, Nakagawa M, Matsumoto T, et al. Studies on interactions between functional foods or dietary supplements and medicines. IV. Effects of *Ginkgo biloba* leaf extract on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of nifedipine in healthy volunteers. *Biol Pharm Bull*. 2004;27(12):2006-9.
111. Bone KM. Potential interaction of *Ginkgo biloba* leaf with antiplatelet or anticoagulant drugs: what is the evidence? *Mol Nutr Food Res*. 2008;52(7):764-71.
112. Kim B-H, Kim K-P, Lim KS, Kim J-R, Yoon SH, Cho J-Y, et al. Influence of *Ginkgo biloba* extract on the pharmacodynamic effects and pharmacokinetic properties of ticlopidine: an open-label, randomized, two-period, two-treatment, two-sequence, single-dose crossover study in healthy Korean male volunteers. *Clin Ther*. 2010;32(2):380-90.
113. Aruna D, Naidu MUR. Pharmacodynamic interaction studies of *Ginkgo biloba* with cilostazol and clopidogrel in healthy human subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;63(3):333-8.
114. Wolf HRD. Does *Ginkgo biloba* special extract EGb 761 provide additional effects on coagulation and bleeding when added to acetylsalicylic acid 500 mg daily? *Drugs R D*. 2006;7(3):163-72.
115. Rosenblatt M, Mindel J. Spontaneous hyphema associated with ingestion of *Ginkgo biloba* extract. *N Engl J Med*. 1997;336(15):1108.
116. Kim YS, Pyo MK, Park KM, Park PH, Hahn BS, Wu SJ, et al. Antiplatelet and antithrombotic effects of a combination of ticlopidine and *Ginkgo biloba* ext (EGb 761). *Thromb Res*. 1998;91(1):33-8.
117. Ryu KH, Han HY, Lee SY, Jeon SD, Im G-J, Lee BY, et al. *Ginkgo biloba* extract enhances antiplatelet and antithrombotic effects of cilostazol without prolongation of bleeding time. *Thromb Res*. 2009;124(3):328-34.
118. Ke J, Li M-T, Huo Y-J, Cheng Y-Q, Guo S-F, Wu Y, et al. The Synergistic Effect of *Ginkgo biloba* Extract 50 and Aspirin Against Platelet Aggregation. *Drug Des Devel Ther*. 2021;15:3543-60.
119. Naderi GA, Asgary S, Jafarian A, Askari N, Behagh A, Aghdam RH. Fibrinolytic effects of *Ginkgo biloba* extract. *Exp Clin Cardiol*. 2005;10(2):85-7.
120. Fan Z-Y, Liu X-G, Guo R-Z, Dong X, Gao W, Li P, et al. Pharmacokinetic studies of ginkgolide K in rat plasma and tissues after intravenous administration using ultra-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2015;988:1-7.
121. Lou C, Lu H, Ma Z, Liu C, Zhang Y. Ginkgolide B enhances gemcitabine sensitivity in pancreatic cancer cell lines via inhibiting PAFR/NF- κ B pathway. *Biomed Pharmacother*. 2019;109:563-72.
122. Engelsen J, Nielsen JD, Winther K. Effect of coenzyme Q10 and *Ginkgo biloba* on warfarin dosage in stable, long-term warfarin treated outpatients. A randomised, double blind, placebo-crossover trial. *Thromb Haemost*. 2002;87(6):1075-6.
123. Jiang X, Blair EYL, McLachlan AJ. Investigation of the effects of herbal medicines on warfarin response in healthy subjects: a population pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling approach. *J Clin Pharmacol*. 2006;46(11):1370-8.

124. Matthews MK. Association of *Ginkgo biloba* with intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 1998;50(6):1933-4.
125. Fong KCS, Kinnear PE. Retrobulbar haemorrhage associated with chronic *Ginkgo biloba* ingestion. *Postgrad Med J*. 2003;79(935):531-2.
126. Benjamin J, Muir T, Briggs K, Pentland B. A case of cerebral haemorrhage-can *Ginkgo biloba* be implicated? *Postgrad Med J*. 2001;77(904):112-3.
127. Miller LG, Freeman B. Possible subdural hematoma associated with *Ginkgo biloba*. *J Herb Pharmacother*. 2002;2(2):57-63.
128. Lai C-F, Chang C-C, Fu C-H, Chen C-M. Evaluation of the interaction between warfarin and *Ginkgo biloba* extract. *Pharmacotherapy*. 2002;(22):1326.
129. Navarette S, Saussays C. *Les interactions entre plantes et médicaments*. Grenoble; 2011.
130. Committee on Herbal Medicinal Products. Community herbal monograph on *Panax ginseng* C.A.Meyer, radix. 2014;8.
131. Liu Y, Li W, Li P, Deng M-C, Yang S-L, Yang L. The inhibitory effect of intestinal bacterial metabolite of ginsenosides on CYP3A activity. *Biol Pharm Bull*. 2004;27(10):1555-60.
132. Liu Y, Zhang J-W, Li W, Ma H, Sun J, Deng M-C, et al. Ginsenoside metabolites, rather than naturally occurring ginsenosides, lead to inhibition of human cytochrome P450 enzymes. *Toxicol Sci*. 2006;91(2):356-64.
133. Henderson GL, Harkey MR, Gershwin ME, Hackman RM, Stern JS, Stresser DM. Effects of ginseng components on c-DNA-expressed cytochrome P450 enzyme catalytic activity. *Life Sci*. 1999;65(15):PL209-214.
134. Budzinski JW, Foster BC, Vandenhoeck S, Arnason JT. An in vitro evaluation of human cytochrome P450 3A4 inhibition by selected commercial herbal extracts and tinctures. *Phytomedicine*. 2000;7(4):273-82.
135. Chang TKH, Chen J, Benetton SA. In vitro effect of standardized ginseng extracts and individual ginsenosides on the catalytic activity of human CYP1A1, CYP1A2, and CYP1B1. *Drug Metab Dispos*. 2002;30(4):378-84.
136. Kim S-W, Kwon H, Chi D-W, Shim J-H, Park J-D, Lee Y-H, et al. Reversal of P-glycoprotein-mediated multidrug resistance by ginsenoside Rg(3). *Biochem Pharmacol*. 2003;65(1):75-82.
137. Yuan C-S, Wei G, Dey L, Karrison T, Nahlik L, Maleckar S, et al. Brief communication: American ginseng reduces warfarin's effect in healthy patients: a randomized, controlled Trial. *Ann Intern Med*. 2007;141(1):23-7.
138. Janetzky K, Morreale AP. Probable interaction between warfarin and ginseng. *Am J Health Syst Pharm*. 1997;54(6):692-3.
139. Rosado MF. Thrombosis of a prosthetic aortic valve disclosing a hazardous interaction between warfarin and a commercial ginseng product. *Cardiology*. 2003;99(2):111.

140. Jiang X, Williams KM, Liauw WS, Ammit AJ, Roufogalis BD, Duke CC, et al. Effect of St John's wort and ginseng on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2004;57(5):592-9.
141. Lee YH, Lee BK, Choi YJ, Yoon IK, Chang BC, Gwak HS. Interaction between warfarin and Korean red ginseng in patients with cardiac valve replacement. *Int J Cardiol*. 2010;145(2):275-6.
142. Lee S-H, Ahn Y-M, Ahn S-Y, Doo H-K, Lee B-C. Interaction between warfarin and *Panax ginseng* in ischemic stroke patients. *J Altern Complement Med*. 2008;14(6):715-21.
143. Saxena A, Tripathi KP, Roy S, Khan F, Sharma A. Pharmacovigilance: effects of herbal components on human drugs interactions involving cytochrome P450. *Bioinformation*. 2008;3(5):198-204.
144. Elmer GW, Lafferty WE, Tyree PT, Lind BK. Potential interactions between complementary/alternative products and conventional medicines in a Medicare population. *Ann Pharmacother*. 2007;41(10):1617-24.
145. Greenblatt DJ, von Moltke LL. Interaction of warfarin with drugs, natural substances, and foods. *J Clin Pharmacol*. 2005;45(2):127-32.
146. Jin Y-R, Yu JY, Lee J-J, You S-H, Chung J-H, Noh J-Y, et al. Antithrombotic and antiplatelet activities of Korean red ginseng extract. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2007;100(3):170-5.
147. Nie D, Yin S, Xie S. Experimental study on anti-platelet effects of ginsenoside -2A in vitro. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*. 2006;26 Suppl:83-5.
148. Vuksan V, Sung M-K, Sievenpiper JL, Stavro PM, Jenkins AL, Di Buono M, et al. Korean red ginseng (*Panax ginseng*) improves glucose and insulin regulation in well-controlled, type 2 diabetes: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2008;18(1):46-56.
149. Vuksan V, Sievenpiper JL, Koo VY, Francis T, Beljan-Zdravkovic U, Xu Z, et al. American ginseng (*Panax quinquefolius* L) reduces postprandial glycemia in nondiabetic subjects and subjects with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2000;160(7):1009-13.
150. Vuksan V, Stavro MP, Sievenpiper JL, Beljan-Zdravkovic U, Leiter LA, Josse RG, et al. Similar postprandial glycemic reductions with escalation of dose and administration time of American ginseng in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;23(9):1221-6.
151. Cheng TO. *Panax* (ginseng) is not a panacea. *Arch Intern Med*. 2000;160(21):3329; author reply 3330-3331.
152. Kim K, Park M, Young Kim H. Ginsenoside Rg3 Suppresses Palmitate-Induced Apoptosis in MIN6N8 Pancreatic beta-Cells. *J Clin Biochem Nutr*. 2010;46(1):30-5.
153. Ni H, Yu N, Yang X. The study of ginsenoside on PPARgamma expression of mononuclear macrophage in type 2 diabetes. *Mol Biol Rep*. 2010;37(6):2975-9.
154. Torbey E, Abi Rafeh N, Khoueiry G, Kowalski M, Bekheit S. Ginseng: a potential cause of long QT. *J Electrocardiol*. 2011;44(3):357-8.

155. Caron MF, Hotsko AL, Robertson S, Mandybur L, Kluger J, White CM. Electrocardiographic and hemodynamic effects of *Panax ginseng*. *Ann Pharmacother*. 2002;36(5):758-63.
156. Bilgi N, Bell K, Ananthkrishnan AN, Atallah E. Imatinib and *Panax ginseng*: a potential interaction resulting in liver toxicity. *Ann Pharmacother*. 2010;44(5):926-8.
157. Committee on Herbal Medicinal Products. Community herbal monograph on *Eleutherococcus senticosus* (Rupr. et Maxim.) Maxim., radix. 2014;7.
158. Donovan JL, DeVane CL, Chavin KD, Taylor RM, Markowitz JS. Siberian ginseng (*Eleutherococcus senticosus*) effects on CYP2D6 and CYP3A4 activity in normal volunteers. *Drug Metab Dispos*. 2003;31(5):519-22.
159. Takahashi T, Kaku T, Sato T, Watanabe K, Sato J. Effects of *Acanthopanax senticosus* HARMS extract on drug transport in human intestinal cell line Caco-2. *J Nat Med*. 2009;64(1):55.
160. Watanabe K, Kamata K, Sato J, Takahashi T. Fundamental studies on the inhibitory action of *Acanthopanax senticosus* Harms on glucose absorption. *J Ethnopharmacol*. 2010;132(1):193-9.
161. Niu H-S, Liu I-M, Cheng J-T, Lin C-L, Hsu F-L. Hypoglycemic effect of syringin from *Eleutherococcus senticosus* in streptozotocin-induced diabetic rats. *Planta Med*. 2008;74(2):109-13.
162. Hikino H, Takahashi M, Otake K, Konno C. Isolation and Hypoglycemic Activity of Eleutherans A, B, C, D, E, F, and G: Glycans of *Eleutherococcus senticosus* Roots. *J Nat Prod*. 1986;49(2):293-7.
163. McRae S. Elevated serum digoxin levels in a patient taking digoxin and Siberian ginseng. *CMAJ*. 1996;155(3):293-5.
164. Chow L, Johnson M, Wells A, Dasgupta A. Effect of the traditional Chinese medicines Chan Su, Lu-Shen-Wan, Dan Shen, and Asian ginseng on serum digoxin measurement by Tina-quant (Roche) and Synchron LX system (Beckman) digoxin immunoassays. *J Clin Lab Anal*. 2003;17(1):22-7.
165. Dasgupta A, Reyes MA. Effect of Brazilian, Indian, Siberian, Asian, and North American ginseng on serum digoxin measurement by immunoassays and binding of digoxin-like immunoreactive components of ginseng with Fab fragment of antidigoxin antibody (Digibind). *Am J Clin Pathol*. 2005;124(2):229-36.
166. Takahashi T, Kaku T, Sato T, Watanabe K, Sato J. Effects of *Acanthopanax senticosus* HARMS extract on drug transport in human intestinal cell line Caco-2. *J Nat Med*. 2010;64(1):55-62.
167. Awang DV. Siberian ginseng toxicity may be case of mistaken identity. *CMAJ*. 1996;155(9):1237.
168. Committee on Herbal Medicinal Products. European Union herbal monograph on *Hypericum perforatum* L., herba (well-established and traditional use). 2021;14.
169. Kasper S, Schulz V. St. Johns wort extract as plant antidepressant. *Praxis (Bern 1994)*. 2000;89(51-52):2169-77.

170. Høyland HK. Bruk av johannesurt mot mild depresjon. Tidsskrift for Den norske legeförening [Internet]. 2011 [cité 15 oct 2021]; Disponible sur: <https://tidsskriftet.no/2011/05/legemidler-i-praksis/bruk-av-johannesurt-mot-mild-depresjon>
171. Linde K. St. John's wort - an overview. Forsch Komplementmed. 2009;16(3):146-55.
172. Zhai X, Chen F, Chen C, Zhu C, Lu Y. LC-MS/MS based studies on the anti-depressant effect of hypericin in the chronic unpredictable mild stress rat model. J Ethnopharmacol. 2015;169:363-9.
173. Neu C. Les interactions entre les antithrombotiques et les plantes médicinales [Thèse d'exercice]. Université de Lorraine; 2011.
174. Vidal. Millepertuis - Phytothérapie [Internet]. Vidal. 2019 [cité 16 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/millepertuis-hypericum-perforatum.html>
175. Parker V, Wong A bert H, Boon HS, Seeman MV. Adverse Reactions to St John's Wort. Can J Psychiatry. 2001;46(1):77-9.
176. Bhopal J. St John's Wort-Induced Sexual Dysfunction. Can J Psychiatry. 2001;46(5):456-7.
177. Schempp CM, Lüdtke R, Winghofer B, Simon JC. Effect of topical application of *Hypericum perforatum* extract (St. John's wort) on skin sensitivity to solar simulated radiation. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2000;16(3):125-8.
178. Schempp CM, Müller K, Winghofer B, Schulte-Mönting J, Simon JC. Single-dose and steady-state administration of *Hypericum perforatum* extract (St John's Wort) does not influence skin sensitivity to UV radiation, visible light, and solar-simulated radiation. Arch Dermatol. 2001;137(4):512-3.
179. Le Quotidien du Médecin. Mildac 300mg cpr 40 - Millepertuis - Posologie, Effets secondaires [Internet]. Le Quotidien du Médecin. 2019 [cité 16 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.lequotidiendumedecin.fr/bcb/produit/34078/nom/MILDAC>
180. Holme SA, Roberts DL. Erythroderma associated with St John's wort. Br J Dermatol. 2000;143(5):1127-8.
181. Neveux B. Appel à Vigilance : envahissement de pâtures ou de prairies à faucher par le millepertuis dans le Sud Est [Internet]. Respe - Réseau d'Epidémiologie-Surveillance en Pathologie Équine. 2020 [cité 16 oct 2021]. Disponible sur: <https://respe.net/appel-a-vigilance-envahissement-de-patures-ou-de-prairies-a-faucher-par-le-millepertuis-dans-le-sud-est/>
182. Ehrenshaft M, Roberts JE, Mason RP. Hypericin-mediated photooxidative damage of α -crystallin in human lens epithelial cells. Free Radic Biol Med. 2013;60:347-54.
183. Karalapillai DC, Bellomo R. Convulsions associated with an overdose of St John's wort. Med J Aust. 2007;186(4):213-4.
184. Markowitz JS, Donovan JL, DeVane CL, Taylor RM, Ruan Y, Wang J-S, et al. Effect of St John's wort on drug metabolism by induction of cytochrome P450 3A4 enzyme. JAMA. 2003;290(11):1500-4.

185. Markowitz JS, DeVane CL, Boulton DW, Carson SW, Nahas Z, Risch SC. Effect of St. John's wort (*Hypericum perforatum*) on cytochrome P-450 2D6 and 3A4 activity in healthy volunteers. *Life Sci.* 2000;66(9):PL133-139.
186. Arold G, Donath F, Maurer A, Diefenbach K, Bauer S, Henneicke-von Zepelin H-H, et al. No relevant interaction with alprazolam, caffeine, tolbutamide, and digoxin by treatment with a low-hyperforin St John's wort extract. *Planta Med.* 2005;71(4):331-7.
187. Dresser GK, Schwarz UI, Wilkinson GR, Kim RB. Coordinate induction of both cytochrome P4503A and MDR1 by St John's wort in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther.* 2003;73(1):41-50.
188. Wang Z, Gorski JC, Hamman MA, Huang SM, Lesko LJ, Hall SD. The effects of St John's wort (*Hypericum perforatum*) on human cytochrome P450 activity. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;70(4):317-26.
189. Wang L-S, Zhou G, Zhu B, Wu J, Wang J-G, Abd El-Aty AM, et al. St John's wort induces both cytochrome P450 3A4-catalyzed sulfoxidation and 2C19-dependent hydroxylation of omeprazole. *Clin Pharmacol Ther.* 2004;75(3):191-7.
190. Lau WC, Welch TD, Shields T, Rubenfire M, Tantry US, Gurbel PA. The effect of St John's Wort on the pharmacodynamic response of clopidogrel in hyporesponsive volunteers and patients: increased platelet inhibition by enhancement of CYP3A4 metabolic activity. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2011;57(1):86-93.
191. Wenk M, Todesco L, Krähenbühl S. Effect of St John's wort on the activities of CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, N-acetyltransferase 2, and xanthine oxidase in healthy males and females. *Br J Clin Pharmacol.* 2004;57(4):495-9.
192. Wang L-S, Zhu B, Abd El-Aty AM, Zhou G, Li Z, Wu J, et al. The influence of St John's Wort on CYP2C19 activity with respect to genotype. *J Clin Pharmacol.* 2004;44(6):577-81.
193. Nebel A, Schneider BJ, Baker RK, Kroll DJ. Potential metabolic interaction between St. John's wort and theophylline. *Ann Pharmacother.* 1999;33(4):502.
194. Gurley BJ, Swain A, Williams DK, Barone G, Battu SK. Gauging the clinical significance of P-glycoprotein-mediated herb-drug interactions: comparative effects of St. John's wort, Echinacea, clarithromycin, and rifampin on digoxin pharmacokinetics. *Mol Nutr Food Res.* 2008;52(7):772-9.
195. Xie R, Tan LH, Polasek EC, Hong C, Teillol-Foo M, Gordi T, et al. CYP3A and P-Glycoprotein Activity Induction With St. John's Wort in Healthy Volunteers From 6 Ethnic Populations. *The Journal of Clinical Pharmacology.* 2005;45(3):352-6.
196. Schwarz UI, Hanso H, Oertel R, Miehke S, Kuhlisch E, Glaeser H, et al. Induction of intestinal P-glycoprotein by St John's wort reduces the oral bioavailability of talinolol. *Clin Pharmacol Ther.* 2007;81(5):669-78.
197. Wang Z, Hamman MA, Huang S-M, Lesko LJ, Hall SD. Effect of St John's wort on the pharmacokinetics of fexofenadine. *Clin Pharmacol Ther.* 2002;71(6):414-20.
198. ANSM. *Thésaurus des interactions médicamenteuses.* 2020.
199. Johne A, Schmider J, Brockmüller J, Stadelmann AM, Störmer E, Bauer S, et al. Decreased plasma levels of amitriptyline and its metabolites on comedication with an

- extract from St. John's wort (*Hypericum perforatum*). *J Clin Psychopharmacol*. 2002;22(1):46-54.
200. Xu H, Williams KM, Liauw WS, Murray M, Day RO, McLachlan AJ. Effects of St John's wort and CYP2C9 genotype on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of gliclazide. *Br J Pharmacol*. 2008;153(7):1579-86.
 201. Yue Q-Y, Bergquist C, Gerdén B. Safety of St John's wort (*Hypericum perforatum*). *The Lancet*. 2000;355(9203):576-7.
 202. Burstein AH, Horton RL, Dunn T, Alfaro RM, Piscitelli SC, Theodore W. Lack of effect of St John's Wort on carbamazepine pharmacokinetics in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther*. 2000;68(6):605-12.
 203. Burstein AH, Piscitelli SC, Alfaro RM. Effect of St John's wort on carbamazepine single-dose pharmacokinetics. *Epilepsia*. 2001;42(Suppl 7):243.
 204. Johne A, Perloff ES, Bauer S, Schmider J, Mai I, Brockmöller J, et al. Impact of cytochrome P-450 inhibition by cimetidine and induction by carbamazepine on the kinetics of hypericin and pseudohypericin in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol*. 2004;60(9):617-22.
 205. Van den Bout-van den Beukel CJP, Koopmans PP, van der Ven AJAM, De Smet PAGM, Burger DM. Possible drug-metabolism interactions of medicinal herbs with antiretroviral agents. *Drug Metab Rev*. 2006;38(3):477-514.
 206. Piscitelli SC, Burstein AH, Chait D, Alfaro RM, Falloon J. Indinavir concentrations and St John's wort. *Lancet*. 2000;355(9203):547-8.
 207. de Maat MM, Hoetelmans RM, Math t RA, van Gorp EC, Meenhorst PL, Mulder JW, et al. Drug interaction between St John's wort and nevirapine. *AIDS*. 2001;15(3):420-1.
 208. Hu Z, Yang X, Ho PCL, Chan SY, Heng PWS, Chan E, et al. Herb-drug interactions: a literature review. *Drugs*. 2005;65(9):1239-82.
 209. Imai H, Kotegawa T, Tsutsumi K, Morimoto T, Eshima N, Nakano S, et al. The recovery time-course of CYP3A after induction by St John's wort administration. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;65(5):701-7.
 210. Mueller SC, Majcher-Peszynska J, Uehleke B, Klammt S, Mundkowski RG, Miekisch W, et al. The extent of induction of CYP3A by St. John's wort varies among products and is linked to hyperforin dose. *Eur J Clin Pharmacol*. 2006;62(1):29-36.
 211. Van Strater ACP, Bogers JPAM. Interaction of St John's wort (*Hypericum perforatum*) with clozapine. *Int Clin Psychopharmacol*. 2012;27(2):121-4.
 212. Pfrunder A, Schiesser M, Gerber S, Haschke M, Bitzer J, Drewe J. Interaction of St John's wort with low-dose oral contraceptive therapy: a randomized controlled trial. *Br J Clin Pharmacol*. 2003;56(6):683-90.
 213. Zhou S-F, Zhou Z-W, Li C-G, Chen X, Yu X, Xue CC, et al. Identification of drugs that interact with herbs in drug development. *Drug Discov Today*. 2007;12(15-16):664-73.
 214. Murphy PA, Kern SE, Stanczyk FZ, Westhoff CL. Interaction of St. John's Wort with oral contraceptives: effects on the pharmacokinetics of norethindrone and ethinyl estradiol, ovarian activity and breakthrough bleeding. *Contraception*. 2005;71(6):402-8.

215. Schwarz UI, Büschel B, Kirch W. Unwanted pregnancy on self-medication with St John's wort despite hormonal contraception. *Br J Clin Pharmacol*. 2003;55(1):112-3.
216. Committee on Safety. Personal communication. 2002.
217. Hall SD, Wang Z, Huang S-M, Hamman MA, Vasavada N, Adigun AQ, et al. The interaction between St John's wort and an oral contraceptive. *Clin Pharmacol Ther*. déc 2003;74(6):525-35.
218. Johne A, Brockmöller J, Bauer S, Maurer A, Langheinrich M, Roots I. Pharmacokinetic interaction of digoxin with an herbal extract from St John's wort (*Hypericum perforatum*). *Clin Pharmacol Ther*. 1999;66(4):338-45.
219. Dürr D, Stieger B, Kullak-Ublick GA, Rentsch KM, Steinert HC, Meier PJ, et al. St John's Wort induces intestinal P-glycoprotein/MDR1 and intestinal and hepatic CYP3A4. *Clin Pharmacol Ther*. 2000;68(6):598-604.
220. Mueller SC, Uehleke B, Woehling H, Petzsch M, Majcher-Peszynska J, Hehl E-M, et al. Effect of St John's wort dose and preparations on the pharmacokinetics of digoxin. *Clin Pharmacol Ther*. 2004;75(6):546-57.
221. Andelić S. Bigeminy--the result of interaction between digoxin and St. John's wort. *Vojnosanit Pregl*. 2003;60(3):361-4.
222. Tian R, Koyabu N, Morimoto S, Shoyama Y, Ohtani H, Sawada Y. Functional induction and de-induction of P-glycoprotein by St. John's wort and its ingredients in a human colon adenocarcinoma cell line. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*. 2005;33(4).
223. Lundahl A, Hedeland M, Bondesson U, Knutson L, Lennernäs H. The effect of St. John's wort on the pharmacokinetics, metabolism and biliary excretion of finasteride and its metabolites in healthy men. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2009;36(4):433-43.
224. Lochner S. Interactions between St John's wort extract and finasteride? *Med Monatsschr Pharm*. 2010;33(8):307.
225. Mai I, Bauer S, Perloff ES, Johne A, Uehleke B, Frank B, et al. Hyperforin content determines the magnitude of the St John's wort-cyclosporine drug interaction. *Clin Pharmacol Ther*. 2004;76(4):330-40.
226. Bauer S, Störmer E, Johne A, Krüger H, Budde K, Neumayer H-H, et al. Alterations in cyclosporin A pharmacokinetics and metabolism during treatment with St John's wort in renal transplant patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2003;55(2):203-11.
227. Alscher DM, Klotz U. Drug interaction of herbal tea containing St. John's wort with cyclosporine. *Transpl Int*. 2003;16(7):543-4.
228. Ahmed SM, Banner NR, Dubrey SW. Low cyclosporin-A level due to Saint-John's-wort in heart transplant patients. *J Heart Lung Transplant*. 2001;20(7):795.
229. Ruschitzka F, Meier PJ, Turina M, Lüscher TF, Noll G. Acute heart transplant rejection due to Saint John's wort. *Lancet*. 2000;355(9203):548-9.

230. Karliova M, Treichel U, Malagò M, Frilling A, Gerken G, Broelsch CE. Interaction of *Hypericum perforatum* (St. John's wort) with cyclosporin A metabolism in a patient after liver transplantation. *J Hepatol*. 2000;33(5):853-5.
231. Barone GW, Gurley BJ, Ketel BL, Lightfoot ML, Abul-Ezz SR. Drug interaction between St. John's wort and cyclosporine. *Ann Pharmacother*. 2000;34(9):1013-6.
232. Breidenbach T, Kliem V, Burg M, Radermacher J, Hoffmann MW, Klempnauer J. Profound drop of cyclosporin A whole blood trough levels caused by St. John's wort (*Hypericum perforatum*). *Transplantation*. 2000;69(10):2229-30.
233. Breidenbach T, Hoffmann MW, Becker T, Schlitt H, Klempnauer J. Drug interaction of St John's wort with cyclosporin. *Lancet*. 2000;355(9218):1912.
234. Izzo AA, Ernst E. Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: an updated systematic review. *Drugs*. 2009;69(13):1777-98.
235. Hebert MF, Park JM, Chen Y-L, Akhtar S, Larson AM. Effects of St. John's wort (*Hypericum perforatum*) on tacrolimus pharmacokinetics in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2004;44(1):89-94.
236. Bolley R, Zülke C, Kammerl M, Fischereeder M, Krämer BK. Tacrolimus-induced nephrotoxicity unmasked by induction of the CYP3A4 system with St John's wort. *Transplantation*. 2002;73(6):1009.
237. Mai I, Störmer E, Bauer S, Krüger H, Budde K, Roots I. Impact of St John's wort treatment on the pharmacokinetics of tacrolimus and mycophenolic acid in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18(4):819-22.
238. Wang X-D, Li J-L, Lu Y, Chen X, Huang M, Chowbay B, et al. Rapid and simultaneous determination of nifedipine and dehydronifedipine in human plasma by liquid chromatography-tandem mass spectrometry: Application to a clinical herb-drug interaction study. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2007;852(1-2):534-44.
239. Tannergren C, Engman H, Knutson L, Hedeland M, Bondesson U, Lennernäs H. St John's wort decreases the bioavailability of R- and S-verapamil through induction of the first-pass metabolism. *Clin Pharmacol Ther*. 2004;75(4):298-309.
240. Portolés A, Terleira A, Calvo A, Martínez I, Resplandy G. Effects of *Hypericum perforatum* on ivabradine pharmacokinetics in healthy volunteers: an open-label, pharmacokinetic interaction clinical trial. *J Clin Pharmacol*. 2006;46(10):1188-94.
241. Peebles KA, Baker RK, Kurz EU, Schneider BJ, Kroll DJ. Catalytic inhibition of human DNA topoisomerase IIalpha by hypericin, a naphthodianthrone from St. John's wort (*Hypericum perforatum*). *Biochem Pharmacol*. 2001;62(8):1059-70.
242. Messina M, Redmond G. Effects of soy protein and soybean isoflavones on thyroid function in healthy adults and hypothyroid patients: a review of the relevant literature. *Thyroid*. 2006;16(3):249-58.
243. Smith P, Bullock JM, Booker BM, Haas CE, Berenson CS, Jusko WJ. The influence of St. John's wort on the pharmacokinetics and protein binding of imatinib mesylate. *Pharmacotherapy*. 2004;24(11):1508-14.

244. Goey AKL, Mooiman KD, Beijnen JH, Schellens JHM, Meijerman I. Relevance of in vitro and clinical data for predicting CYP3A4-mediated herb-drug interactions in cancer patients. *Cancer Treat Rev.* 2013;39(7):773-83.
245. Mathijssen RHJ, Verweij J, de Bruijn P, Loos WJ, Sparreboom A. Effects of St. John's wort on irinotecan metabolism. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94(16):1247-9.
246. Hu Z-P, Yang X-X, Chen X, Cao J, Chan E, Duan W, et al. A mechanistic study on altered pharmacokinetics of irinotecan by St. John's wort. *Curr Drug Metab.* 2007;8(2):157-71.
247. Eich-Höchli D, Oppliger R, Golay KP, Baumann P, Eap CB. Methadone maintenance treatment and St. John's Wort - a case report. *Pharmacopsychiatry.* 2003;36(1):35-7.
248. Nieminen TH, Hagelberg NM, Saari TI, Neuvonen M, Laine K, Neuvonen PJ, et al. St John's wort greatly reduces the concentrations of oral oxycodone. *Eur J Pain.* 2010;14(8):854-9.
249. Kumar NB, Allen K, Bell H. Perioperative herbal supplement use in cancer patients: potential implications and recommendations for presurgical screening. *Cancer Control.* 2005;12(3):149-57.
250. Sugimoto K, Ohmori M, Tsuruoka S, Nishiki K, Kawaguchi A, Harada K, et al. Different effects of St John's wort on the pharmacokinetics of simvastatin and pravastatin. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;70(6):518-24.
251. Agbabiaka TB, Wider B, Watson LK, Goodman C. Concurrent Use of Prescription Drugs and Herbal Medicinal Products in Older Adults: A Systematic Review. *Drugs Aging.* 2017;34(12):891-905.
252. Andrén L, Andreasson A, Eggertsen R. Interaction between a commercially available St. John's wort product (Movina) and atorvastatin in patients with hypercholesterolemia. *Eur J Clin Pharmacol.* 2007;63(10):913-6.
253. Gordon RY, Becker DJ, Rader DJ. Reduced efficacy of rosuvastatin by St. John's Wort. *Am J Med.* 2009;122(2):e1-2.
254. Morimoto T, Kotegawa T, Tsutsumi K, Ohtani Y, Imai H, Nakano S. Effect of St. John's wort on the pharmacokinetics of theophylline in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2004;44(1):95-101.
255. Rengelshausen J, Banfield M, Riedel K-D, Burhenne J, Weiss J, Thomsen T, et al. Opposite effects of short-term and long-term St John's wort intake on voriconazole pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther.* 2005;78(1):25-33.
256. Vfend (Voriconazole). Pfizer Ltd. UK Summary of product characteristics,. 2012.
257. Prost N, Tichadou L, Rodor F, Nguyen N, David JM, Jean-Pastor MJ. St. Johns wort-venlafaxine interaction. *Presse Med.* 2000;29(23):1285-6.
258. Griffiths J, Jordan S, Pilan K. Natural health products and adverse reactions. *Can Adverse React News.* 2004;14:2-3.
259. Lantz MS, Buchalter E, Giambanco V. St. John's wort and antidepressant drug interactions in the elderly. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 1999;12(1):7-10.

260. Barbenel DM, Yusufi B, O'Shea D, Bench CJ. Mania in a patient receiving testosterone replacement postorchidectomy taking St John's wort and sertraline. *J Psychopharmacol.* 2000;14(1):84-6.
261. Demott K. St. John's wort tied to serotonin syndrome. *Clin Psychiatry News.* 1998;26:28.
262. Milton JC, Abdulla A. Prolonged oro-facial dystonia in a 58 year old female following therapy with bupropion and St John's Wort. *Br J Clin Pharmacol.* 2007;64(5):717-8.
263. Dannawi M. Possible serotonin syndrome after combination of buspirone and St John's Wort. *J Psychopharmacol.* déc 2002;16(4):401.
264. Spinella M, Eaton LA. Hypomania induced by herbal and pharmaceutical psychotropic medicines following mild traumatic brain injury. *Brain Inj.* 2002;16(4):359-67.
265. Niederhofer H. St. John's wort may diminish methylphenidate's efficacy in treating patients suffering from attention deficit hyperactivity disorder. *Med Hypotheses.* 2007;68(5):1189.
266. Patel S, Robinson R, Burk M. Hypertensive crisis associated with St. John's Wort. *Am J Med.* 2002;112(6):507-8.
267. Bailey DG, Dresser GK. Interactions between grapefruit juice and cardiovascular drugs. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2004;4(5):281-97.
268. Girenavar B, Jayaprakasha GK, Patil BS. Potent inhibition of human cytochrome P450 3A4, 2D6, and 2C9 isoenzymes by grapefruit juice and its furocoumarins. *J Food Sci.* 2007;72(8):C417-421.
269. Rashid J, McKinstry C, Renwick AG, Dirnhuber M, Waller DG, George CF. Quercetin, an in vitro inhibitor of CYP3A, does not contribute to the interaction between nifedipine and grapefruit juice. *Br J Clin Pharmacol.* 1993;36(5):460-3.
270. Paine MF, Widmer WW, Hart HL, Pusek SN, Beavers KL, Criss AB, et al. A furanocoumarin-free grapefruit juice establishes furanocoumarins as the mediators of the grapefruit juice-felodipine interaction. *Am J Clin Nutr.* 2006;83(5):1097-105.
271. Guo L, Yamazoe Y. Inhibition of cytochrome P450 by furanocoumarins in grapefruit juice and herbal medicines. *Acta Pharmacol Sin.* 2004;25(2):129-36.
272. Bailey DG, Dresser GK, Bend JR. Bergamottin, lime juice, and red wine as inhibitors of cytochrome P450 3A4 activity: comparison with grapefruit juice. *Clin Pharmacol Ther.* 2003;73(6):529-37.
273. Bailey DG, Dresser GK, Leake BF, Kim RB. Naringin is a major and selective clinical inhibitor of organic anion-transporting polypeptide 1A2 (OATP1A2) in grapefruit juice. *Clin Pharmacol Ther.* 2007;81(4):495-502.
274. Bailey DG, Dresser G, Arnold JMO. Grapefruit—medication interactions: Forbidden fruit or avoidable consequences? *CMAJ.* 2013;185(4):309-16.
275. Brandin H, Myrberg O, Rundlöf T, Arvidsson A-K, Brenning G. Adverse effects by artificial grapefruit seed extract products in patients on warfarin therapy. *Eur J Clin Pharmacol.* 2007;63(6):565-70.

276. Takeoka G, Dao L, Wong RY, Lundin R, Mahoney N. Identification of benzethonium chloride in commercial grapefruit seed extracts. *J Agric Food Chem*. 2001;49(7):3316-20.
277. Kuang Y, Li B, Fan J, Qiao X, Ye M. Antitussive and expectorant activities of licorice and its major compounds. *Bioorg Med Chem*. 2018;26(1):278-84.
278. Hajiaghamohammadi AA, Zargar A, Oveisi S, Samimi R, Reisian S. To evaluate of the effect of adding licorice to the standard treatment regimen of *Helicobacter pylori*. *Braz J Infect Dis*. 2016;20(6):534-8.
279. Asha MK, Debraj D, Dethe S, Bhaskar A, Muruganantham N, Deepak M. Effect of Flavonoid-Rich Extract of *Glycyrrhiza glabra* on Gut-Friendly Microorganisms, Commercial Probiotic Preparations, and Digestive Enzymes. *J Diet Suppl*. 2017;14(3):323-33.
280. Satoh T, Watanabe Y, Ikarashi N, Ito K, Sugiyama K. Effects of Kampo medicines on P-glycoprotein. *Biol Pharm Bull*. 2009;32(12):2018-21.
281. Yao H, Fu X, Xie Q, Huang B, Sun Y, Li G. Effect of liquorice decoction on rat intestinal P-glycoprotein. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2009;29(8):1571-3.
282. Huang B-B, Li G-F, Ren F, Tang Z-K, Ma H-F, Sun Y-B, et al. Effect of *Glycyrrhiza inflata* and *Daphne genkwa* on permeabilities of rhodamine 123, a P-glycoprotein substrate across rat jejunum membranes in vitro. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 2008;33(21):2521-6.
283. Lu Q, Wu X, Han W, Zhang W, Wang Y, Kong D, et al. Effect of *Glycyrrhiza uralensis* against ulcerative colitis through regulating the signaling pathway of FXR/P-gp. *Am J Transl Res*. 2021;13(8):9296-305.
284. He Y, Wei Z, Ci X, Xie Y, Yi X, Zeng Y, et al. Effects of liquorice on pharmacokinetics of aconitine in rats. *Xenobiotica*. 2019;49(12):1485-93.
285. He Y, Ci X, Xie Y, Yi X, Zeng Y, Li Y, et al. Potential detoxification effect of active ingredients in liquorice by upregulating efflux transporter. *Phytomedicine*. 2019;56:175-82.
286. Hou Y-C, Lin S-P, Chao P-DL. Liquorice reduced cyclosporine bioavailability by activating P-glycoprotein and CYP 3A. *Food Chem*. 2012;135(4):2307-12.
287. Sigurjonsdottir HA, Manhem K, Axelson M, Wallerstedt S. Subjects with essential hypertension are more sensitive to the inhibition of 11 beta-HSD by liquorice. *J Hum Hypertens*. 2003;17(2):125-31.
288. McHugh J, Nagabathula R, Kyithar MP. A life-threatening case of pseudoaldosteronism secondary to excessive liquorice ingestion. *BMC Endocr Disord*. 2021;21(1):158.
289. Dandörfer A, Studhalter M. An Unusual Case of Rhabdomyolysis. *Praxis (Bern 1994)*. 2021;110(9):525-8.
290. Li J, Fan X, Wang Q. Hypertensive crisis with 2 target organ impairment induced by glycyrrhizin: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(11):e0073.

291. Pant P, Nadimpalli L, Singh M, Cheng JC. A case of severe hypokalemic paralysis and hypertension. Licorice-induced hypokalemic paralysis. *Am J Kidney Dis.* 2010;55(6):A35-37.
292. Templin C, Westhoff-Bleck M, Ghadri J-R. Hypokalemic paralysis with rhabdomyolysis and arterial hypertension caused by liquorice ingestion. *Clin Res Cardiol.* 2009;98(2):130-2.
293. Ottenbacher R, Blehm J. An Unusual Case of Licorice-Induced Hypertensive Crisis. *S D Med.* 2015;68(8):346-7, 349.
294. Ruiz-Granados ES, Shouls G, Sainsbury C, Antonios T. A salty cause of severe hypertension. *BMJ Case Rep.* 2012;2012:bcr1220115336.
295. Walker BR, Edwards CR. Licorice-induced hypertension and syndromes of apparent mineralocorticoid excess. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1994;23(2):359-77.
296. Loubzens E, Astudillo L, Caudrelier L, Pugnet G, Laclau S, Arlet P, et al. Rhabdomyolyse liée à une hypokaliémie par intoxication chronique à la glycyrrhizine. *La Revue de Médecine Interne.* 2015;36:A203-4.
297. Kageyama Y, Suzuki H, Saruta T. Glycyrrhizin induces mineralocorticoid activity through alterations in cortisol metabolism in the human kidney. *J Endocrinol.* 1992;135(1):147-52.
298. Ojima M, Satoh K, Gomibuchi T, Itoh N, Kin S, Fukuchi S, et al. The inhibitory effects of glycyrrhizin and glycyrrhetic acid on the metabolism of cortisol and prednisolone--in vivo and in vitro studies. *Nihon Naibunpi Gakkai Zasshi.* 1990;66(5):584-96.
299. Teelucksingh S, Mackie AD, Burt D, McIntyre MA, Brett L, Edwards CR. Potentiation of hydrocortisone activity in skin by glycyrrhetic acid. *Lancet.* 1990;335(8697):1060-3.
300. Whorwood CB, Sheppard MC, Stewart PM. Licorice inhibits 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase messenger ribonucleic acid levels and potentiates glucocorticoid hormone action. *Endocrinology.* 1993;132(6):2287-92.
301. Centre national d'information sur la biotechnologie. Licorice. *Drugs and Lactation Database (LactMed).* Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2021.
302. Cuzzolin L, Francini-Pesenti F, Verlato G, Joppi M, Baldelli P, Benoni G. Use of herbal products among 392 Italian pregnant women: focus on pregnancy outcome. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010;19(11):1151-8.
303. Strandberg TE, Andersson S, Järvenpää A-L, McKeigue PM. Preterm birth and licorice consumption during pregnancy. *Am J Epidemiol.* 2002;156(9):803-5.
304. Labat E. Le soja : influence de sa consommation sur la sante humaine et conséquences de l'expansion de sa culture au niveau mondial [Thèse d'exercice]. Toulouse; 2013.
305. Dixit A, Jix A, Sharma N, Tiwari R. Soybean constituents and their functional benefits. In 2011. p. 367-84.
306. Kargozar R, Azizi H, Salari R. A review of effective herbal medicines in controlling menopausal symptoms. *Electron Physician.* 2017;9(11):5826-33.

307. Akhavan Zanjani M, Rahmani S, Mehranfar S, Zarrin M, Bazyar H, Moradi Poodeh B, et al. Soy Foods and the Risk of Fracture: A Systematic Review of Prospective Cohort Studies. *Complement Med Res.* 2021;1-10.
308. Martín Salinas C, López-Sobaler AM. Benefits of soy in women's health. *Nutr Hosp.* 2017;34(Suppl 4):36-40.
309. Chen M-N, Lin C-C, Liu C-F. Efficacy of phytoestrogens for menopausal symptoms: a meta-analysis and systematic review. *Climacteric.* 2015;18(2):260-9.
310. Teixeira SR, Tappenden KA, Carson L, Jones R, Prabhudesai M, Marshall WP, et al. Isolated soy protein consumption reduces urinary albumin excretion and improves the serum lipid profile in men with type 2 diabetes mellitus and nephropathy. *J Nutr.* 2004;134(8):1874-80.
311. Azadbakht L, Shakerhosseini R, Atabak S, Jamshidian M, Mehrabi Y, Esmail-Zadeh A. Beneficiary effect of dietary soy protein on lowering plasma levels of lipid and improving kidney function in type II diabetes with nephropathy. *Eur J Clin Nutr.* 2003;57(10):1292-4.
312. Hiroyuki F, Tomohide Y, Kazunori O. Efficacy and safety of Touchi extract, an alpha-glucosidase inhibitor derived from fermented soybeans, in non-insulin-dependent diabetic mellitus. *J Nutr Biochem.* 2001;12(6):351-6.
313. Moradi M, Daneshzad E, Azadbakht L. The effects of isolated soy protein, isolated soy isoflavones and soy protein containing isoflavones on serum lipids in postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2020;60(20):3414-28.
314. Jung SM, Haddad EH, Kaur A, Sirirat R, Kim AY, Oda K, et al. A Non-Probiotic Fermented Soy Product Reduces Total and LDL Cholesterol: A Randomized Controlled Crossover Trial. *Nutrients.* 2021;13(2):535.
315. George KS, Muñoz J, Akhavan NS, Foley EM, Siebert SC, Tenenbaum G, et al. Is soy protein effective in reducing cholesterol and improving bone health? *Food Funct.* 2020;11(1):544-51.
316. Keinan-Boker L, van Der Schouw YT, Grobbee DE, Peeters PHM. Dietary phytoestrogens and breast cancer risk. *Am J Clin Nutr.* 2004;79(2):282-8.
317. Shirabe R, Saito E, Sawada N, Ishihara J, Takachi R, Abe SK, et al. Fermented and nonfermented soy foods and the risk of breast cancer in a Japanese population-based cohort study. *Cancer Med.* 2021;10(2):757-71.
318. Nozue M, Shimazu T, Charvat H, Mori N, Mutoh M, Sawada N, et al. Fermented soy products intake and risk of cardiovascular disease and total cancer incidence: The Japan Public Health Center-based Prospective study. *Eur J Clin Nutr.* 2021;75(6):954-68.
319. Dodin S, Blanchet C, Marc I. Phytoestrogens in menopausal women: a review of recent findings. *Med Sci (Paris).* 2003;19(10):1030-7.
320. Huntley AL, Ernst E. Soy for the treatment of perimenopausal symptoms--a systematic review. *Maturitas.* 2004;47(1):1-9.

321. Touillaud M, Gelot A, Mesrine S, Bennetau-Pelissero C, Clavel-Chapelon F, Arveux P, et al. Use of dietary supplements containing soy isoflavones and breast cancer risk among women aged >50 y: a prospective study. *Am J Clin Nutr.* 2019;109(3):597-605.
322. Zhang X, Shu X-O, Li H, Yang G, Li Q, Gao Y-T, et al. Prospective cohort study of soy food consumption and risk of bone fracture among postmenopausal women. *Arch Intern Med.* 2005;165(16):1890-5.
323. Chen Y-M, Ho SC, Lam SSH, Ho SSS, Woo JLF. Soy isoflavones have a favorable effect on bone loss in Chinese postmenopausal women with lower bone mass: a double-blind, randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(10):4740-7.
324. Alekel DL, Germain AS, Peterson CT, Hanson KB, Stewart JW, Toda T. Isoflavone-rich soy protein isolate attenuates bone loss in the lumbar spine of perimenopausal women. *Am J Clin Nutr.* 2000;72(3):844-52.
325. Jayagopal V, Albertazzi P, Kilpatrick ES, Howarth EM, Jennings PE, Hepburn DA, et al. Beneficial effects of soy phytoestrogen intake in postmenopausal women with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2002;25(10):1709-14.
326. Wilunda C, Sawada N, Goto A, Yamaji T, Iwasaki M, Tsugane S, et al. Soy food and isoflavones are not associated with changes in serum lipids and glycohemoglobin concentrations among Japanese adults: a cohort study. *Eur J Nutr.* 2020;59(5):2075-87.
327. Sacks FM, Lichtenstein A, Van Horn L, Harris W, Kris-Etherton P, Winston M, et al. Soy protein, isoflavones, and cardiovascular health: an American Heart Association Science Advisory for professionals from the Nutrition Committee. *Circulation.* 2006;113(7):1034-44.
328. Taku K, Umegaki K, Sato Y, Taki Y, Endoh K, Watanabe S. Soy isoflavones lower serum total and LDL cholesterol in humans: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(4):1148-56.
329. Thorp AA, Howe PRC, Mori TA, Coates AM, Buckley JD, Hodgson J, et al. Soy food consumption does not lower LDL cholesterol in either equol or nonequol producers. *Am J Clin Nutr.* 2008;88(2):298-304.
330. Agence française de sécurité sanitaire des aliments. Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'évaluation des justificatifs concernant l'allégation « la consommation journalière de 25 g de protéines de soja peut contribuer, dans le cadre d'un régime pauvre en lipides et en lipides saturés, à la diminution du cholestérol sanguin ». 2008.
331. Wangen KE, Duncan AM, Xu X, Kurzer MS. Soy isoflavones improve plasma lipids in normocholesterolemic and mildly hypercholesterolemic postmenopausal women. *Am J Clin Nutr.* 2001;73(2):225-31.
332. Ramdath DD, Padhi EMT, Sarfaraz S, Renwick S, Duncan AM. Beyond the Cholesterol-Lowering Effect of Soy Protein: A Review of the Effects of Dietary Soy and Its Constituents on Risk Factors for Cardiovascular Disease. *Nutrients.* 2017;9(4):324.
333. Trock BJ, Hilakivi-Clarke L, Clarke R. Meta-analysis of soy intake and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(7):459-71.

334. Travis RC, Allen NE, Appleby PN, Spencer EA, Roddam AW, Key TJ. A prospective study of vegetarianism and isoflavone intake in relation to breast cancer risk in British women. *Int J Cancer*. 2008;122(3):705-10.
335. Wu AH, Stanczyk FZ, Hendrich S, Murphy PA, Zhang C, Wan P, et al. Effects of soy foods on ovarian function in premenopausal women. *Br J Cancer*. 2000;82(11):1879-86.
336. Shu XO, Jin F, Dai Q, Wen W, Potter JD, Kushi LH, et al. Soyfood intake during adolescence and subsequent risk of breast cancer among Chinese women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2001;10(5):483-8.
337. Zhao T-T, Jin F, Li J-G, Xu Y-Y, Dong H-T, Liu Q, et al. Dietary isoflavones or isoflavone-rich food intake and breast cancer risk: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Clin Nutr*. 2019;38(1):136-45.
338. Martinez J, Lewi JE. An unusual case of gynecomastia associated with soy product consumption. *Endocr Pract*. 2008;14(4):415-8.
339. Chandrareddy A, Muneyyirci-Delale O, McFarlane SI, Murad OM. Adverse effects of phytoestrogens on reproductive health: a report of three cases. *Complement Ther Clin Pract*. 2008;14(2):132-5.
340. Agence française de sécurité sanitaire des aliments. Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'évaluation des compléments d'information relatifs à la stabilité de la vitamine D et aux teneurs en phyto-estrogènes de jus de soja. 2005.
341. Hu M, Krausz K, Chen J, Ge X, Li J, Gelboin HL, et al. Identification of CYP1A2 as the main isoform for the phase I hydroxylated metabolism of genistein and a prodrug converting enzyme of methylated isoflavones. *Drug Metab Dispos*. 2003;31(7):924-31.
342. Yang Z, Gao S, Yin T, Kulkarni KH, Teng Y, You M, et al. Biopharmaceutical and pharmacokinetic characterization of matrine as determined by a sensitive and robust UPLC–MS/MS method. *J Pharm Biomed Anal*. 2010;51(5):1120-7.
343. Yu CP, Hsieh YW, Lin SP, Chi YC, Hariharan P, Chao PDL, et al. Potential modulation on P-glycoprotein and CYP3A by soymilk and miso: in vivo and ex-vivo studies. *Food Chem*. 2014;149:25-30.
344. Kopečná-Zapletalová M, Krasulová K, Anzenbacher P, Hodek P, Anzenbacherová E. Interaction of isoflavonoids with human liver microsomal cytochromes P450: inhibition of CYP enzyme activities. *Xenobiotica*. 2017;47(4):324-31.
345. Helsby NA, Chipman JK, Gescher A, Kerr D. Inhibition of mouse and human CYP 1A- and 2E1-dependent substrate metabolism by the isoflavonoids genistein and equol. *Food Chem Toxicol*. 1998;36(5):375-82.
346. Foster BC, Vandenhoeck S, Hana J, Krantis A, Akhtar MH, Bryan M, et al. In vitro inhibition of human cytochrome P450-mediated metabolism of marker substrates by natural products. *Phytomedicine*. 2003;10(4):334-42.
347. Xiao C-Q, Chen R, Lin J, Wang G, Chen Y, Tan Z-R, et al. Effect of genistein on the activities of cytochrome P450 3A and P-glycoprotein in Chinese healthy participants. *Xenobiotica*. 2012;42(2):173-8.

348. Li X, Choi J-S. Effect of genistein on the pharmacokinetics of paclitaxel administered orally or intravenously in rats. *Int J Pharm.* 2007;337(1-2):188-93.
349. Václavíková R, Boumendjel A, Ehrlichová M, Kovár J, Gut I. Modulation of paclitaxel transport by flavonoid derivatives in human breast cancer cells. Is there a correlation between binding affinity to NBD of P-gp and modulation of transport? *Bioorganic & medicinal chemistry.* 2006;14(13).
350. Peng W-X, Li H-D, Zhou H-H. Effect of daidzein on CYP1A2 activity and pharmacokinetics of theophylline in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol.* 2003;59(3):237-41.
351. Bell DS, Ovalle F. Use of soy protein supplement and resultant need for increased dose of levothyroxine. *Endocr Pract.* 2001;7(3):193-4.
352. Chorazy PA, Himelhoch S, Hopwood NJ, Greger NG, Postellon DC. Persistent Hypothyroidism in an Infant Receiving a Soy Formula: Case Report and Review of the Literature. *Pediatrics.* 1995;96(1):148-50.
353. Jabbar MA, Larrea J, Shaw RA. Abnormal thyroid function tests in infants with congenital hypothyroidism: the influence of soy-based formula. *J Am Coll Nutr.* 1997;16(3):280-2.
354. Conrad SC, Chiu H, Silverman BL. Soy formula complicates management of congenital hypothyroidism. *Arch Dis Child.* 2004;89(1):37-40.
355. Doerge DR, Sheehan DM. Goitrogenic and estrogenic activity of soy isoflavones. *Environ Health Perspect.* 2002;110 Suppl 3:349-53.
356. Abrams JH, Schulman P, White WB. Successful treatment of a monoamine oxidase inhibitor-tyramine hypertensive emergency with intravenous labetalol. *N Engl J Med.* 1985;313(1):52.
357. Da Prada M, Zürcher G. Tyramine content of preserved and fermented foods or condiments of Far Eastern cuisine. *Psychopharmacology (Berl).* 1992;106 Suppl:S32-34.
358. Shulman KI, Walker SE. Refining the MAOI diet: tyramine content of pizzas and soy products. *J Clin Psychiatry.* 1999;60(3):191-3.
359. Schurgers LJ, Shearer MJ, Hamulyák K, Stöcklin E, Vermeer C. Effect of vitamin K intake on the stability of oral anticoagulant treatment: dose-response relationships in healthy subjects. *Blood.* 2004;104(9):2682-9.
360. Baudrant M, Allenet B, Mariotte A-M, Calop J. Effet d'un traitement par extraits de soja concentrés en isoflavones (Phytosoya®) sur l'efficacité d'un traitement par fluindione. *Pharmactuel.* 2004;37(5).
361. Cambria-Kiely JA. Effect of soy milk on warfarin efficacy. *Ann Pharmacother.* 2002;36(12):1893-6.
362. Ge B, Zhang Z, Zuo Z. Updates on the clinical evidenced herb-warfarin interactions. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2014;2014:957362.
363. Kudo T. Warfarin antagonism of natto and increase in serum vitamin K by intake of natto. *Artery.* 1990;17(4):189-201.

364. Anderson GD, Rosito G, Mohustsy MA, Elmer GW. Drug interaction potential of soy extract and *Panax ginseng*. *J Clin Pharmacol*. 2003;43(6):643-8.
365. Wu AH, Pike MC, Williams LD, Spicer D, Tseng C-C, Churchwell MI, et al. Tamoxifen, soy, and lifestyle factors in Asian American women with breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(21):3024-30.
366. Lammersfeld CA, King J, Walker S, Vashi PG, Grutsch JF, Lis CG, et al. Prevalence, sources, and predictors of soy consumption in breast cancer. *Nutr J*. 2009;8:2.
367. Johnson KA, Vemuri S, Alsaifi S, Castillo R, Cheriya V. Glycone-rich Soy Isoflavone Extracts Promote Estrogen Receptor Positive Breast Cancer Cell Growth. *Nutr Cancer*. 2016;68(4):622-33.
368. Tonetti DA, Zhang Y, Zhao H, Lim S-B, Constantinou AI. The effect of the phytoestrogens genistein, daidzein, and equol on the growth of tamoxifen-resistant T47D/PKC alpha. *Nutr Cancer*. 2007;58(2):222-9.
369. de Lemos ML. Effects of soy phytoestrogens genistein and daidzein on breast cancer growth. *Ann Pharmacother*. 2001;35(9):1118-21.
370. Liu B, Edgerton S, Yang X, Kim A, Ordonez-Ercan D, Mason T, et al. Low-dose dietary phytoestrogen abrogates tamoxifen-associated mammary tumor prevention. *Cancer Res*. 2005;65(3):879-86.
371. Mai Z, Blackburn GL, Zhou J-R. Soy phytochemicals synergistically enhance the preventive effect of tamoxifen on the growth of estrogen-dependent human breast carcinoma in mice. *Carcinogenesis*. 2007;28(6):1217-23.
372. Tanos V, Brzezinski A, Drize O, Strauss N, Peretz T. Synergistic inhibitory effects of genistein and tamoxifen on human dysplastic and malignant epithelial breast cells in vitro. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2002;102(2):188-94.
373. Jones JL, Daley BJ, Enderson BL, Zhou J-R, Karlstad MD. Genistein inhibits tamoxifen effects on cell proliferation and cell cycle arrest in T47D breast cancer cells. *Am Surg*. 2002;68(6):575-7; discussion 577-578.
374. Setchell KDR, Brown NM, Lydeking-Olsen E. The clinical importance of the metabolite equol-a clue to the effectiveness of soy and its isoflavones. *J Nutr*. 2002;132(12):3577-84.
375. Chen J, Halls SC, Alfaro JF, Zhou Z, Hu M. Potential beneficial metabolic interactions between tamoxifen and isoflavones via cytochrome P450-mediated pathways in female rat liver microsomes. *Pharm Res*. 2004;21(11):2095-104.
376. Unfer V, Casini ML, Costabile L, Mignosa M, Gerli S, Di Renzo GC. Endometrial effects of long-term treatment with phytoestrogens: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Fertil Steril*. 2004;82(1):145-8, quiz 265.
377. Shu XO, Zheng Y, Cai H, Gu K, Chen Z, Zheng W, et al. Soy food intake and breast cancer survival. *JAMA*. 2009;302(22):2437-43.
378. Nomura SJO, Hwang Y-T, Gomez SL, Fung TT, Yeh S-L, Dash C, et al. Dietary intake of soy and cruciferous vegetables and treatment-related symptoms in Chinese-American and non-Hispanic White breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat*. 2018;168(2):467-79.

379. Académie nationale de Pharmacie. Rapport de l'Académie nationale de Pharmacie « Les compléments alimentaires contenant des plantes ». 2018 déc.
380. Berta-Vanrullen I, Saul C, Thomann C, Agence française de sécurité sanitaire des aliments. Sécurité et bénéfices des phyto-estrogènes apportés par l'alimentation - Recommandations. 2005.
381. Souard F, Fortune A, Villier C. HEDRINE : un nouvel outil d'aide à la décision pour les interactions plante-médicament. *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien*. 2014;49(2):e26-7.
382. Souard F. Hedrine : Herb Drug Interaction Database. [cité 1 juill 2021]. Disponible sur: https://hedrine.univ-grenoble-alpes.fr/herbs/index_alpha

Annexes

Annexe 1. Liste des médicaments de médication officinale à base de plantes (en accès libre)	144
Annexe 2. Interactions médicamenteuses, cytochromes P450 et p-glycoprotéine	146

Annexe 1. Liste des médicaments de médication officinale à base de plantes (en accès libre)



ANNEXE 2

Liste des médicaments de médication officinale à base de plantes Les médicaments nouvellement ajoutés et les médicaments modifiés sont en gras

Nom du médicament	Présentation	Code CIP
ACTIVOX LIERRE, pastille	24 pastilles	3400937908993
ARKOGELULES ARTICHAUT, gélule	45 gélules	3400933140649
	150 gélules	3400933140700
ARKOGELULES BARDANE, gélule	45 gélules	3400933281496
	150 gélules	3400933984632
ARKOGELULES CUPALINE, gélule	45 gélules	3400933357641
	150 gélules	3400933357702
ARKOGELULES ESCHSCHOLTZIA, gélule	45 gélules	3400933437008
ARKOGELULE FUCUS, gélule	45 gélules	3400935175830
ARKOGELULES HARPAGOPHYTON, gélule	45 gélules	3400934635168
ARKOGELULES MARRONNIER D'INDE, gélule	45 gélules	3400932992706
	150 gélules	3400932992874
ARKOGELULES MATE, gélule	60 gélules	3400936261198
	180 gélules	3400936261259
ARKOGELULES ORTHOSIPHON, gélule	45 gélules	3400933165253
	150 gélules	3400933165314
ARKOGELULES PASSIFLORE, gélule	45 gélules	3400933141530
	150 gélules	3400933318550
ARKOGELULES REINE DES PRES, gélule	45 gélules	3400933034450
	150 gélules	3400933034511
ARKOGELULES VALERIANE, gélule	45 gélules	3400933119997
	150 gélules	3400933643980
ARNICA DU SAINT BERNARD, gel	50 g	3400937622073
ARNICAGEL, gel	25 g	3400937754057
ARNICAN 4 POUR CENT, crème	50 g	3400934163913
DOLOSOF 450 mg, comprimé enrobé gastro-résistant	45 comprimés	3400922031736
	90 comprimés	3400937560818
ELUSANES ARTICHAUT, gélule	30 gélules	3400932910151
ELUSANES BARDANE, gélule	30 gélules	3400933625603
ELUSANES BOLDO, gélule	30 gélules	3400932968343
ELUSANES ESCHSCHOLTZIA, gélule	30 gélules	3400934049279
ELUSANES FRAGON, gélule	30 gélules	3400935272973
ELUSANES FUMETERRE, gélule	30 gélules	3400932968404
ELUSANES HARPAGOPHYTON, gélule	30 gélules	3400936042476
	60 gélules	3400936042537

Nom du médicament	Présentation	Code CIP
ELUSANES MARRONNIER D'INDE, gélule	30 gélules	3400933763619
	60 gélules	3400934225529
ELUSANES ORTHOSIPHON, gélule	30 gélules	3400933422448
ELUSANES ORTIE, gélule	30 gélules	3400933814977
ELUSANES PASSIFLORE, gélule	30 gélules	3400932910441
	60 gélules	3400934225697
ELUSANES PRELE DES CHAMPS, gélule	30 gélules	3400932967162
ELUSANES VALERIANE, gélule	30 gélules	3400933625771
	60 gélules	3400934225987
ELUSANES VIGNE ROUGE, gélule	30 gélules	3400932968572
	60 gélules	3400934246289
EUPHON MENTHOL, pastille	70 pastilles	3400935271334
EUPHON SANS SUCRE, pastille édulcorée à la saccharine	70 pastilles	3400932326914
EUPHON, pastille	70 pastilles	3400930385005
EUPHYTOSE, comprimé enrobé	120 comprimés	3400932897162
	180 comprimés	3400930088340
HEPANEPHROL, solution buvable en ampoule	20 ampoules	3400930482957
HEPANEPHROL solution buvable en flacon	200 ml	3400930125144
JOUVENCE de l'abbé soury, comprimé pelliculé	180 comprimés avec pilulier	3400933900717
	180 comprimés	3400938275629
JOUVENCE de l'abbé soury, gel	100 g	3400934211799
JOUVENCE de l'abbé soury, solution buvable en flacon	210 ml	3400930549766
ODDIBIL 250mg, comprimé enrobé	40 comprimés	3400930747438
SPASMINE, comprimé enrobé	30 comprimés	3400930987490
	60 comprimés	3400937457811
TEINTURE D'ARNICA GILBERT, compresse imprégnée	12 sachets	3400931865315
TRANQUITAL, comprimé enrobé	100 comprimés	3400934097355
UROSIPHON, solution buvable	20 ampoules	3400933642631

Annexe 2. Interactions médicamenteuses, cytochromes P450 et p-glycoprotéine

	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	PgP		1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	PgP		1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	PgP	
acénocoumarol										étravirine											pérampanel									
acide méfénamique										everolimus											phénobarbital									
acide valproïque										felbamate											phenprocoumone									
agomelatine										féodipine											phénytoïne									
alfentanil										fentanyl											pioglitazone									
alprazolam										fexofénadine											piroxicam									
amiodarone										finastéride											posaconazole									
amitriptyline										flécaïnide											prasugrel									
amlodipine										fluoxétine											prednisolone									
apixaban										flurbiprofène											primidone									
aripiprazole										fluvastatine											proguanil									
artéméther										fluvoxamine											prométhazine									
atazanavir										galantamine											propafénone									
atomoxétine										géfítinib											propofol									
atorvastatine										gestodène											propranolol									
bisoprolol										glibenclamide											quétiapine									
bortézomib										glicazide											quinidine									
bosentan										glimépiride											quinine									
bromocriptine										granisétron											ranitidine									
buprénorphine										grazoprévir											rabéprazole									
bupropion										halopéridol											réboxétine									
caféine										hydrocodone											répaglinide									
cannabidiol										ibuprofène											rifabutine									
carbamazépine										ifosfamide											rilpivirine									
carvédilol										imatinib											rispéridone									
célécoxib										imipramine											ritonavir									
celiprolol										irbésartan											rivaroxaban									
chlorphéniramine										isradipine											saquinavir									
cidosporine										itraconazole											saxagliptine									
citalopram										kétoconazole											sertraline									
clarithromycine										lansoprazole											sildénafil									
clobazam										ledipasvir											simvastatine									
clomipramine										letrozole											siponimod									
clonazépam										lévomépromazine											sirolimus									
clopidogrel										lidocaïne											sofosbuvir									
clozapine										lopéramide											sorafénib									
cobisistat										lopinavir											sufentanil									
codéine										loratadine											sulfaméthoxazole									
colchicine										losartan											sunitinib									
cortisol										luméfántrine											tacrolimus									
cyclophosphamide										maraviroc											tadalafil									
dabigatran										médoroxprogéstérone											tamoxifène									
daclatasvir										méfloquine											tamsulosine									
darunavir										méloxicam											ténoxicam									
dasatinib										méthadone											terbinafine									
désogestrel										méthylprednisolone											testostérone									
dexaméthasone										metoclopramide											THC									
dextrométhorphan										métoprolol											théophylline									
diazépam										miansérine											ticagrelor									
diclofénac										midazolam											timolol									
dienogest										mifépristone (RU486)											tizanidine									
digoxine										mirtazapine											tolbutamide									
dihydrocodéine										moclobémide											toltérodine									
diltiazem										modafinil											torasémide									
diphényldramine										montélukast											tramadol									
docétaxel										naproxène											trazodone									
dolutégravir										natéglinide											triazolam									
donépézil										nébivolol											triméthoprim									
dronédarone										névirapine											trimipramine									
duloxétine										nifédipine											tipranavir (avec ritonavir)									
dutastéride										nilotinib											tropisétro									
ecstasy (MDMA)										nimodipine											vardénafil									
edoxaban										noréthistérone											vepatsavir									
efavirenz										nortriptyline											venlafaxine									
elvitégravir										olanzapine											vérapamil									
enzalutamide										oméprazole											vinblastine									
ergotamine										ondansétro											vincristine									
ertotinib										oxybutyline											voriconazole									
érythromycine										oxycodone											warfarine									
ésoméprazole										paclitaxel											zolmitriptan									
éthanol										pantoprazole											zolpidem									
éthinyloestradiol										paracétamol											zopiclone									
éthosuximide										paroxétine											zuclopenthixol									
étoposide																														

Tableau 1 : substrats des cytochromes P450 et de la PgP

 majeure ■ mineure ■

 métabolite actif !

	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp		1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp		1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp	
acide fusidique										erythromycine											modafinil									
acide valproïque										ésoméprazole											natéglidine									
amiodarone										éthinyloestradiol											nifédipine									
atazanavir										étravirine											niotinib									
bupropion										everolimus											nitrendipine									
cannabidiol										felbamate											norfloxacine									
carvedilol										flécaïnine											oméprazole									
célécoxib										fluconazole											oxcarbazépine									
chardon marie (silibinine)										fluoxétine											paroxétine									
chloroquine										fluvastatine											posaconazole									
chlorpromazine										fluvoxamine											prasugrel									
ciclosporine										géfítinib											prométhazine									
ciprofloxacine										gemfibrozil											propafénone									
citalopram										gestodène											quetiapine									
clarithromycine										grapefruit, orange de Séville											quinidine									
clobazam										grazoprévir											réglisse									
clomipramine										halopéridol											ripivirine									
clopidogrel										imatinib											rispéridone									
cobisistat										irbésartan											ritonavir									
curcum a										isoniazide											roxithromycine									
daclatasvir										itraconazole											saquinavir									
darunavir										kétoconazole											sertraline									
dasatinib										lansoprazole											sorafénib									
désogestrel										ledipasvir											sulphaméthoxazole									
diltiazem										lévomépromazine											terbinafine									
diphényldramine										lopinavir											tiranavir (avec ritonavir)									
disulfirame										losartan											topiramate									
doxycycline										luméfantrine											triméthoprim									
dronédarone										méthadone											velpatasvir									
duloxétine										métoclopramide											venlafaxine									
ecstasy										métronidazole											vérapamil									
efavirenz										miconazole											voriconazole									
erlotinib										mocllobémide																				

Tableau 2. Inhibiteurs des cytochromes P450 et de la Pgp

inhibiteur puissant

inhibiteur modéré

	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp		1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp		1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp	
bosentan										ifosfamide											pérampanel									
carbamazépine										isoniazide											phénobarbital									
cyclophosphamide										lansoprazole											phénytoïne									
dexaméthasone										légumes (chou, brocoli)											primidone									
efavirenz										métamizole											rifabutine									
elvitégravir										millepertuis											rifampicine									
enzalutamide										modafinil											ritonavir									
éthanol										névirapine											tabac (goudrons)									
étravirine										oméprazole											vinblastine									
felbamate										oxcarbazépine																				

Tableau 3. Inducteurs des cytochromes P450 et de la Pgp

inducteur puissant

inducteur modéré

Inhibition

Cytochromes : L'impact dépend de : a) l'importance relative de la voie d'élimination inhibée par rapport à la clairance totale; b) présence ou non de métabolites actifs et c) concentrations d'inhibiteur. A l'arrêt du traitement inhibiteur, l'activité du CYP retourne progressivement à la normale (4 demi-vies). Exemples : l'amiodarone inhibe fortement l'activité du CYP2C9; associée à l'acénocoumarol, substrat du CYP2C9, elle en ralentira l'élimination, d'où un risque d'hémorragie justifiant une adaptation posologique et un suivi INR rapproché. La fluoxétine inhibe fortement l'activité du CYP2D6; associée à la codéine, elle peut en abolir l'efficacité (! signifie que la codéine génère un métabolite actif, la morphine).

P-glycoprotéine : L'impact dépend de l'affinité du substrat pour ce transporteur, de la concentration et de la puissance de l'inhibiteur. Comme pour les CYP, l'activité de la Pgp retourne progressivement à la normale à l'arrêt du traitement inhibiteur (4 demi-vies).

Exemple : la ciclosporine inhibe fortement l'activité de la Pgp. Associée au rivaroxaban, substrat de la Pgp, elle entraînera une augmentation de sa biodisponibilité.

Induction

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

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

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

Centre d'informations thérapeutique et de pharmacovigilance

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

Tél. 022 372 99 32 - Fax 022 372 99 45 - www.pharmacoclin.ch - Copyright SPTC - Genève, mars 2020

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.

Interactions entre les plantes et les médicaments utilisés dans le traitement des pathologies chroniques

L'attrait de la population pour les Médecines Complémentaires et Alternatives (MCA) ne cesse de croître, par effet de mode, attrait du naturel, volonté de se soigner par soi-même, crainte des effets indésirables, manque de confiance face aux traitements dits « chimiques » ou par recherche d'une meilleure prise en charge de leur pathologie. Un nombre croissant de patients consomment des produits de santé à base de plantes, les considérant sans danger car naturels. Face à l'engouement sans méfiance de la population pour le « naturel », il est essentiel que les professionnels de santé et notamment les pharmaciens s'assurent de la sécurité du patient. Le pharmacien doit garantir l'innocuité des produits consommés et prévenir les risques d'interactions plante – médicament qui sont bien réels et peuvent s'avérer parfois graves. Pour accomplir ce travail, le pharmacien doit avoir accès à des données scientifiques fiables et pertinentes, ce qui peut s'avérer difficile. En effet, hormis le millepertuis et le jus de pamplemousse pour qui de nombreuses études ont été menées et ont prouvées l'existence d'interactions entre la plante médicinale et un médicament donné, peu d'études cliniquement pertinentes existent. De nombreuses recherches restent encore à être effectuées afin d'apporter au pharmacien les données scientifiques fiables et pertinentes dont il a besoin pour accomplir sa mission.

Mots-clés : Médecines Complémentaires et Alternatives, phytothérapie, phytomédicament, compléments alimentaires, plante médicinale, interaction

Interactions between plants and drugs used in the treatment of chronic pathologies

People's attraction for Complementary and Alternative Medicine (CAM) is continuing to grow. This could be due to fads, an attraction for the natural products, a desire to take care of oneself, a fear of adverse effects, a lack of confidence in chemical medicine or a need to search for a better management of their pathology. An increasing number of patients consume herbal health products, considering them safe because they are natural. Owing to people's mistrust and enthusiasm for "naturalness", it is essential that healthcare professionals, and in particular pharmacists, ensure patient safety. The pharmacist must guarantee the safety of the products consumed and prevent the risks of plant-drug interactions which are very real and can occasionally prove to be serious. To achieve this work, the pharmacist must have access to reliable and relevant scientific data, which can be difficult. Indeed, apart from St. John's Wort and grapefruit juice for which numerous studies have been conducted and have shown the existence of interactions between the medicinal plant and a particular drug, very few other clinically relevant studies exist. Much research remains to be carried out in order to provide pharmacists with the reliable and the relevant scientific data that they need to achieve their mission.

Keywords : Complementary and Alternative Medicine , phytotherapy, herbal medicine, dietary supplement, medicinal plant, interaction

