



Année : 2020

ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT  
FACULTE DE MEDECINE ET DE  
PHARMACIE  
RABAT



Thèse N° : 84

# INTERACTIONS PLANTES MÉDICINALES-MÉDICAMENTS : ENQUÊTE AU NIVEAU DU SERVICE DE MÉDECINE INTERNE A À L'HÔPITAL MILITAIRE D'INSTRUCTION MOHAMMED V

## THÈSE

*Présentée et soutenue publiquement le:     /     /2020*

PAR :

**Madame Kaoutar TIHBOUSSINE**

*Née le 28 Août 1995 à Agadir*

Pour l'Obtention du Diplôme de

# Docteur en Pharmacie

**Mots Clés :** plante médicinale, phytothérapie, médecine complémentaire et alternative, interactions  
plantes médicinales-médicaments, herb-drug interactions

### Membres du Jury :

**Madame Katim ALAOUI**

Professeur de Pharmacologie

**Monsieur Yassir BOUSLIMAN**

Professeur de Toxicologie

**Monsieur Rachid NEJJARI**

Professeur de Pharmacognosie

**Monsieur Youssef SEKKACH**

Professeur de Médecine Interne

**Madame Imane ZAKARIYA**

Professeur Assistante de Pharmacognosie

**Président**

**Rapporteur**

**Juge**

**Juge**

**Membre Associé**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما  
علمتنا إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



**UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

**DOYENS HONORAIRES :**

|             |                                      |
|-------------|--------------------------------------|
| 1962 – 1969 | : Professeur Abdelmalek FARAJ        |
| 1969 – 1974 | : Professeur Abdellatif BERBICH      |
| 1974 – 1981 | : Professeur Bachir LAZRAK           |
| 1981 – 1989 | : Professeur Taieb CHKILI            |
| 1989 – 1997 | : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI    |
| 1997 – 2003 | : Professeur Abdelmajid BELMAHI      |
| 2003 - 2013 | : Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI |

**ADMINISTRATION:**

***Doyen*** Professeur Mohamed ADNAOUI

***Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes***

Professeur Brahim LEKEHAL

***Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération***

Professeur Toufiq DAKKA

***Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie***

Professeur Younes RAHALI

***Secrétaire Général :***

Mr. Mohamed KARRA

**1. ENSEIGNANTS.CHERCHEURSMEDECINS ET PHARMACIENS**  
**PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR:**

**Décembre 1984**

|                          |                                                           |
|--------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Pr. MMOUNI Abdelaziz     | Médecine Interne – <u><a href="#">Clinique Royale</a></u> |
| Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi | Anesthésie -Réanimation                                   |
| Pr. SETTAF Abdellatif    | Pathologie Chirurgicale                                   |

**Décembre 1989**

|                                 |                                                            |
|---------------------------------|------------------------------------------------------------|
| Pr. ADNAOUI Mohamed             | Médecine Interne - <u><a href="#">Doyen de la FMPR</a></u> |
| Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda | Neurologie                                                 |

**Janvier et Novembre 1990**

|                     |                          |
|---------------------|--------------------------|
| Pr. KHARBACH Aïcha  | Gynécologie .Obstétrique |
| Pr. TAZI Saoud Anas | Anesthésie Réanimation   |

**Février Avril Juillet et Décembre 1991**

|                                     |                                                                                 |
|-------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| Pr. AZZOUZI Abderrahim              | Anesthésie Réanimation- <u><a href="#">Doyen de FMPQ</a></u>                    |
| Pr. BAYAHIA Rabéa                   | Néphrologie                                                                     |
| Pr. BELKOUCHI Abdelkader            | Chirurgie Générale                                                              |
| Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif | Chirurgie Générale                                                              |
| Pr. BENSOUDA Yahia                  | Pharmacie galénique                                                             |
| Pr. BERRAHO Amina                   | Ophthalmologie                                                                  |
| Pr. BEZAD Rachid                    | Gynécologie Obstétrique <u><a href="#">Méd. Chef Maternité des Orangers</a></u> |
| Pr. CHERRAH Yahia                   | Pharmacologie                                                                   |
| Pr. CHOKAIRI Omar                   | Histologie Embryologie                                                          |
| Pr. KHATTAB Mohamed                 | Pédiatrie                                                                       |
| Pr. SOUIAYMANI Rachida              | Pharmacologie- <u><a href="#">Di r. du Centre National PV Rabat</a></u>         |
| Pr. TAOUFIK Jamal                   | Chimie thérapeutique                                                            |

**Décembre 1992**

|                             |                                                         |
|-----------------------------|---------------------------------------------------------|
| Pr. AHALIAT Mohamed         | Chirurgie Générale <u><a href="#">Doyen de FMPT</a></u> |
| Pr. BENSOUDA Adil           | Anesthésie Réanimation                                  |
| Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza | Gastro-Entérologie                                      |
| Pr. CHRAIBI Chafiq          | Gynécologie Obstétrique                                 |
| Pr. EL OUAHABI Abdessamad   | Neurochirurgie                                          |
| Pr. FELIAT Rokaya           | Cardiologie                                             |
| Pr. JIDDANE Mohamed         | Anatomie                                                |
| Pr. TAGHY Ahmed             | Chirurgie Générale                                      |
| Pr. ZOUHDI Mimoun           | Microbiologie                                           |

**Mars 1994**

|                          |               |
|--------------------------|---------------|
| Pr. BENJAAFAR Noureddine | Radiothérapie |
|--------------------------|---------------|

Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

#### **Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. BENTAHIA Abdelali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHERKAoui Lalla Ouafae  
Pr. IAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

#### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAoui Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. EL MESNAoui Abbes  
Pr. ESSAKALI HOUSSEINI Leila  
Pr. IBEN ATIYA ANDALOUSSI  
Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

#### **Décembre 1996**

Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOUIANOUAR Abdelkrim  
Pr. EL AIAMI EL FARICHA EL  
Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

#### **Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BIROUK Nazha

Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale - Directeur du CHIS  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Gynécologie -Obstétrique  
Dermatologie

Urologie Inspecteur du SSM  
Pédiatrie  
Traumatologie - Orthopédie  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Urologie

Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale

Pédiatrie  
Néphrologie  
Cardiologie Directeur HMI Mohammed V

Gynécologie-Obstétrique  
Neurologie

Pr. FELIAT Nadia  
Pr. KADDOURI Nouredine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. I.AHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI Chafiq  
Pr. TOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Cardiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie Directeur Hôp.Ar.-razi Salé  
Gynécologie Obstétrique

### **Novembre 1998**

Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Ahdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANE Majid\*

Neurologie Doyen de la FMP Abulcassis  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie

### **Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUAMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr .Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al  
Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie Directeur Hôp. My Youssef  
Chirurgie Générale  
  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

### **Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH.CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie • Directeur Hôp. Cheikh Zaid  
Urologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Pédiatrie

### **Décembre 2001**

Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOACHANE Thami

Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie

Pr. BEZZA Ahmed\*  
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
 Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
 Pr. CHAT Latifa  
 Pr. DAALI Mustapha\*  
 Pr. EL HIJRI Ahmed  
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
 Pr. EL MADHI Tarik  
 Pr. EL OUNANI Mohamed  
 Pr. ETTAIR Said  
 Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
 Pr. HRORA Abdelmalek  
 Pr. KABIRI EL Hassane\*  
 Pr. IAMRANI Moulay Omar  
 Pr. LEKEHAL Brahim  
  
 Pr. MEDARHRI Jalil  
 Pr. MIKDAME Mohammed\*  
 Pr. MOHSINE Raouf  
 Pr. NOUINI Yassine  
 Pr. SABBAH Farid  
 Pr. SEFIANI Yasser  
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

### **Décembre 2002**

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
 Pr. AMEUR Ahmed \*  
 Pr. AMRI Rachida  
 Pr. AOURARH Aziz\*  
 Pr. BAMOU Youssef \*  
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
 Pr. BENZEKRI Laila  
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
 Pr. BERNOUSSI Zakiya  
 Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
 Pr. CHKIRATE Bouchra  
 Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair  
 Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
 Pr. FILALIADIB Abdelhai  
 Pr. HAJJI Zakia  
 Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
 Pr. KRIOUILE Yamina  
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
 Pr. OUJILAL Abdelilah

Rhumatologie  
 Anatomie  
 Radiologie  
 Radiologie  
 Chirurgie Générale  
 Anesthésie-Réanimation  
 Neuro-Chirurgie  
 Chirurgie-Pédiatrique  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie • Directeur Hôp Univ. Cheikh Khalifa  
 Neuro-Chirurgie  
 Chirurgie Générale Directeur Hôpital Ibn Sina  
 Chirurgie Thoracique  
 Traumatologie Orthopédie  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique V-D chargé Aff Acad.  
Est.  
 Chirurgie Générale  
 Hématologie Clinique  
 Chirurgie Générale  
 Urologie  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Pédiatrie

Anatomie Pathologique  
 Urologie  
 Cardiologie  
 Gastro-Entérologie Dir. Adj. HMI Mohammed V  
 Biochimie-Chimie  
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
 Dermatologie  
 Gastro-Entérologie  
 Anatomie Pathologique  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Dermatologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Ophtalmologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Pédiatrie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Oto-Rhino-Laryngologie

Pr. RAISS Mohamed  
Pr. SIAH Samir \*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

#### **Janvier 2004**

Pr. ABDELIAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. HACH Hafid  
Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre \*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Ota-Rhine-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxille-faciale  
Neurologie  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Cardia-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

#### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENYASS Aatif  
Pr. DOUDOUH Abderrahim \*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Rhumatologie *Di recteur Hôp. Al Ayaché Salé*  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Biophysique  
Cardiologie *(mise en disponibilité)*  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

#### **AVRIL 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*

Rhumatologie

Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
 Pr. BENCHEIKH Razika  
 Pr. BIYI Abdelhamid\*  
 Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
 Pr. BOULAHYA Abdellatif\*

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
 Pr. DOGHMI Nawal  
 Pr. FELIAT Ibtissam  
 Pr. FAROUDY Mamoun  
 Pr. HARMOUCHE Hicham  
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
 Pr. JROUNDI Laila  
 Pr. KARMOUNI Tariq  
 Pr. KILI Amina  
 Pr. KISRA Hassan  
 Pr. KISRA Mounir  
 Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
 Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
 Pr. MANSOURI Hamid\*  
 Pr. OUANASS Abderrazzak  
 Pr. SAFI Soumaya\*  
 Pr. SEKKAT Fatima Zahra  
 Pr. SOUALHI Mouna  
 Pr. TELLAL Saïda\*  
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

### **Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
 Pr. ACHACHI Leila  
 Pr. ACHOUR Abdessamad\*  
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi \*  
 Pr. AMHAJJI Larbi \*  
 Pr. AOUI Sarra  
 Pr. BAITE Abdelouahed \*  
 Pr. BALOUCH Lhoussaine \*  
 Pr. BENZIANE Hamid \*  
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
 Pr. CHERKAOUI Naoual \*  
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader \*  
 Pr. EL BEKKALI Youssef \*  
 Pr. EL ABSI Mohamed  
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
 Pr. EL OMARI Fatima

Hématologie  
 O.R.L  
 Biophysique  
 Chirurgie · Pédiatrique  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire. *Di recteur Hôpital Ibn Sina Mar*  
 Gynécologie Obstétrique  
 Cardiologie  
 Cardiologie  
 Anesthésie-Réanimation  
 Médecine Interne  
 Microbiologie  
 Radiologie  
 Urologie  
 Pédiatrie  
 Psychiatrie  
 Chirurgie - Pédiatrique  
 Pharmacie Galénique  
 Parasitologie  
 Radiothérapie  
 Psychiatrie  
 Endocrinologie  
 Psychiatrie  
 Pneumo - Phtisiologie  
 Biochimie  
 Pneumo- Phtisiologie

Réanimation médicale  
 Pneumo phtisiologie  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie cardia vasculaire  
 Traumatologie orthopédie  
 Parasitologie  
 Anesthésie réanimation  
 Biochimie-chimie  
 Pharmacie clinique  
 Ophtalmologie  
 Pharmacie galénique  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie cardio-vasculaire  
 Chirurgie générale  
 Anesthésie réanimation  
 Psychiatrie

Pr. GHARIB Nouredine  
 Pr. HADADI Khalid \*  
 Pr. ICHOU Mohamed \*  
 Pr. ISMAILI Nadia  
 Pr. KEBDANI Tayeb  
 Pr. LOUZI Lhoussain \*  
 Pr. MADANI Naoufel  
 Pr. MAHI Mohamed \*  
 Pr. MARC Karima  
 Pr. MASRAR Azlarab  
 Pr. MRANI Saad \*  
 Pr. OUZZIF Ez zohra  
 Pr. RABHI Monsef \*  
 Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
 Pr. SEFFAR Myriame  
 Pr. SEKHSOKH Yessine \*  
 Pr. SIFAT Hassan \*  
 Pr. TABERKANET Mustafa ""\*  
 Pr. TACHFOUTI Samira  
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
 Pr. TANANE Mansour \*  
 Pr. TLIGUI Houssain  
 Pr. TOUATI Zakia

Chirurgie plastique et réparatrice  
 Radiothérapie  
 Oncologie médicale  
 Dermatologie  
 Radiothérapie  
 Microbiologie  
 Réanimation médicale  
 Radiologie  
 Pneumo phtisiologie  
 Hématologie biologique  
 Virologie  
 Biochimie-chimie  
 Médecine interne  
 Radiologie  
 Microbiologie  
 Microbiologie  
 Radiothérapie  
 Chirurgie vasculaire périphérique  
 Ophtalmologie  
 Chirurgie générale  
 Traumatologie-orthopédie  
 Parasitologie  
 Cardiologie

### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali \*  
 Pr. AGADR Aomar \*  
 Pr. AIT AIJAbdelmounaim \*  
 Pr. AKHADDAR Ali \*  
 Pr. ALLALI Nazik  
 Pr. AMINE Bouchra  
 Pr. ARKHA Yassir  
 Pr. BELYAMANI Lahcen \*  
 Pr. BJIJOU Younes  
 Pr. BOUHSAIN Sanae \*  
 Pr. BOUI Mohammed \*  
 Pr. BOUNAIM Ahmed \*  
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha \*  
 Pr. CHTATA Hassan Toufik\*  
 Pr. DOGHMI Kamal \*  
 Pr. EL MALKI Hadj Omar  
 Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
 Pr. ENNIBI Khalid \*  
 Pr. FATHI Khalid

Médecine interne  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Neuro-chirurgie  
 Radiologie  
 Rhumatologie  
 Neuro-chirurgie [Di recteur Hôp. des Spécialités](#)  
 Anesthésie Réanimation  
 Anatomie  
 Biochimie-chimie  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Traumatologie-orthopédie  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Hématologie clinique  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie  
 Médecine interne  
 Gynécologie obstétrique

Pr. HASSIKOU Hasna \*  
 Pr. KABBAJ Nawal  
 Pr. KABIRI Meryem  
 Pr. KARBOUBI Lamya  
 Pr. IAMSAOURI Jamal \*  
 Pr. MARMADE Lahcen  
 Pr. MESKINI Toufik  
 Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
 Pr. MSSROURI Rahal  
 Pr. NASSAR Ittimade  
 Pr. OUKERRAJ Latifa  
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*

Rhumatologie  
 Gastro-entérologie  
 Pédiatrie  
 Pédiatrie  
 Chimie Thérapeutique  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Pédiatrie  
 Hématologie biologique  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Cardiologie  
 Pneumo-Phtisiologie

### **Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
 Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
 Pr. BEIAGUID Abdelaziz  
 Pr. CHADLI Mariama\*  
 Pr. CHEMSI Mohamed\*  
 Pr. DAMI Abdellah\*  
 Pr. DARBI Abdellatif\*  
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
 Pr. EL HAFIDI Naima  
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
 Pr. EL MAZOUZ Samir  
 Pr. EL SAYEGH Hachem  
 Pr. ERRABIH Ikram  
 Pr. LAMALMI Najat  
 Pr. MOSADIK Ahlam  
 Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
 Pr. NAZIH Mouna\*  
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation  
 Médecine Interne Directeur ERSSM  
 Physiologie  
 Microbiologie  
 Médecine Aéronautique  
 Biochimie, Chimie  
 Radiologie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Pédiatrie  
 Radiologie  
 Chirurgie Plastique et Réparatrice  
 Urologie  
 Gastro-Entérologie  
 Anatomie Pathologique  
 Anesthésie Réanimation  
 Chirurgie Générale  
 Hématologie  
 Anatomie Pathologique

### **Decembre 2010**

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

### **Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
 Pr. ABOUEWAA Khalil \*  
 Pr. BENCHEBBA Driss \*  
 Pr. DRISSI Mohamed \*  
 Pr. EL AIAOUI MHAMDI Mouna  
 Pr. EL OUAZZANI Hanane \*  
 Pr. ER-RAJI Mounir  
 Pr. JAHID Ahmed  
 Pr. RAISSOUNI Maha \*

Chirurgie pédiatrique  
 Anesthésie Réanimation  
 Traumatologie-orthopédie  
 Anesthésie Réanimation  
 Chirurgie Générale  
 Pneumophtisiologie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Anatomie Pathologique  
 Cardiologie

## **Février 2013**

|                                          |                                         |
|------------------------------------------|-----------------------------------------|
| Pr. AHID Samir                           | Pharmacologie                           |
| Pr. AIT EL CADI Mina                     | Toxicologie                             |
| Pr.AMRANI HANCHI Laila                   | Gastro-Entérologie                      |
| Pr.AMOR Mourad                           | Anesthésie Réanimation                  |
| Pr. AWAB Almahdi                         | Anesthésie Réanimation                  |
| Pr. BEIAYACHI Jihane                     | Réanimation Médicale                    |
| Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain           | Anesthésie Réanimation                  |
| Pr. BENCHEKROUN Laila                    | Biochimie-Chimie                        |
| Pr. BENKIRANE Souad                      | Hématologie                             |
| Pr. BENNANA Ahmed*                       | Informatique Pharmaceutique             |
| Pr. BENSGHIR Mustapha *                  | Anesthésie Réanimation                  |
| Pr. BENYAHIA Mohammed *                  | Néphrologie                             |
| Pr. BOUATIA Mustapha                     | Chimie Analytique et Bromatologie       |
| Pr. BOUABID Ahmed Salim*                 | Traumatologie orthopédie                |
| Pr BOUTARBOUCH Mahjouba                  | Anatomie                                |
| Pr.CHAIB Ali *                           | Cardiologie                             |
| Pr. DENDANE Tarek                        | Réanimation Médicale                    |
| Pr. DINI Nouzha *                        | Pédiatrie                               |
| Pr. ECH-CHERIF EL KEITANI<br>Mohamed Ali | Anesthésie Réanimation                  |
| Pr. ECH-CHERIF EL KEITANI Najwa          | Radiologie                              |
| Pr. ELFATEMI Nizare                      | Neuro-chirurgie                         |
| Pr.EL GUERROUJ Hasnae                    | Médecine Nucléaire                      |
| Pr.EL HARTI Jaouad                       | Chimie Thérapeutique                    |
| Pr.EL JAOUDI Rachid *                    | Toxicologie                             |
| Pr. EL KABABRI Maria                     | Pédiatrie                               |
| Pr. EL KHANNOUSSI Basma                  | Anatomie Pathologique                   |
| Pr. EL KHLOUFI Samir                     | Anatomie                                |
| Pr. EL KORAICHI Alae                     | Anesthésie Réanimation                  |
| Pr.EN-NOUALI Hassane *                   | Radiologie                              |
| Pr. ERRGUIG Laila                        | Physiologie                             |
| Pr.FIKRI Meryem                          | Radiologie                              |
| Pr. GHFIR Imade                          | Médecine Nucléaire                      |
| Pr. IMANE Zineb                          | Pédiatrie                               |
| Pr. IRAQI Hind                           | Endocrinologie et maladies métaboliques |
| Pr.KABBAJ Hakima                         | Microbiologie                           |
| Pr.KADIRI Mohamed *                      | Psychiatrie                             |
| Pr. LATIB Rachida                        | Radiologie                              |
| Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra            | Médecine Interne                        |
| Pr. MEDDAH Bouchra                       | Pharmacologie                           |
| Pr.MELHAOUI Adyl                         | Neuro-chirurgie                         |
| Pr. MRABTI Hind                          | Oncologie Médicale                      |
| Pr. NEJJARI Rachid                       | Pharmacognosie                          |

Pr. OUBEJJA Houda  
 Pr. OUKABLI Mohamed \*  
 Pr. RAHALI Younes  
 Pr. RATBI Ilham  
 Pr. RAHMANI Mounia  
 Pr. REDA Karim \*  
 Pr. REGRAGUI Wafa  
 Pr. RKAIN Hanan  
 Pr. ROSTOM Samira  
 Pr. ROUAS Lamiaa  
 Pr. ROUIBAA Fedoua \*  
 Pr. SALIHOUN Mouna  
 Pr. SAYAH Rochde  
 Pr. SEDDIK Hassan \*  
 Pr. ZERHOUNI Hicham  
 Pr. ZINE Ali \*

Chirurgie Pédiatrique  
 Anatomie Pathologique  
 Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la Pharmacie*  
 Génétique  
 Neurologie  
 Ophtalmologie  
 Neurologie  
 Physiologie  
 Rhumatologie  
 Anatomie Pathologique  
 Gastro-Entérologie  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Traumatologie Orthopédie

### **AVRIL 2013**

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim \*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

### **MARS 2014**

Pr. ACHIR Abdellah  
 Pr. BENCHAKROUN Mohammed \*  
 Pr. BOUCHIKH Mohammed  
 Pr. EL KABBAJ Driss \*  
 Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira \*  
 Pr. HARDIZI Houyam  
 Pr. HASSANI Amale \*  
 Pr. HERRAK Laila  
 Pr. JANANE Abdellah \*  
 Pr. JEA.IDI Anass \*  
 Pr. KOUACH Jaouad\*  
 Pr. LEMNOUER Abdelhay\*  
 Pr. MAKRAM Sanaa \*  
 Pr. OUIAHYANE Rachid\*  
 Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar  
 Pr. SEKKACH Youssef\*  
 Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique  
 Traumatologie- Orthopédie  
 Chirurgie Thoracique  
 Néphrologie  
 Biochimie-Chimie  
 Histologie-Embryologie-Cytogénétique  
 Pédiatrie  
 Pneumologie  
 Urologie  
 Hématologie Biologique  
 Gynécologie-Obstétrique  
 Microbiologie  
 Pharmacologie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 CCV  
 Médecine Interne  
 Gynécologie-Obstétrique

### **DECEMBRE 2014**

Pr. ABILKACEM Rachid\*  
 Pr. AIT BOUGHIMA Fadila  
 Pr. BEKKALI Hicham \*  
 Pr. BENAZZOU Salma  
 Pr. BOUABDELIAH Mounya

Pédiatrie  
 Médecine Légale  
 Anesthésie-Réanimation  
 Chirurgie Maxillo-Faciale  
 Biochimie-Chimie

Pr. BOUCHRIK Mourad\*  
 Pr. DERRAJI Soufiane\*  
 Pr. DOBLALI Taoufik  
 Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali  
 Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim\*  
 Pr. EL MARJANY Mohammed\*  
 Pr. FEJJAL Nawfal  
 Pr. JAHIDI Mohamed\*  
 Pr. IAKHAL Zouhair\*  
 Pr. OUDGHIRI Nezha  
 Pr. RAMI Mohamed  
 Pr. SABIR Maria  
 Pr. SBAI IDRISSE Karim\*

Parasitologie  
 Pharmacie Clinique  
 Microbiologie  
 Anatomie  
 Anesthésie-Réanimation  
 Radiothérapie  
 Chirurgie Réparatrice et Plastique  
 O.R.L  
 Cardiologie  
 Anesthésie-Réanimation  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Psychiatrie  
 Médecine préventive, santé publique et Hyg.

### **AOUT 2015**

Pr. MEZIANE Meryem  
 Pr. TAHIRI Latifa  
*PROFESSEURS AGREGES:*

Dermatologie  
 Rhumatologie

### **JANVIER 2016**

Pr. BENKABBOU Amine  
 Pr. EL ASRI Fouad\*  
 Pr. ERRAMI Nouredine\*  
 Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale  
 Ophtalmologie  
 O.R.L  
 O.R.L

### **JUIN 2017**

Pr. ABI Rachid\*  
 Pr. ASFALOU Ilyasse\*  
 Pr. BOUAYTI El Arbi\*  
 Pr. BOUTAYEB Saber  
 Pr. EL GHISSASSI Ibrahim  
 Pr. HAFIDI Jawad  
 Pr. OURAINI Saloua\*  
 Pr. RAZINE Rachid  
 Pr. ZRARA Abdelhamid\*

Microbiologie  
 Cardiologie  
 Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
 Oncologie Médicale  
 Oncologie Médicale  
 Anatomie  
 O. R.L  
 Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
 Immunologie

### **NOVEMBRE 2018**

Pr. AMELLAL Mina  
 Pr. SOULY Karim  
 Pr. TAHRI Rjae

Anatomie  
 Microbiologie  
 Histologie-Embryologie-Cytogénétique

### **NOVEMBRE 2019**

Pr. AATIF Taoufiq \*  
 Pr. ACHBOUK Abdelhafid \*  
 Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid \*

Néphrologie  
 Chirurgie Réparatrice et Plastique  
 Radiothérapie

|                                  |                                             |
|----------------------------------|---------------------------------------------|
| Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah * | Gynécologie-obstétrique                     |
| Pr. BASSIR RIDA ALLAH            | Anatomie                                    |
| Pr. BOUATTAR TARIK               | Néphrologie                                 |
| Pr. BOUFETTAL MONSEF             | Anatomie                                    |
| Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *  | Chirurgie Générale                          |
| Pr. BOUZELMAT Hicham *           | Cardiologie                                 |
| Pr. BOUKHRIS Jalal *             | Traumatologie-orthopédie                    |
| Pr. CHAFRY Bouchaib *            | Traumatologie-orthopédie                    |
| Pr. CHAHDI Hafsa *               | Anatomie Pathologique                       |
| Pr. CHERIF EL ASRI Abad *        | Neurochirurgie                              |
| Pr. DAMIRI Amal *                | Anatomie Pathologique                       |
| Pr. DOGHMI Nawfal *              | Anesthésie-réanimation                      |
| Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir         | Pharmacie Galénique                         |
| Pr. EL ANNAZ Hicham *            | Virologie                                   |
| Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi * | Gynécologie-obstétrique                     |
| Pr. EL HJOUJI Abderrahman *      | Chirurgie Générale                          |
| Pr. EL KAOUI Hakim *             | Chirurgie Générale                          |
| Pr. EL WALI Abderrahman *        | Anesthésie-réanimation                      |
| Pr. EN-NAFAA Issam *             | Radiologie                                  |
| Pr. HAMAMA Jalal *               | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale   |
| Pr. HEMMAOUI Bouchaib *          | O.R.L                                       |
| Pr. HJIRA Naoufal *              | Dermatologie                                |
| Pr. JIRA Mohamed *               | Médecine Interne                            |
| Pr. JNIE NE Asmaa                | Physiologie                                 |
| Pr. LARAQUI Hicham *             | Chirurgie Générale                          |
| Pr. MAHFOUD Tarik *              | Oncologie Médicale                          |
| Pr. MEZIANE Mohammed *           | Anesthésie-réanimation                      |
| Pr. MOUTAKI ALLAH Younes *       | Chirurgie Cardio-vasculaire                 |
| Pr. MOUZARI Yassine *            | Ophtalmologie                               |
| Pr. NAOUI Hafida *               | Parasitologie-Mycologie                     |
| Pr. OBTEL Majdouline             | Médecine préventive, santé publique et Hyg. |
| Pr. OURRAI Abdelhakim *          | Pédiatrie                                   |
| Pr. SAOUAB Rachida *             | Radiologie                                  |
| Pr. SBITTI Yassir *              | Oncologie Médicale                          |
| Pr. ZADDOUG Omar *               | Traumatologie Orthopédie                    |
| Pr. ZIDOUH Saad *                | Anesthésie-réanimation                      |

## 2.ENSEIGNANTS-CHERCHEURSSCIENTIFIQUES

### PROFEURS/Prs. HABILITES

|                                  |                                        |
|----------------------------------|----------------------------------------|
| Pr. ABOUDRAR Saadia              | Physiologie                            |
| Pr. ALAMI OUHABI Naima           | Biochimie-chimie                       |
| Pr. AIAOUI KATIM                 | Pharmacologie                          |
| Pr. AIAOUI SLIMANI Lalla Naïma   | Histologie-Embryologie                 |
| Pr. ANSAR M'hammed               | Chimie Organique et Pharmacie Chimique |
| Pr .BARKIYOU Malika              | Histologie-Embryologie                 |
| Pr. BOUHOUCHE Ahmed              | Génétique Humaine                      |
| Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz          | Applications Pharmaceutiques           |
| Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia | Biochimie-chimie                       |
| Pr. DAKKA Taoufiq                | Physiologie                            |
| Pr. FAOUZI Moulay El Abbès       | Pharmacologie                          |
| Pr. IBRAHIMI Azeddine            | Biologie moléculaire/Biotechnologie    |
| Pr. KHANFRI Jamal Eddine         | Biologie                               |
| Pr. OUIAD BOUYAHYA IDRISSE Med   | Chimie Organique                       |
| Pr. REDHA Ahlam                  | Chimie                                 |
| Pr. TOUATI Driss                 | Pharmacognosie                         |
| Pr. YAGOUBI Maamar               | Environnement, Eau et Hygiène          |
| Pr. ZAHIDI Ahmed                 | Pharmacologie                          |

*Mise à jour le 11/06/2020*

*Khaled Abdellah*

*Chef du Service des Ressources Humaines*

*FMPR*



# **Dédicaces**

***Cet humble travail a été le fruit de plusieurs années de labeur, durant lesquelles j'étais entourée par des personnes qui ont su me soutenir et m'encourager. Sans eux je n'aurais jamais pu arriver à ce stade. Pour cela je dédie cette thèse à :***

***A mes chers parents,***

*Il n'existe pas de mots pour exprimer ma reconnaissance envers vous. Il est vrai que c'est difficile de rendre hommage aux personnes qui ont cru le plus en moi, qui m'ont épaulé et encouragé durant toutes mes longues années d'études. Ma réussite n'est en fait que la votre, tout ce que j'ai pu accomplir aujourd'hui est grâce à vous. J'espère pouvoir vous rendre fières de moi. Que Dieu vous bénisse et vous accorde longue vie et santé.*

***A ma sœur Fatima Zahra,***

*Tu es ma meilleure amie et ma confidente, je me demande à  
quoi aurait ressemblé ce monde si tu n'étais pas dans ma  
vie.*

***A ma cousine Khadija son mari et ses enfants Ilyas, Israe  
et Yaacoub,***

*Je vous remercie pour votre soutien et vos encouragements.  
J'espère que vos enfants auront un avenir brillant. Que Dieu  
les protège.*

*A mes grands-mères,*

*Je vous remercie pour toutes les prières qui m'ont  
accompagné toutes ces années.*

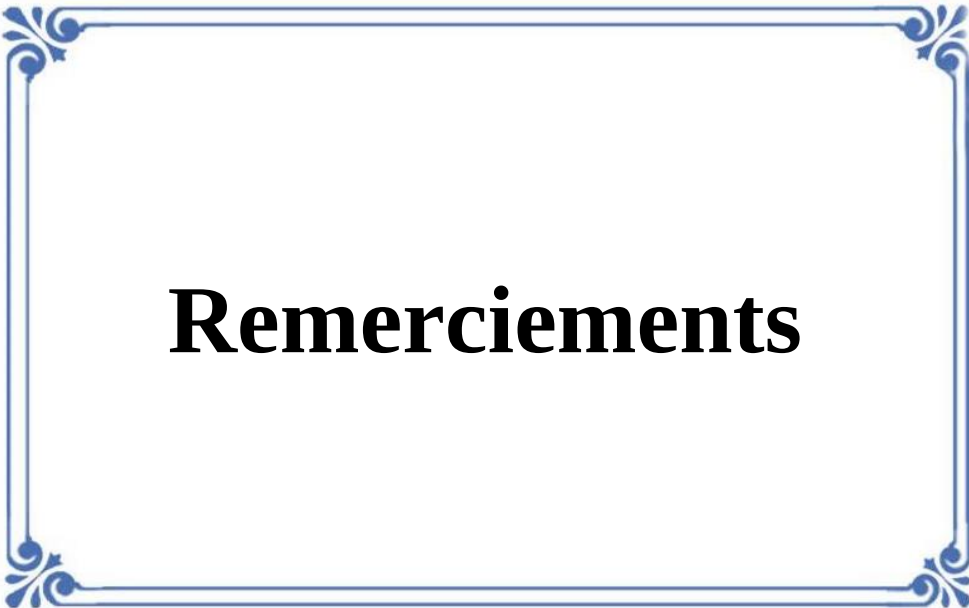
*A la mémoire de mes grands-pères.*

*A toute ma famille.*

***A mes amies Oumaima et Fatine,***

*On a partagé les années d'études avec tous les hauts et les bas. Je vous remercie pour tous les moments qu'on a passé ensemble.*

*A tous ceux qui m'ont enseigné un jour, à ceux qui ont contribué à ce que je devienne ce que je suis aujourd'hui, à ceux qui ont cru en moi et m'ont poussé à exceller.*



# **Remerciements**

***A notre maitre et présidente de thèse***

***Madame la professeur Alaoui Katim.***

***Professeur de pharmacologie.***

*Nous sommes sincèrement honorés par votre présence  
parmi le jury de cette thèse en tant que présidente.*

*Permettez nous, cher maitre, de vous exprimez notre  
profonde admiration et nos sentiments les plus distingués.*

***A notre maitre et rapporteur de thèse***  
***Monsieur le professeur Bousliman Yassir.***  
***Professeur de toxicologie.***

*Ce fut un honneur d'être encadré par vous. Votre gentillesse et bienveillance nous a permis de réaliser ce travail dans les meilleures des conditions. Veuillez accepter, cher maitre, l'expression de nos sentiments dévoués.*

***A notre maitre et juge de thèse***  
***Monsieur le professeur Nejjari Rachid.***  
***Professeur de pharmacognosie.***

*Nous vous remercions d'avoir accepté de juger cette thèse.*  
*Votre présence nous a énormément fait plaisir. Nous vous*  
*prions, cher maitre, d'accepter nos sentiments les plus*  
*respectueux.*

***A notre maitre et juge de thèse***  
***Monsieur le professeur Sekkach Youssef.***  
***Professeur de médecine interne.***

*Nous sommes profondément reconnaissants envers vous pour avoir accepté la réalisation de ce travail au sein de votre service. Nous sommes également touchés par votre présence parmi le jury. Veuillez, cher maitre, accepter l'expression de notre profond respect.*

***Au membre associé du jury***

***Docteur Zakariya Imane.***

*Professeur assistante de pharmacognosie.*

*Nous sommes ravis de vous voir parmi les membres du jury.*

*Nous vous remercions d'avoir accepté de juger ce travail.*

*Veuillez agréer nos sentiments les plus respectueux.*



# **Liste des abréviations**

|               |                                                                         |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------|
| <b>ABC</b>    | : American botanical council.                                           |
| <b>ADNc</b>   | : ADN complémentaire artificiel.                                        |
| <b>AINS</b>   | : Anti-inflammatoire non stéroïdien.                                    |
| <b>AMM</b>    | : autorisation de mise sur le marché.                                   |
| <b>ANSM</b>   | : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.  |
| <b>ARNm</b>   | : ARN messenger.                                                        |
| <b>AUC</b>    | : aire sous la courbe.                                                  |
| <b>BMO</b>    | : bilan médicamenteux optimisé.                                         |
| <b>BXT</b>    | : « <i>Banxia Xiexin Tang</i> ».                                        |
| <b>CAR</b>    | : récepteur constitutif de l'androstane.                                |
| <b>Cmax</b>   | : concentration plasmatique maximale.                                   |
| <b>CYP</b>    | : cytochrome P450.                                                      |
| <b>ETP</b>    | : éducation thérapeutique des patients.                                 |
| <b>GABA</b>   | : acide $\gamma$ -aminobutyrique.                                       |
| <b>GC-M S</b> | : chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse. |
| <b>HE</b>     | : huile essentielle.                                                    |
| <b>HMIMV</b>  | : Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V.                           |
| <b>HPLC</b>   | : chromatographie en phase liquide à haute performance.                 |
| <b>INR</b>    | : International Normalized Ratio.                                       |

|                      |                                               |
|----------------------|-----------------------------------------------|
| <b>IPP</b>           | : inhibiteur de la pompe à protons.           |
| <b>MAC</b>           | : médecine alternative et complémentaire.     |
| <b>MBP</b>           | : médicament à base de plante.                |
| <b>MT</b>            | : médecine traditionnelle.                    |
| <b>MTC</b>           | : médecine traditionnelle chinoise.           |
| <b>OATP</b>          | : polypeptide transporteur d'anion organique. |
| <b>OMS</b>           | : organisation mondiale de la santé.          |
| <b>P-gp</b>          | : glycoprotéine P.                            |
| <b>PXR</b>           | : récepteur de pregnane X.                    |
| <b>SNC</b>           | : système nerveux central.                    |
| <b>t<sub>½</sub></b> | : la demi-vie.                                |
| <b>UGT</b>           | : UDP-glucuronosyl transferases.              |
| <b>VIH</b>           | : virus de l'immunodéficience humaine.        |



# **Liste des illustrations**

# Liste des figures

|                                                                                                                                  |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Figure 1:</b> L'utilisation des plantes aromatiques avant et après J-C.....                                                   | 9  |
| <b>Figure 2:</b> Exemple d'une plante médicinale: le <i>Papaver somniferum</i> L.....                                            | 11 |
| <b>Figure 3:</b> Exemples de soins non conventionnels y compris la phytothérapie.....                                            | 13 |
| <b>Figure 4:</b> Racine du <i>Panax ginseng</i> (le ginseng) .....                                                               | 24 |
| <b>Figure 5:</b> Exemple de plantes de la liste A .....                                                                          | 25 |
| <b>Figure 6:</b> Exemple de plantes de la liste B .....                                                                          | 26 |
| <b>Figure 7:</b> Quelques effets causés par les plantes toxiques.....                                                            | 32 |
| <b>Figure 8:</b> Liste non exhaustive des interactions impliquant le pamplemousse .....                                          | 34 |
| <b>Figure 9:</b> Mécanismes des interactions plantes médicinales-médicaments<br>(pharmacocinétiques et pharmacodynamiques) ..... | 44 |
| <b>Figure 10 :</b> Quelques effets de certaines plantes sur les CYPs et la P-gp .....                                            | 52 |
| <b>Figure 11:</b> Les CYPs et les transporteurs impliqués dans le métabolisme de certaines<br>molécules.....                     | 53 |
| <b>Figure 12:</b> Effets de certaines plantes médicinales chinoises sur les CYPs.....                                            | 54 |
| <b>Figure 13 :</b> Répartition des patients selon le sexe. ....                                                                  | 67 |
| <b>Figure 14:</b> Répartition des patients selon l'âge.....                                                                      | 68 |
| <b>Figure 15:</b> Répartition des patients selon la ville de résidence. ....                                                     | 69 |
| <b>Figure 16:</b> Répartition des patients selon leur niveau d'études. ....                                                      | 70 |
| <b>Figure 17:</b> Répartition des pathologies chez les patients interrogés. ....                                                 | 71 |
| <b>Figure 18:</b> Nombre de pathologies déclarées par chaque patient.....                                                        | 72 |
| <b>Figure 19:</b> Répartition des patients selon leurs adhésions aux traitements. ....                                           | 73 |
| <b>Figure 20:</b> Nombre de molécules utilisées par chaque patient.....                                                          | 78 |

|                                                                                                                                                           |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Figure 21:</b> Répartition des patients selon la pratique d'automédication. ....                                                                       | 79 |
| <b>Figure 22:</b> Répartition des patients selon leur utilisation des plantes médicinales. ....                                                           | 81 |
| <b>Figure 23:</b> Consommation de plantes médicinales selon le sexe. ....                                                                                 | 82 |
| <b>Figure 24:</b> Nombre de plantes consommées par patients. ....                                                                                         | 86 |
| <b>Figure 25:</b> Répartition des patients selon l'information du médecin traitant sur la<br>consommation de plantes médicinales. ....                    | 86 |
| <b>Figure 26:</b> Répartition des médecins traitants selon leur approbation des pratiques de leurs<br>patients. ....                                      | 87 |
| <b>Figure 27:</b> Les parties de plantes utilisées par les patients interrogés. ....                                                                      | 88 |
| <b>Figure 28:</b> Les formes de préparation des plantes médicinales par les patients interrogés. ....                                                     | 88 |
| <b>Figure 29:</b> L'origine des plantes utilisées. ....                                                                                                   | 89 |
| <b>Figure 30:</b> Répartition des patients selon leurs sources d'information sur les bienfaits des<br>plantes utilisées. ....                             | 90 |
| <b>Figure 31:</b> Consommation de compléments alimentaires à base de plantes par les patients<br>interrogés. ....                                         | 91 |
| <b>Figure 32:</b> Les pratiques de médecine non conventionnelle pratiquées, autres que la<br>phytothérapie selon les patients interrogés. ....            | 92 |
| <b>Figure 33:</b> Effets indésirables relatés par les patients lors de la prise simultanée de plantes<br>médicinales et médicaments conventionnels. ....  | 93 |
| <b>Figure 34:</b> Efficacité des traitements à base de plantes estimée par les patients. ....                                                             | 95 |
| <b>Figure 35:</b> Répartition des patients selon l'estimation du danger lié à la consommation<br>concomitante de plantes médicinales et médicaments. .... | 96 |
| <b>Figure 36:</b> Les plantes contre indiquée chez les patients selon les informations fournis par le<br>médecin traitant. ....                           | 97 |
| <b>Figure 37:</b> Répartition des patients selon leur connaissance des plantes proscrites. ....                                                           | 98 |

|                                                                                                                                                                                     |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Figure 38:</b> Répartition des patients selon leurs avis sur l'importance du conseil du médecin et du pharmacien avant la consommation simultanée de plantes et médicaments..... | 100 |
| <b>Figure 39:</b> Domaines d'interventions de la pharmacovigilance en France .....                                                                                                  | 149 |
| <b>Figure 40:</b> BMO à l'admission du patient.....                                                                                                                                 | 154 |
| <b>Figure 41:</b> BMO à la sortie du patient .....                                                                                                                                  | 155 |
| <b>Figure 42:</b> Quelques bases de données exploitables dans la prédiction des interactions plantes médicaments.....                                                               | 158 |

## Liste des tableaux

|                                                                                                                                                    |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Tableau 1:</b> Détails des traitements médicamenteux. ....                                                                                      | 74  |
| <b>Tableau 2:</b> Molécules utilisées en automédication par nos patients .....                                                                     | 80  |
| <b>Tableau 3:</b> Répartition des hommes et des femmes selon la consommation de plantes médicinales.....                                           | 82  |
| <b>Tableau 4:</b> Nom scientifique, vernaculaire et indications des plantes selon les patients interrogés (classement par ordre décroissant). .... | 84  |
| <b>Tableau 5:</b> Les effets indésirables et les combinaisons plantes-médicaments probablement incriminées. ....                                   | 94  |
| <b>Tableau 6:</b> La liste des plantes contre indiquées selon les patients.....                                                                    | 99  |
| <b>Tableau 7:</b> Comparaison des caractéristiques socio-épidémiologiques. ....                                                                    | 103 |
| <b>Tableau 8:</b> Prévalence de consommation des plantes médicinales selon l'âge, le sexe et le niveau d'étude des patients. ....                  | 107 |
| <b>Tableau 9:</b> Les plantes hypoglycémiantes selon les patients interrogés. ....                                                                 | 113 |
| <b>Tableau 10:</b> Les plantes médicinales utilisées dans le traitement des troubles du système digestif.....                                      | 115 |
| <b>Tableau 11:</b> Les plantes médicinales consommées lors du traitement des infections des voies respiratoires. ....                              | 117 |
| <b>Tableau 12:</b> Plantes utilisées dans le traitement des affections du système cardiovasculaire. ....                                           | 118 |
| <b>Tableau 13:</b> Autres indications aux plantes médicinales. ....                                                                                | 120 |
| <b>Tableau 14:</b> Association ginseng et médicaments soupçonnés. ....                                                                             | 129 |
| <b>Tableau 15:</b> Plantes et médicaments incriminés dans l'apparition de la mastite selon la patiente. ....                                       | 130 |

|                                                                                                                      |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Tableau 16:</b> Associations plantes médicaments soupçonnées. ....                                                | 130 |
| <b>Tableau 17:</b> Plantes et médicaments incriminés dans le déséquilibre glycémique. ....                           | 131 |
| <b>Tableau 18:</b> Plantes et médicaments incriminés dans l'avortement selon la patiente. ....                       | 132 |
| <b>Tableau 19:</b> Association plante et médicaments incriminés dans l'hypotension selon la patiente. ....           | 132 |
| <b>Tableau 20:</b> Plantes médicinales et médicaments incriminés par la patiente. ....                               | 133 |
| <b>Tableau 21:</b> Associations plantes-médicaments présentant des interactions documentées par la littérature. .... | 144 |



# **Sommaire**

|                                                                                                           |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Introduction .....</b>                                                                                 | <b>1</b>  |
| <b>1ère partie : plantes médicinales et phytothérapie.....</b>                                            | <b>5</b>  |
| <b>I. Historique .....</b>                                                                                | <b>6</b>  |
| <b>II. Définitions .....</b>                                                                              | <b>10</b> |
| 1. Plante médicinale.....                                                                                 | 10        |
| 2. Médecine alternative/complémentaire.....                                                               | 12        |
| 3. La phytothérapie .....                                                                                 | 14        |
| 4. L'aromathérapie.....                                                                                   | 14        |
| 5. Préparations à base de plantes .....                                                                   | 15        |
| 6. Les compléments alimentaires.....                                                                      | 16        |
| <b>III. Place des plantes médicinales dans le monde .....</b>                                             | <b>17</b> |
| 1. Consommation des plantes médicinales et produits à base de plantes dans le monde : état des lieux..... | 18        |
| 1.1. Aux états unis.....                                                                                  | 18        |
| 1.2. En Europe.....                                                                                       | 19        |
| 1.3. En Afrique.....                                                                                      | 19        |
| 1.4. Au Maroc .....                                                                                       | 19        |
| 2. Pourquoi cette consommation .....                                                                      | 20        |
| <b>IV. Les plantes inscrites aux pharmacopées .....</b>                                                   | <b>21</b> |
| 1. La pharmacopée chinoise .....                                                                          | 21        |
| 2. La pharmacopée française .....                                                                         | 24        |
| 3. La pharmacopée Marocaine traditionnelle .....                                                          | 26        |
| 3.1. La flore marocaine .....                                                                             | 27        |
| 3.2. Le savoir phytothérapeutique.....                                                                    | 27        |
| <b>V. La problématique des plantes médicinales .....</b>                                                  | <b>28</b> |
| 1. L'effet thérapeutique des plantes médicinales.....                                                     | 28        |
| 2. Complexité de la composition .....                                                                     | 30        |

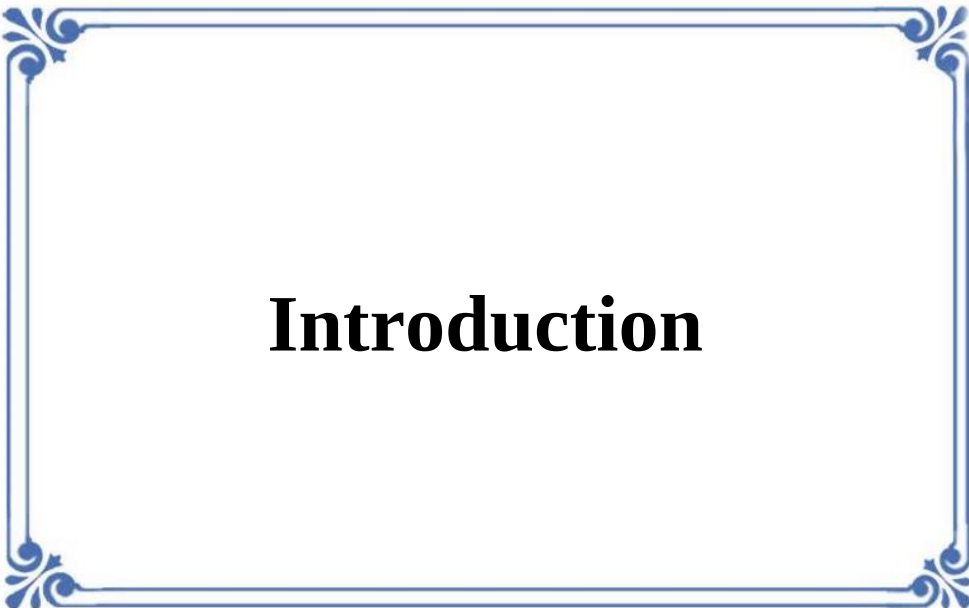
|                                                                                                 |           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 3. La dose thérapeutique, la forme et la voie d'administration .....                            | 30        |
| 4. La toxicité .....                                                                            | 31        |
| 5. La sécurité.....                                                                             | 32        |
| 5.1. Les problèmes d'identification, les falsifications et les contaminations.....              | 32        |
| 5.2. La conservation.....                                                                       | 33        |
| 5.3. Les effets indésirables.....                                                               | 33        |
| 5.4. Les interactions .....                                                                     | 33        |
| 5.5. La réglementation des plantes médicinales.....                                             | 34        |
| <b>VI. Phytothérapie et médicaments à base de plantes en officine .....</b>                     | <b>35</b> |
| <b>2 ème partie : interactions plantes-médicaments : mécanismes d'interactions.....</b>         | <b>36</b> |
| <b>I. Les interactions pharmacodynamiques .....</b>                                             | <b>38</b> |
| <b>II. Les interactions pharmacocinétiques .....</b>                                            | <b>40</b> |
| 1. La modulation des enzymes .....                                                              | 40        |
| 2. La modulation des transporteurs.....                                                         | 42        |
| <b>III. Les incompatibilités physicochimiques.....</b>                                          | <b>43</b> |
| <b>IV. Potentiel d'interaction selon la composition de la plante.....</b>                       | <b>44</b> |
| 1. Les flavonoïdes.....                                                                         | 46        |
| 2. Les coumarines .....                                                                         | 46        |
| 3. Les terpènes .....                                                                           | 47        |
| 4. Les anthraquinones .....                                                                     | 47        |
| 5. Les alcaloïdes quinazolines .....                                                            | 47        |
| <b>V. Les interactions plantes médicinales- médicaments : une revue de la littérature. ....</b> | <b>48</b> |
| 1. Une revue de la littérature .....                                                            | 49        |
| 1.1. Le millepertuis .....                                                                      | 49        |
| 1.2. Le ginkgo .....                                                                            | 49        |
| 1.3. Le gingembre .....                                                                         | 50        |
| 1.4. Le ginseng.....                                                                            | 50        |

|                                                                                                                                   |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 1.5. Le chardon-marie .....                                                                                                       | 50        |
| 1.6. Le kava.....                                                                                                                 | 51        |
| 1.7. L'ail.....                                                                                                                   | 51        |
| 1.8. L'échinacée .....                                                                                                            | 51        |
| 2. Cas des plantes chinoises.....                                                                                                 | 53        |
| 3. Les molécules médicamenteuses les plus impliquées dans les interactions plantes-médicaments .....                              | 54        |
| 4. Aperçu sur les méthodes d'études des interactions plantes médicinales-médicaments ...                                          | 55        |
| 4.1. Les méthodes in silico.....                                                                                                  | 55        |
| 4.2. Les méthodes in vitro.....                                                                                                   | 56        |
| 4.3. Les méthodes in vivo .....                                                                                                   | 56        |
| 5. Implication des interactions plantes-médicaments dans le développement de nouvelles molécules médicamenteuses.....             | 57        |
| 6. L'absence d'interactions cliniquement significatives : quelques combinaisons possibles .....                                   | 58        |
| <br><b>3 ème Partie : enquête au niveau du service de médecine interne A à l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V .....</b> | <b>60</b> |
| <b>I. Introduction.....</b>                                                                                                       | <b>61</b> |
| <b>II. But de l'étude.....</b>                                                                                                    | <b>61</b> |
| <b>III. Matériel et méthodes .....</b>                                                                                            | <b>62</b> |
| 1. Méthode utilisée .....                                                                                                         | 62        |
| 2. Lieu de l'étude .....                                                                                                          | 62        |
| 3. Durée de l'étude.....                                                                                                          | 62        |
| 4. Population cible de l'étude .....                                                                                              | 62        |
| 5. Critères d'inclusion.....                                                                                                      | 63        |
| 6. Critères d'exclusion.....                                                                                                      | 63        |
| 7. Considération éthique .....                                                                                                    | 64        |
| 8. Saisie et analyses des données.....                                                                                            | 64        |
| 9. Contraintes du travail.....                                                                                                    | 64        |

|                                                                                                                    |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Résultat.....</b>                                                                                               | <b>66</b> |
| <b>I. Profil des patients .....</b>                                                                                | <b>67</b> |
| 1. Répartition des patients selon le sexe .....                                                                    | 67        |
| 2. Répartition des patients selon l'âge .....                                                                      | 68        |
| 3. Répartition des patients selon la ville de résidence: .....                                                     | 69        |
| 4. Niveau d'étude des patients .....                                                                               | 70        |
| 5. Pathologies des patients interrogés.....                                                                        | 71        |
| <b>II. Médications .....</b>                                                                                       | <b>73</b> |
| 1. Adhésion aux traitements .....                                                                                  | 73        |
| 2. Détails des traitements médicamenteux utilisés .....                                                            | 74        |
| 3. Notion d'automédication .....                                                                                   | 79        |
| <b>III. Phytothérapie .....</b>                                                                                    | <b>81</b> |
| 1. Utilisation des plantes médicinales avec les traitements médicamenteux.....                                     | 81        |
| 2. Détails des plantes médicinales utilisées .....                                                                 | 83        |
| 3. Information du médecin traitant sur la prise de plantes médicinales : .....                                     | 86        |
| 4. Approbation du médecin traitant par rapport à la consommation de plantes médicinales.....                       | 87        |
| 5. Partie de la plante utilisée .....                                                                              | 88        |
| 6. La forme d'utilisation des plantes médicinales .....                                                            | 88        |
| 7. L'origine des plantes utilisées .....                                                                           | 89        |
| 8. Source de l'information sur les bienfaits des plantes utilisées. ....                                           | 90        |
| 9. Consommation des compléments alimentaires à base de plantes.....                                                | 91        |
| 10. Le recours à d'autres pratiques de médecine non conventionnelle .....                                          | 92        |
| 11. Les effets indésirables remarqués lors de la prise concomitante de plantes médicinales<br>et médicaments ..... | 93        |
| 12. Efficacité du traitement à base de plantes .....                                                               | 95        |
| 13. Estimation du danger de la prise simultanée de plantes médicinales et médicaments par<br>les patients .....    | 96        |

|                                                                                                                                               |            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 14. Information des patients par leurs médecins traitants sur les contre indications de certaines plantes.....                                | 97         |
| 15. Connaissance des plantes médicinales prosrites selon les patients.....                                                                    | 98         |
| 16. L'importance du conseil du médecin/pharmacien avant l'association de plantes médicinales et médicaments .....                             | 100        |
| <b>Discussion .....</b>                                                                                                                       | <b>101</b> |
| <b>I. Analyse des résultats du questionnaire.....</b>                                                                                         | <b>102</b> |
| 1. Caractéristiques socio-épidémiologiques des patients .....                                                                                 | 102        |
| 2. Médications .....                                                                                                                          | 104        |
| 2.1. Observance des traitements.....                                                                                                          | 104        |
| 2.2. Les traitements médicamenteux.....                                                                                                       | 104        |
| 2.3. L'automédication .....                                                                                                                   | 105        |
| 3. La phytothérapie .....                                                                                                                     | 106        |
| 3.1. Le recours aux traitements à base de plantes .....                                                                                       | 106        |
| 3.2. Détails des traitements à base de plantes médicinales .....                                                                              | 112        |
| 3.3. Interactions plantes-plantes.....                                                                                                        | 122        |
| 3.4. Information et approbation du médecin traitant par rapport aux pratiques de leurs patients .....                                         | 123        |
| 3.5. Les parties de plantes utilisées et le mode de préparation .....                                                                         | 124        |
| 3.6. La source des plantes utilisées et des informations sur les bienfaits attribuées aux plantes .....                                       | 125        |
| 3.7. La consommation de compléments alimentaires à base de plantes et le recours aux autres pratiques de la médecine non conventionnelle..... | 126        |
| 3.8. Effets indésirables dus à la prise concomitante de médicaments et des plantes médicinales .....                                          | 128        |
| 3.9. Efficacité des traitements à base de plantes selon les patients.....                                                                     | 133        |
| 3.10. Estimation du danger lié à la prise simultanée médicaments et plantes médicinales .....                                                 | 134        |

|                                                                                                                                            |            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 3.11. Contre-indications des plantes selon les médecins traitants et connaissances des patients autour des plantes prosrites.....          | 134        |
| 3.12. Importance de l'avis du médecin et / ou pharmacien avant l'association de la phytothérapie avec les traitements conventionnels ..... | 136        |
| <b>II. Exploration des interactions plantes médicinales-médicaments.....</b>                                                               | <b>136</b> |
| 1. Recherche du potentiel d'interaction des plantes médicinales recensées dans notre étude et des médicaments.....                         | 137        |
| 2. Exploration des interactions plantes médicaments rapportés par les patients .....                                                       | 143        |
| <b>Rôle du pharmacien dans la surveillance des interactions plantes-médicaments :.....</b>                                                 | <b>147</b> |
| <b>I. La phytovigilance et la pharmacovigilance .....</b>                                                                                  | <b>148</b> |
| <b>II. Prise en charge des interactions plantes- médicaments par le pharmacien .....</b>                                                   | <b>150</b> |
| 1. A l'officine .....                                                                                                                      | 151        |
| 2. En milieu hospitalier.....                                                                                                              | 153        |
| <b>III. Prédire les interactions plantes-médicaments.....</b>                                                                              | <b>157</b> |
| <b>Recommandations .....</b>                                                                                                               | <b>159</b> |
| <b>Conclusion.....</b>                                                                                                                     | <b>160</b> |
| <b>Résumés.....</b>                                                                                                                        | <b>162</b> |
| <b>Résumé .....</b>                                                                                                                        | <b>163</b> |
| <b>Annexe .....</b>                                                                                                                        | <b>166</b> |
| <b>Références .....</b>                                                                                                                    | <b>169</b> |



# **Introduction**

L'Homme a d'abord utilisé les plantes médicinales pour se soigner, et ce pendant des siècles avant l'avènement de la chimie de synthèse et des thérapies modernes. La plante médicinale était le premier médicament à la disposition de l'humanité. La place que cette entité botanique a acquise dans certaines civilisations était due, en plus de la capacité à guérir, à la sacralité attribuée à certaines drogues végétales. A ce stade, un savoir empirique basé sur l'expérimentation et l'observation est alors né. Nos ancêtres avaient observés les bienfaits des plantes et les ont utilisées sans vraiment avoir une explication sur l'origine de cette activité thérapeutique. Ces connaissances, de par leur importance, ont été par la suite rassemblés, dans des recueils appelés pharmacopées. Ces pharmacopées répertorient toutes les plantes et remèdes à base de plantes médicinales utilisées dans les médecines traditionnelles. La médecine traditionnelle chinoise ainsi que sa pharmacopée représentent l'exemple de la médecine traditionnelle et ancestrale qui a survécu pendant des siècles et qui est encore aujourd'hui largement sollicitée.

Par la suite, et avec les progrès que la science a connu, la plante médicinale a été examinée au niveau du laboratoire. Cette étude a permis de mettre en évidence les principes actifs responsables de l'activité pharmacologique et à expliquer le potentiel thérapeutique attribué aux plantes médicinales. L'identification de ces principes actifs est exploitée par la chimie de synthèse pour la fabrication de médicaments ce qui a donné naissance à plusieurs classes thérapeutiques. On estime que près de 25% des médicaments conventionnels utilisés actuellement dérivent des plantes médicinales. Les principes actifs sont extraits des plantes médicinales ou synthétiser au laboratoire avec probablement des modifications de la structure chimique [1].

Par ailleurs, les médecines traditionnelles et les traitements non conventionnels à base de plantes sont très largement utilisés. En 2003, l'OMS a déclaré que 80% de la population mondiale a eu recours à la médecine traditionnelle et aux remèdes à base de plantes médicinales [2].

Ce chiffre élevé témoigne d'un phénomène mondial. En effet, la consommation des plantes médicinales est largement répandue autant dans les pays développés que dans les pays en voie de développement.

Dans les pays en voie de développement, la médecine traditionnelle est parfois la seule médecine disponible ou accessible. Cette médecine comble le vide laissé par des systèmes de santé défaillants et offre des soins essentiels. Dans les pays industrialisés, on parle plutôt des médecines dites complémentaire, alternative ou encore douce dont fait partie la phytothérapie. Dans ce contexte, les adhérents de ces thérapies cherchent une réconciliation avec la nature et les produits d'origine naturelle souvent synonyme de produits inoffensifs et sans danger.

Au Maroc, plusieurs études ont souligné la présence d'une consommation de plantes médicinales régulières et ancrées dans les habitudes et coutumes de la population marocaine [3,4]. En outre, la pharmacopée traditionnelle marocaine est très riche, elle doit cette richesse essentiellement à la flore marocaine diversifiée dotée de plusieurs espèces endémiques et au savoir ancestrale gravé dans la mémoire collective des marocains.

Cependant, et malgré les bienfaits des plantes et produits à base de plantes médicinales, il ne s'agit pas de produits sans dangers. Effectivement, la toxicité de plusieurs drogues végétales est bien connue. En plus, l'avènement d'effets indésirables impliquant les remèdes à base de plantes peut être dû à des interactions entre les plantes et les médicaments conventionnels.

En effet, de nos jours, les plantes médicinales sont souvent utilisées en concomitance avec les traitements médicamenteux. Par conséquent, des interactions de type pharmacodynamique ou encore pharmacocinétique, plus dangereuses que les précédentes, peuvent se produire et aboutir à des échecs thérapeutiques ou à des événements toxicologiques.

La co-administration plantes-médicaments peut induire ou inhiber les enzymes responsables du métabolisme ou éventuellement modifier la fixation des médicaments aux protéines plasmatiques ou encore altérer leurs excrétions [5,6].

Dans des pays comme le Canada, les états unis, la Jamaïque ou encore certains pays africains la prévalence d'association entre les plantes médicinales et les médicaments conventionnels est relativement élevé [7,8].

Au Maroc, et malgré la présence de cette pharmacopée traditionnelle très riche, d'une médecine traditionnelle et ancestrale enracinée dans la société et d'une consommation de plantes médicinales importante, très peu d'études se sont penchées sur la problématique des interactions plantes-médicaments impliquant les plantes de la pharmacopée traditionnelle marocaine.

Durant nos recherches, on n'a quasiment jamais rencontré d'études au Maroc concernant les interactions plantes médicaments. Toutes les études retrouvées s'intéressaient uniquement à l'étude de la consommation des plantes et au recours à la phytothérapie par des patients.

Pour toutes ces raisons, on a choisi d'étudier cette problématique à travers une enquête réalisée au service de médecine interne A à l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V.

L'objectif principal de cette thèse est d'évaluer le recours à la phytothérapie chez nos patients ainsi que l'utilisation simultanée de plantes et médicaments et de déceler les éventuelles interactions plantes-médicaments.

Les objectifs secondaires sont :

- La description des caractéristiques de la population cible et de son comportement vis-à-vis des traitements conventionnels et à base de plantes.
- L'estimation de l'ampleur du danger lié à la consommation concomitante plantes médicinales-médicaments.

Le but ultime de cette thèse est de prendre conscience de l'existence de ce genre d'interactions probablement dangereuse afin de garantir une sécurité aux patients tout en profitant de toutes les possibilités thérapeutiques mise à la disposition des professionnels de santé y compris les produits de la phytothérapie et les plantes médicinales.



**1ère partie :  
plantes médicinales  
et phytothérapie**

## I. Historique

Les plantes médicinales, et ce depuis les premières ères de l'existence de l'être humain, ont constitué une source de produits à activité pharmacologique, utilisées pour soulager les maux, soigner les douleurs et alléger les souffrances. De plus cette utilisation a pris une plus grande ampleur avec les rituels religieux dans différentes civilisations.

L'Homme a exploré la nature autour de lui, a utilisé les plantes d'abord pour l'alimentation puis a découvert d'autres propriétés à certaines d'entre elles. Les premières traces de cette utilisation semblent remonter à environ 60 000 ans au nord de l'Irak, où les restes d'un corps ont été retrouvés entourés d'au moins sept plantes médicinales dont l'éphédra [9,10]. D'autres références évoquent les écrits de Zarathoustra, pendant la civilisation aryenne en Iran. Le livre sacré du zoroastrisme Avesta témoigne d'une connaissance des propriétés des plantes médicinales déjà existante à l'époque [10].

Chez la civilisation sumérienne, il y'a 5000 ans, des écrits sur des pierres d'argiles contenaient les formules de 12 préparations à base de plantes avec plus de 200 herbes, y compris des plantes à alcaloïdes tels que le pavot, la jusquiame, la réglisse et la mandragore [11]. D'autres écrits sur des tablettes d'argiles, en écriture cunéiforme, font référence à 1000 plantes utilisées pour soigner des troubles divers, en Mésopotamie 2500 ans avant J.C [12].

La médecine traditionnelle chinoise quant à elle est connue par l'utilisation des plantes médicinales. Les premiers écrits datent de l'époque de l'empereur « Shen Nong Ben Jing » 2700 ans avant J.-C. Dans le livre « Pen T'Sao » sur les racines et les plantes considéré comme la plus ancienne pharmacopée, 365 plantes y sont répertoriées certaines d'entre elles sont encore utilisées aujourd'hui comme le camphre, le thé vert, la grande gentiane jaune, le ginseng, l'écorce de cannelle et l'éphédra. Cette thérapie traditionnelle, qui existe depuis plus de 5000ans, a affirmé que la synergie était importante dans l'efficacité de la phytothérapie. De nos jours plus de 3000 plantes médicinales sont utilisées, bien que chacune a son indication individuelle, c'est généralement sous forme de formules combinées de plusieurs herbes qu'elles sont utilisées. Au début de la dynastie Ming (1368-1644), plus de 60 000 prescriptions ou formules à base de plantes ont été enregistrées. Le grand herboriste

chinois «Li Shizhen » (1518-1593) a écrit la pharmacopée « Pen t'sao kang mu », où il a résumé toutes les connaissances sur la phytothérapie jusqu'à la fin du XVI<sup>e</sup> siècle et a décrit plus de 1800 plantes et leurs propriétés et applications, y compris les 365 plantes décrites dans les temps anciens [13,14].

Chez les égyptiens, la traduction des textes hiéroglyphes a révélé qu'ils employaient plusieurs drogues végétales majeures. Le papyrus d'Ebers écrits vers 1600 avant J.C à Thèbes, mentionne plus de 700 plantes médicinales, y compris des sédatifs tels que l'opium, le chanvre indien, la mandragore et des purgatifs comme le ricin et le séné. D'autres substances s'ajoutent à ces plantes dont l'emploi est d'ordre mystique ou religieux ce qui justifie cette utilisation [15]. Des plantes médicinales telles que l'ail, l'oignon, l'aloès, la grenade et la coriandre sont aussi citées dans ces prescriptions [16].

En inde, et ce depuis les anciens temps, existe une forte culture de l'utilisation des plantes et des épices pour traiter les maladies comme ce qui est annoncé dans les livres saints d' « Atharva », de « Rig Veda » et de « Sashruta Samhita ». Les écrits sanskrits les plus anciens datent de 1500 ans avant notre ère [17]. Parmi les plantes les plus populaires dans la culture indienne, on retrouve la « Rauwolfia Serpentina », qui a été utilisée pendant des siècles pour la sédation, pour soigner les morsures de serpents et particulièrement dans le traitement des maladies mentales. Son principe actif, la réserpine n'a été découvert que pendant le siècle dernier [18]. Cette même culture a connu la médecine dite ayurvédique, une thérapie holistique inspirée des écrits de « Rig Veda », toujours pratiquée de nos jours. Le basilic aromatique est très utilisé en médecine ayurvédique pour traiter diverses affections respiratoires, gastro-intestinales, rénales, sanguines, cutanées et autres ainsi que le curcuma qui contient un composé important qui est la curcumine [19,20].

En Europe, les premières traces d'utilisation de plantes en thérapie remontent à plus de 5000 ans, dans les alpes d'Ötztal où un corps gelé a été retrouvé. On pense qu'il a consommé des champignons pour guérir une trichocéphalose [21]. De nombreuses autres plantes médicinales et leurs effets thérapeutiques ont été rapportées dans les épopées d'Homère, l'Iliade et l'Odyssée, 800 ans avant notre ère. Ces plantes ont été récupérées de la civilisation minoenne et assyrienne et désignée par des noms de divinité comme le genre « *Artemisia* »

qui vient du mot grec « *artemis* » et qui signifie « sain » et qui est en même temps le nom de la déesse des forêts et de la chasse. D'autres intellectuels grecs, comme Hérodote mentionna la toxicité du ricin, Orphée évoqua les vertus de l'hellébore parfumé et l'ail, tandis que Pythagore lui, parla du chou, la moutarde et l'oignon. D'autres épices étaient d'un grand intérêt dans le bassin méditerranéen dont le safran (*Crocus sativus L*), utilisé comme colorant et dans le traitement des maladies cardiovasculaires [22].

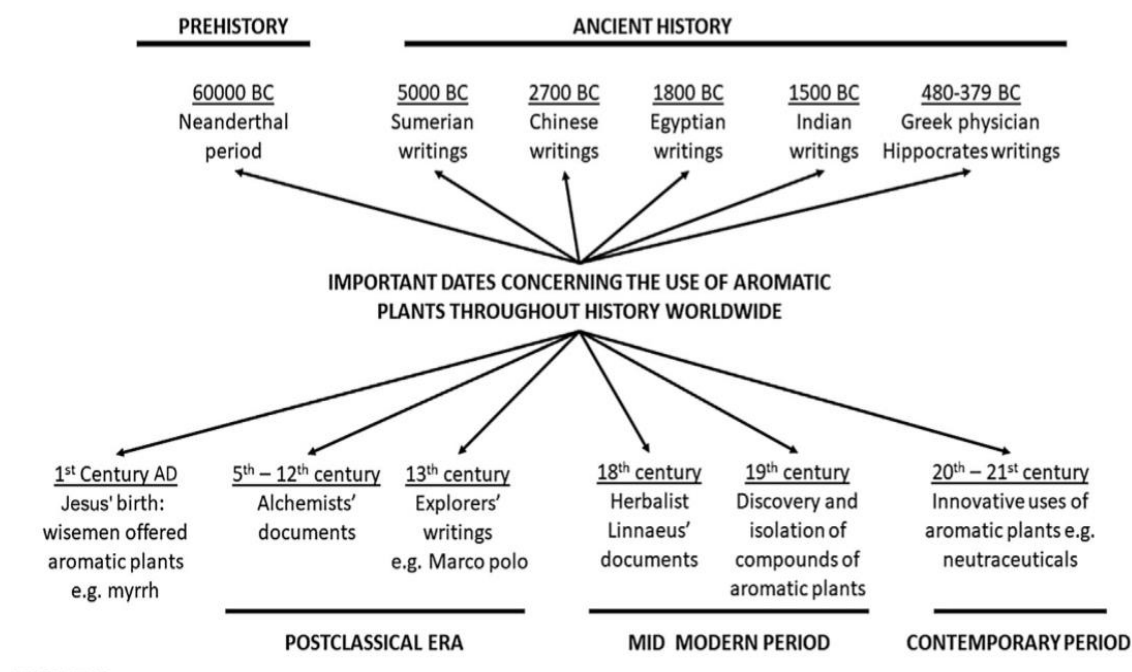
Cependant ce n'est qu'avec « Hippocrate » vers l'an 400 avant J-C, en Grèce, que la médecine occidentale naquit. Il sépara la médecine de la religion et la magie et posa les premiers fondements scientifiques. Médecin et pharmacien, ses connaissances englobaient non seulement les drogues de l'occident, mais aussi celles de l'orient. Ainsi Hippocrate avait prescrit de brûler plusieurs plantes aromatiques lors des épidémies de peste, tel le romarin, l'hysope, la sarriette et la lavande. Cent ans après sa mort l'ouvrage « *Corpus hippocratum* » est apparu, ce dernier sera enrichi par « Dioscoride » qui lista plus de cinq cents drogues dans le livre écrit 77 ans après J-C. il sera traduit en latin sous le nom de « *Materia medica* » au XVe siècle et constituera un répertoire de toutes les drogues végétales connues de l'antiquité [23].

Dans l'empire arabo-musulmane, du IXe au XIIIe siècle, les œuvres de « Dioscoride » et d'autres médecins grecs ont été traduits en arabe ce qui a amélioré leurs connaissances autour des remèdes [24,25]. L'exemple du pavot, illustre le rôle des musulmans dans le développement du savoir autour des plantes médicinales. En effet, les sumériens et les grecs connaissent déjà les extraits du pavot, cependant ce sont les musulmans qui ont démontré les propriétés addictives caractérisant l'opium. Au 8eme et 9eme siècle les livres d'« Avicenne » « *Qanun de la médecine* », où il a réussi à classer les écrits gréco-romains, et de « Razi » « *Al-Hawi* » ont approfondies les connaissances en médecine. Cette même période a connu la création de la première pharmacie privée par les arabes au 8eme siècle, ce qui n'était pas surprenant vu le savoir qu'ils avaient acquis. Un autre herboriste important était « ibn Al-Baitar » qui a décrit les propriétés de 1400 plantes [10].

Après l'antiquité, une longue période médiéval en Europe centrale où on ne connaîtra guère de progrès dans la science pharmaceutique. Cette période obscure sera marquée par

l'alchimie et un certains nombre de phénomène seront mal expliqués comme l'exemple de l'intoxication par l'ergot de seigle appelée à l'époque « mal des ardents » ou « feu de saint Antoine ». La renaissance quant à elle sera marquée par la découverte des Amériques et la route maritime des indes. De nouvelles plantes exotiques et des épices arriveront en Europe. Le quinquina, les baumes de Tolu et du Pérou seront ramené de l'Amérique du sud vers le vieux continent à travers l'Espagne. La renaissance est aussi l'époque des nouvelles pensées avec « Paracelse » qui prescrivait les teintures et les extraits de plantes afin de recueillir les substances actives dans un petit volume [26].

L'histoire de l'utilisation des plantes médicinales est donc multiséculaire (figure1). A travers plusieurs civilisations, des savants ont apporté leur savoir faire que d'autres ont complété. Ce savoir était tantôt irrationnelle reposant sur des préceptes religieux ou sur de la pseudoscience telle le cas de l'alchimie, cependant, beaucoup de ces connaissances étaient le fruit de l'observation, l'expérimentation et le bon sens. Aujourd'hui, même si la chimie de synthèse a pris le relais, des remèdes de grande importance sont d'origine végétale : la quinine chef de file des antimalariques, la morphine, les curares, etc.



**Figure 1: L'utilisation des plantes aromatiques avant et après J-C [27].**

## II. Définitions

Avant d'entamer notre problématique il est primordiale de définir certains termes en relation avec le sujet afin d'éclaircir les notions importantes, et en raison du grand nombre de définitions qui se présentent à nous, et qui peuvent parfois prêter à confusion. Pour cela, il semble impératif de consacrer une partie de ce chapitre aux définitions en relation avec les plantes médicinales, la phytothérapie, les médicaments à base de plantes ainsi que la médecine dite traditionnelle, alternative ou encore complémentaire.

Le but est de décrire de façon simple et concise les différentes notions jugées utiles pour une meilleure compréhension du sujet à traiter.

### 1. Plante médicinale

Bien qu'au premier abord, il paraît que la question sur la définition d'une plante médicinale est anodine, mais il est parfois difficile de faire la distinction entre ce qui est plante médicinale et ce qui ne l'est pas. D'autant plus cette notion semble être le noyau du sujet, puisque on ne peut parler de phytothérapie, de médecine alternative ou encore de médicament à base de plantes sans l'évoquer d'où l'intérêt de s'attarder là-dessus.

L'OMS dans son « *Guidelines for the appropriate use of herbal medicines* » nous fournit plusieurs définitions en relation avec le champ lexical de la phytothérapie et des plantes médicinales. Parmi lesquelles on retrouve celle de la plante médicinale. Il s'agit donc d'une plante qui a été utilisée à des fins médicales à un moment ou à un autre, et qui, bien que n'étant pas nécessairement un produit disponible à la commercialisation, est la matière d'origine des médicaments à base de plantes [28].

L'American botanical council (ABC) quant à lui nous présente des définitions en relation avec le terme « herb » ou herbe. La particularité de celles-ci est que selon le domaine dans lequel on utilise cette expression, la signification change. En termes commerciaux, l'herbe se réfère à la partie feuillue de la plante utilisée à des fins culinaires, les graines, l'écorce et les racines sont quant à eux appelés épices. En termes horticoles, l'herbe désigne la plante herbacée, c'est-à-dire une plante vasculaire non ligneuse. En termes taxonomiques,

l'herbe fait généralement référence aux parties aériennes de la plante, c'est-à-dire la fleur, la feuille et la tige. En phytothérapie, l'herbe fait référence aux plantes utilisées sous diverses formes ou préparations, appréciées pour leurs bienfaits thérapeutiques et vendues comme compléments alimentaires sur le marché américain. Cela comprend aussi les arbres, les champignons et les substances marines [29].

L'ANSM nous présente la définition de la pharmacopée européenne selon laquelle les plantes médicinales sont des drogues végétales dont au moins une partie possède des propriétés médicamenteuses. Il s'agit souvent d'une ou plusieurs parties de la plante et non de la plante en entier. On en déduit que c'est donc la partie utilisée pour ces vertus thérapeutiques qui est appelée plante médicinale et non l'entité botanique [30].

La notion de plante médicinale est donc complexe du fait qu'elle est pluridisciplinaire. La plante médicinale est à la fois une entité botanique, un aliment, un condiment et une épice. Elle peut également avoir des vertus thérapeutiques dues à la plante en entier ou à une partie, et être utilisée en vrac ou sous diverses préparations.



**Figure 2: Exemple d'une plante médicinale: le *Papaver somniferum* L [31].**

## 2. Médecine alternative/complémentaire

La médecine traditionnelle ou ancestrale est parfois la seule médecine accessible aux populations surtout les plus démunis. Elle est la combinaison de plusieurs pratiques et d'un savoir hérité des générations précédentes. Ces connaissances englobent entre autres une maîtrise des soins à base de plantes médicinales. La médecine traditionnelle, alternative, complémentaire, ou encore douce, peuvent être synonyme d'une thérapie non conventionnelle qui est caractérisée parmi d'autres savoir-faire par l'utilisation des herbes et plantes à activité thérapeutique.

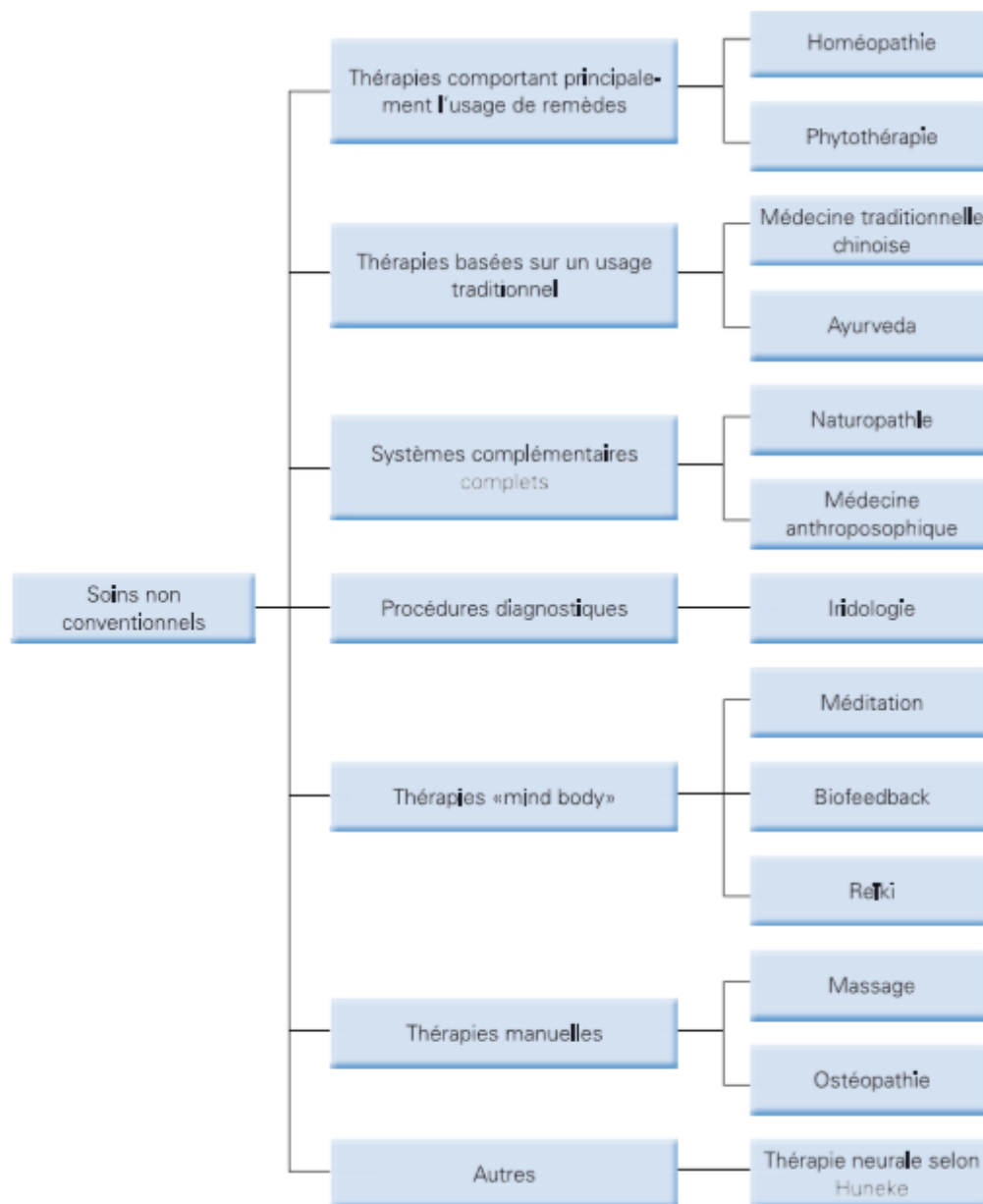
Dans un document publié dans le site officiel de l'OMS « *la médecine traditionnelle (MT) est la somme totale des connaissances, compétences et pratiques qui reposent, rationnellement ou non, sur les théories, croyances et expériences propres à une culture et qui sont utilisées pour maintenir les êtres humains en santé ainsi que pour prévenir, diagnostiquer, traiter et guérir des maladies physiques et mentales. Dans certains pays, les appellations médecine parallèle /alternative /douce sont synonymes de médecine traditionnelle* » [32].

L'OMS a aussi défini la médecine alternative et complémentaire (MAC). Ces termes « *font référence à un vaste ensemble de pratiques de santé qui ne font pas partie ni de la tradition ni de la médecine conventionnelle du pays et ne sont pas pleinement intégrées à son système de santé prédominant. Dans certains pays, ils sont utilisés de manière interchangeable avec le terme médecine traditionnelle* » [33].

Le National Center for Complementary and Integrative Health (NIH) a néanmoins fait la distinction entre la médecine complémentaire et la médecine alternative et a considéré les deux termes différents.

« *Si une pratique non courante est utilisée **avec** la médecine conventionnelle, elle est considérée comme « complémentaire ». Si par contre une pratique non courante est utilisée **à la place** de la médecine conventionnelle, elle est considérée comme « alternative »* » [34].

La MT et la MAC sont par conséquent toutes des pratiques qui peuvent remplacer ou compléter les thérapies conventionnelles. Le schéma ci-dessous regroupe quelques exemples de pratiques courantes de soins non conventionnels dont la phytothérapie.



**Figure 3: Exemples de soins non conventionnels y compris la phytothérapie [35,36].**

### 3. La phytothérapie

La simple décortication du mot phytothérapie nous renseigne sur le fait qu'il s'agit d'une thérapie à base de plantes. Elle fait partie des thérapies non conventionnelle ou médecines alternatives et complémentaires. Elle est très largement utilisée de nos jours.

L'ABC définit la phytothérapie ou « herbal medicine » en anglais comme « *une approche du bien-être et de la guérison qui utilise des préparations végétales ou dérivées de plantes pour traiter, prévenir ou guérir divers problèmes de santé ou affections* » [29].

Cette définition s'approche de celle d'un médicament conventionnel, du moment que les produits de la phytothérapie ont la particularité de traiter, prévenir ou guérir des maladies et représente une piste à explorer et un potentiel thérapeutique non négligeable.

### 4. L'aromathérapie

Certaines plantes médicinales doivent leurs propriétés thérapeutiques à des composés chimiques particuliers appelés huiles essentielles. Il s'agit de molécules volatiles dotées de vertus curatives.

L'aromathérapie est selon l'ABC « *l'art et la science de l'utilisation contrôlée d'huiles essentielles extraites de plantes pour favoriser le bien être physique et psychologique. Les huiles sont généralement diluées dans un support ou une huile et utilisées par voie topique ou par inhalation* » [29].

Le terme « aromathérapie » est composé de deux mots, « *aroma* » qui vient du latin et qui désigne une odeur agréable de certaines essences naturelles de végétaux et d'acide volatile, et « *therapeia* » qui vient du grec et qui signifie soin ou cure [37]. Dans le dictionnaire des termes de médecine, l'aromathérapie est une thérapie utilisant les huiles essentielles végétales par voie interne ou externe [38].

D'autres termes en relation avec l'aromathérapie sont aussi importants à définir, notamment :

- Une plante aromatique : une plante ou un végétal qui contient dans l'une de ses parties des molécules odorantes.

- Une huile essentielle : c'est une huile qui s'obtient à partir d'un végétal aromatique par entraînement à la vapeur, procédé mécanique ou distillation à sec [39].

De ces définitions, on peut conclure qu'il s'agit d'une phytothérapie particulière ou une branche de celle-ci qui s'intéresse plus précisément aux plantes médicinales dites aromatiques et aux huiles essentielles extraites à partir de ces végétaux.

## 5. Préparations à base de plantes

Sous cette notion se regroupe plusieurs termes, une préparation à base de plantes peut être un médicament ou une spécialité pharmaceutique ou autres préparations.

Dans le « *Guidelines of the appropriate use of herbal medicines* » de l'OMS, on retrouve les définitions de plusieurs termes relatifs aux préparations à base de plantes comme :

- « **Herbal medicines** » ou **médicaments à base de plantes MBP** : il s'agit des matières ou des produits d'origine végétale ayant des avantages thérapeutiques, contenant des ingrédients bruts ou transformés, provenant d'une ou plusieurs plantes. Des matières d'origine inorganique ou animale peuvent également être présentes. Sous cette définition, il existe trois types de médicaments à base de plantes : les matières végétales brutes, les matières végétales traitées et les produits à base de plantes médicinales. La définition ne s'applique pas aux composants actifs identifiés et isolés ou synthétisés comme composant chimique d'un produit médicamenteux.

- « **Medicinal herbal products** » ou **produit à base de plantes médicinales** : se sont des produits pharmaceutiques finis et étiqueté sous des formes posologiques et qui contiennent un ou plusieurs des éléments suivants : matières végétales en poudre, extraits, extraits purifiés ou substances actives partiellement purifiées isolées des matières végétales.

- « **Processed plant materials** » ou **matières végétales traitées** : se sont des matières végétales traitées selon des procédures traditionnelles afin d'améliorer leur sécurité et efficacité, et de faciliter leur utilisation clinique, ou bien pour préparer des préparations médicinales.

• « **Raw plant materials** » ou **matières végétales brutes** : matières végétales fraîches ou sèches, commercialisées entières ou découpées en petits morceaux [28].

Le code de la santé publique en France à son tour fournit deux définitions intéressantes :

• **Préparation à base de plante** : Préparations obtenues par traitement de substances végétales, tel que l'extraction, la distillation, l'expression, le fractionnement, la purification, la concentration ou la fermentation ; elles comprennent les substances végétales concassées ou pulvérisées, les teintures, les extraits, les huiles essentielles, les jus obtenus par pression et les exsudats traités. (Art. R. 5121-1, 11° CSP).

• **Un médicament à base de plantes** : 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 être soit sous forme de spécialité pharmaceutique, d'une préparation magistrale ou officinale ou d'une drogue végétale [40].

Les préparations à base de plantes regroupent donc plusieurs types de produits, qui contiennent principalement des plantes médicinales sous diverses formes y compris les formes brutes. La présentation sous forme d'un produit assimilable à un médicament conventionnel est aussi présente, on parle dans ce cas de MBP ou parfois de produit de santé d'origine naturelle ou encore de phytomédicament, qui subissent une réglementation rigoureuse.

## 6. Les compléments alimentaires

La notion de complément alimentaire est assez particulière du fait qu'il s'agit d'un produit à cheval entre deux concepts, celui d'un produit assimilable à un produit médicamenteux et celui d'un nutriment.

Au Maroc une définition est retrouvée dans le Circulaire conjointe N°005 de 1997 du département de l'Agriculture et de la Santé Publique, relative aux denrées alimentaires et boissons destinées à une alimentation particulière, selon laquelle « *on entend par compléments alimentaires les denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime*

*alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés, commercialisés sous formes de doses, à savoir les formes de présentations telle 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 prise en unités mesurées de faible quantité. C'est des mélanges plus ou moins complexes, présentés sous différentes formes pharmaceutiques et constitués de vitamines, minéraux, acides aminés, acides gras essentielles, de fibre, **diverses plantes, extraits végétaux** et/ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés » [41].*

Contrairement aux MBP, la définition ci-dessus n'attribue pas aux compléments alimentaires des avantages thérapeutiques mais plutôt des avantages nutritionnels ou physiologiques, les plantes médicinales entrant dans la composition de ces produits semblent avoir un rôle essentiellement nutritif ce qui fait la différence majeure avec les phyto-médicaments et les MBP.

### **III. Place des plantes médicinales dans le monde**

Les plantes médicinales, que ça soit dans leurs formes brutes ou sous forme de produits à base de plantes, connaissent un grand succès, de plus en plus grandissant. Cela est dû d'une part aux systèmes de santé qui reposent sur la médecine traditionnelle, soit parce qu'elle est la seule médecine disponible, ou qu'elle est très encrée dans la société et a une importance parfois égale à la médecine conventionnelle comme l'exemple de la médecine traditionnelle chinoise. D'autre part, l'avènement des MAC et le grand intérêt qu'on leur accorde a contribué à l'augmentation de la consommation des plantes médicinales dans le monde.

Dans les pays développés et face aux progrès de la chimie de synthèse et à l'accès aux soins, et surtout aux médicaments, l'intérêt accordé aux remèdes naturels connaît une nette augmentation. Ces produits sont connus pour être inoffensifs puisque naturels contrairement aux produits de la chimie moderne qui ont la réputation d'avoir des effets indésirables. D'ailleurs, les produits à base de plantes ou phyto-médicaments sont le plus souvent en vente libre, sans prescription et disponibles des fois même dans les magasins de grande surface.

Tous ces éléments réunis expliquent, en partie, la hausse qu'a connue la consommation des plantes médicinales ces dernières décennies, qui n'est cependant pas sans danger.

## **1. Consommation des plantes médicinales et produits à base de plantes dans le monde : état des lieux.**

Dans les pays en voie de développement, on estime qu'au début des années deux mille plus de 4 milliards de personnes, soit l'équivalent de 80% de la population mondiale, utilisaient les produits à base de plantes comme première source de soins [42].

Ce chiffre montre l'ampleur de cette pratique universelle. La majorité de la population mondiale a eu recours aux plantes à un moment donné de sa vie.

Dans cette partie, on procédera à une exposition de cette consommation dans certaines régions du monde.

### **1.1. Aux états unis**

Dans un sondage réalisé par le National Center for Health Statistics (NCHS) sur les médecines alternatives et complémentaires en 2002, on estime que 38 millions d'adultes aux états unis, soit l'équivalent de 18,9% de la population, ont confirmé avoir utilisé des plantes et des compléments alimentaires à base de plantes. Cela représente le double de ce qui a été rapporté en 1999 [43,44].

L'analyse des données collectées durant ces sondages a démontré que pour un total de 31,044 adultes ayant participé à cette étude, 5787 ont dit avoir utilisé des plantes médicinales ou complément à base de plantes, 57,3% d'eux les ont utilisé pour traiter des affections spécifiques. L'Echinacée était la plante la plus utilisée avec un taux de 38,4% des réponses, suivie du ginseng (23%), du ginkgo (20,1%) puis de l'ail (18,6%). Cette analyse a aussi souligné la variabilité de la consommation des plantes selon le sexe, l'âge, le niveau d'éducation ou encore l'origine ethnique [45].

Une autre étude basée sur le National Consumer Survey on the Medication Experience and Pharmacist Role (NCSME-PR) de 2015 a révélé qu'à peu près d'un tiers (35%) des

participants, ont utilisé au moins une plante médicinale. La moyenne du nombre de plantes utilisées est de 2.6 [46].

## **1.2. En Europe**

Il est souvent difficile de cerner la question sur la consommation des plantes médicinales et produits à base de plantes en Europe, puisque il y'a très peu d'études exploitables. Cependant, il est remarqué que la phytothérapie et les MAC sont de plus en plus sollicitées dans les pays développés.

Dans une thèse réalisée dans un service de rhumatologie au CHU de Toulouse, la prévalence de l'utilisation de plantes médicinales chez cette population était de 50,4% [47].

## **1.3. En Afrique**

Les plantes médicinales et les remèdes naturels occupent une place très importante en Afrique subsaharienne. Cela s'explique par plusieurs facteurs. D'une part l'existence d'une flore tropicale riche et abondante et d'autre part la présence d'un système de santé rudimentaire et qui est compensé par une médecine traditionnelle encrée dans cette région du globe.

Une étude menée en 2003 dans le CHU de Conakry en Guinée, a estimé que 33% des patients interviewés utilisaient la phytothérapie. Il s'agit de patient diabétiques hospitalisés ou consultants dans le service d'endocrinologie [48].

## **1.4. Au Maroc**

L'utilisation de plantes médicinales au Maroc connaît une augmentation ces dernières années. Selon plusieurs études de plus en plus de marocains ont recours aux plantes et les utilisent pour traiter des affections ou en complément d'un traitement médicamenteux.

Dans une étude s'étalant sur 3 ans, 76,4% de la population cible, située dans le plateau central marocain, utilisent des plantes médicinales pour traiter des affections dermatologiques [3].

Une autre enquête réalisée à Tafilalet, au sud- est du Maroc, a montré que 70,7% des participants ont eu recours à la phytothérapie, seule ou en association avec les traitements conventionnels [4].

Les chiffres énoncés prouvent que les plantes médicinales et la phytothérapie sont largement utilisées. Cela nous pousse à s'interroger sur les raisons de cette consommation.

## **2. Pourquoi cette consommation**

La consommation des plantes médicinales et l'utilisation de la phytothérapie connaissent une croissance exponentielle, non seulement dans les pays les moins développés mais aussi dans les pays où l'accès aux soins est beaucoup plus démocratisé. Devant cette situation, il paraît impératif de faire le tour des motivations qui poussent à substituer ou à accompagner un traitement médicamenteux et la médecine moderne par les drogues végétales et les thérapies à base de plantes.

Dans un premier temps, on pourrait déduire que la motivation principale de cette consommation est l'aspect naturel de ces produits. Dans l'imaginaire collectif de certains des consommateurs de plantes, les drogues végétales ne peuvent pas être nuisibles et donc l'utilisation de la phytothérapie pourrait être une alternative aux traitements médicamenteux qui par opposition ne sont pas naturels et donc beaucoup plus dangereux. A cela s'ajoute une envie de se retourner vers le naturel, de se soigner par la nature et de renouer avec les traitements ancestraux.

Dans l'étude réalisée au CHU de Conakry [48], les motivations des patients interrogés sur le sujet de l'utilisation de la phytothérapie étaient multiples, les plus récurrentes étaient :

- Une conviction en l'efficacité de ces traitements à base de plantes.
- L'accessibilité à ces traitements.
- Le coût faible comparé aux médicaments conventionnels.
- L'envie d'une guérison totale, chose qui n'est pas possible avec les traitements conventionnels en cas de maladie chronique.

D'autres raisons peuvent s'additionner, on peut citer :

- L'insatisfaction vis-à-vis des traitements conventionnels.
- La croyance que les produits à base de plantes sont supérieurs aux produits de synthèse.
- Les effets indésirables des médicaments.
- Le manque de confiance entre le patient et son médecin, accompagné d'une croyance que le problème n'a pas été correctement identifié.
- La croyance que la phytothérapie est une option thérapeutique comme les autres.

L'augmentation de l'automédication par les plantes peut être expliquée à son tour par plusieurs raisons notamment : l'inconfort ressenti par les patients à parler de leurs états de santé et la peur du manque de confidentialité, la peur d'un diagnostic erroné surtout chez les patients avec des symptômes non spécifiques et le manque de temps pour consulter un médecin [49,50].

## **IV. Les plantes inscrites aux pharmacopées**

### **1. La pharmacopée chinoise**

La médecine traditionnelle chinoise (MTC) est une branche de la médecine alternative et ou complémentaire ou douce. Elle combine plusieurs pratiques comme l'acupuncture, les massages mais aussi la phytothérapie dont la pharmacopée chinoise est la référence.

Cette pharmacopée riche est l'une des plus anciennes. D'ailleurs la MTC doit sa renommée en partie aux plantes médicinales qui y sont inscrites.

Depuis plusieurs millénaires, la science et l'art de la manipulation des herbes est pratiqué en Chine. Ces connaissances ont été développées à partir de série d'essais qui consistaient à goûter des plantes médicinales, à éliminer les plus toxiques et à garder celles qui présentaient des effets médicinaux. Cette technique dangereuse, puisque des médecins traditionnels chinois ont été empoisonnés, a cependant permis d'élargir le savoir autour des

plantes et leurs toxicités même avant l'avènement de la chimie moderne. D'ailleurs des empereurs chinois étaient connus pour avoir pratiqué cette technique, notamment l'empereur « Shen Nung ». Durant la dynastie de Ming, ce savoir a été rassemblé dans une encyclopédie appelée « Ben Cao Gang Mu ». En plus de décrire et détailler plusieurs plantes cet ouvrage contenait les principes sur lesquels repose la phytothérapie chinoise comme le principe des cinq saveurs. Parmi les plantes médicinales chinoises les plus utilisées sous forme brute ou sous forme de comprimé, poudre, sirop ou encore des extraits d'huile, on retrouve :

- **Le ginseng** : « *Ren Shen* » de son nom chinois, il est considéré comme le « roi des plantes médicinales chinoises » par son efficacité à traiter plusieurs maladies et par son action tonifiante. Il est utilisé pour traiter les troubles digestifs, le diabète, les troubles sexuels. Il a également des réponses favorables dans le traitement de l'anémie, la leucémie et la maladie d'Addison.

- **L'angélique chinoise** : « *Dang Gui* », c'est la racine de la plante qui est utilisée pour traiter les troubles menstruelles chez la femme comme les menstruations irrégulières, les aménorrhées, les règles douloureuses et les ménorragies. Les études en chine ont démontré l'effet de cette plante à la fois sur la contraction et la décontraction du muscle utérin. Elle peut aussi traiter les déficiences en vitamine E. L'angélique chinoise a aussi un effet sur la circulation sanguine.

- **Le gingembre frais** : l'appellation chinoise est « *Sheng Jiang* », utilisé pour traiter les rhumes légers. La racine est bouillie avec du sucre brun ou avec d'autres plantes comme la cannelle. Il est aussi efficace dans les vomissements sous forme brute ou bouillie seul. Le gingembre est également un antidote utilisé dans les empoisonnements dus à la consommation des fruits de mer. En plus, des recherches chinoises lui ont accordé des effets sur l'amélioration de la circulation sanguine et la fonction digestive.

- **Le chèvrefeuille** : ou encore « *Jin Yinhua* », utilisé dans le traitement du rhume accompagné de fièvre. En usage externe, il est utilisé avec d'autres plantes pour soulager les infections de la peau. On retrouve également des usages dans le traitement des infections bactériennes ou virales de l'appareil respiratoire supérieur, des amygdalites et des mastites.

• **La réglisse chinoise** : « *Gan Gao* » en chinois, c'est une plante très importante en MTC du fait qu'elle est présente dans presque toutes les prescriptions. Elle est utilisée dans le traitement des troubles digestifs comme l'ulcère, les douleurs de l'estomac, le manque d'appétit et les diarrhées ainsi que dans les maladies respiratoires comme la toux, les bronchites, le mal de gorge. Elle est aussi l'antidote utilisé dans plusieurs intoxications alimentaires.

• **La peau d'arachide** : ou « *Hua Shengyi* », il s'agit d'un remède communément utilisé en chine, par voie orale, pour traiter diverses hémorragies : digestives, urinaires, les épistaxis ainsi que les hémorragies dues à un déficit en plaquettes. En chine, la peau d'arachide est disponible sous la forme comprimé et sirop.

• **Le magnolia** : « *Xinyi* », il est utilisé pour traiter les problèmes liés à la perte de l'odorat et sous forme d'extrait huileux de la fleur pour les sinusites.

• **Le chrysanthème** : en chinois « *Ju Hua* », il est connu pour son action antipyrétique et est utilisé pour traiter les rhumes avec fièvre et les maux de tête. Il a aussi des effets sur l'inflammation des yeux et de la peau. Les études cliniques chinoises ont montré que la fleur du chrysanthème peut inhiber la croissance de certains microorganismes pathogènes.

• **Les algues** : sont appelées « *Hai Cao* », les différentes variétés sont utilisées à la fois pour des raisons nutritives et médicinales cependant l'espèce « *Sargassum pallidum* » est particulièrement utilisée pour des raisons médicales. Les algues ont la capacité d'adoucir les adénites tuberculeuses et les goitres. Elles contiennent également un composé d'activité similaire aux anticoagulants d'où l'intérêt de leur usage pour le traitement de l'angine de poitrine [51].

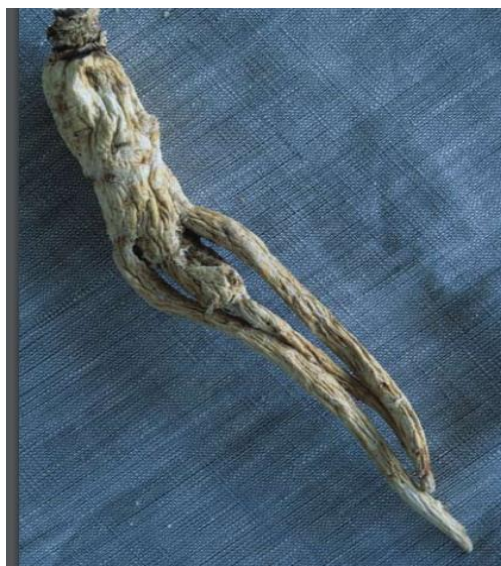


Figure 4: Racine du *Panax ginseng* (le ginseng) [52].

## 2. La pharmacopée française

Les plantes médicinales font partie du monopole du pharmacien, ce qui entraîne par conséquent une réglementation rigoureuse. Cela implique entre autres la fixation d'une liste énumérant toutes les plantes qualifiées de médicinales.

En France ces listes sont regroupées dans un ouvrage appelé pharmacopée française. Plusieurs modifications ont été réalisées, certaines plantes ont été supprimées d'autres ajoutées, donnant naissance à différentes éditions. L'édition en vigueur est la XI<sup>ème</sup> édition (2012).

La X<sup>ème</sup> édition étant une modification des listes déjà existantes, réalisée en 2005, a distingué entre deux listes différentes. La **liste A**, avec ses 332 plantes, fait référence aux « *plantes médicinales utilisées traditionnellement* », et **liste B** qui désigne « *les plantes médicinales utilisées traditionnellement en l'état ou sous forme de préparation dont les effets indésirables potentiels sont supérieurs au bénéfice thérapeutique attendu* », et qui sont au nombre de 112. Ces listes contiennent : le nom français, le nom scientifique, la famille botanique, la partie utilisée ainsi que les parties toxiques pour les plantes appartenant à la liste

B. En 2012, d'autres modifications ont eu lieu, avec l'introduction de plantes des médecines traditionnelles notamment la MTC et les médecines traditionnelles européennes. Après cette révision, la liste A contient 365 plantes et la liste B, 123 plantes médicinales [53].

| NOMS FRANÇAIS                                      | NOMS SCIENTIFIQUES ET SYNONYMES                                                                                                                               | FAMILLE       | PARTIES UTILISEES DE LA PLANTE                          | PARTIES TOXIQUES DE LA PLANTE |
|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------------------------------------------------|-------------------------------|
| <b>Abelmochus manihot</b>                          | <i>Abelmochus manihot</i> (L.) Medik.                                                                                                                         | Malvaceae     | fleur <sup>b</sup>                                      |                               |
| <b>Absinthe (grande)</b>                           | <i>Artemisia absinthium</i> L.                                                                                                                                | Asteraceae    | feuille <sup>a</sup> ,<br>sommité fleurie <sup>a</sup>  | tous organes                  |
| <b>Absinthe (petite)<br/>Voir Armoise pontique</b> |                                                                                                                                                               |               |                                                         |                               |
| <b>Absinthe maritime</b>                           | <i>Artemisia maritima</i> L.                                                                                                                                  | Asteraceae    | feuille <sup>a</sup> ,<br>sommité fleurie <sup>a</sup>  | tous organes                  |
| <b>Acacia à gomme</b>                              | <i>Acacia senegal</i> (L.) Willd.<br>et autres espèces d'acacias<br>d'origine africaine                                                                       | Fabaceae      | exsudation<br>gommeuse =<br>gomme arabique <sup>a</sup> |                               |
| <b>Acalypha arvensis<br/>Armoise tipompon</b>      | <i>Acalypha aristata</i> Kunth                                                                                                                                | Euphorbiaceae | feuille <sup>*,a</sup>                                  |                               |
| <b>Acanthopanax</b>                                | <i>Eleutherococcus gracilistylus</i> (W.W.Sm) Hoo<br>et Tseng var. <i>nodiflorus</i><br>(Dunn) Hoo et Tseng.<br>(= <i>Acanthopanax gracilistylus</i> W.W.Sm.) |               | écorce de racine <sup>b</sup>                           |                               |
| <b>Ache des marais</b>                             | <i>Apium graveolens</i> L.                                                                                                                                    | Apiaceae      | souche radicante <sup>a</sup>                           |                               |
| <b>Achillée millefeuille<br/>Millefeuille</b>      | <i>Achillea millefolium</i> L.                                                                                                                                | Asteraceae    | sommité fleurie <sup>a</sup>                            |                               |

Figure 5: Exemple de plantes de la liste A [53].

**NB :** les noms grisés sont ceux des plantes qui peuvent avoir des usages alimentaires et /ou condimentaire.

| NOMS FRANÇAIS                                        | NOMS SCIENTIFIQUES<br>ET SYNONYMES                                                                                 | FAMILLE       | PARTIES UTILISEES<br>DE LA PLANTE                      |
|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|--------------------------------------------------------|
| <b>Ergot de seigle</b>                               | <i>Claviceps purpurea</i> (Fries)<br>Tuslane                                                                       | Hypocreaceae  | sclérote <sup>a</sup>                                  |
| <b>Eucommia</b>                                      | <i>Eucommia ulmoides</i> Oliv.                                                                                     | Eucommiaceae  | écorce <sup>b</sup>                                    |
| <b>Eupatorium fortunei</b>                           | <i>Eupatorium fortunei</i> Turcz (= <i>Eupatorium caespitosum</i> Migo), (= <i>Eupatorium stoechadosmum</i> Hance) | Asteraceae    | partie aérienne <sup>b</sup>                           |
| <b>Euphorbes<br/>sauf E. hirta</b>                   | <i>Euphorbia</i> sp.<br>sauf <i>E. hirta</i> L.                                                                    | Euphorbiaceae | plante entière <sup>a</sup>                            |
| <b>Evodia</b>                                        | <i>Tetradium ruticarpum</i> (A. Juss) T. G. Hartley<br>(= <i>Evodia ruticarpa</i> (A. Juss) Hook. f. & Thomson)    | Rutaceae      | fruit <sup>b</sup>                                     |
| <b>Évonymus<br/>Voir Fusain noir<br/>pourpré</b>     |                                                                                                                    |               |                                                        |
| <b>Fallopia multiflora<br/>Polygonum multiflorum</b> | <i>Fallopia multiflora</i> (Thumb.) Haraldson<br>(= <i>Polygonum multiflorum</i> Thumb.)                           | Polygonaceae  | tige <sup>b</sup> , partie<br>souterraine <sup>b</sup> |
| <b>Fève de Calabar</b>                               | <i>Physostigma venenosum</i> Balf.                                                                                 | Fabaceae      | graine <sup>a</sup>                                    |
| <b>Fève de Saint-Ignace</b>                          | <i>Strychnos ignatii</i> Berg.                                                                                     | Loganiaceae   | graine <sup>a</sup>                                    |
| <b>Fougère aigle</b>                                 | <i>Pteridium aquilinum</i> (L.) Kuhn<br>(= <i>Pteris aquilina</i> L.)                                              | Hyplepidaceae | partie souterraine <sup>a</sup>                        |
| <b>Fougère mâle</b>                                  | <i>Dryopteris filix-mas</i> (L.) Schott<br>(= <i>Aspidium filix-mas</i> (L.) Sw.)                                  | Aspidiaceae   | partie souterraine <sup>a</sup>                        |
| <b>Fusain d'Europe</b>                               | <i>Euonymus europaeus</i> L.                                                                                       | Celastraceae  | fruit <sup>a</sup>                                     |

Figure 6: Exemple de plantes de la liste B [53].

### 3. La pharmacopée Marocaine traditionnelle

La pharmacopée marocaine traditionnelle occupe une place importante dans la société marocaine. Cette pharmacopée contient des plantes médicinales d'usage courant cultivées au Maroc et d'autres issues des interactions avec les civilisations voisines ou celles qui ont influencées les coutumes et les habitudes des marocains et notamment la civilisation arabo-musulmane. D'autres drogues végétales de grande notoriété, non endémique du Maroc, ont aussi été introduites dans cette pharmacopée.

La richesse de la pharmacopée marocaine traditionnelle est essentiellement due à la diversité de la végétation du Maroc, qui contient entre autres plusieurs plantes aromatiques et médicinales et au savoir phytothérapeutique ancestral.

Cependant l'absence d'une pharmacopée marocaine officielle combinée à un vide judiciaire n'est pas sans danger puisque les plantes médicinales au Maroc ne font pas partie du monopole du pharmacien et sont en vente libre chez des herboristes ou des épiciers qui ne sont souvent pas apte à conseiller des substances dotées d'une certaine toxicité comme les plantes médicinales.

### **3.1. La flore marocaine**

Il s'agit d'une flore importante et diversifiée avec des espèces endémiques du Maroc comme l'arganier. On compte environ 7000 espèces connues, les régions montagneuses comme le rif et l'atlas sont les plus riches en plantes endémiques [54].

### **3.2. Le savoir phytothérapeutique**

Savoir hérité de génération en génération et enrichi par l'emplacement stratégique du Maroc. Carrefour de plusieurs cultures notamment les cultures arabes et berbères ou encore celles du Sahara.

A Tafilelt par exemple plusieurs pathologies sont traitées par des plantes médicinales, on cite :

- Les infections internes et externes par les microorganismes : 31 espèces sont utilisées, les genres les plus utilisés sont le genre *Thymus*, *Lavandula*, *Salsola*, *Convolvulus*, *Rétama* et *Zygophyllum*.

- Les infections par les parasites internes et externes : beaucoup de plantes médicinales sont utilisées pour le traitement des affections dues aux parasites comme l'helminthiase, les parasitoses intestinales, la leishmaniose, etc. Les genres les plus utilisés sont *Pistacia*, *Calotropis*, *Urginea*, *Ruta*, *Rétama*, *Antirrhinum*, *Ormenis*, *Trichodesma*, *Dipcadi*, *Olea*, *Cymbopogon*, *Tamarix* et *Zygophyllum*. Plus de 93 espèces de plantes médicinales sont utilisées.

- Pathologies du système cardiovasculaire : 63 espèces de plantes sont utilisées.
- Pathologies du système digestif : on compte au moins 121 espèces différentes utilisées [4].

## **V. La problématique des plantes médicinales**

Les plantes médicinales posent beaucoup de problèmes qui rendent leur utilisation difficile. D'une part, on est devant des produits pourvus de vertus thérapeutiques mais aussi d'un potentiel de toxicité important. D'autre part les problèmes liés à l'identification des drogues végétales et aux falsifications nécessitent un savoir approfondi en botanique. A cela s'ajoute d'autres questions concernant la forme appropriée d'utilisation et la voie d'administration convenable permettant d'atteindre l'objectif thérapeutique recherché.

L'emploi des plantes médicinales pour se soigner n'est donc pas un geste anodin. Cela nécessite la maîtrise des indications, contre indications, les éventuelles interactions plantes-plantes et plantes-médicaments ainsi que la toxicité de ces produits, le contrôle de l'origine de la plante, sa conservation et sa préparation pour une mise en forme galénique ou une administration sous forme brute. Ces différents contrôles doivent être effectués par un professionnel de santé compétent.

A ce stade, il semble que la première question à laquelle on doit répondre est celle concernant l'existence d'un effet thérapeutique, c'est-à-dire est ce que les drogues végétales ont-elles vraiment des vertus thérapeutiques et est ce que les propriétés attribuées à certaines plantes médicinales sont réelles ou s'agit-il d'une pseudoscience sans aucun fondement scientifique.

### **1. L'effet thérapeutique des plantes médicinales**

Au départ, il paraît évident que la phytothérapie et les plantes médicinales ont un effet sur la santé du moment où l'être humain s'est toujours soigné par ces produits et a même rassemblé ce savoir dans des références appelées pharmacopées. Ce savoir a été néanmoins issu d'un simple processus d'expérimentation et d'observation qui s'approche du

raisonnement de la méthode scientifique, or pour prouver l'efficacité d'un traitement à base de plantes il faut des études plus approfondies similaires à celles réalisées pour les médicaments conventionnels.

Plusieurs études démontrent l'efficacité de la phytothérapie dans l'amélioration de certaines maladies. Une enquête en Algérie auprès de 300 asthmatiques a montré que 45% de la population cible utilisent des plantes médicinales, 60.6% d'entre eux ont vu leur asthme s'améliorer après trois mois de l'utilisation de la phytothérapie [55].

La phytothérapie a aussi montré son efficacité dans le traitement des troubles légers du rythme cardiaque. La bradycardie et le syndrome vagal sont traités par des stimulants comme l'huile essentielle de la menthe poivrée, la prise de berbérís, la fumeterre ou encore le gingembre frais. D'autres plantes cardiotoniques faiblement chronotropes sont utilisées en cas de besoin de stimuler le muscle cardiaque, on cite : la scille, le genêt à balais et la thévétia du Pérou. Les palpitations et les extrasystoles sont traitées quant à eux par des plantes cardiotoniques chronotropes négatives comme l'aubépine et l'aspérule [56].

Aux états unis, l'échinacée est utilisée pour traiter les rhumes. Pour prouver son efficacité, une revue systématique a regroupée 16 essais cliniques randomisés, contrôlés par un placebo, 9 étaient positifs contre 7 négatifs. Les scientifiques n'ont cependant pas concluent concernant l'effet de l'échinacée dans le traitement des rhumes [57].

Une autre revue systématique concernant le ginseng, a analysé 16 essais cliniques randomisés et a conclu sur l'absence de preuves convaincantes à propos des différentes indications du ginseng [58].

L'efficacité de la phytothérapie est donc très controversée, certaines études montrent des résultats significatifs, d'autres montrent l'absence de preuves tangibles sur l'effet thérapeutique attribué à certaines plantes médicinales.

## **2. Complexité de la composition**

Les plantes médicinales contiennent généralement plusieurs molécules complexes. Les tanins, les flavonoïdes, les glucosides cardiotoniques, les saponosides, les alcaloïdes et les stérols ainsi que plusieurs autres molécules avec des propriétés physicochimiques particulières comme l'exemple des molécules volatiles dont on cite les huiles essentielles. A cette composition assez riche s'ajoute des minéraux et des éléments nutritifs.

L'activité thérapeutique peut être donc justifiée soit par la présence d'un principe actif ou par la combinaison de plusieurs molécules dotées de propriétés curatives.

Le ginkgo biloba par exemple contient au moins 33 constituants différents dont 4 flavonoïdes (la rutine, la quercitrine, le kaempferol et l'isorhamnetine). L'analyse par HPLC permet de quantifier ces composants.

Il n'est cependant pas connu si l'effet produit par la combinaison des composants d'une plante est supérieure à celui produit par les mêmes composants séparés [59].

Il en résulte qu'il est important de s'interroger sur la forme appropriée qui permet d'obtenir un effet thérapeutique optimal, c'est-à-dire faut-il extraire les composants actifs de la plante ou privilégier la forme brute.

## **3. La dose thérapeutique, la forme et la voie d'administration**

Si l'effet thérapeutique d'une plante médicinale est avéré, il est important de préciser la dose pour laquelle il est observé, la forme de prise et la voie d'administration. Or pour les plantes médicinales, il s'agit souvent d'un usage traditionnel où la notion de dose thérapeutique n'est pas respectée.

Cependant pour beaucoup de drogues végétales dispensées à l'officine sous forme de MBP, la dose thérapeutique est connue. La passiflore est par exemple utilisée pour le traitement de l'anxiété ou dans le cadre d'un sevrage aux benzodiazépines à la posologie 300 mg d'extraits sec trois fois par jour.

L'extrait de plante sèche de mélisse est aussi utilisé dans le traitement de l'anxiété et les troubles dépressifs à raison d'une cuillère à café deux fois par jour.

La valériane quant à elle a une activité dose dépendante, les gélules d'extrait sec dosées à 100 mg ont un effet anxiolytique et antidépresseur, alors que les gélules dosées à 400 mg ont une action hypnotique.

En plus de la dose thérapeutique, la forme galénique est importante à déterminer avant l'administration d'un produit à base de plantes. On distingue :

- Les gélules renfermant de la poudre de plantes et qui sont moins concentrées.
- L'extrait de plante fraîche, concentré en principes actifs.
- Les mélanges de plantes sèches pour infusion, riches en principes actifs.

Les gélules de poudre de plantes sont intéressantes parce que contrairement aux extraits de principes actifs, elles permettent d'obtenir l'action du *totum* due à l'ensemble des molécules actives de la plante [60].

Pour la voie d'administration, la voie orale est la prédominante, cependant d'autres voies et notamment la voie topique sont utilisés spécialement dans la prise en charge des affections dermatologiques.

#### **4. La toxicité**

Beaucoup de plantes médicinales sont réputées pour être toxiques même à faible dose, d'autres ont une toxicité dose dépendante. Le souci majeur est donc d'utiliser la phytothérapie à des doses adéquates qui permettent d'avoir un effet thérapeutique sans être toxique. Cependant l'aspect naturel des produits à base de plantes pousse à croire qu'il s'agit de produits dénués de tout danger, ce qui conduit à de nombreuses intoxications.

La toxicité des plantes médicinales peut varier d'un simple trouble digestif aux insuffisances hépatiques ou rénales pouvant causer la mort.

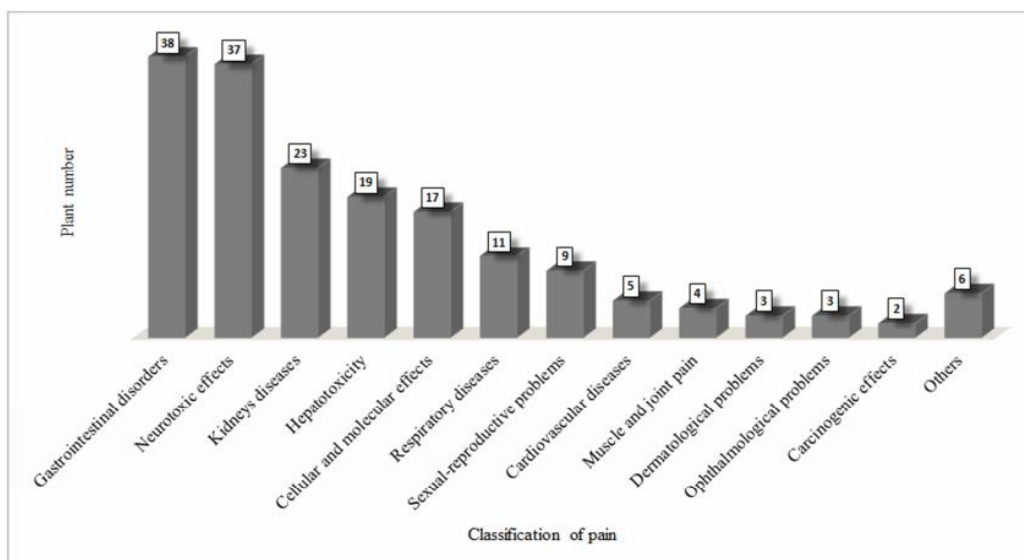


Figure 7: Quelques effets causés par les plantes toxiques [61].

## 5. La sécurité

### 5.1. Les problèmes d'identification, les falsifications et les contaminations

Parmi les problèmes rencontrés lors de l'utilisation de plantes médicinales, on retrouve les problèmes d'identification, les falsifications et les contaminations par des métaux lourds ou par les champignons toxiques.

L'identification d'une drogue végétale est un processus complexe, qui nécessite un savoir approfondi en botanique et la maîtrise des outils d'analyses et de recherches permettant la mise en évidence et le dosage des composants actifs.

Les erreurs d'identification peuvent provoquer de graves complications chez les consommateurs. C'est l'exemple de l'erreur produite en Belgique lorsqu'une plante toxique appelée *Aristolochia fangchi* est commercialisée à la place d'une autre plante appelée *Stephania tetrandra*. Cette erreur est due aux noms vernaculaires chinois très proches ce qui a causé à plus d'une cinquantaine de personnes des atteintes rénales allant jusqu'à l'insuffisance terminale [62].

Ces erreurs peuvent être involontaires ou préméditées, plusieurs plantes médicinales présentes sur le marché à l'état brut ou sous forme de préparations peuvent être falsifiées, ce qui met en danger la santé des consommateurs de ces produits.

A cela s'ajoute les contaminations par les métaux lourds, les micro-organismes toxiques, les autres plantes et débris ainsi que les différents produits chimiques comme les pesticides et autres.

Les contaminations sont particulièrement rencontrées chez les plantes importées de l'Asie. Une étude a montré que sur 260 plantes médicinales 25% contenaient des métaux lourds et 7% contenaient des produits non déclarés [63].

## **5.2. La conservation**

Le processus de conservation est aussi important dans la garantie de la sécurité des plantes médicinales à consommer. L'humidité, la chaleur et l'altération par les micro-organismes sont des facteurs qui peuvent influencer la qualité de la drogue végétale. La maîtrise des conditions de stockage et de conservation est donc primordiale et doit être adaptée à chaque plante.

## **5.3. Les effets indésirables**

Les effets indésirables des plantes médicinales peuvent être dus à la plante elle-même ou aux contaminants. Ils peuvent varier d'un simple désagrément comme la mauvaise haleine provoquée par l'ail à des intoxications très graves voire mortelles.

## **5.4. Les interactions**

Les intoxications dues aux plantes peuvent être expliquées en partie par les interactions plantes-médicaments et plantes-aliments. La consommation simultanée, par voie orale, de certains aliments et plantes et de médicaments, peut causer des dégâts considérables.

L'exemple qui illustre le mieux les interactions médicaments-aliments est celui du jus de pamplemousse. On estime que le pamplemousse est capable d'interagir avec plus de 85

médicaments par inhibition de leurs métabolismes intestinaux, ce qui engendre un surdosage pouvant causer des effets indésirables ou intoxications comme : les torsades de pointes, les rhabdomyolyses, les néphrotoxicités, et autres complications graves. Toutes les formes de pamplemousse sont responsables de ces interactions (jus, fruit entier, etc.)[64,65].

| Médicaments                                                                                                   | Biodisponibilité (%) | ➦ Concentration (%) | Conséquences                                                                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| Inhibiteurs calciques (tous)                                                                                  | 5–40                 | 150–300             | Hypotension orthostatique, malaises, œdèmes périphériques                            |
| Inhibiteurs de tyrosine kinase (erlotinib, nilotinib, crizotinib, venurafénib, etc.)                          | < 30                 | 150–250             | Torsades de pointe, myélotoxicité                                                    |
| Agents anti-infectieux (érythromycine, primaquine, halofantrine, maraviroc, primaquine, rilpivirine, quinine) | 30–60                | > 250               | Torsades de pointe, myélotoxicité                                                    |
| Triazolam, midazolam                                                                                          | 30–40                | 150                 | Somnolence, dépression respiratoire                                                  |
| Ciclosporine, évérolimus, sirolimus, tacrolimus                                                               | 20                   | 150–1000            | Effet bénéfique <sup>a</sup> , néphrotoxicité, myélotoxicité                         |
| Amiodarone, dronédarone, apixaban, éplérénone, quinidine, rivaroxaban, ticagrélor, ivabradine                 | 30–70                | 150–300             | Torsades de pointe, hémorragie digestive, arythmie, hyperkaliémie                    |
| Clopidogrel                                                                                                   | < 20                 | < 20                | Perte d'efficacité <sup>b</sup>                                                      |
| Oxycodone, pimizide, quétiapine, alfentanil, fentanyl                                                         | 30–60                | > 300               | Somnolence, torsades de pointes, dépression respiratoire                             |
| Buspiron, dextrométhorphan, kétamine, lurasidone                                                              | < 20                 | > 500               | Dépression respiratoire, hallucinations, vertiges, instabilité, sédation, somnolence |
| Dompéridone                                                                                                   | < 30                 | > 300               | Torsades de pointes                                                                  |
| Simvastatine, lovastatine                                                                                     | 5–20                 | 900–1600            |                                                                                      |
| Atorvastatine                                                                                                 | 5–20                 | 300–600             | Rhabdomyolyse                                                                        |

**Figure 8: Liste non exhaustive des interactions impliquant le pamplemousse [64-66].**

Les plantes médicinales sont elles aussi responsables d'interactions importantes, ces interactions seront traitées largement dans le chapitre suivant.

## 5.5. La réglementation des plantes médicinales

Plusieurs pays en voie de développement n'ont pas une politique concrète qui régit la MT et la vente de plantes médicinales ce qui est aussi le cas du Maroc. La vente de drogues végétales se fait souvent en vente libre chez les épiciers, au souk et chez les guérisseurs.

Le métier d'herboriste est quant à lui régi par le dahir du 20 Aout 1926 où l'article 8 énonce que « *toute personne pourvue du certificat d'herboriste pourra détenir et vendre toutes les plantes ou parties de plantes médicinales, fraîches ou sèches, mélangées ou non, à l'exception des plantes vénéneuses* » [67].

## **VI. Phytothérapie et médicaments à base de plantes en officine**

En France le marché de l'automédication, en 2012, a généré plus de 2,12 milliards d'euros. En tête de liste on retrouve les produits de la phytothérapie. EUPHYTOSE, qui est un produit à base d'aubépine, valériane, ballote et passiflore, utilisé dans le traitement des troubles légers de l'anxiété et du sommeil, était classé 6<sup>ème</sup> produit vendu en officine en cette même année [68].



**2 ème partie :  
interactions plantes-  
médicaments :  
mécanismes d'interactions**

Dans le précédent chapitre, on a vu que les plantes médicinales et la phytothérapie occupent désormais une place importante dans nos sociétés, peu importe le niveau socioéconomique des partisans de ces thérapies. L'ampleur que prend cette consommation de produits à base de plantes chez des patients sous traitements conventionnels pose un problème délicat lié aux éventuelles interactions plantes-médicaments. Ces interactions peuvent être soit à l'origine d'une intoxication ou d'un échec thérapeutique.

Comme n'importe quel autre produit consommé simultanément avec les médicaments conventionnels, les plantes médicinales peuvent interagir avec les traitements et influencer le devenir du médicament dans l'organisme ou entraver son action.

Le risque d'interactions est beaucoup plus élevé chez les patients polymédiqués et qui présentent des terrains favorables comme l'insuffisance rénale ou hépatique et l'âge avancé. Ces interactions peuvent être classées selon le mécanisme mis en jeu en plusieurs types, on distingue :

- **Les interactions pharmacodynamiques** : si l'effet du médicament sur l'organisme est perturbé par l'administration simultanée d'une plante médicinale, on parle dans ce cas d'interaction pharmacodynamique.

- **Les interactions pharmacocinétiques** : si le devenir du médicament dans l'organisme, c'est-à-dire son absorption, distribution, métabolisme et élimination sont influencés par l'utilisation concomitante d'un produit à base de plantes, on parle alors d'interaction pharmacocinétique.

- **Les incompatibilités physicochimiques** : certaines interactions sont dues à la nature physicochimique des constituants de la plante et du médicament, pouvant causer des antagonismes chimiques, des précipitations, les chélation, les complexations etc.

Certaines interactions peuvent au contraire avoir un effet « booster » exploitable dans l'ajustement de la posologie du médicament.

Beaucoup de ces interactions sont encore mal connues des cliniciens, d'où l'intérêt de se pencher sur la problématique.

En tant que professionnel de santé, le pharmacien doit impérativement maîtriser ces interactions, leurs mécanismes ainsi que les dangers susceptibles d'être liés aux plantes médicinales associées aux traitements. Cela lui permettra entre autres de conseiller les produits à base de plantes tout en préservant la santé de ses patients.

Ce chapitre sera une sorte de mise au point permettant de cerner la problématique des interactions plantes médicinales-médicaments.

## **I. Les interactions pharmacodynamiques**

Les interactions pharmacodynamiques sont relativement gérables, du moment où elles peuvent être contrôlées par des ajustements posologiques ou par surveillance clinique. Il s'agit d'interactions entre deux molécules ayant des propriétés pharmacologiques communes, complémentaires ou opposées. On distingue donc les interactions par synergie, potentialisation et antagonisme [69].

En ce qui concerne les interactions plantes médicinales –médicaments, les interactions pharmacodynamiques sont moins fréquentes. Elles peuvent soit provoquées des réponses augmentées pouvant causer une intoxication ou bien des effets atténués entraînant un échec thérapeutique. Si la plante et le médicament co-administré et ayant les mêmes sites d'action au niveau de l'organisme, présentent des effets synergiques ou additifs, des effets indésirables pouvant éventuellement se traduire en toxicité seront remarqués. Si par contre la plante contient des composés ayant des propriétés antagonistes des molécules actives du médicament, un échec thérapeutique sera constaté [70].

Beaucoup de plantes médicinales utilisées communément possèdent des propriétés anticoagulante, antiplaquettaire, et /ou fibrinolytique. Il en résulte que les interactions pharmacodynamiques plantes-médicaments les plus répandues, concerne les médicaments antithrombotiques [70].

Les ginkgolides retrouvés dans le ginkgo biloba ont démontré dans plusieurs études des effets sur l'agrégation plaquettaire par inhibition des facteurs d'activation [71].

Le ginseng a aussi la capacité d'interagir avec la Warfarine par inhibition de la cascade de coagulation [72].

L'allicine, un composé majeur de l'ail, a lui aussi démontré des activités sur la coagulation et notamment des effets antiplaquettaires. L'ail est donc capable de potentialiser l'effet des anticoagulants et antithrombotiques. Des cas de patients stabilisés sous Warfarine, ayant vu leurs INR doublé et leurs temps de coagulation augmenté, après une consommation d'ail, ont été rapportés [73,74].

Certaines interactions pharmacodynamiques avec les médicaments antithrombotiques sont le résultat de la modification de la pharmacocinétique du médicament. Le millepertuis par exemple potentialise l'effet du clopidogrel qui est un antiagrégant plaquettaire, par modification de l'activité métabolique du CYP3A4 [75].

Des interactions pharmacodynamiques entre des plantes et des médicaments du système nerveux central (SNC) existent aussi. Le millepertuis qui est un antidépresseur naturel, interagit avec les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine comme par exemple la sertraline, entraînant des épisodes maniaques ou encore un syndrome sérotoninergique. Le mécanisme de cette interaction est l'inhibition de la recapture de la sérotonine au niveau du SNC et accumulation de celle-ci [76,77].

Une autre plante, qui est le kava ou « *Piper methysticum* » de son nom scientifique est une plante connue pour ses effets anxiolytique et sédatif. Elle est capable d'interagir avec plusieurs médicaments du SNC et notamment les benzodiazépines et le levodopa. Le mécanisme de cette interaction est une synergie au niveau des récepteurs GABA et une inhibition du métabolisme par inhibition des cytochromes comme le CYP3A4 [78,79].

La plupart des interactions pharmacodynamiques plantes médicinales -médicaments sont donc des interactions par synergie ou potentialisation des effets. Ce type d'interaction touche les médicaments et les plantes médicinales ayant les mêmes effets ou les mêmes sites d'action ce qui entraîne une exagération de l'effet recherché qui peut être traduit par l'apparition d'événements indésirables comme les saignements pour le cas des anticoagulants ou les troubles neurologiques pour les plantes et médicaments agissant sur le SNC.

## II. Les interactions pharmacocinétiques

Les interactions pharmacocinétiques entre les plantes médicinales et médicaments sont les plus répandues. Elles agissent par modification de l'absorption, distribution, métabolisme et excrétion. On note que le mécanisme d'action principal dans ce genre d'interactions plantes-médicaments est la modulation des enzymes métaboliques (inhibition ou induction) et/ou les transporteurs dans l'intestin et le foie [70].

### 1. La modulation des enzymes

La modulation des enzymes métaboliques concerne les deux principales familles d'enzymes :

- Les cytochromes P450 (CYP) dont on cite : CYP1A1/2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8/9/19, CYP2D6, CYP2E1 et CYP3A4/5, ils sont tous impliqués dans le métabolisme oxydatif (phase I).
- UDP-glucuronosyl transferases (UGTs), on distingue les UGT1 et les UGT2, responsable de la glucurono-conjugaison ou phase II du métabolisme hépatique [80,81].

L'inhibition des enzymes est classée selon le mécanisme d'action en deux types d'inhibition : l'inhibition réversible et l'inhibition irréversible. Les inhibitions réversibles sont caractérisées par des réponses immédiates basées sur un mécanisme de blocage temps et concentration dépendant. Les inhibitions irréversibles quant à eux sont caractérisées par l'inhibition complète du métabolisme qui persiste même après l'arrêt de la consommation de la drogue végétale, étant donné qu'un temps de récupération est nécessaire afin que de nouveaux enzymes soient synthétisés. Plusieurs plantes médicinales ont démontré in vitro une inhibition irréversible des CYPs on cite l'ail et la réglisse comme exemple [82,83].

L'induction quand à elle est tout mécanisme qui permet d'accélérer le métabolisme des médicaments. Le mécanisme d'induction le plus abondant est une liaison dépendante du ligand et une activation des récepteurs nucléaires qui fonctionnent comme des facteurs de transcription génique, comme le AhR (récepteur des hydrocarbures aromatiques) , le CAR (récepteur constitutif de l'androstane) et le PXR (récepteur de pregnane X) [84,85].

L'exemple des interactions causées par le millepertuis illustrent très bien les interactions pharmacocinétiques impliquant les CYPs. Les données fournies par des études cliniques et précliniques montrent une activité d'induction enzymatique sur plusieurs CYP y compris le CYP3A4, le CYP2C19 et le CYP2E1. En plus l'exposition chronique à l'hyperforine, une molécule bioactive retrouvée dans le millepertuis, augmente l'expression de l'ARNm et des protéines. Cette augmentation de l'expression du CYP3A4 est due à l'activation du PXR dont l'hyperforine est l'agoniste [86,87].

L'induction des CYP3A4 intestinal et hépatique par le millepertuis a donc par conséquence des effets sur la biodisponibilité et la clearance des médicaments qui sont métabolisés par le CYP3A4 (partiellement ou totalement). Une exposition a long terme a montré une diminution de l'aire sous la courbe (AUC) et / ou la concentration plasmatique maximale (Cmax) de plusieurs principes actifs y compris : nevirapine, ivabradine et verapamil [88-90].

Le millepertuis a aussi des effets sur le CYP2C19 et le CYP2E1 qui sont cette fois ci dose dépendant. A faible dose (8µg/ml), on note une activité inhibitrice alors qu'à dose plus élevée soit 800µg/ml, on relate une activité inductrice vis-à-vis des deux cytochromes cités. In vitro, des études ont prouvé que l'expression du CYP1A2 a augmenté proportionnellement avec l'augmentation de la concentration des extraits du millepertuis ce qui prouve l'existence d'induction enzymatique touchant le CYP1A2 en présence du millepertuis [91,92].

Beaucoup d'autres plantes médicinales ont montré des effets sur les CYPs qui représentent la phase I du métabolisme (induction ou inhibition), en revanche très peu de preuves existent concernant la modulation de la phase II du métabolisme. Le ginkgo biloba a cependant montré une augmentation de l'expression et l'activité de la glutathion s-transférase (GST). Les flavonoïdes du ginkgo et notamment la quercétine et le kaempferol, ont montré qu'ils peuvent éventuellement modifier les enzymes UGT, ce qui se manifeste par l'inhibition de la glucuronidation des acides mycophénoliques au niveau des microsomes par exemple [93,94].

Le mécanisme des interactions pharmacocinétiques plantes médicinales- médicaments consiste essentiellement en une modification des enzymes de l'une des phases du métabolisme hépatique, surtout les CYPs qui sont une famille d'enzymes responsables du métabolisme de plusieurs principes actifs. Un autre mécanisme d'action, tout aussi important est la modulation des transporteurs hépatique ou intestinal.

## **2. La modulation des transporteurs**

Plusieurs transporteurs de molécules actives ont été identifiés chez l'Homme, parmi lesquels on retrouve la glycoprotéine P (P-gp). L'inhibition ou l'induction de cette protéine, retrouvée dans plusieurs tissus de l'organisme et régulée par le PXR et le CAR, peut altérer la pharmacocinétique de plusieurs principes actifs : altération de l'absorption, distribution, métabolisme et élimination (ADME). Les interactions entre le millepertuis et les substrats de la P-gp comme la digoxine par exemple semblent être expliquées par une induction de l'activité du transporteur. Il en résulte une diminution de la Cmax et l'AUC de la digoxine après un traitement de longue durée par le millepertuis [95-97].

L'extrait du ginkgo biloba (120mg pendant 14 ou 28 jours), quant à lui est capable d'inhiber la P-gp, ce qui provoque l'augmentation de la Cmax et l'AUC du talinolol chez le volontaire sain. En plus, les flavonoïdes du ginkgo : quercétine, kaempférol et isorhamnétine se sont avérés être des substrats de la P-gp, et sont dotés d'activité inhibitrice et inductrice de la P-gp [98,99].

Une autre famille de transporteurs est impliquée dans les interactions pharmacocinétiques. Il s'agit des polypeptides transporteurs d'anion organique (OATP), retrouvée dans tout le corps humain. Au niveau de l'intestin grêle, les OATP1A2 et les OATP2B1 sont les plus abondants [70].

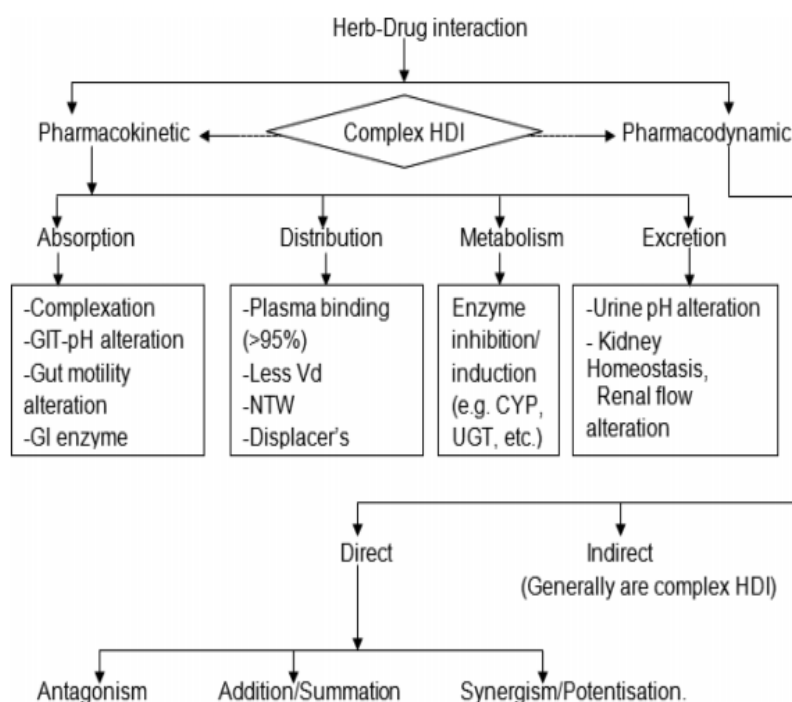
Un autre phénomène intéressant semble expliquer les interactions de type pharmacocinétique. Il s'agit de « **l'interaction métabolisme-transport** », il s'agit d'une combinaison entre les deux mécanismes d'interactions : les interactions dues aux phénomènes d'inhibition/induction enzymatiques et la modulation des transporteurs.

Une revue de la littérature a montré que 29% des médicaments les plus prescrits ont montré des preuves cliniques d'interactions avec des drogues végétales. Parmi ces médicaments, on cite : la cyclosporine, la digoxine, la fexofénadine, l'imatinib, l'indinavir, l'irinotécan, la névirapine, la simvastatine, le saquinavir et le tacrolimus. Tous ces principes actifs ont la particularité d'être à la fois des substrats de la P-gp et du CYP3A4 (à l'exception de la digoxine et la fexofénadine). Ainsi, il paraît qu'une molécule double substrat pour la P-gp et le CYP3A4 a probablement plus de chance d'interactions avec les plantes médicinales [100].

### **III. Les incompatibilités physicochimiques**

Ce genre d'interactions est dû à la structure chimique des différents constituants de la plante médicinale et du médicament conventionnel. Il s'agit de réactions chimiques pouvant provoquer des précipitations, des complexations ou des chélation, etc. La connaissance de la composition de la plante en anions et en cations ainsi que les structures chimiques des principes actifs permet de prédire les éventuelles interactions ou incompatibilités. Elles sont donc généralement prévisibles et par conséquent moins dangereuses que les interactions pharmacocinétiques.

Dans ce sens, une étude a montré que le fenouil réduit considérablement la C<sub>max</sub> de la ciprofloxacine chez le rat, et cela par diminution de l'absorption de l'antibiotique après une administration par voie orale. On estime que des réactions de précipitation et de chélation entre les constituants du fenouil et la ciprofloxacine sont responsables de cette interaction fenouil-ciprofloxacine. D'ailleurs l'analyse par GC-MS a révélé la richesse de la composition du fenouil, on note la présence d'anethole, α-fenchone, anisalcohol, anisaldehyde, estragole, anisalcohol acetate, 1-methyl-4-(1-methylethyl) benzene et 4,8-dienementha, etc. En plus, plusieurs flavonoïdes et coumarines ont aussi été détectés. La composition en cations est très riche, on a révélé la présence de Ca, Mg, Fe, Sr, Zn, Mn, Cr, Cu, Ni et Pb [101].



**Figure 9: Mécanismes des interactions plantes médicinales-médicaments (pharmacocinétiques et pharmacodynamiques) [102].**

## IV. Potentiel d'interaction selon la composition de la plante

Les plantes médicinales sont connues pour leurs compositions complexes. Plusieurs molécules chimiques dites métabolites secondaires sont isolés des drogues végétales.

La connaissance de la composition en métabolites secondaires peut prédire l'existence d'éventuelles interactions plantes-médicaments.

Ces interactions, comme détailler précédemment agissent par modification de l'activité enzymatique ou par modulation des transporteurs.

Les CYPs sont les enzymes métaboliques les plus connus, cependant les UGTs sont aussi importants dans le processus de l'élimination des xénobiotiques.

Les UGTs sont responsables du métabolisme par glucorono-conjugaison de 40 à 70% des médicaments et plantes médicinales consommés par voie orale [103].

Les métabolites secondaires peuvent être soit des substrats ou des inhibiteurs des UGTs. Il existe plusieurs familles des UGTs, les plus célèbres sont les UGT1 et les UGT2. La diversité et la faible spécificité des UGTs conduit à des interactions plantes-médicaments, et précisément lors de la prise simultanée d'un grand nombre de composés actifs [104].

Les constituants chimiques des plantes ayant des groupes fonctionnels –OH, -COOH, -NH<sub>2</sub>, -SH, sont les substrats idéaux des UGTs. Les flavonoïdes, les stébinoides, les anthraquinones et les coumarines contiennent tous des fonctions hydroxyles [105,106].

La littérature a montré que la plupart des plantes médicinales sont des substrats non spécifiques des UGTs, c'est-à-dire qu'elles peuvent être métabolisées par plusieurs isoformes de l'enzyme. En plus, plusieurs constituants d'origine naturelle sont connus pour avoir une activité inhibitrice vis-à-vis des UGTs. Même s'il est difficile de prédire l'effet inhibiteur d'une plante médicinale, certaines études in vitro ont montré des effets inhibiteurs spécifiques à un isoforme de l'UGT. On classe les inhibiteurs à base de plantes en trois catégories : les inhibiteurs puissants, les inhibiteurs modérés et les inhibiteurs faibles [107].

Les groupes fonctionnels hydroxyles augmentent l'affinité des composés d'origine naturelle pour les UGTs. Or, l'effet inhibiteur de ces substrats peut interférer avec la pharmacocinétique et précisément le métabolisme des médicaments pris en charge par les mêmes enzymes. Cette perturbation du métabolisme se manifeste par les événements indésirables qui caractérisent les interactions plantes-médicaments [107].

La connaissance des métabolites secondaires des plantes médicinales ainsi que les médicaments conventionnels métabolisés par les UGTs, permet de prédire le potentiel d'interaction des drogues végétales et par conséquent anticiper les interactions plantes-médicaments.

Dans ce paragraphe, on listera quelques exemples de métabolites secondaires métabolisés par les UGTs.

## 1. Les flavonoïdes

Sont des métabolites secondaires dotés d'une structure de base commune ( $C_6-C_3-C_6$ ). Il s'agit de deux cycles aromatiques reliés par une petite chaîne de trois carbones. Ces composés sont connus pour être responsables de la couleur des fruits et des fleurs.

- Les apigénines et les diosmétines :

Les apigénines ou encore (4', 5, 7-trihydroxyflavone) et les diosmétines (3', 5, 7-trihydroxy-4'-methoxyflavone) sont des flavonoïdes d'origine naturelle de structure similaire contenant trois groupes hydroxyles phénoliques. Cela représente les sites métaboliques des UGTs [108].

- Sakuranétine :

La sakuranétine (4', 5-dihydroxy-7-methoxyflavanone) est métabolisée par les UGTs. Les deux groupes hydroxyles phénoliques sont catalysés par les UGTs et il en résulte deux métabolites : sakuranetin-4'-O-glucuronide et sakuranetin-5-O-glucuronide. Les groupes hydroxyles en position 4' et 5 sont facilement catalisables par les UGTs [109].

- Oroxyline A :

L'oroxyline A (5, 7-dihydroxy-6-methoxy-2-phenyl-4H-1-benzopyran-4-one) est métabolisé par les UGT1As essentiellement (UGT1A9 dans le foie et UGT1A10 au niveau de l'intestin). Il en résulte un seul métabolite oroxylin A-7-O-glucuronide [110].

- La quercétine et le kaempférol :

La quercétine et le kaempférol sont des flavonoïdes retrouvés dans le ginkgo. L'UGT1A9 est l'enzyme responsable de la glucorono-conjugaison des deux flavonoides. Cela génère deux métabolites pour le kaempférol et cinq métabolites pour la quercétine [111].

## 2. Les coumarines

- Fraxétine :

Fraxétine (7,8-dihydroxycoumarin-2-one) est métabolisé par les UGTs (les UGT1As) en fraxetin-7-O-glucuronide et fraxetin-8-O-glucuronide [112].

### **3. Les terpènes**

- La bétuline :

Triterpène pentacyclique, les UGT1A3 et UGT1A4 sont les responsables du métabolisme de la bétuline [113].

### **4. Les anthraquinones**

- L'émodyne :

L'émodyne ou encore (6-méthyl-1, 3, 8-trihydroxyanthraquinone) est une anthraquinone isolée de la rhubarbe. Elle contient un seul groupe hydroxyle phénolique. Elle est métabolisée par les UGT1A1, UGT1A8, UGT1A9, UGT1A10 et UGT2B7. Le métabolite est appelé emodin-3-O-glucuronide [114].

### **5. Les alcaloïdes quinazolines**

- La vasicine :

Alcaloïde quinazoline retrouvé dans plusieurs plantes y compris le Harmel. Il existe deux énantiomères, D-vasicine et L-vasicine. Il a été démontré que l'UGT1A9 et l'UGT2B15 sont responsables de la glucorono-conjugaison de la forme L, tandis que seul l'UGT1A9 est responsable du métabolisme de la forme D [115].

La liste des composés d'origine naturelle métabolisée par la famille des enzymes UGTs est bel est bien longue. La glucorono-conjugaison ou phase II du métabolisme hépatique, dont les principaux enzymes sont les UGTs, est très importante dans le processus de l'élimination des médicaments de synthèse. La consommation simultanée d'un grand nombre de substrats des UGTs conduit facilement à des interactions plantes-médicaments par inhibition de ces enzymes.

## **V. Les interactions plantes médicinales- médicaments : une revue de la littérature.**

Plusieurs interactions plantes médicinales-médicaments ainsi que leurs mécanismes sont documentées dans la littérature. Certaines drogues végétales ont montré des potentiels d'interaction in vitro sans avoir de réels répercussions in vivo, d'autres ont donné des résultats similaires au laboratoire et chez l'Homme.

Ce qui rend la recherche d'interactions plantes médicinales-médicaments compliquée, en plus des résultats in vivo et in vitro parfois contradictoires, c'est l'absence d'essais cliniques pour ce types d'interactions. En effet, très peu d'études se sont appuyées sur des essais cliniques randomisés en double aveugle. Les raisons de ce manque d'études peuvent être dues au manque d'intérêt porté envers cette problématique, à la difficulté de réaliser de tels essais et au coût élevé combiné au risque d'obtenir des résultats nuls ou non exploitables.

Cependant, certaines interactions plantes médicinales-médicaments sont très bien détaillées et documentées dans la littérature. Les interactions de type pharmacocinétiques et les interactions impliquant les médicaments avec une marge thérapeutique étroite sont les plus redoutables.

Dans cette partie, on procédera à l'exploration des principales interactions plantes médicinales-médicaments conventionnels. Pour cela, une recherche dans la base de données Medline via Pubmed a été effectuée, en utilisant le mot clé : herb-drug interactions.

On a choisi les articles sous forme de revue de la littérature les plus récents.

Les plantes médicinales les plus répandues dans la littérature pour être responsables d'interactions avec les médicaments conventionnels sont : le millepertuis, le ginkgo, le gingembre, le ginseng, le chardon- marie, le kava et l'ail. Ces données sont basées sur un cas ou une série de cas rapportés dans la littérature [116].

## 1. Une revue de la littérature

Les plantes médicinales choisies sont les plus fréquentes dans la littérature (la liste est non exhaustive).

### 1.1. Le millepertuis

« *Hypericum perforatum* » est parmi les plantes les plus célèbres pour ses interactions avec les médicaments.

Le millepertuis est capable de diminuer la clearance et d'augmenter la concentration plasmatique de plusieurs molécules y compris : cyclosporine, midazolam, quazepam, nevirapine, oxycodone, methadone, imatinib, finasteride, gliclazide, tacrolimus, bupropion, amitriptyline, digoxine, indinavir, atorvastatine, simvastatine, verapamil, talinolol, nifedipine, warfarine, phénprocoumone et théophylline [117,118].

### 1.2. Le ginkgo

Le « *ginkgo biloba* » est connu pour ses bienfaits sur la concentration et la mémoire et sur l'énergie. Le ginkgo est capable d'interagir avec la warfarine. En effet plusieurs cas d'hémorragies intracérébrales ont été rapportés. Ces hémorragies sont aussi rencontrées lors de l'association du ginkgo avec l'aspirine et l'ibuprofène [119].

Le ginkgo a aussi montré un potentiel d'interaction avec l'oméprazole. Une étude clinique chinoise chez le volontaire sain, a conclu que le ginkgo induisait l'hydroxylation de l'oméprazole par le CYP2C19 (l'oméprazole étant un substrat du CYP2C19). Il en résulte la diminution de la concentration de l'IPP en question et l'augmentation de son métabolite le 5-hydroxyoméprazole. Ces résultats étaient observés après ingestion de 120 mg de ginkgo, deux fois par jour, pendant 12 jours [120].

Une autre étude a montré que la consommation de ginkgo biloba par voie orale pendant deux semaines, diminue l'AUC et la Cmax du midazolam (un substrat du CYP3A4) [121].

Une autre interaction est relatée, il s'agit de l'interaction entre le ginkgo et le talinolol. Une consommation d'extrait de ginkgo biloba à raison de 360 mg/j pendant une période de 14 jours, est susceptible d'augmenter AUC et Cmax du talinolol [122].

### **1.3. Le gingembre**

Plusieurs bienfaits sont attribués au gingembre « *Zingiber officinale* ». Il a des propriétés antioxydantes, antibactériennes, aphrodisiaques et antiémétiques. Le gingembre est incriminé dans une interaction avec le crizotinib, un inhibiteur de la tyrosine kinase, indiqué dans le traitement de plusieurs cancers. Le cas d'une femme âgée de 48 ans a été rapporté, une cytolyse hépatique sévère a été diagnostiquée chez cette patiente après une utilisation simultanée de crizotinib et d'une préparation à base de gingembre [123].

D'autres études ont montré que le gingembre augmentait la concentration du tacrolimus, chez le rat, par inhibition du CYP3A4 [124].

### **1.4. Le ginseng**

Le ginseng « *Panax ginseng* » est surtout connu pour ses propriétés stimulatrices physique et cognitif. Il présente un potentiel d'interaction avec la warfarine, en effet une étude randomisée crossover a montré que le ginseng augmente la clearance de la S-warfarine [125].

Des suspicions de potentielles interactions entre le ginseng et la phénelzine (inhibiteur de la monoamine oxydase) sont rapportées [119].

### **1.5. Le chardon-marie**

Le chardon –marie ou encore « *Silybum marianum* », est connu pour ces bienfaits sur la fonction hépatique et biliaire. La silybine, un actif naturel du chardon-marie, est connue pour son action inhibitrice du CYP3A4 et du CYP2C9. Chez le sujet sain, une administration de 140 mg de silymarine, un autre constituant célèbre du chardon marie, trois fois par jour pour une durée de 14 jours augmentait l'AUC du losartan (un substrat du CYP2C9) [126,127].

## 1.6. Le kava

Le kava ou «*Piper methysticum* » est connu pour ses propriétés anxiolytiques. Des études ont souligné l'effet inhibiteur du kava vis-à-vis du CYP2E1. Un cas d'interaction entre le kava et le lévodopa a été rapporté, réduisant l'efficacité de l'antiparkinsonien. Des interactions avec les benzodiazépines et notamment l'alprazolam existent aussi, causant un état de semi comateuse. Il s'agit d'interactions de type pharmacodynamique, puisque le kava antagonise l'effet de la dopamine et a un effet agoniste des benzodiazépines au niveau des récepteurs GABA [128-130].

## 1.7. L'ail

L'ail, «*Allium sativum* », est très largement utilisé pour ses actions antimicrobienne, antihypertensive et hypolipémiante. Il a été démontré que la consommation de l'huile d'ail pendant 28 jours diminue l'activité du CYP2E1, il en résulte de probables interactions avec plusieurs molécules comme : la débrisoquine, le midazolam, la caféine et la chlorzoxazone. L'ail est aussi connu pour ses interactions avec les inhibiteurs de la protéase. Chez le volontaire sain, l'administration par voie orale de l'extrait d'ail en poudre à raison de 3,6mg deux fois par jour pendant 3 semaines, a réduit significativement l'AUC et la Cmax du saquinavir [131,132].

Des interactions avec la warfarine ont aussi été rapportées, en effet deux cas d'allongement du temps de coagulation et d'augmentation de l'INR suite à une administration simultanée d'ail et de warfarine sont documentés, cela peut être expliqué par les propriétés anticoagulantes de certains constituants de l'ail [133].

## 1.8. L'échinacée

«*Echinacea. Sp* » est utilisée dans le traitement des infections des voies respiratoires supérieures. Une étude a révélé que l'échinacée (1600 mg/j pendant 8 jours) réduit la clearance des substrats du CYP1A2 [134].

| Plante                                              | 3A4 | 2C9 | 2C19 | 2D6 | 1A2 | 2E1 | P-gP |
|-----------------------------------------------------|-----|-----|------|-----|-----|-----|------|
| Ail<br><i>Allium sativum</i>                        | ↑   |     |      |     |     | ↓   |      |
| Jus de Canneberge<br><i>Vaccinium macrocarpon</i>   |     | ↓   |      |     |     |     |      |
| Chardon Marie<br><i>Silybum marianum</i>            | ↑   |     |      |     |     |     | ↑    |
| Cimicifuga<br><i>Actea racemosa</i>                 |     |     |      |     |     |     |      |
| Echinacée<br><i>Echinacea purpurea</i>              | ↑↓  |     |      |     | ↓   |     |      |
| Eleuthérocoque<br><i>Eleutherococcus senticosus</i> |     |     |      |     |     |     |      |
| Gingembre<br><i>Zingiber officinale</i>             |     |     |      |     |     |     |      |
| Ginkgo<br><i>Ginkgo biloba</i>                      | ↑   | ↑   |      |     |     |     | ↓    |
| Ginseng<br><i>Panax ginseng</i>                     | ↑   |     |      |     |     |     |      |
| Hydraste<br><i>Hydrastis canadensis</i>             | ↓   |     |      | ↓   |     |     |      |
| Kava Kava<br><i>Piper methysticum</i>               |     |     |      |     |     | ↓   |      |
| Millepertuis<br><i>Hypericum perforatum</i>         | ↑   | ↑   | ↑    |     |     | ↑   | ↑    |
| Oranger<br><i>Citrus aurantium</i>                  |     |     |      |     |     |     |      |
| Jus de Poméio<br><i>Citrus paradisi</i>             | ↓   |     |      |     |     |     | ↓    |
| Sabal<br><i>Serenoa repens</i>                      |     |     |      |     |     |     |      |
| Schisandra<br><i>Schisandra sinensis</i>            |     |     |      |     |     |     | ↓    |
| Thé<br><i>Camellia sinensis</i>                     |     |     |      |     |     |     |      |
| Valériane<br><i>Valeriana officinalis</i>           |     |     |      |     |     |     |      |

Figure 10 : Quelques effets de certaines plantes sur les CYPs et la P-gp [135].

**Légende :**

Rouge ou orange : altération de la cinétique par la plante.

Vert : absence d'interaction.

↑ : activité du cytochrome augmentée par induction.

↓ : activité du cytochrome diminuée par inhibition.

| Cytochromes         | Médicaments                                                                                                                                                                                                              |
|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>3A4</b>          | Amiodarone, atorvastatin, buspirone, diazépam, érythromycine, estradiol, félodipine, glibenclamide, hydrocortisone, indinavir, kétoconazole, lopinavir, loratadine, montelukast, prednisolone, ritonavir, saquinavir     |
| <b>2C9</b>          | Diclofénac, fluoxétine, glipizide, ibésartan, ibuprofène, fluvastatine, losartan, montelukast, piroxicam, tamoxifène                                                                                                     |
| <b>2C19</b>         | Clomipramine, diazépam indométacine, lansoprazole, oméprazole,                                                                                                                                                           |
| <b>2D6</b>          | Amitryptiline, clomipramine, halopéridol, fluoxétine, ondansétron, propafénone, propranolol, tamoxifène, timolol                                                                                                         |
| <b>1A2</b>          | Amitryptiline, clomipramine, estradiol, fluvoxamine, halopéridol, ondansétron, propranolol, zolmitriptan, dexaméthasone, dompéridone, halopéridol, lidocaïne, ondansétron, propranolol, sildénafil, tamoxifène, zolpidem |
| <b>2E1</b>          | Halothane                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Transporteur</b> |                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>P-gp</b>         | Digoxine, fexofénadine, indinavir                                                                                                                                                                                        |

**Figure 11: Les CYPs et les transporteurs impliqués dans le métabolisme de certaines molécules [135].**

## 2. Cas des plantes chinoises

La MTC est largement connue par ses remèdes à base de plantes. D'ailleurs la pharmacopée chinoise est l'une des plus anciennes et riches pharmacopées. Malgré que les plantes chinoises paraissent peu accessibles et très éloignées du contexte et de la culture marocaine, il est important de s'intéresser aux interactions plantes médicinales chinoises-médicaments conventionnels. En plus, deux des plantes les plus récurrentes dans la littérature pour être incriminées dans les interactions, le ginkgo et le ginseng, font effectivement partie de la pharmacopée chinoise.

La mondialisation, la vente de plantes médicinales chinoises sur internet sous forme brute ou sous forme de préparation (les tisanes amincissantes par exemple) et l'intérêt porté par les industriels envers les plantes chinoises pour la fabrication des compléments alimentaires, font que les dangers liés à ces plantes sont à prendre en considération.

Plusieurs plantes médicinales chinoises ont montré des effets sur la pharmacocinétique des médicaments coadministrés. Par exemple, la « *Banxia Xiexin Tang* » (BXT) est une formule à base de plantes très largement utilisée pour le traitement des troubles gastrointestinaux. L'administration simultanée de la BXT et du midazolam chez la souris, a diminué l'absorption du médicament de 76% [136].

L'effet inhibiteur/inducteur des CYPs est aussi remarqué avec les plantes chinoises, il a été signalé qu'une plante communément utilisée, appelée *Yinchenhao* (*Artemisia capillaries*) a accéléré le métabolisme du paracétamol par induction du CYP1A2 et du CYP2E1 [137].

| Pinyin Name               | Latin Name                     | Chemical Constituents | CYPs                                 | Species                          |
|---------------------------|--------------------------------|-----------------------|--------------------------------------|----------------------------------|
| Baizhi 白芷                 | <i>Angelicae dahuricae</i>     |                       | CYP1A2↓                              | in vivo, human                   |
| Baizhi 白芷                 | <i>Angelica dahurica</i>       |                       | CYP3A↓                               | In vitro, human liver microsomes |
| Bu Zhong Yi Qi Tang 补中益气汤 |                                |                       | CYP2C11↓                             | In vivo, rat                     |
| Chaihu 柴胡                 | <i>Bupleurum chinensis</i>     | Saikosaponins         | CYP2C9↓                              | In vitro                         |
| Chuanxinlian 穿心莲          | <i>Andrographis paniculata</i> |                       | CYP2C19↓                             | In vitro, human liver cytochrome |
| Chuanxiong 川芎             | <i>Ligusticum chuanxiong</i>   |                       | CYP2D6↓, CYP3A↓                      | In vivo, rat                     |
| Dahuang 大黄                | <i>Rheum palmatum</i>          |                       | CYP1A2↑, CYP2D6↑, CYP2E1↑, CYP3A1/2↑ | In vivo, rat                     |
| Danggui 当归                | <i>Angelica sinensis</i>       |                       | CYP2C19↓, CYP1A2↓                    | In vitro, human liver microsomes |
| Danggui 当归                | <i>Angelica sinensis</i>       |                       | CYP2E1↓, CYP3A1/2↑, CYP2D6↑          | In vivo and in vivo, rat         |
| Danggui 当归                | <i>Angelica sinensis</i>       |                       | CYP3A↓                               | In vitro, human liver microsomes |

**Figure 12: Effets de certaines plantes médicinales chinoises sur les CYPs [138].**

### 3. Les molécules médicamenteuses les plus impliquées dans les interactions plantes-médicaments

Certains médicaments de synthèse présentent des potentiels d'interactions avec les plantes plus élevés. L'utilisation de ces molécules nécessite une grande vigilance de la part des praticiens et une éducation thérapeutique des patients.

Les classes thérapeutiques les plus relatées par la littérature pour leurs implications dans des interactions avec les plantes médicinales sont essentiellement [139,140] :

- Les anticoagulants : aspirine, warfarine et phénprocoumone.
- Les sédatifs et antidépresseurs : alprazolam, midazolam, amitriptyline et trazodone.

- Les anti-HIV : indinavir et saquinavir.
- Les anticancéreux : irinotecan et imatinib.
- Médicaments du système cardiovasculaire : digoxine, nifedipine et propranolol.
- Les immunosuppresseurs : cyclosporine et tacrolimus.

Tous ces médicaments ont la particularité d'avoir une marge thérapeutique étroite et d'être utilisés pour de longues durées dans le cadre de maladies chroniques, cela rend la prévention des interactions très difficile.

Pour cela, il est impératif d'essayer de s'intéresser davantage aux interactions plantes médicinales-médicaments en les examinant. Trois méthodes possibles d'études des interactions plantes-médicaments seront déployées dans le paragraphe suivant.

#### **4. Aperçu sur les méthodes d'études des interactions plantes médicinales-médicaments**

On distingue trois méthodes d'études des interactions en question. Les méthodes *in silico* qui consistent à réaliser des expériences à l'aide d'ordinateur de type « *High performance* », les méthodes *in vitro* qui font référence aux expériences réalisées en dehors de l'organisme vivant (au laboratoire) et les méthodes *in vivo* qui par opposition sont effectuées chez un organisme vivant [102].

##### **4.1. Les méthodes *in silico***

Ces méthodes sont utiles dans la compréhension des réactions catalysées par les CYPs et par conséquent vont prédire les réactions métaboliques plantes-médicaments ainsi que les paramètres pharmacocinétiques. Il s'agit d'une modélisation simple basée sur des règles de relation structure activité quantitatives et tridimensionnelles. La collecte de données par cette méthode, même s'il s'agit d'une méthode virtuelle, permet d'avoir un aperçu sur les éventuelles interactions [141,142].

## **4.2. Les méthodes in vitro**

Il s'agit d'un ensemble de systèmes in vitro permettant d'explorer les interactions médicamenteuses. Ces systèmes permettent d'examiner à la fois les interactions au niveau du métabolisme et au niveau des transporteurs. L'étude du métabolisme consiste à utiliser des fractions subcellulaires (microsomes, cytosols et homogénats), des cellules lymphoblastoïdes B, des tranches de foie coupées avec précision, des lignées de cellules hépatiques isolées et cultivées ainsi que des enzymes exprimés par ADNc (ADN complémentaire artificiel). Les transporteurs quant à eux sont étudiés grâce à la culture des cellules rénales canine, des Caco-2, des ovocytes ou des vésicules membranaires, combinés aux transporteurs exprimés par l'ADNc. Ces systèmes présentent des limites, cela n'empêche qu'ils fournissent des informations précises concernant les plantes médicinales qui agissent sur les CYPs ou encore la P-gp [143-145].

## **4.3. Les méthodes in vivo**

Les méthodes in silico et in vitro fournissent une appréciation sur les éventuelles interactions, cependant les méthodes in vivo sont nécessaires pour l'évaluation de l'importance clinique. Pour l'étude in vivo des effets d'une plante sur un CYP donné. Des substrat-sonde du cytochrome et des inhibiteurs sélectifs sont utilisés (exemple de l'érythromycine qui est utilisé comme substrat sonde pour le CYP3A4). Pour se faire, deux stratégies sont adaptées, soit l'administration d'un seul substrat-sonde spécifique ciblant un seul CYP ou bien l'administration d'un cocktail contenant plusieurs substrats-sondes ciblant plusieurs CYP différents. Un dosage des métabolites des substrats administrés est effectué afin d'évaluer s'il existe une altération du métabolisme [146].

L'étude des interactions plantes médicinales-médicaments et la mise en évidence de leurs conséquences cliniques, doivent influencer dorénavant les essais cliniques des nouvelles molécules médicamenteuses. En effet, les données fournis par les étapes précliniques (in silico et in vitro) doivent être prises en considération afin de garantir la sécurité des nouvelles molécules développées, face à l'utilisation de plus en plus grandissante des produits à base de plantes.

## **5. Implication des interactions plantes-médicaments dans le développement de nouvelles molécules médicamenteuses**

La majorité des essais cliniques portant sur l'efficacité des plantes exclues les patients sous traitements médicamenteux. En plus, les adeptes de la phytothérapie ne déclarent souvent jamais les plantes utilisées ainsi que leurs dosages aux cliniciens, sous prétexte qu'un produit d'origine naturelle ne peut pas être nuisible. Pour toutes ces raisons, les répercussions cliniques des interactions plantes médicinales-médicaments sont largement méconnues.

Cependant, quelques données exploitables se présentent à nous permettant d'identifier les drogues végétales capables d'interagir avec les molécules médicamenteuses. Effectivement, on estime que plus de 50% des médicaments actuels subissent un métabolisme oxydatif par le biais du CYP3A4. Certaines herbes médicinales comme le millepertuis (inducteur du CYP3A4) sont donc capable d'interagir avec beaucoup plus de médicaments que ceux rapportés par certaines études. L'exploration de cette voie peut fournir des éléments utilisables dans la prédiction des interactions [147].

Le développement de nouvelles molécules médicamenteuses, étant donné les implications toxicologiques des combinaisons plantes médicaments, doit prendre en considération ces interactions pour aboutir à la conception de molécules ayant un potentiel d'interaction minimal. Les propriétés chimiques des molécules les plus susceptibles aux interactions plantes-médicaments sont essentiellement :

- La molécule est un substrat du CYP.
- La molécule est un substrat de la P-gp.
- La prépondérance des inhibiteurs et ou inducteurs des CYP.

Par conséquent, on peut en déduire que tout médicament nouvellement développé, identifié comme substrat des CYP et ou la P-gp, présente un potentiel d'interaction avec plusieurs plantes médicinales modulatrices des CYP et de la P-gp [116,147].

## **6. L'absence d'interactions cliniquement significatives : quelques combinaisons possibles**

La phytothérapie a montré à maintes reprises son efficacité dans le traitement de plusieurs pathologies. D'ailleurs plusieurs médicaments à base de plantes qui contiennent des drogues végétales incriminées dans plusieurs interactions sont largement utilisés. Le ginkgo biloba par exemple est utilisé pour l'oxygénation du cerveau afin de lutter contre les troubles de la mémoire et les démences séniles. Or, ces indications sont souvent retrouvées chez le sujet âgé, présentant une polypathologie et une polymédication ce qui représente un terrain favorable aux interactions.

Les professionnels de santé sont confrontés à un sérieux dilemme. La phytothérapie offre une alternative thérapeutique intéressante tandis que les possibles interactions entre les produits de la phytothérapie et ceux de la médecine conventionnelle peuvent freiner l'utilisation des produits à base de plantes.

Il est donc question de trouver un compromis et non de bannir complètement l'utilisation de la phytothérapie. L'observation clinique a prouvé que certaines interactions possibles in vitro ne sont pas remarquées in vivo. L'organisme vivant étant beaucoup plus compliqué que les systèmes d'études d'interactions au laboratoire ce qui explique en partie les discordances entre les résultats in vivo et in vitro.

Certaines associations plantes-médicaments sont inoffensives et ne représente aucun danger sur la santé. Dans cette partie, on citera quelques exemples.

### **• L'ail et le ritonavir :**

L'ail a prouvé son efficacité dans le traitement de l'hypertension artérielle et dans les dyslipidémies, il est aussi célèbre pour son action antimicrobienne.

Le ritonavir est une molécule qui appartient à la famille des inhibiteurs de la protéase, utilisé dans le traitement du VIH. Les personnes VIH positifs sont plus susceptibles aux infections opportunistes d'origine microbienne. L'association de l'ail avec leur traitement peut être intéressante, cependant l'ail a démontré des potentiels d'interactions avec les inhibiteurs de la protéase comme le saquinavir par exemple.

La consommation simultanée d'extrait d'ail et de ritonavir n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique du médicament selon une étude chez le volontaire sain. L'étude consistait en une consommation d'extrait d'ail à raison de 10 mg et de 400 mg de ritonavir pendant quatre jours [148].

• **Le ginkgo et la digoxine :**

Le ginkgo est souvent utilisé chez le sujet âgé en association avec plusieurs traitements. L'association entre le ginkgo et la digoxine est très probable puisque la digoxine est indiquée dans les troubles cardiaques et en particulier l'insuffisance cardiaque, pathologie retrouvée chez le sujet âgé.

La digoxine est une molécule qui a plusieurs particularités qui font d'elle une molécule intéressante pour l'étude des interactions plantes-médicaments. C'est un bon substrat des P-gp et elle a une marge thérapeutique très étroite. Une étude clinique a mentionné l'absence d'effet sur la pharmacocinétique de la digoxine (0,25 mg) administrée simultanément avec 80 mg d'extrait de feuilles de ginkgo pour une durée de sept jours [149].

• **La valériane et l'alprazolam :**

La valériane est connue pour ses propriétés contre l'insomnie et l'anxiété. L'alprazolam est une benzodiazépine indiquée dans l'anxiété. L'association entre la valériane et l'alprazolam est possible étant donné que la consommation d'extrait de racine de valériane avec 2mg d'alprazolam pendant 14 jours n'a pas montré d'effet sur la cinétique de ce dernier [150].



**3 ème Partie :  
enquête au niveau du service  
de médecine interne A  
à l'Hôpital Militaire  
d'Instruction Mohammed V**

## **I. Introduction**

Les plantes médicinales et la phytothérapie occupent une place importante dans la société marocaine étant l'un des piliers de la médecine traditionnelle ancestrale. Cette médecine qui s'intéresse aux petits maux du quotidien comme aux maladies chroniques a souvent montré une efficacité considérable à améliorer certaines pathologies. Cependant, ces pratiques ne sont pas sans danger vu la toxicité de plusieurs plantes médicinales et les interactions plantes-médicaments qui peuvent nuire à la santé de nos patients.

Dans cette thèse, on a choisi d'étudier une population cible à travers une enquête réalisée dans le service de médecine interne A à l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V (HMIMV). Cette étude pourrait éventuellement nous fournir une estimation sur les pratiques des marocains vis-à-vis de la phytothérapie et la consommation des plantes médicinales, et surtout chez les porteurs de maladies chroniques.

On procédera à l'étalement des résultats de l'enquête suivi de la discussion qui comportera deux parties :

- Une partie sur la discussion des résultats du questionnaire.
- Une deuxième partie qui comportera une exploration des éventuelles interactions plantes-médicaments.

## **II. But de l'étude**

L'étude a pour but d'évaluer le recours des patients à l'utilisation des plantes médicinales ou phytothérapie au sein du service de médecine interne A à l'HMIMV, et de déceler d'éventuelles associations plantes-médicaments à risque.

### **III. Matériel et méthodes**

#### **1. Méthode utilisée**

Il s'agit d'une étude prospective, descriptive moyennant un questionnaire (voir annexe), avec des questions à choix multiples et des questions à réponses ouvertes. 24 questions ont été réparties sur trois parties : profil du patient, médicaments et phytothérapie.

Le travail consistait à interroger une population cible afin de pouvoir décrire leur comportement vis-à-vis de la consommation des plantes médicinales et la phytothérapie ainsi que les éventuels dangers, liés à la consommation simultanée de plantes médicinales et des médicaments conventionnels.

#### **2. Lieu de l'étude**

L'étude a été effectuée au niveau du service de médecine interne A à l'HMIMV.

#### **3. Durée de l'étude**

Cette étude a été réalisée du 15 mai au 15 juin 2019 puis de septembre 2019 à fin février 2020.

#### **4. Population cible de l'étude**

L'enquête avait pour cible les patients du service de médecine interne A, hospitalisés ou en consultation. Un consentement oral a été exprimé.

A la fin de l'étude nous avons recueilli 90 réponses. Les patients ont répondu de façon anonyme aux différentes questions du questionnaire, ce qui nous a permis d'avoir les renseignements suivants :

- Profil du patient : sexe, âge, niveau d'étude, ville de résidence, pathologies.
- Les médicaments : adhésion aux traitements, détails des traitements, notion d'automédication.

- Phytothérapie : prise concomitante de plantes médicinales avec les traitements, l'indication de la plante médicinale prise, la partie de la plante utilisée, la forme d'utilisation, prise de compléments alimentaires à base de plante, notion de médecine traditionnelle.

- La partie de la plante utilisée, son origine et la forme d'utilisation.

- Effets indésirables liés à la prise simultanée de plantes médicinales ou phytothérapie et de médicaments conventionnels.

- Information du médecin traitant sur cette prise.

- Jugement sur l'efficacité des traitements à base de plantes.

- Connaissance des dangers de l'utilisation simultanée de plantes et des médicaments par les patients.

- Connaissance des contre indications des plantes médicinales, et de celle proscrites dans le cas du patient interrogé.

- L'importance de l'avis du médecin ou/et du pharmacien avant la consommation de plantes médicinales en association avec les traitements.

## **5. Critères d'inclusion**

Ont été inclus dans cette étude les patients admis au service de médecine interne A, ou en consultation dans le même service, âgés de plus de 15 ans. (Les patients âgés de moins de 18 ont été interrogés en présence de leurs tuteurs, ce qui est le cas d'une seule patiente).

## **6. Critères d'exclusion**

Ont été exclus tous les patients ayant refusés d'adhérer à l'étude, et ceux dont l'état de santé ne le permettait pas, ainsi que les patients n'ayant pas encore été diagnostiqués et en l'occurrence ne prenaient pas de traitements. Les réponses incomplètes ont été éliminées.

## **7. Considération éthique**

Durant toute l'étude, nous avons tenu à respecter l'anonymat des patients, l'interrogatoire était individuel et respectait la confidentialité.

Nous avons expliqué aux participants le but de l'étude et qu'ils étaient libres d'adhérer ou pas. La volonté de chacun a été respectée.

## **8. Saisie et analyses des données**

Les données ont été traitées et analysées à l'aide du logiciel Microsoft Excel, en respectant l'anonymat.

## **9. Contraintes du travail**

Durant la période de l'étude, plusieurs contraintes se sont présentées à nous qui parfois entravaient le bon déroulement du travail, on pourra citer :

- Le niveau d'étude peu élevé de certains de nos patients interrogés.
- L'âge avancé et/ou l'altération de l'état général.
- Difficulté à se rappeler des médicaments ou compléments alimentaires ou encore phyto-médicaments pris en automédication ou dans le cadre d'un conseil à l'officine.
- Le concept de plante médicinale était souvent flou, plusieurs participants ne considéraient pas les plantes d'usage courant comme médicinales, ou banalisaient leur utilisation. Il en résulte qu'ils pourraient avoir omis de mentionner toutes les herbes ou drogues végétales utilisées. Cela nous a poussé à poser des questions plus précises sur l'aromatisation du thé et des boissons, le traitement traditionnel des petits maux comme le rhume, la toux, les coliques et autres.
- Les noms des plantes médicinales étaient fournis en vernaculaire, or une même plante peut avoir plusieurs noms vernaculaires arabes ou berbères selon les régions du Maroc, ce qui avait parfois compliqué nos recherches.

- Certains patients ne pouvaient pas préciser si la prise des plantes médicinales et du traitement médicamenteux était simultanée.

- Difficulté de préciser parfois s'il s'agissait d'une prise unique de plantes médicinales ou d'une pratique courante.

- Le manque d'études sur les interactions plantes médicinales-médicaments, contenant les plantes de la pharmacopée marocaine.

- La sensibilité du sujet, surtout en milieu hospitalier. Beaucoup de patients craignaient d'être réprimander ou blâmer pour leurs pratiques. Cependant, on avait insisté sur la confidentialité de toutes les informations et sur l'anonymat.



# Résultat

L'étude a concerné 90 patients du service, le questionnaire contenait trois parties : profil des patients, médicaments et phytothérapie.

## I. Profil des patients

### 1. Répartition des patients selon le sexe

Environ soixante cinq pour cent des participants était des femmes (64 femmes), contre 26,29% d'hommes (soit l'équivalent de 26 hommes).

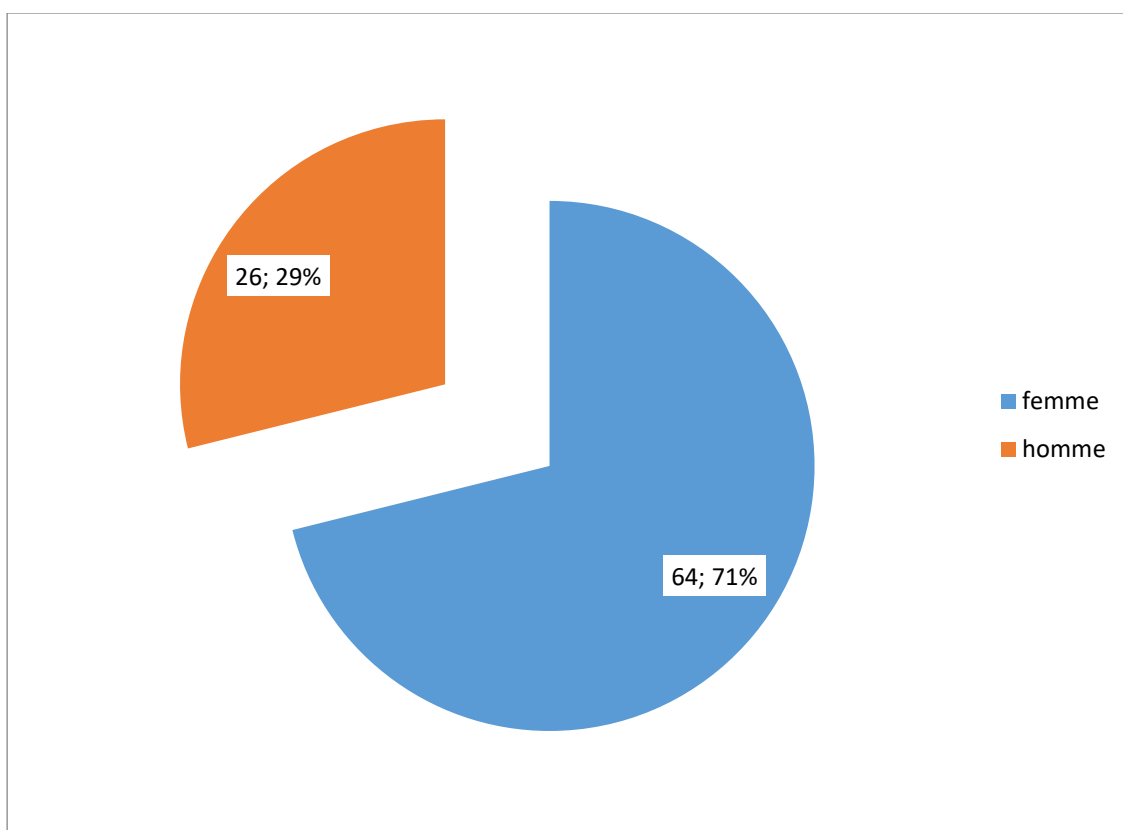


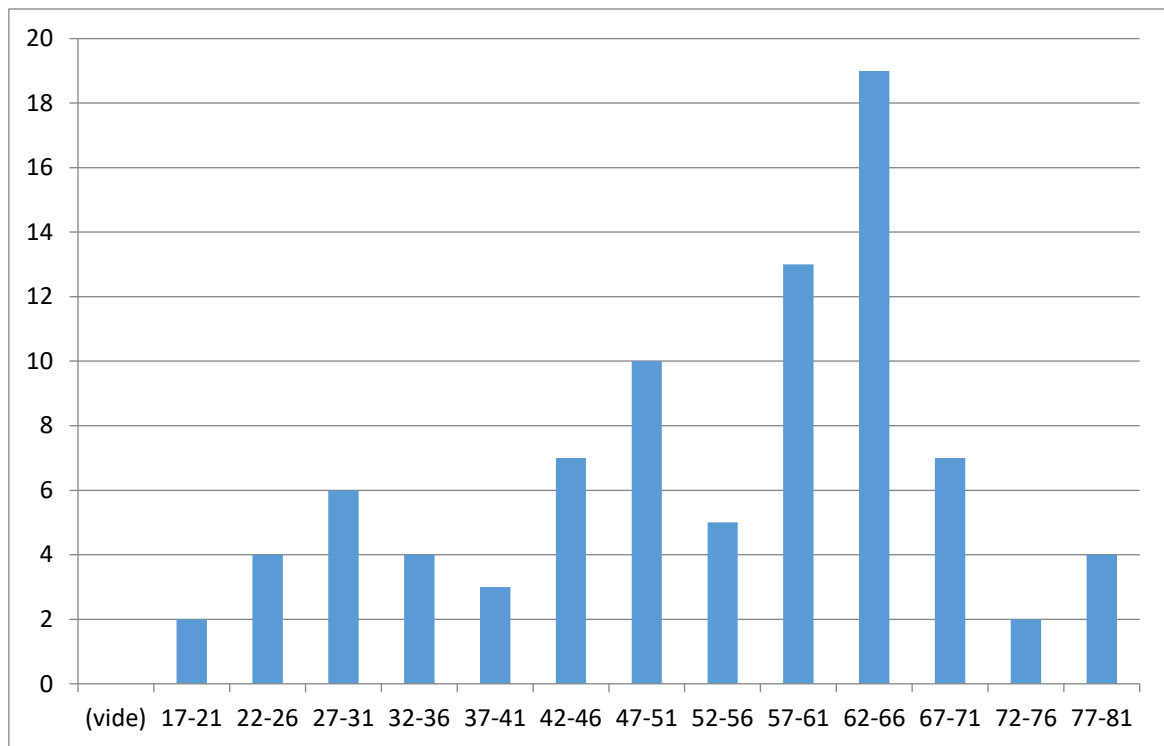
Figure 13 : Répartition des patients selon le sexe.

## 2. Répartition des patients selon l'âge

Nos patients étaient âgés de 17 à 81 ans, quatre d'entre eux ne connaissaient ni leurs âges ni leurs dates de naissances (deux de ces patients nous avaient proposé de consulter leurs cartes d'identités, chose qu'on avait refusé par respect de l'anonymat).

La moyenne d'âge de nos patients était de 53,20 ans et l'écart type était de 15,31 ans (la moyenne et l'écart type sont calculés par rapport aux 86 patients ayant répondu à la question sur l'âge).

Dix neuf pour cent de nos patients étaient âgés entre 62 et 66 ans.



**Figure 14: Répartition des patients selon l'âge.**

### 3. Répartition des patients selon la ville de résidence:

Près de soixante quinze pour cent des patients habitaient dans la région de Rabat-Salé-Kénitra.

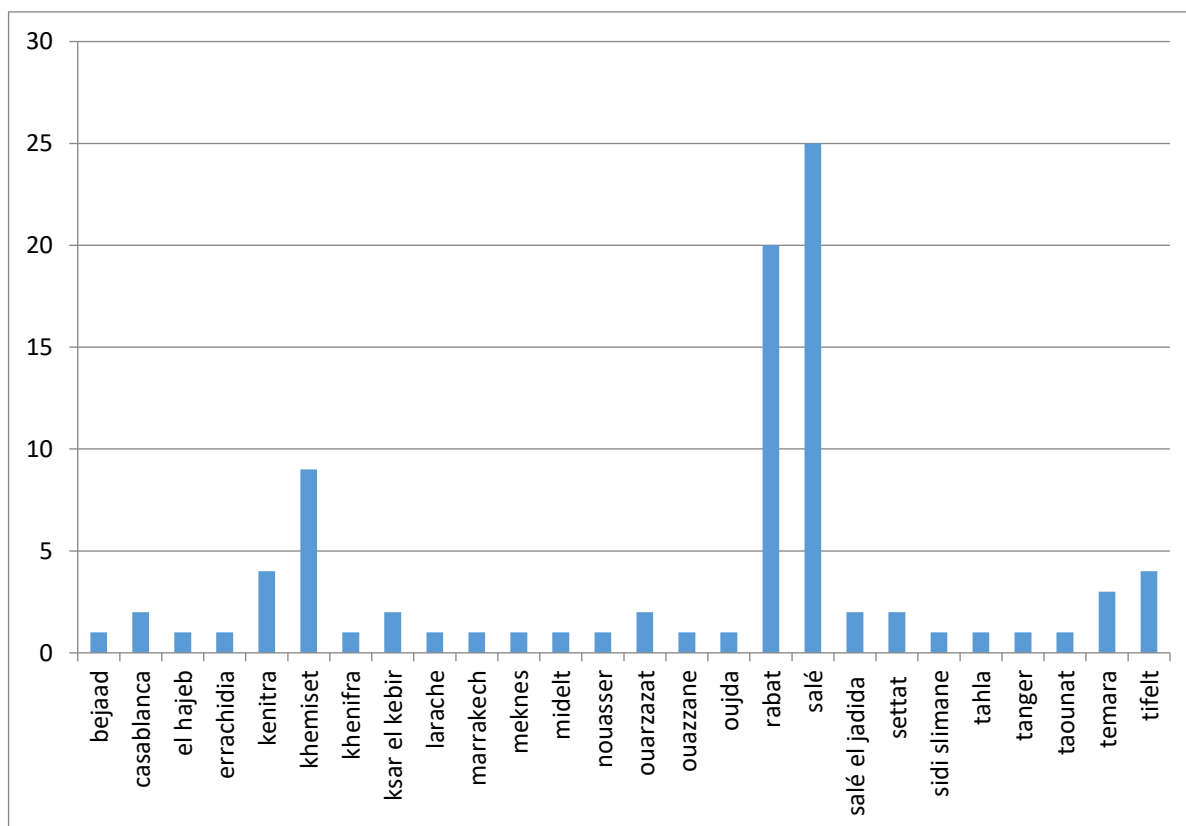
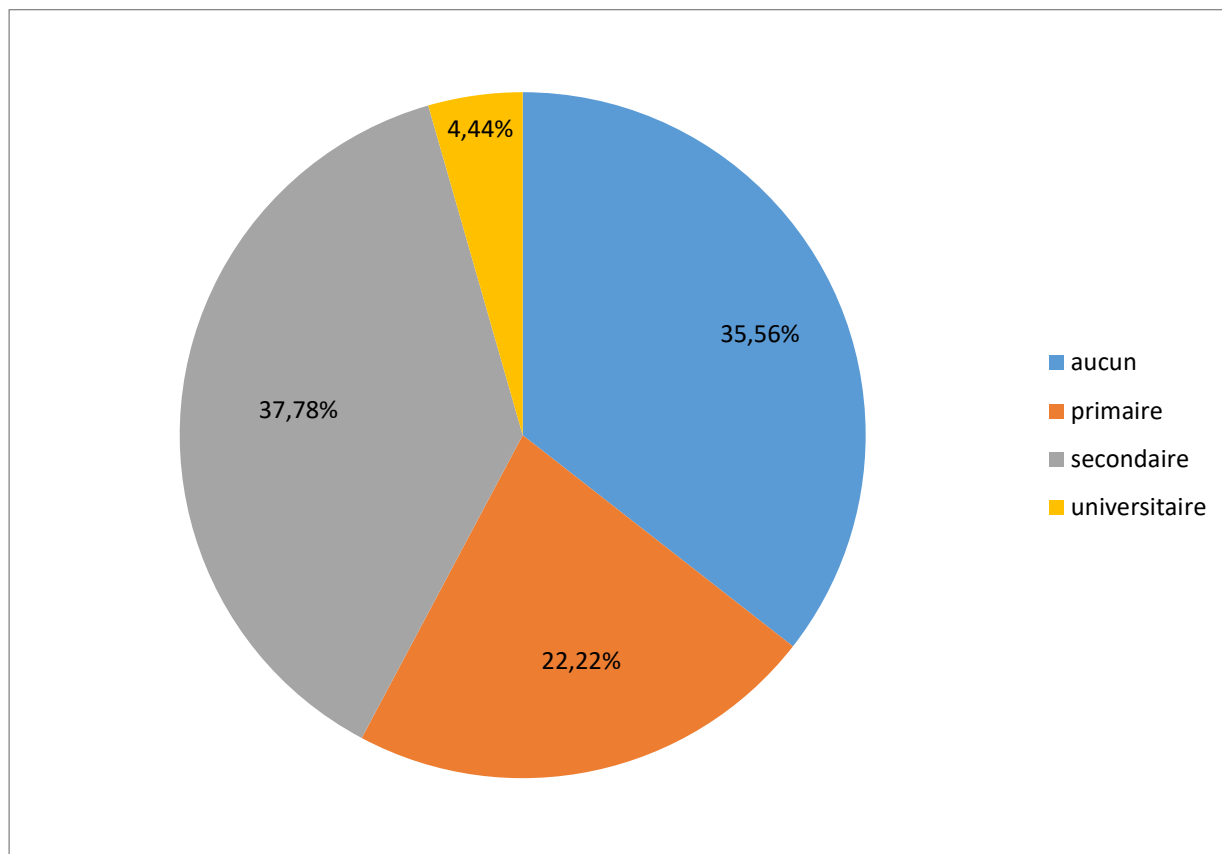


Figure 15: Répartition des patients selon la ville de résidence.

#### 4. Niveau d'étude des patients

Environ trente cinq pour cent des patients étaient analphabètes.



**Figure 16: Répartition des patients selon leur niveau d'études.**

## 5. Pathologies des patients interrogés

Le diabète et l'hypertension artérielle étaient les pathologies les plus fréquentes dans ce service suivi des dyslipidémies, les différents types d'anémies, le rhumatisme articulaire, les phlébites et les maladies auto-immunes.

Près de soixante-dix pour cent des patients souffraient de plus de deux pathologies.

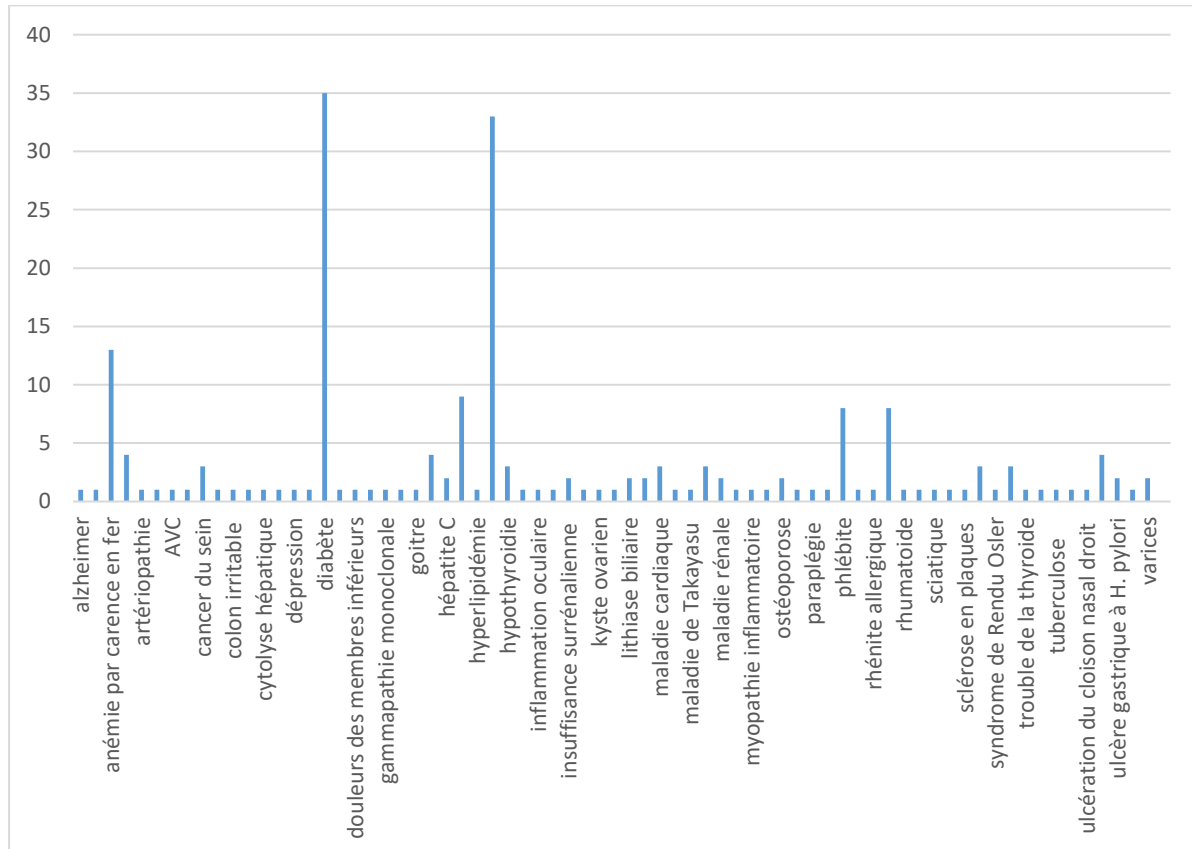
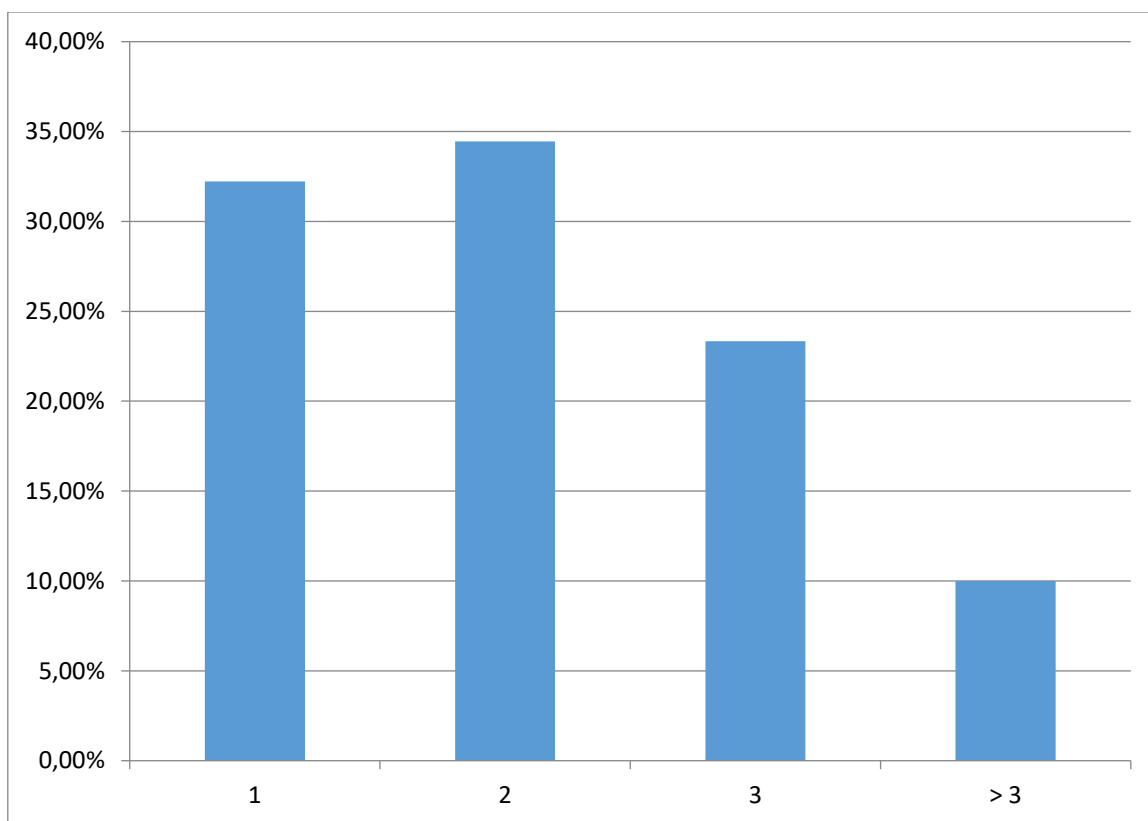


Figure 17: Répartition des pathologies chez les patients interrogés.

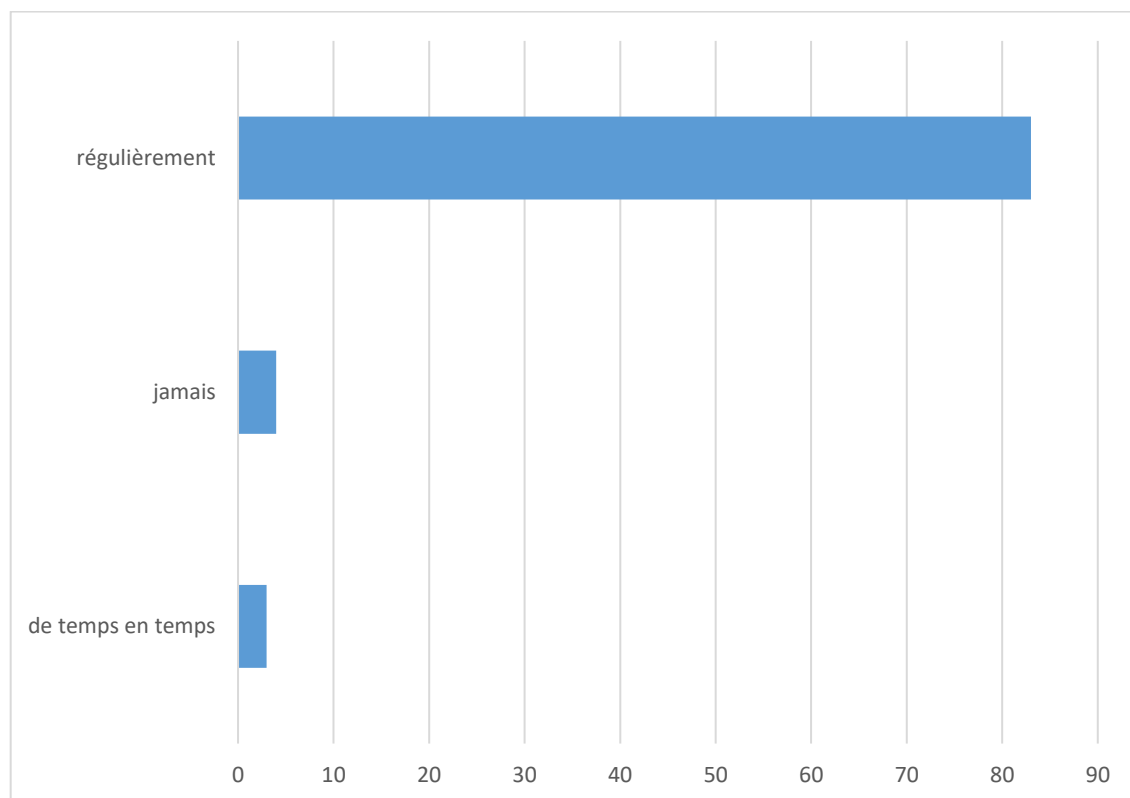


**Figure 18: Nombre de pathologies déclarées par chaque patient.**

## II. Médications

### 1. Adhésion aux traitements

Quatre-vingt-trois patients prenaient régulièrement leurs traitements contre seulement sept patients qui n'y adhéraient pas.



**Figure 19: Répartition des patients selon leurs adhésions aux traitements.**

## 2. Détails des traitements médicamenteux utilisés

Environ quatre-vingt pour cent de nos patients prenaient plus d'un médicament à la fois.

Deux patientes, en plus de leurs traitements habituels, étaient sous chimiothérapie pour un cancer du sein. Elles ignoraient le protocole et les molécules utilisées.

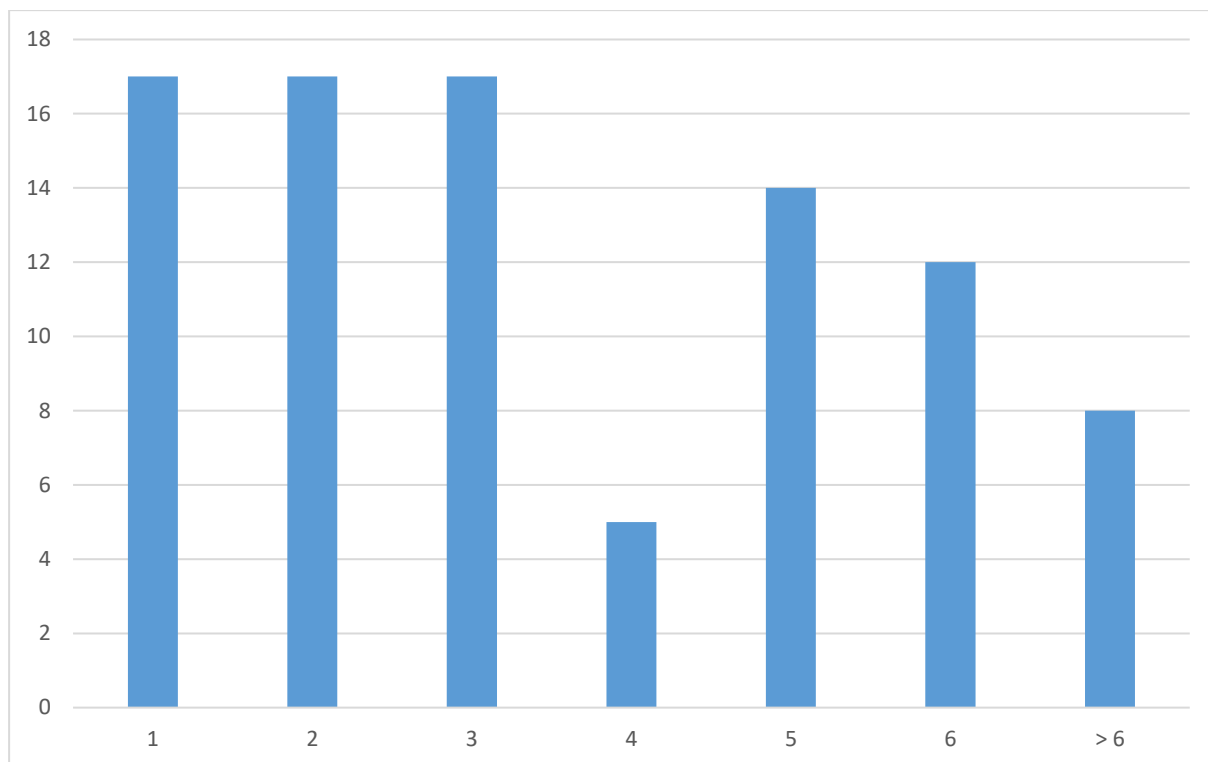
**Tableau 1: Détails des traitements médicamenteux.**

| Dénomination commune internationale (DCI)           | Indications chez les patients                                                                 | Nombre de citation |
|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| Acide acétylsalicylique                             | Douleurs d'intensité légères ou modérées et / ou fièvre                                       | 4                  |
| Acide folique                                       | Anémie macrocytaire par carence en acide folique.<br>Carences en folates.                     | 3                  |
| acénocoumarol                                       | Cardiopathie emboligène.<br>Relais de l'héparine en cas des embolies et thromboses veineuses. | 6                  |
| Acétylleucine                                       | Prise en charge des vertiges.                                                                 | 1                  |
| Acétylsalicylate de lysine                          | Prévention des accidents thromboemboliques.                                                   | 13                 |
| Acide ursodésoxycholique                            | Lithiase biliaire.<br>Cirrhose biliaire.                                                      | 2                  |
| Alginate et bicarbonate de sodium                   | Traitement du reflux gastro-oesophagien.                                                      | 1                  |
| allopurinol                                         | Hyperuricémies.                                                                               | 1                  |
| Amlodipine / valsartan.                             | Hypertension artérielle.                                                                      | 6                  |
| Amlodipine.                                         | Hypertension artérielle.                                                                      | 8                  |
| Amoxicilline.<br>Amoxicilline / acide clavulanique. | Traitement des infections à germes sensibles.                                                 | 5                  |
| Atorvastatine.                                      | Hypercholestérolémies.<br>Hyperlipidémies.                                                    | 3                  |
| azathioprine                                        | Maladie de crohn.                                                                             | 6                  |
| Benfotiamine (vitamine B1)                          | Névralgies.                                                                                   | 2                  |
| Benzathine benzylpénicilline                        | Rhumatisme articulaire aigu.                                                                  | 1                  |
| bevacizumab                                         | Cancer du sein.                                                                               | 1                  |
| bisoprolol                                          | Hypertension artérielle.<br>Angor.                                                            | 3                  |

|                                                              |                                                                              |    |
|--------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|----|
| calcium                                                      | Carences en calcium.                                                         | 2  |
| Calcium / magnésium                                          | Carences en calcium et magnésium.                                            | 1  |
| Calcium / vit D3                                             | Carences en vitamine D3.                                                     | 7  |
| carvédilol                                                   | Insuffisance cardiaque.                                                      | 1  |
| cétirizine                                                   | Rhinite allergique                                                           | 1  |
| Ciprofloxacine                                               | Traitement des infections à germes sensibles.                                | 1  |
| clarithromycine                                              | Traitement des infections à germes sensibles.                                | 2  |
| clopidogrel                                                  | Accidents thromboemboliques.                                                 | 1  |
| colchicine                                                   | Gouttes.                                                                     | 2  |
| desloratadine                                                | Rhinites allergiques.                                                        | 1  |
| Desogestrel / ethinylestradiol                               | Contraception.                                                               | 2  |
| diclofénac                                                   | Douleurs articulaires.                                                       | 2  |
| diltiazem                                                    | Arythmies cardiaques.                                                        | 1  |
| enoxaparine                                                  | Thromboses veineuses.<br>Prévention des thromboses chez les patients alités. | 13 |
| escitalopram                                                 | Episodes dépressifs.                                                         | 1  |
| esoméprazole                                                 | Ulcère gastrique.                                                            | 2  |
| ethambutol                                                   | Tuberculose ganglionnaire.                                                   | 1  |
| fénofibrate                                                  | Hypercholestérolémie.                                                        | 1  |
| Fer proteinosuccinylate                                      | Anémie par carence en fer.                                                   | 1  |
| Flavonoïques extraits de rutacées                            | Jambes lourdes.                                                              | 1  |
| fluticasone                                                  | Rhinite allergique.                                                          | 1  |
| Fluticasone / salmeterol                                     | Asthme.                                                                      | 1  |
| furosémide                                                   | Insuffisance cardiaque.<br>Hypertension artérielle.                          | 2  |
| Ginkgo biloba                                                | Troubles de la mémoire.                                                      | 1  |
| gliclazide                                                   | Diabète de type 2.                                                           | 1  |
| glimépiride                                                  | Diabète de type 2.                                                           | 5  |
| Héparine sodique (pommade)                                   | Varices.                                                                     | 1  |
| hydrocortisone                                               | Insuffisance surrénalienne.                                                  | 3  |
| hydroxocobalamine                                            | Carence en vitamine B12.                                                     | 1  |
| Hydroxychloroquine                                           | Polyarthrite rhumatoïde.<br>Lupus.                                           | 2  |
| hydroxyzine                                                  | Trouble du sommeil.                                                          | 1  |
| ibuprofène                                                   | Douleurs.                                                                    | 1  |
| Indométacine                                                 | Rhumatismes.                                                                 | 1  |
| Insuline<br>Insuline glargine<br>Insuline humaine analogue à | Diabète insulino-dépendant.                                                  | 21 |

|                                      |                                                                                  |    |
|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|----|
| action rapide<br>Insuline lispro     |                                                                                  |    |
| Irbésartan / hydrochlorothiazide     | Hypertension artérielle.                                                         | 1  |
| isoniazide                           | Tuberculose ganglionnaire.                                                       | 1  |
| kétoprofène                          | Rhumatismes.                                                                     | 1  |
| kétotifène                           | Rhinites allergiques.                                                            | 1  |
| Lactulose                            | constipation                                                                     | 1  |
| leflunomide                          | Polyarthrite rhumatoïde.                                                         | 1  |
| Levonorgestrel / ethinylestradiol    | contraception                                                                    | 1  |
| levothyroxine                        | Hypothyroïdie.                                                                   | 5  |
| lopéramide                           | Diarrhée aigue.                                                                  | 1  |
| loratadine                           | Urticaire.                                                                       | 1  |
| losartan                             | Hypertension artérielle.                                                         | 5  |
| Losartan / hydrochlorothiazide       | Hypertension artérielle.                                                         | 1  |
| Macrogol 4000                        | Constipation.                                                                    | 1  |
| Magnésium / vit B6                   | Irritabilité.                                                                    | 1  |
| Mebeverine                           | Coliques.                                                                        | 1  |
| mésalazine                           | Rectocolite hémorragique.                                                        | 2  |
| métformine                           | Diabète de type 2.                                                               | 20 |
| méthotrexate                         | Polyarthrite rhumatoïde.                                                         | 2  |
| métoclopramide                       | Nausées et vomissement.                                                          | 1  |
| métronidazole                        | Infection à bactéries anaérobies.                                                | 3  |
| Mofétil mycophénolate                | Prévention du rejet d'organe.                                                    | 1  |
| moxifloxacin                         | Infection bronchique.                                                            | 1  |
| naftidrofuryl                        | Artérite.                                                                        | 1  |
| oméprazole                           | Ulcères de l'estomac et<br>duodénum.<br>Reflux gastro-oesophagien.               | 14 |
| pantoprazole                         | Ulcère gastrique.                                                                | 2  |
| Paracétamol<br>Paracétamol / codeine | Douleurs et fièvre.                                                              | 8  |
| Périndopril / amlodipine             | Hypertension artérielle.                                                         | 1  |
| phloroglucinol                       | Calculs biliaires.                                                               | 1  |
| piroxicam                            | Arthrose.                                                                        | 1  |
| Potasium                             | Supplémentation en potassium<br>Association aux diurétiques.<br>hypokaliémiants. | 9  |
| prednisolone                         | Rhumatisme articulaire.                                                          | 2  |
| prednisone                           | Asthme<br>Maladie de crohn.<br>Rectocolite hémorragique.                         | 22 |

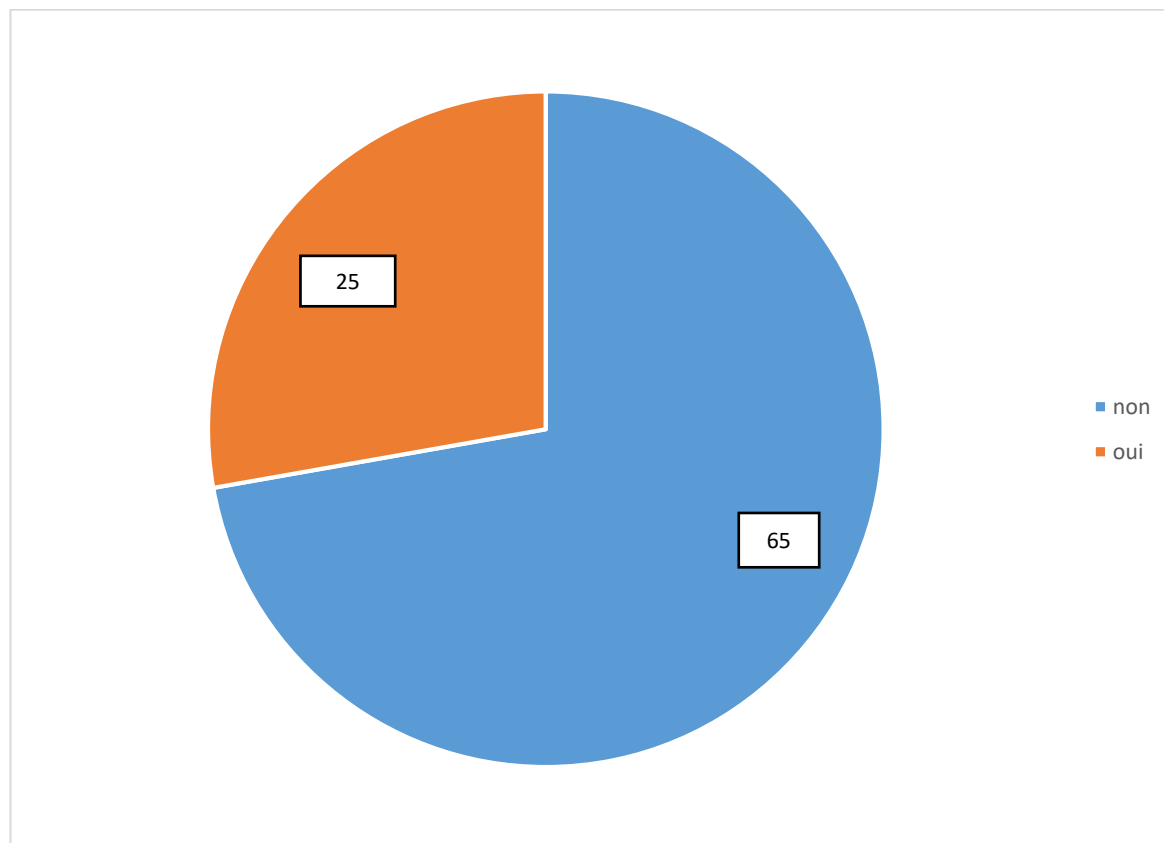
|                                                                 |                                                           |    |
|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|----|
|                                                                 |                                                           |    |
| prégabaline                                                     | Anxiété.<br>Douleurs neurologique.                        | 4  |
| propranolol                                                     | Hypertension artérielle.<br>Troubles du rythme cardiaque. | 4  |
| pyrazinamide                                                    | Tuberculose ganglionnaire.                                | 1  |
| Rabéprazole sodique                                             | Ulcère gastrique.                                         | 1  |
| ramipril                                                        | Hypertension artérielle.                                  | 8  |
| rifampicine                                                     | Tuberculose ganglionnaire.                                | 1  |
| Risédrone                                                       | Ostéoporose.                                              | 1  |
| Rosuvastatine                                                   | Dyslipidémie.                                             | 1  |
| salbutamol                                                      | Asthme.                                                   | 1  |
| simvastatine                                                    | Hypercholestérolémie.                                     | 8  |
| Sitagliptine / metformine                                       | Diabète de type 2.                                        | 1  |
| spironolactone                                                  | Hypertension artérielle.                                  | 2  |
| Sulfasalazine                                                   | Maladie de crohn.                                         | 1  |
| Sulfate ferreux<br>Sulfate ferux / acide folique                | Anémie par carence en fer.                                | 11 |
| Ténofovir disoproxil                                            | Hépatite B                                                | 2  |
| Thiamine Mononitrate Pyridoxine<br>Chlorhydrate Cyanocobalamine | Douleurs neurologique et<br>musculaire.                   | 2  |
| thiocolchicoside                                                | Contractures musculaires.                                 | 1  |
| tramadol                                                        | Douleurs intenses.                                        | 1  |
| Trimétazidine                                                   | L'angor.                                                  | 1  |
| Vildagliptine / metformine                                      | Diabète de type 2.                                        | 1  |
| Vitamine C                                                      | Asthénies.                                                | 1  |
| Vitamine D3                                                     | Carences en vitamine D.                                   | 4  |
| Vitamine B12                                                    | Carences en B12                                           | 1  |



**Figure 20: Nombre de molécules utilisées par chaque patient.**

### 3. Notion d'automédication

Vingt cinq patients soit 27,7% de notre population ont eu recours à l'automédication.



**Figure 21: Répartition des patients selon la pratique d'automédication.**

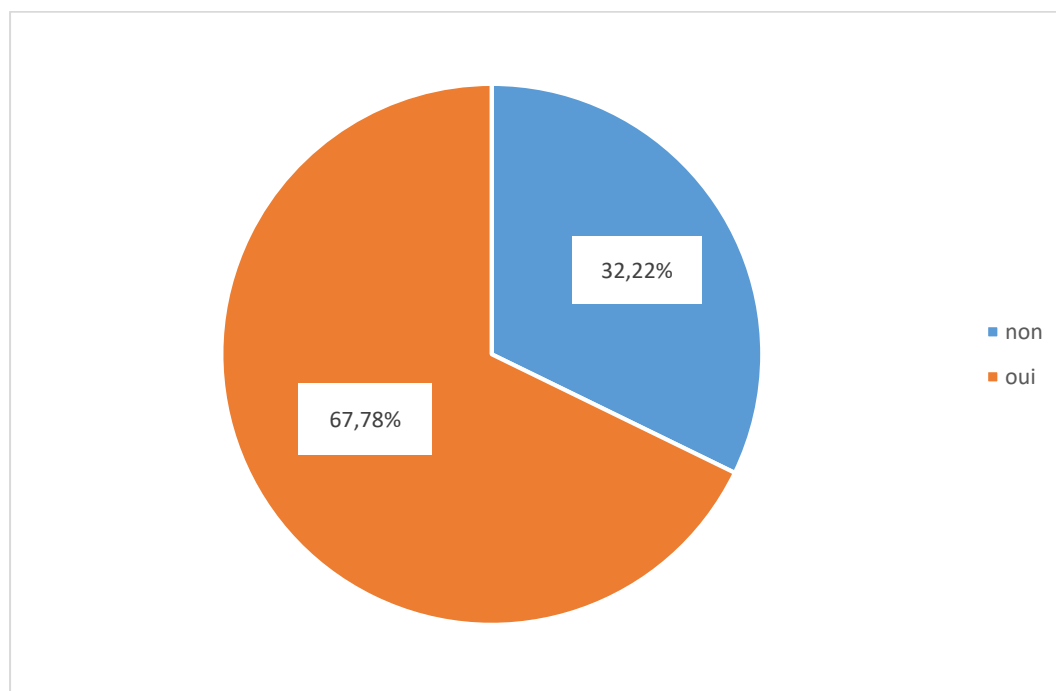
**Tableau 2: Molécules utilisées en automédication par nos patients.**

| <b>Médicament<br/>DCI</b>                          | <b>Classe thérapeutique</b>                  | <b>Utilisation par les<br/>patients</b>          | <b>Nombre de<br/>citation</b> |
|----------------------------------------------------|----------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------|
| paracétamol                                        | Aantalgique / antipyrétique.                 | Douleurs et fièvre                               | 11                            |
| oméprazole                                         | Inhibiteur de la pompe à protons (IPP).      | Douleurs de l'estomac                            | 7                             |
| Vitamine C                                         | Complément alimentaire.                      | Fatigue<br>rhumes                                | 3                             |
| Paracétamol /<br>phéniramine / acide<br>ascorbique | Antihistaminique H1 et<br>antalgique.        | Rhumes                                           | 2                             |
| magnésium                                          | Complément alimentaire.                      | Troubles du sommeil<br>et irritabilité           | 2                             |
| esoméprazole                                       | IPP.                                         | Douleurs de l'estomac                            | 1                             |
| Diclofénac                                         | Anti-inflammatoire non<br>stéroïdien (AINS). | Lombalgie.                                       | 1                             |
| Dexametasone /<br>oxytetracycline (collyre)        | Anti-inflammatoire et<br>antibactérien.      | Infection oculaire.                              | 1                             |
| Cyproheptadine<br>chlorhydrate                     | Antihistaminique H1.                         | Stimulation de<br>l'appétit et prise de<br>poids | 1                             |
| Carbocisteine                                      | Mucolytique.                                 | Toux.                                            | 1                             |
| Acide tiaprofénique                                | AINS.                                        | Douleurs<br>rhumatismales.                       | 1                             |
| indométacine                                       | AINS.                                        | Douleurs<br>rhumatismales.                       | 1                             |

### III. Phytothérapie

#### 1. Utilisation des plantes médicinales avec les traitements médicamenteux

Près de soixante huit pour cent des patients interrogés utilisaient des plantes médicinales avec leurs traitements.



**Figure 22: Répartition des patients selon leur utilisation des plantes médicinales.**

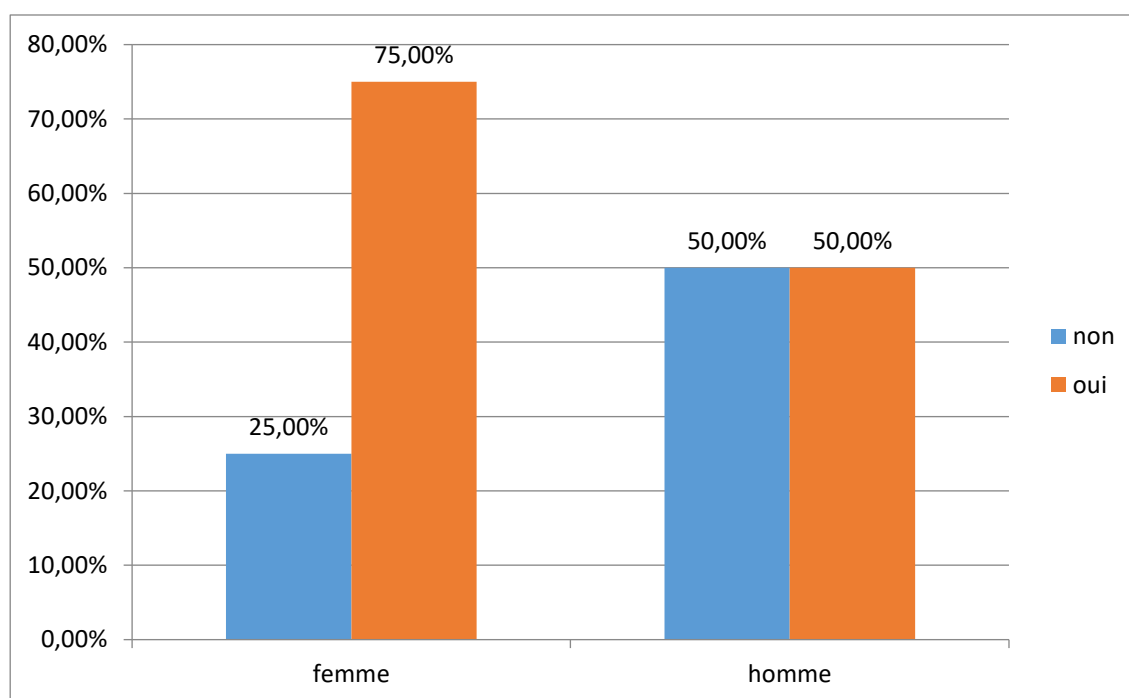
La consommation de plantes médicinales, étant l'évènement majeur de notre questionnaire, doit être décortiqué d'avantage. Trois variables (le sexe, l'âge et le niveau d'étude) seront étudiées par un test de  $X^2$  (khi deux) afin d'évaluer le degré de dépendance, c'est-à-dire déterminer si l'une des variables citées avait une influence quelconque sur la consommation des plantes médicinales (les résultats seront consolidés par le calcul de la p value).

• **Le sexe :**

On a vu précédemment que 67,78% des patients consommaient des plantes médicinales (61 femmes et 26 hommes). 75% des femmes consommaient des plantes médicinales contre 50% des hommes. Le calcul du  $X^2$  et de la p value nous permet de savoir si les écarts entre les hommes et les femmes sont significatifs. En d'autres termes, si la consommation de plantes médicinales dépend du sexe.

**Tableau 3: Répartition des hommes et des femmes selon la consommation de plantes médicinales.**

| consommation de plantes | hommes  | femmes  | total         |
|-------------------------|---------|---------|---------------|
| oui                     | 50,00%  | 75,00%  | <b>67,78%</b> |
| non                     | 50,00%  | 25,00%  | <b>32,22%</b> |
| total                   | 100,00% | 100,00% | 100,00%       |



**Figure 23: Consommation de plantes médicinales selon le sexe.**

Après calcul du  $X^2$  et comparaison avec le  $X^2$  tabulé (table statistique de  $X^2$  retrouvé en ligne) avec une marge d'erreur de 5% et un degré de liberté égal à 1, on a le  **$X^2$  calculé >  $X^2$  tabulé**.

Le calcul de la p value quand à lui donne une valeur très petite s'approchant du zéro ( $p < 0,05$ ).

Cela signifie qu'effectivement la consommation des plantes médicinales dépend du sexe.

- **L'âge :**

Après avoir réalisé les mêmes calculs que pour la variable sexe, on a :

**$X^2$  calculé <  $X^2$  tabulé** (pour une marge d'erreur de 5%) et  **$p > 0,05$** , la consommation de plantes médicinales ne dépend donc pas de l'âge des patients.

- **Le niveau d'étude :**

Les mêmes calculs sont effectués pour le niveau d'étude.

**$X^2$  calculé <  $X^2$  tabulé et  $p > 0,05$**  : le niveau d'étude n'est pas une variable à la consommation de plantes, c'est-à-dire que la consommation de plantes médicinales ne dépend pas du niveau d'instruction des patients.

On en déduit que seul le sexe des patients influence la consommation de plantes médicinales. Dans notre échantillon, les femmes sont plus exposées à cette consommation.

## **2. Détails des plantes médicinales utilisées**

Les trois plantes les plus utilisées dans ce service étaient : le thym, l'ail et la verveine.

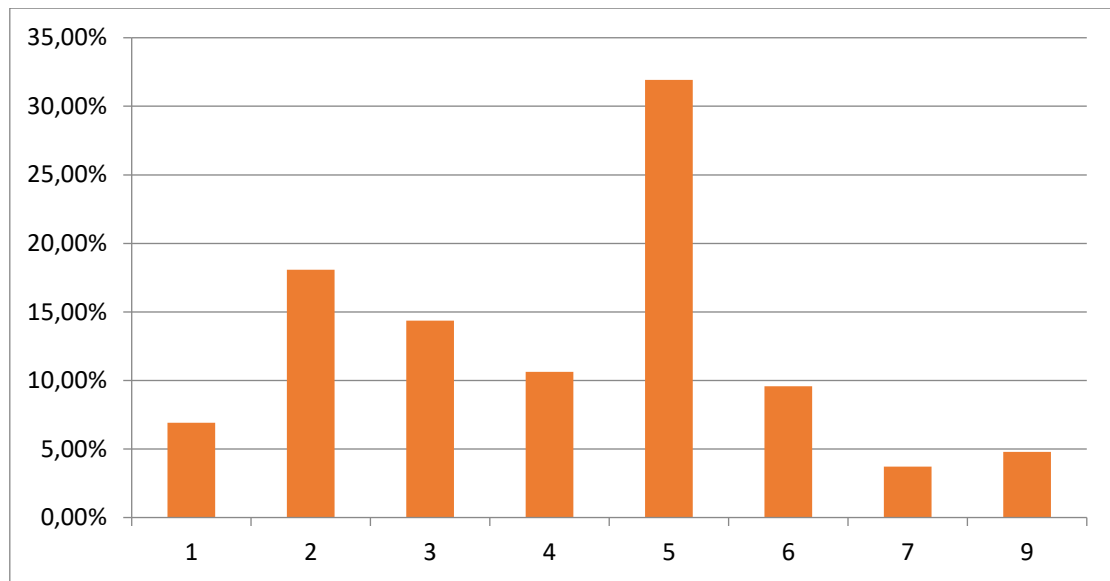
Deux de nos patients utilisaient des algues dont ils ne pouvaient pas identifier le nom, et trois autres utilisaient un mélange de plantes dont ils ignoraient la composition.

Trente deux pour cent des patients prenaient cinq plantes médicinales à la fois.

**Tableau 4: Nom scientifique, vernaculaire et indications des plantes selon les patients interrogés  
(classement par ordre décroissant).**

| <b>Nom scientifique</b>                  | <b>Nom vernaculaire<br/>français et<br/>marocain</b> | <b>indications</b>                                                                                                            | <b>Nombre<br/>de<br/>citations</b> |
|------------------------------------------|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| <i>Thymus divers.</i>                    | Thym / Zaater                                        | Traitement des coliques.<br>Traitement du diabète.<br>Traitement de la toux.                                                  | 34                                 |
| <i>Allium sativum L.</i>                 | Ail / Tuma                                           | Traitement du diabète.<br>Traitement de HTA.<br>Vasodilatation.                                                               | 21                                 |
| <i>Lippia citrodora.</i>                 | Verveine / lwiza                                     | Traitement de la nervosité.                                                                                                   | 20                                 |
| <i>Camellia sinensis.</i>                | Thé vert / atay                                      | Breuvage (sans indication<br>particulière).                                                                                   | 13                                 |
| <i>Trigonella foenum-<br/>graecum L.</i> | fenugrec / helba                                     | Traitement des douleurs de l'estomac.<br>Stimulation de l'appétit.<br>Traitement de l'inflammation.<br>Traitement du diabète. | 12                                 |
| <i>Mentha pulegium<br/>L.</i>            | Menthe pouliot /<br>fliyyo                           | Traitement du rhume.<br>Traitement des douleurs de l'estomac.                                                                 | 11                                 |
| <i>Zingiber officinale.</i>              | Gingembre /<br>skenjbir                              | Traitement des états grippaux.                                                                                                | 9                                  |
| <i>Foeniculum<br/>vulgare.</i>           | Fenouil / nafaa                                      | Traitement des coliques intestinales.                                                                                         | 6                                  |
| <i>Rosmarinus<br/>officinalis.</i>       | Romarin / azir                                       | Traitement de l'hypotension.<br>Traitement des coliques.<br>Amélioration de la circulation<br>sanguine.                       | 6                                  |
| <i>Artemisia<br/>arborescens L.</i>      | Absinthe / chiba                                     | Aromatisation du thé.                                                                                                         | 4                                  |
| <i>Lepidium sativum<br/>L.</i>           | Cresson alénois /<br>hab errchad                     | Prise de poids.<br>Stimulation de la lactation.                                                                               | 3                                  |
| <i>Olea europea.</i>                     | Feuilles d'olivier/<br>wraq zitoun                   | Traitement du diabète.                                                                                                        | 3                                  |
| <i>Origanum<br/>majorana L.</i>          | Marjolaine vraie /<br>merdedouch                     | Traitement des indigestions.                                                                                                  | 3                                  |
| <i>Mentha spicata L.</i>                 | Menthe verte /<br>naanaa                             | Aromatisation du thé.<br>Traitement des indigestions.                                                                         | 3                                  |
| <i>Salvia officinalis L.</i>             | Sauge officinale /<br>salmiya                        | Traitement des dyspepsies.                                                                                                    | 3                                  |

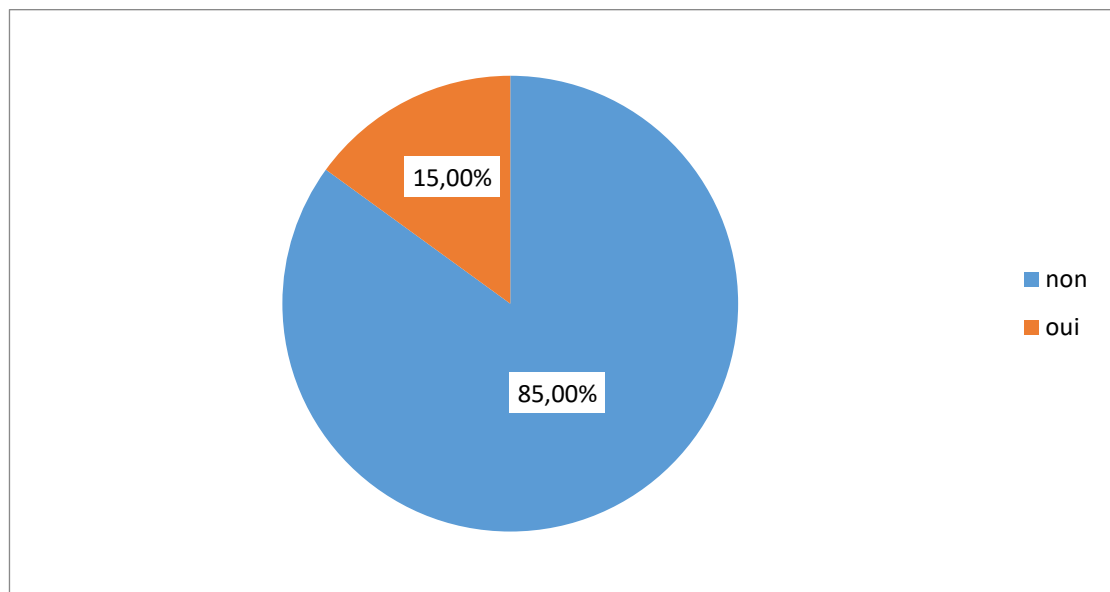
|                                 |                                    |                                                                  |   |
|---------------------------------|------------------------------------|------------------------------------------------------------------|---|
| <i>Artemisia herba alba.</i>    | Armoise blanche / chih             | Traitement des maux de l'estomac.                                | 2 |
| <i>Carum carvi L.</i>           | carvi / karwiya                    | Stimulation de la lactation.<br>Traitement des coliques.         | 2 |
| <i>Cuminum cyminum L.</i>       | cumin / kemoun                     | Traitement des coliques.                                         | 2 |
| <i>Ammodaucus lencotrichus.</i> | Cumin velu / kemmun soufi          | traitement des coliques.                                         | 2 |
| <i>Linum usitatissimum.</i>     | Lin / zerriaat elkettan            | Traitement de l'anémie.<br>Traitement de l'hypercholestérolémie. | 2 |
| <i>Lavandula vera.</i>          | Lavande officinale / khuzama       | Traitement de la toux.<br>Traitement des dyspepsies.             | 2 |
| <i>Marrubium vulgare L.</i>     | marrube blanc / merriwut           | Traitement du rhumatisme.<br>Traitement des dyspepsies.          | 2 |
| <i>Sesamum indicum L.</i>       | Sésame / jeljlan                   | Traitement de l'anémie.                                          | 2 |
| <i>Citrus limon.</i>            | Citronnier / hammed                | Traitement de la grippe.                                         | 2 |
| <i>Cynara scolymus.</i>         | Artichaut / qôq                    | Traitement de l'hypercholestérolémie.                            | 1 |
| <i>Ocimum basilicum L.</i>      | Basilic / hbeq                     | Traitement des douleurs de l'estomac.                            | 1 |
| <i>Chamaemelum nobile.</i>      | Camomille / babunj                 | Traitement de la nervosité.                                      | 1 |
| <i>Cinnamomum cassia.</i>       | Cannelle / qarfa                   | Traitement des troubles digestifs.                               | 1 |
| <i>Curcuma longa L.</i>         | Curcuma / kherqum                  | Traitement de la grippe.                                         | 1 |
| <i>Euphorbia resinifera.</i>    | Euphorbe résinifère / daghmous     | Traitement du diabète.                                           | 1 |
| <i>Coriandrum sativum L.</i>    | Coriandre / qezbor                 | Traitement du diabète.                                           | 1 |
| <i>Rubia tinctoria L.</i>       | Garance / fuwa                     | Traitement de l'anémie.                                          | 1 |
| <i>Mentha suaveolens.</i>       | Menthe à feuilles rondes / mersita | Traitement des rhumes.                                           | 1 |
| <i>Mentha piperita L.</i>       | Menthe poivrée / naana abdi        | Traitement des ballonnements.                                    | 1 |
| <i>Glycyrrhiza glabra L.</i>    | Réglisse / arq sous                | Traitement des douleurs de l'estomac.                            | 1 |
| <i>Rosa centifolia L.</i>       | Rose pâle / werd                   | Traitement de la constipation.                                   | 1 |
| <i>Nigella sativa L.</i>        | Nigelle / sanuj                    | Traitement des asthénies.                                        | 1 |



**Figure 24: Nombre de plantes consommées par patients.**

### **3. Information du médecin traitant sur la prise de plantes médicinales :**

Seulement quinze pour cent de nos patients ont informé leur médecin traitant sur la prise des plantes médicinales.



**Figure 25: Répartition des patients selon l'information du médecin traitant sur la consommation de plantes médicinales.**

#### 4. Approbation du médecin traitant par rapport à la consommation de plantes médicinales

Parmi les médecins informés sur les pratiques de leurs patients, seulement 8% les ont approuvés.

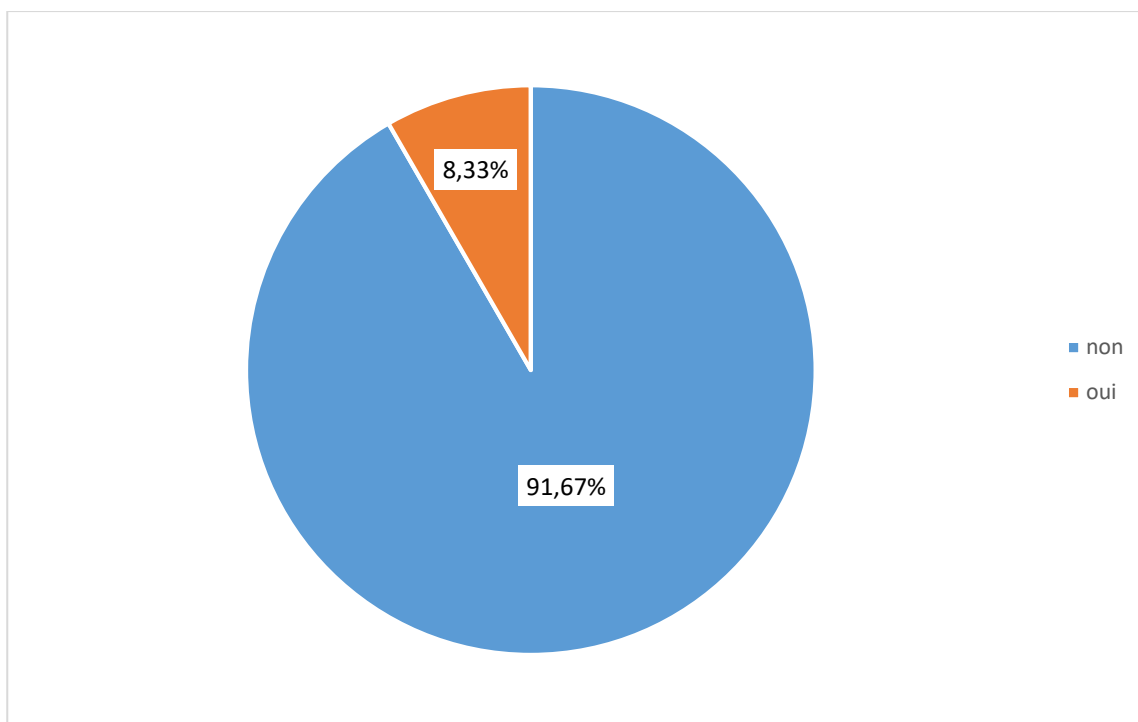


Figure 26: Répartition des médecins traitants selon leur approbation des pratiques de leurs patients.

## 5. Partie de la plante utilisée

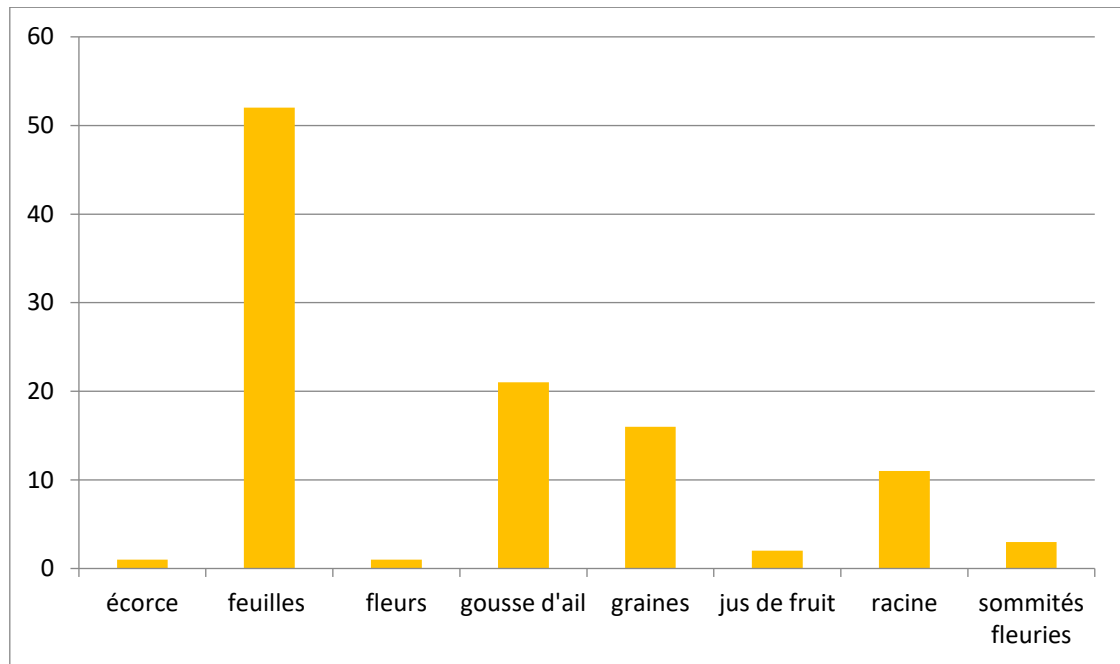


Figure 27: Les parties de plantes utilisées par les patients interrogés.

## 6. La forme d'utilisation des plantes médicinales

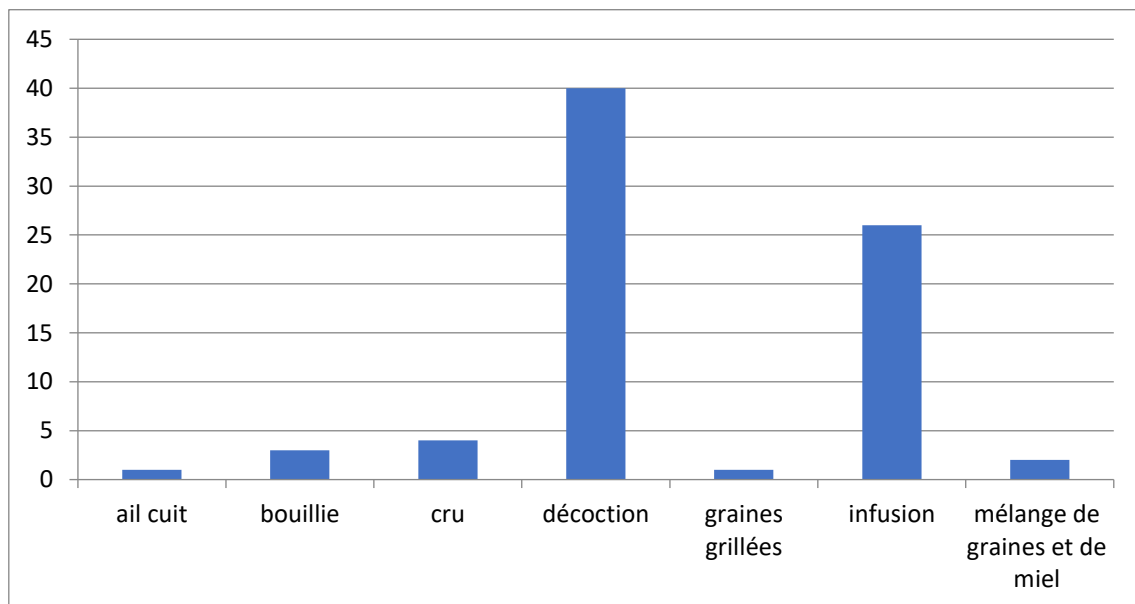
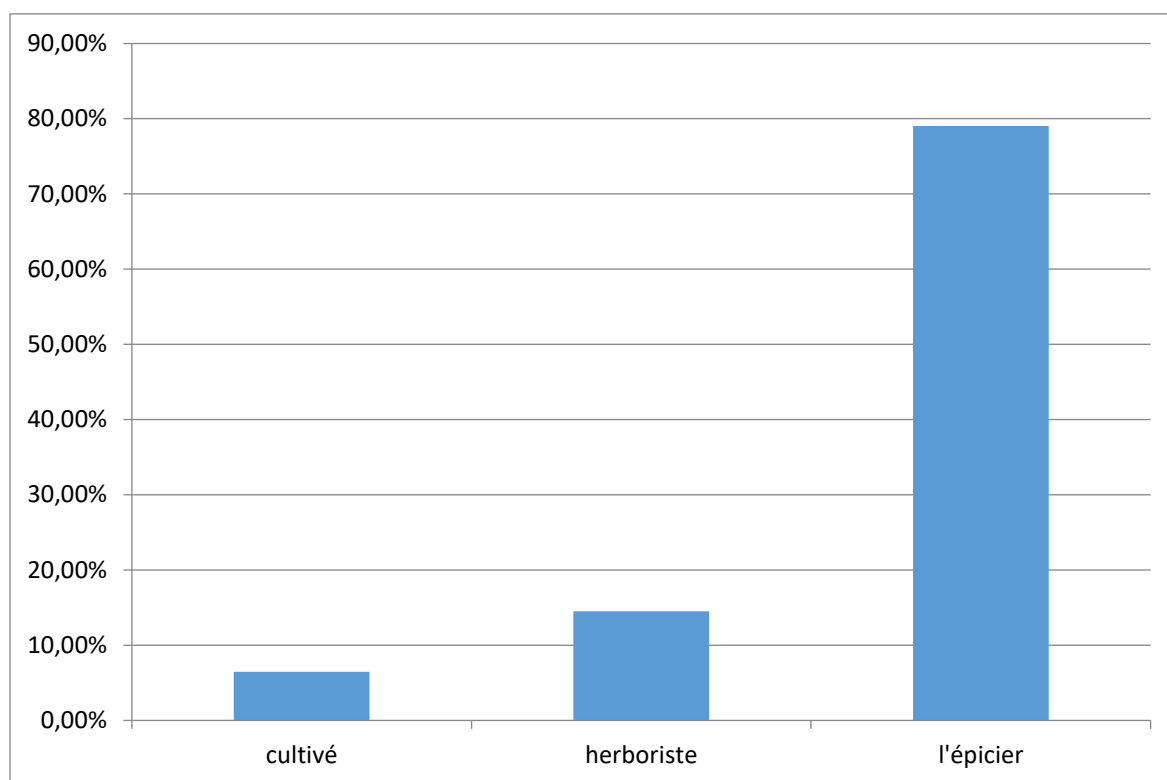


Figure 28: Les formes de préparation des plantes médicinales par les patients interrogés.

## 7. L'origine des plantes utilisées

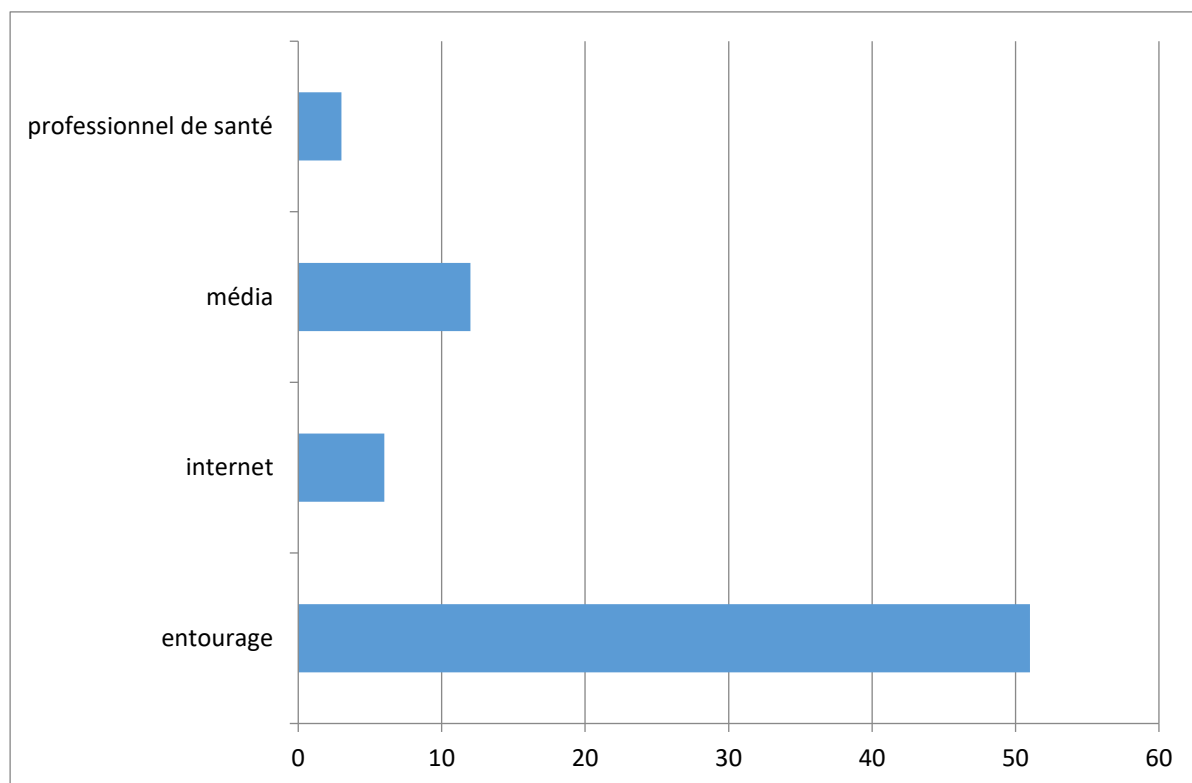
Près de quatre-vingt pour cent de nos patients se procuraient leurs plantes de chez l'épicier.



**Figure 29: L'origine des plantes utilisées.**

## 8. Source de l'information sur les bienfaits des plantes utilisées.

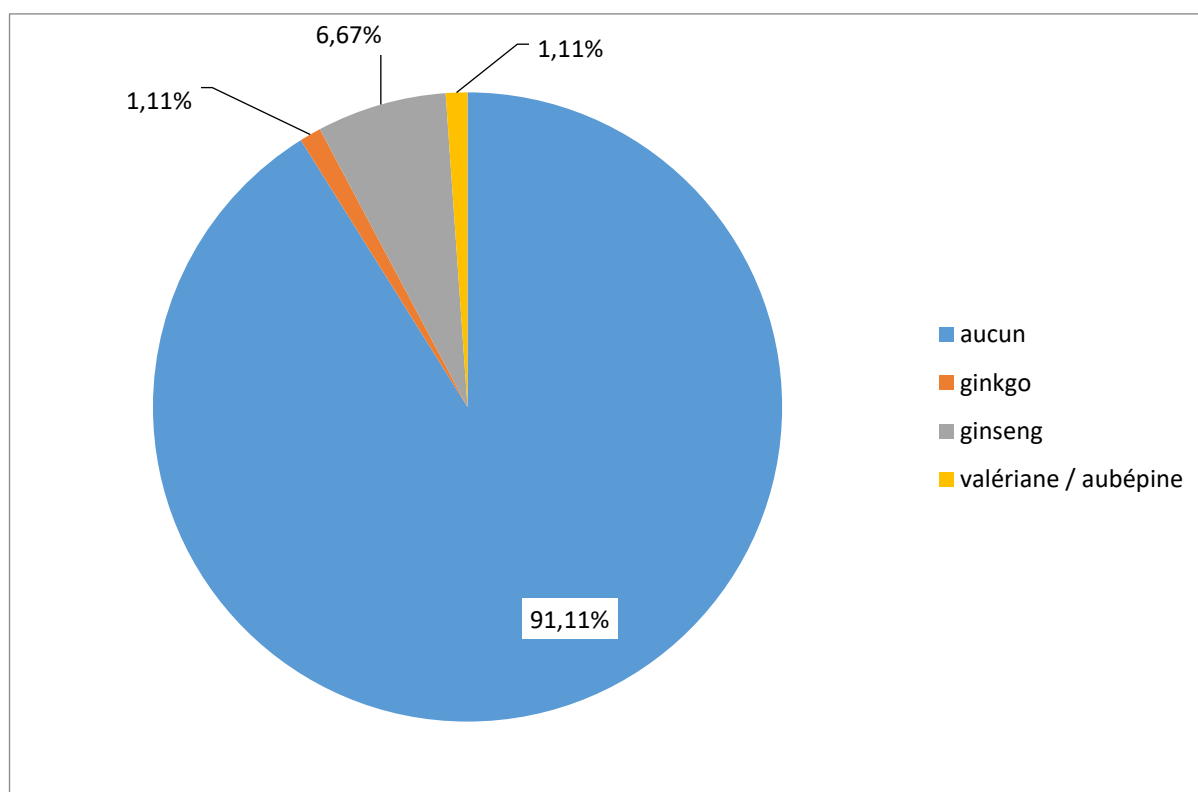
Cinquante et un patients ont eu l'information sur les bienfaits des plantes qu'ils utilisaient à partir de leur entourage.



**Figure 30: Répartition des patients selon leurs sources d'information sur les bienfaits des plantes utilisées.**

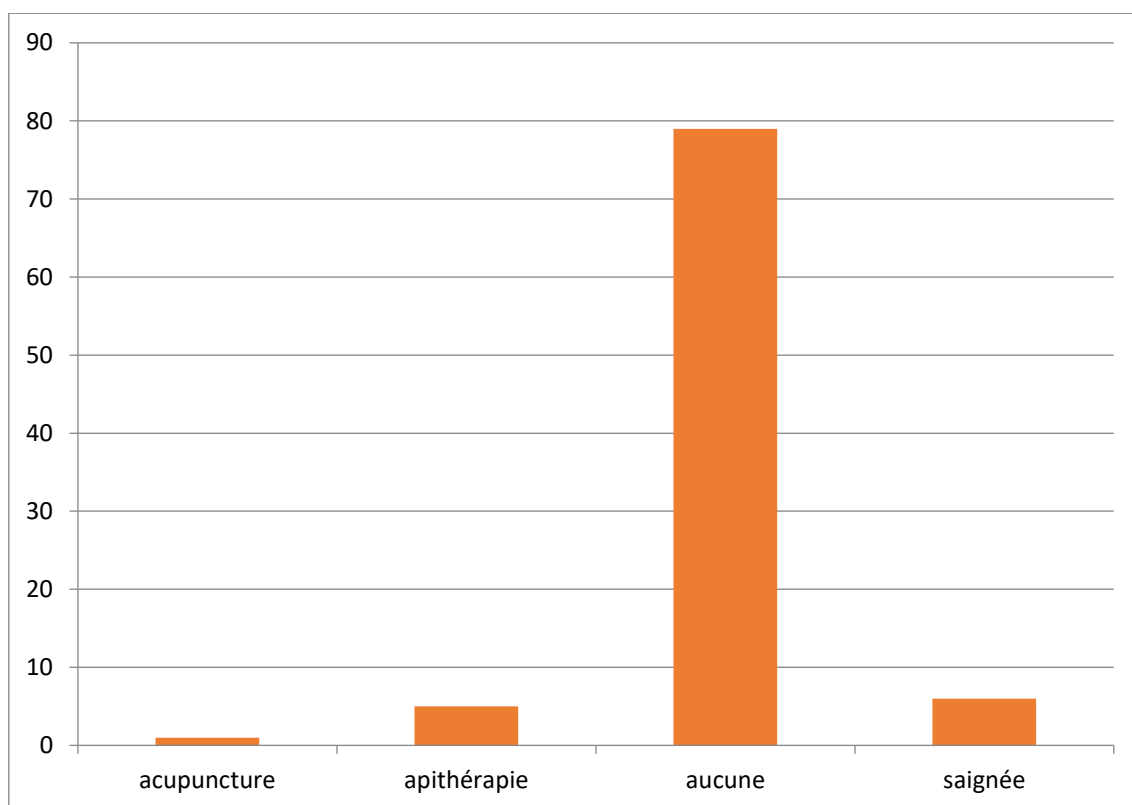
## 9. Consommation des compléments alimentaires à base de plantes

Environ quatre-vingt-dix pour cent des patients ne consommaient pas de compléments alimentaires à base de plantes.



**Figure 31: Consommation de compléments alimentaires à base de plantes par les patients interrogés.**

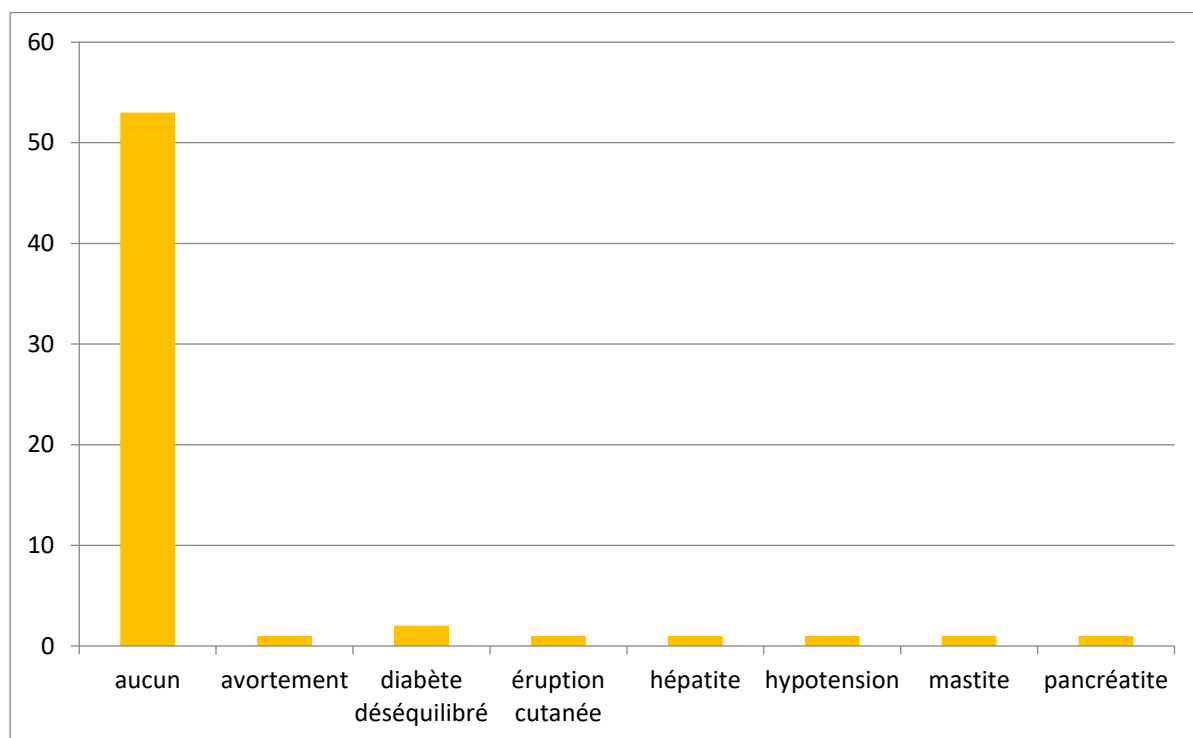
## 10. Le recours à d'autres pratiques de médecine non conventionnelle



**Figure 32: Les pratiques de médecine non conventionnelle pratiquées, autres que la phytothérapie selon les patients interrogés.**

## 11. Les effets indésirables remarquables lors de la prise concomitante de plantes médicinales et médicaments

Huit patients ont rapporté des effets indésirables dus selon eux à l'association de leurs traitements avec des plantes médicinales. La prévalence d'effets indésirables chez cette population était 8,88%.



**Figure 33: Effets indésirables relatés par les patients lors de la prise simultanée de plantes médicinales et médicaments conventionnels.**

**Tableau 5: Les effets indésirables et les combinaisons plantes-médicaments probablement incriminées.**

| <b>Effets indésirables</b> | <b>Plantes médicinales consommées</b>                            | <b>Traitements conventionnels (DCI)</b>                                                                                                                 |
|----------------------------|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Eruption cutanée           | Ginseng.                                                         | Prednisone<br>Potassium<br>Azathioprine<br>Calcium / vit D3<br>Amoxicilline / acide clavulanique<br>Désogestrel / ethinylestradiol                      |
| mastite                    | Verveine.<br>Cresson alénois.                                    | Prednisone<br>Amoxicilline / acide clavulanique<br>Levonorgestrel / ethinylestradiol<br>Enoxaparine                                                     |
| Pancréatite                | Mélange de plantes (inconnu).<br>Cresson alénois.<br>Thym.       | Amoxicilline / acide clavulanique<br>Enoxaparine                                                                                                        |
| Diabète déséquilibré       | Fenugrec.<br>Fenouil.<br>Romarin.<br>Les algues (indeterminées). | Insuline lispro<br>Sitagliptine / metformine<br>levothyroxine                                                                                           |
| Hypotension                | Romarin.                                                         | Oméprazole (automédication)<br>simvastatine                                                                                                             |
| Diabète déséquilibré       | Ginseng.<br>Fenugrec.<br>Thym.<br>Ail.                           | Ramipril<br>Hydrocortisone<br>Oméprazole<br>Prednisone<br>Calcium / vit D3<br>Insuline<br>Atorvastatine<br>Mebeverine<br>Carbocisteine (automédication) |
| avortement                 | Ginkgo.<br>Romarin.                                              | Enoxaparine<br>Oméprazole (automédication)                                                                                                              |
| hépatite                   | Fenugrec.                                                        | Azathioprine<br>Prednisolone<br>Paracétamol (automédication)<br>Cyproheptadine (automédication)                                                         |

## 12. Efficacité du traitement à base de plantes

Environ soixante quatre pour cent estimaient que leurs traitements à base de plantes étaient efficaces.

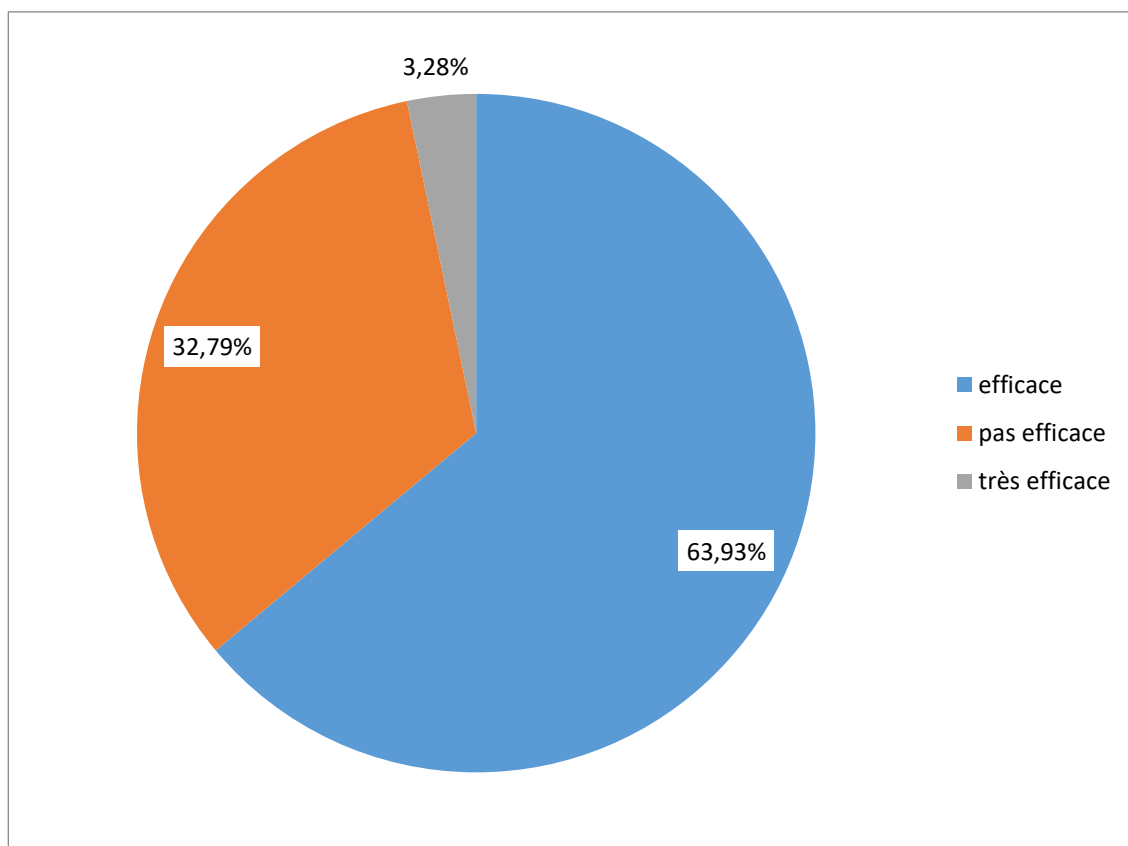
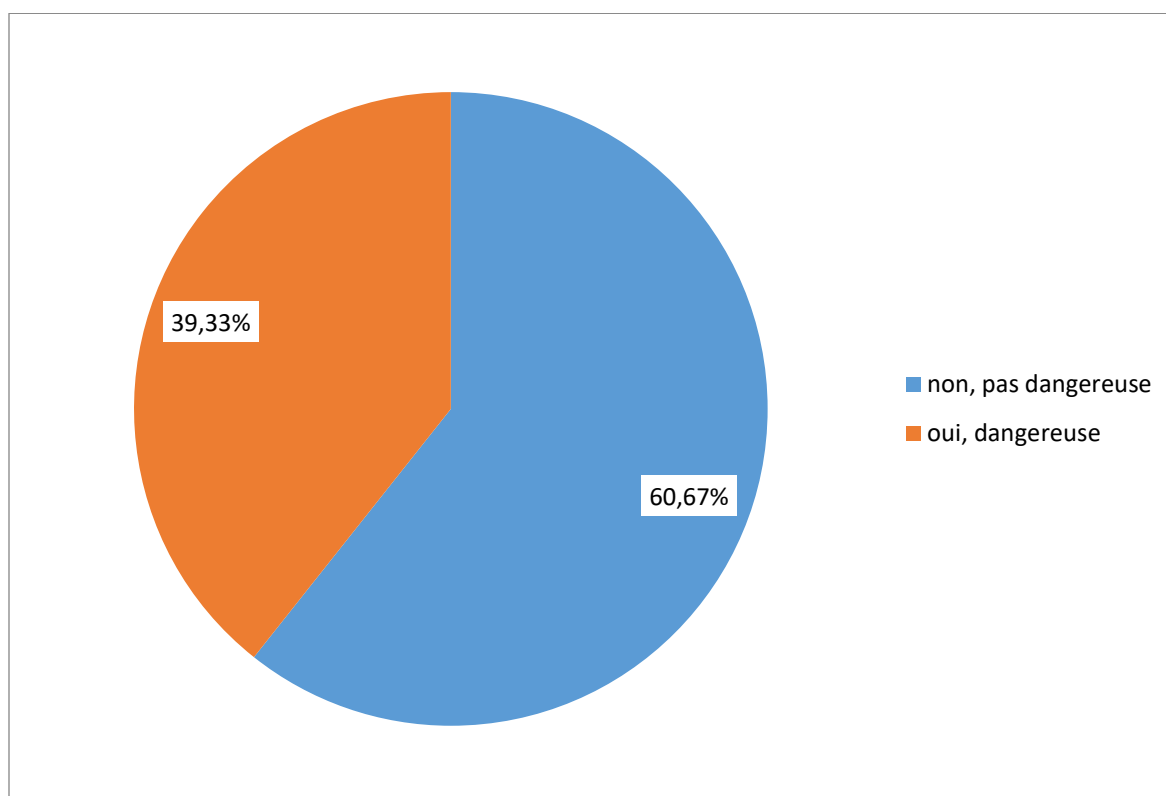


Figure 34: Efficacité des traitements à base de plantes estimée par les patients.

### 13. Estimation du danger de la prise simultanée de plantes médicinales et médicaments par les patients

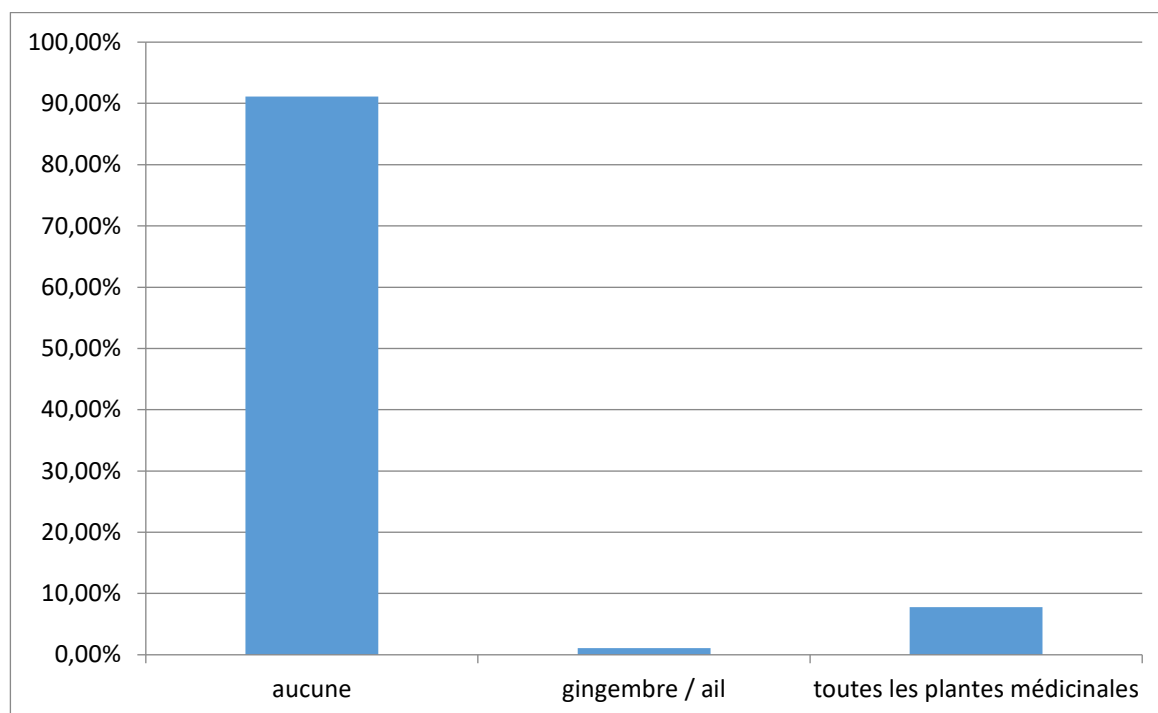
Près de soixante et un pour cent des patients pensaient que la prise simultanée de plantes médicinales et médicament n'est pas dangereuse.



**Figure 35: Répartition des patients selon l'estimation du danger lié à la consommation concomitante de plantes médicinales et médicaments.**

#### 14. Information des patients par leurs médecins traitants sur les contre indications de certaines plantes

Environ quatre vingt dix pour cent des patients ont déclaré n'avoir eu aucune information concernant les contre indications de certaines plantes de la part de leurs médecins.



**Figure 36: Les plantes contre indiquée chez les patients selon les informations fournis par le médecin traitant.**

## 15. Connaissance des plantes médicinales proscrites selon les patients

Seulement quatorze pour cent des patients ont pu citer quelques plantes proscrites dans leur cas.

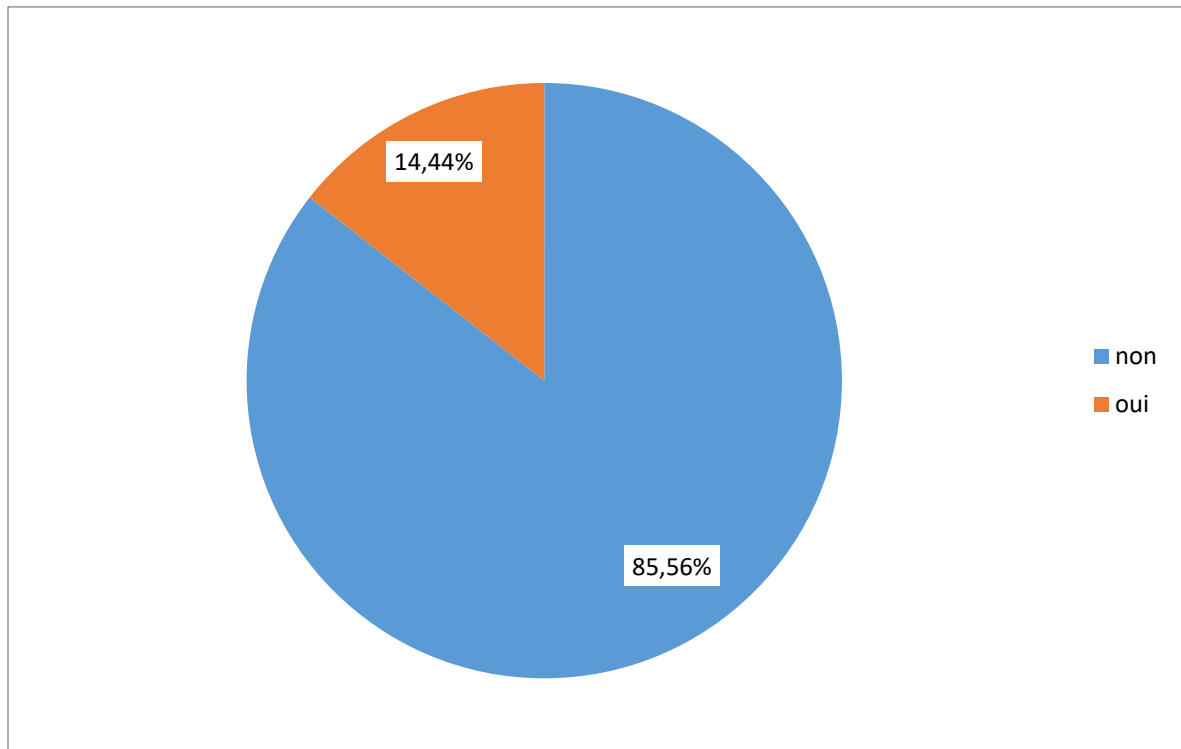


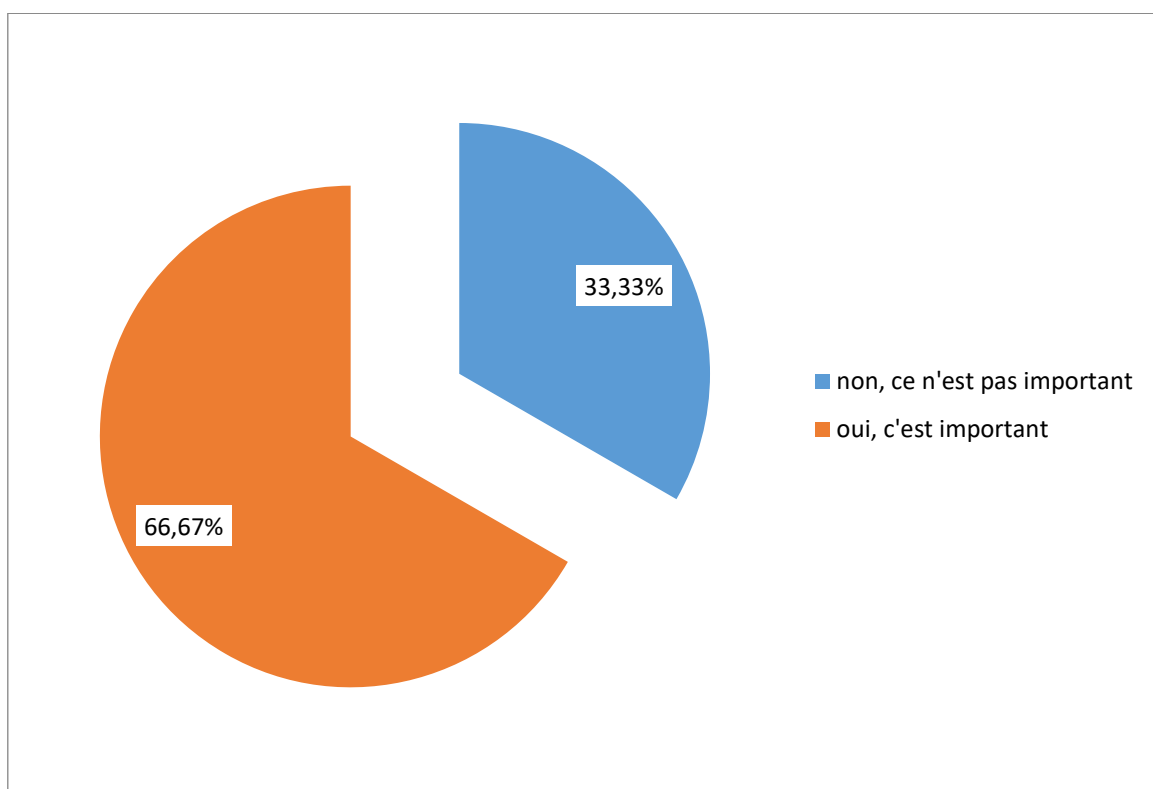
Figure 37: Répartition des patients selon leur connaissance des plantes proscrites.

**Tableau 6: La liste des plantes contre indiquées selon les patients.**

| <b>Plantes contre indiquées selon les patients</b> | <b>Nombre de citation</b> |
|----------------------------------------------------|---------------------------|
| Toutes les plantes médicinales.                    | 8                         |
| Ail.                                               | 2                         |
| Armoise blanche.                                   | 1                         |
| Cannelle.                                          | 1                         |
| Gingembre.                                         | 1                         |
| Sauge.                                             | 1                         |
| Nigelle.                                           | 1                         |
| Romarin.                                           | 1                         |
| Thé vert.                                          | 1                         |

## 16. L'importance du conseil du médecin/pharmacien avant l'association de plantes médicinales et médicaments

Environ soixante sept pour cent croyaient qu'il est important de demander l'avis du médecin et ou pharmacien avant l'association de plantes médicinales et médicaments.



**Figure 38: Répartition des patients selon leurs avis sur l'importance du conseil du médecin et du pharmacien avant la consommation simultanée de plantes et médicaments.**



# **Discussion**

La discussion sera divisée en deux parties :

- Une première partie qui va être une analyse des résultats du questionnaire.
- Et une deuxième partie qui consistera en une exploration des éventuelles interactions plantes médicinales-médicaments conventionnels.

## **I. Analyse des résultats du questionnaire**

### **1. Caractéristiques socio-épidémiologiques des patients**

Notre étude est une étude prospective descriptive qui a concerné 90 patients, 64,71% d'entre eux étaient des femmes contre 26,29% des hommes (64 femmes et 26 hommes).

La moyenne d'âge de nos patients était de 53,20 ans et l'écart type était de 15,31 ans. La tranche d'âge la plus représentée était celle de 62 à 66 ans.

La majorité de nos patients habitaient dans la région de Rabat-Salé-Kenitra, soit 75,5% ce qui est évident vu que l'HMIMV se situe à Rabat, n'empêche que l'hôpital reçoit des patients de tout le royaume.

Concernant le niveau d'étude des patients, 35,56% était analphabètes, 22,22% avait un niveau primaire, 37,78% avait un niveau secondaire et seulement 4,44% avait un niveau universitaire.

Nos patients souffraient de plusieurs pathologies à la fois. Près de 70% ont déclaré être suivis pour deux pathologies et plus. Les pathologies les plus fréquentes dans ce service étaient le diabète (de type 1 et de type 2), l'hypertension artérielle et les troubles cardiaques, les phlébites et thromboses veineuses, les différents types d'anémies (par carence en fer, par carence en vitamine B12), les maladies auto-immunes, les maladies inflammatoires chroniques, les dyslipidémies, les ulcères gastriques et les carences en vitamines et minéraux.

La comparaison de notre population avec d'autres populations cibles dans des études similaires au Maroc, révèle plusieurs points communs par rapport aux caractéristiques socio-épidémiologiques des patients. Il s'agit de deux études, une réalisée au service

d'endocrinologie et maladies métaboliques du centre hospitalier universitaire Mohammed VI de Marrakech en 2009, l'autre réalisée dans le service d'endocrinologie à l'Hôpital de l'Université Hassan II à Fès en 2014 [151,152].

**Tableau 7: Comparaison des caractéristiques socio-épidémiologiques.**

| caractéristiques                                                 | Service de médecine interne A à HMIMV.<br>(n=90)<br>(notre étude). | Service d'endocrinologie et maladies métaboliques au CHU Mohammed VI de Marrakech [151].<br>(n=356) | Service d'endocrinologie au CHU Hassan II de Fès [152].<br>(n=509) |
|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| Sexe :femmes.<br>hommes.                                         | 64,71%<br>26,29%                                                   | 62%<br>38%                                                                                          | 66,8%<br>33,2%                                                     |
| Moyenne d'âge                                                    | 53,20                                                              | 57                                                                                                  | 57                                                                 |
| Niveau d'étude :<br>aucun<br>Primaire<br>Secondaire<br>supérieur | 35,56%<br>22,22%<br>37,78%<br>4,44%                                | 78% (aucun ou primaire)<br><br>13%<br>9%                                                            | 50%<br>20,4%<br>22,2%<br>7,4%                                      |

Les pourcentages des hommes et des femmes dans notre étude s'approchent considérablement des résultats des deux études. La moyenne d'âge se situe dans le même intervalle d'âge et le niveau d'étude est plus au moins similaire (la différence de la taille de l'échantillon est à prendre en considération).

Notre population a donc probablement les mêmes caractéristiques socio-épidémiologiques de la population marocaine typique atteinte de maladies chroniques. Il s'agit d'une population à prédominance féminine, d'âge moyen et peu instruite.

## **2. Médications**

### **2.1. Observance des traitements**

La majorité de nos patients adhéraient à leurs traitements (83 patients soit 92,22% de notre population), les sept patients restants avaient déclarés une non observance thérapeutique (il s'agit soit d'une prise irrégulière ou une absence complète d'adhésion).

Les causes de cette non observance thérapeutique sont multiples. Au Maroc, une étude réalisée chez les patients souffrants d'insuffisance cardiaque chronique au centre d'insuffisance cardiaque du département de cardiologie du centre hospitalier universitaire IBN ROCHD à Casablanca, a révélé que la prévalence d'adhésion aux traitements était de 83%. Les causes de la non observance chez ces patients là étaient principalement : la dépression, le niveau de support social (ou soutien familial) et la prise du médicament par le patient lui-même [153].

Une autre étude en Algérie chez des patients diabétiques de type 2, suivis en ambulatoire, a montré que la prévalence de non observance était de 31,3%. Les facteurs associés significativement à cette non observance étaient : la situation familiale (les patients célibataires ou veufs étaient non observants), le niveau d'instruction (primaire ou analphabétisme), la non affiliation à la sécurité sociale, l'absence d'auto-surveillance et le manque d'information sur la maladie [154].

Notre étude ne s'était pas penchée sur les raisons de la non observance des sept patients interrogés, mais il paraît d'après plusieurs études qu'il s'agit d'un problème multifactoriel. Le niveau socio-économique, l'état de santé physique et mentale, la situation familiale et conjugale et le niveau d'instruction peuvent expliquer en partie cette non adhésion aux traitements.

### **2.2. Les traitements médicamenteux**

Plus de quatre vingt pour cent de nos patients prenait plus d'un médicament à la fois avec 37,77% d'entre eux qui étaient polymédiqués et qui utilisaient cinq molécules et plus.

Les classes thérapeutiques les plus représentées sont les antidiabétiques oraux, les insulines, les antiagrégants plaquettaires, les anti-vitamine K, les anticoagulants par voie injectable, les inhibiteurs calciques (seuls ou en association), les inhibiteurs de la pompe à protons, les immunosuppresseurs, les anti-inflammatoires stéroïdiens, les antalgiques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les statines et les sels ferreux. La voie d'administration prédominante était la voie orale suivie de la voie sous cutanée.

Il n'existe pas de consensus concernant la définition de la polymédication, cependant il s'agit d'un nombre de médicaments prescrits ou pris en automédication, utilisé simultanément. Ce phénomène pose plusieurs problèmes et notamment les problèmes liés aux événements indésirables iatrogènes et les différentes interactions, médicaments-médicaments, plantes- médicaments et médicaments-aliments.

Il existe un lien direct entre l'incidence des effets indésirables médicamenteux et le nombre de médicaments : l'incidence augmente proportionnellement avec le nombre de médicaments et plus particulièrement en cas de consommation de plus de quatre médicaments. Cette incidence est aussi accentuée par la durée du traitement. En plus, la polymédication a un effet sur l'observance, il s'est avéré qu'elle la diminue considérablement. [155,156].

### **2.3. L'automédication**

L'automédication peut être définie par une administration sans avis médical d'un médicament par le patient lui-même. Cela suppose qu'il arrive à identifier le ou les symptômes et ou la pathologie ainsi que les molécules médicamenteuses ayant un effet sur ses symptômes [157].

Vingt cinq patients ont eu recours à l'automédication (27,7% de notre échantillon).

Nos patients utilisaient l'automédication essentiellement pour traiter les différentes douleurs et les petits maux comme le rhume et la toux. Le paracétamol était la molécule la plus utilisée en automédication suivie des IPP et des AINS.

Une étude au CHU de Marrakech a montré que 37% des patients hémodialysés chroniques pratiquent l'automédication. La classe thérapeutique des antalgiques était la plus utilisée. Chez cette population, le paracétamol était encore une fois la molécule la plus utilisée

suivis des antibiotiques. Les raisons de cette automédication étaient le manque de temps et la sous-estimation de l'importance des symptômes par les patients [158].

Cette pratique qui n'est cependant pas anodine, cache plusieurs dangers et notamment les dangers liés aux interactions médicamenteuses, y compris les interactions plantes-médicaments. L'absence de l'avis d'un spécialiste, puisque ces pratiques sont souvent non déclarées aux médecins traitants, expose le patient à des événements indésirables qui peuvent être dus à des interactions entre les médicaments prescrits et ceux pris en automédication. Le risque de surdosage existe aussi puisque les mêmes molécules peuvent exister dans plusieurs spécialités, seules ou en associations, comme l'exemple du paracétamol retrouvé en association avec d'autres molécules. A cela s'ajoute le mésusage, qui se manifeste par des utilisations pour des indications hors AMM, le dopage par des molécules qui provoquent de la pharmacodépendance ou encore l'utilisation chez la femme enceinte.

En plus, l'âge avancé, la polymédication et l'automédication se sont avérés être tous des facteurs favorisant l'apparition d'interactions plantes-médicaments [159].

### **3. La phytothérapie**

#### **3.1. Le recours aux traitements à base de plantes**

Notre population cible consommait des plantes médicinales régulièrement. En effet, 67,78% de l'effectif total, ont admis avoir consommé des plantes médicinales sous différentes préparations à côté de leurs traitements médicamenteux. Les indications du traitement à base de plantes étaient multiples et variaient du traitement de la pathologie principale aux soulagements des petits maux. L'utilisation des plantes médicinales sous formes de boissons chaudes de consommation quotidienne a aussi été prise en considération chez certains patients qui avaient signalé une consommation régulière.

Le tableau suivant regroupe les prévalences d'utilisation de plantes médicinales selon le sexe, l'âge et le niveau d'instruction des patients interrogés.

**Tableau 8: Prévalence de consommation des plantes médicinales selon l'âge, le sexe et le niveau d'étude des patients.**

|                |                                                                                            |
|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sexe           | - Hommes 50%<br>(p< 0,05)<br>- Femmes 75%                                                  |
| Age            | - < 50 ans 67,85%<br>(p>0,05)<br>- > ou = 50 ans 67,42%                                    |
| Niveau d'étude | - Aucun 68,75%<br>- Primaire 70%<br>(P>0,05)<br>- Secondaire 64,71%<br>- Universitaire 75% |

Seule la variable sexe, après avoir effectué un test de  $X^2$  et après le calcul de la p value, a montré une relation avec la consommation des plantes. C'est-à-dire que la consommation de plantes médicinales chez notre population variait considérablement en fonction du sexe du patient. 75% des femmes ont répondu oui à la question sur la consommation contre 50% des hommes. Le test de  $X^2$  et la p value permettent de savoir si ces différences entre les femmes et les hommes sont significatives.

Les prévalences d'utilisation selon l'âge et le niveau d'étude sont relativement proches. C'est-à-dire qu'il n'existe pas de différence de consommation selon ces variables. D'ailleurs le test de  $X^2$  et la p value ont effectivement montré que le recours à la consommation de plantes médicinales ne dépendait ni de l'âge ni du niveau d'instruction des patients.

Plusieurs autres études au Maroc, et notamment l'étude de Barkaoui. M et al, ont montré une différence de consommation des plantes médicinales entre les hommes et les femmes [160].

Cette différence de consommation entre les deux sexes peut avoir diverses explications. Effectivement les femmes sont plus touchées, et notamment dans la société marocaine, par

l'analphabétisme et la précarité, et de ce fait, le coût faible de la phytothérapie compense l'absence d'un système de santé efficace et d'une assurance maladie. A cela s'ajoute une plus grande vigilance vis-à-vis de l'équilibre de la maladie remarquée chez les femmes, l'information qui se transmet plus facilement entre elles et l'intérêt qu'elles portent envers les remèdes traditionnels [152].

Par ailleurs, une des raisons les plus évidentes qui explique en partie cette différence est en relation avec la particularité de la plante médicinale elle-même. La plante médicinale, par définition, peut avoir les propriétés d'un condiment ou d'un aliment. Et étant donné que dans nos sociétés en voie de développement les femmes sont souvent les responsables de la préparation des repas au sein du foyer. Elles sont donc amenées à manipuler et à préparer des plantes médicinales et par conséquent à en consommer.

Le recours aux produits de la phytothérapie chez des patients atteints de maladies chroniques est une problématique qui a été et est toujours d'actualité. En effet, plusieurs auteurs y sont intéressés, au Maroc comme ailleurs. La différence entre ces études et la notre est que généralement une seule pathologie chronique est étudiée (souvent le diabète) ou bien on s'intéresse uniquement à une ou plusieurs plantes ayant les mêmes propriétés.

- L'étude du CHU Mohammed VI de Marrakech [151] a révélé que 52% des patients diabétiques ont eu recours aux plantes médicinales, les femmes et les personnes âgées ainsi que les personnes ayant un bas niveau d'études étaient les plus susceptibles d'employer la phytothérapie.

Les plantes les plus utilisées dans ce service étaient : le fenugrec (52%), l'armoise blanche (49%), l'euphorbe résinifère (41%), la sauge officinale (36%), la nigelle (29%), et le thym (26%).

- L'étude du CHU de Fès [152] a quant à elle dévoilée que 54% des patients interrogés avaient déclaré l'utilisation de plantes médicinales en association ou pas avec leurs traitements antidiabétiques. Les femmes encore une fois employaient la phytothérapie plus que les hommes.

Quarante plantes ont été recensées dans cette étude, les plus fréquentes étaient : le fenugrec (30,6%), la sauge officinale (11,8%), l'armoise blanche (8,1%) et l'olivier (3,5%).

- Une étude tunisienne chez des diabétiques a montré à son tour que près de 29% des patients interrogés utilisaient des plantes médicinales. Quinze plantes ont été citées par les patients interrogés pour avoir des effets hypoglycémisants. Les plantes les plus utilisées étaient la gomme arabique (34,78 %), le Fenugrec (21,7 %) et le marrube (17,3 %). Encore une fois les femmes ont montré un usage plus élevé (91,30%). L'âge avancé, l'origine rurale et le faible niveau d'étude étaient aussi des facteurs favorisant dans cette étude [161].

- En Afrique subsaharienne le recours aux remèdes d'origine naturelle est très fréquent. Une étude réalisée au niveau du service d'endocrinologie au CHU de Conakry en Guinée, chez des patients diabétiques hospitalisés ou en consultation dans le même service, a montré que 33% des répondants utilisaient la phytothérapie.

Trente deux plantes ont été rapportées par les patients, les plus utilisées étaient : *Pileostigma thonningii* (27%), *Xylopia aethiopica* (22%), *Combretum micranthum* (19%), *Ficus capensis* (18%) et *Cassia sieberiana* (15%) [48].

- Aux états unis, la collecte de données via un sondage en ligne avec plus de 25 500 réponses a révélé que 35% des participants utilisaient au moins une plante médicinale. En moyenne, cette population utilisait environ 3 plantes médicinales. Une prédominance du sexe féminin est remarquée, 71% des participants étaient des femmes. L'existence d'une maladie chronique était liée significativement à la consommation. L'utilisation de plantes médicinales était plus élevée chez les personnes atteintes de cancer, du diabète, des maladies cardiaques, des problèmes respiratoires, d'obésité, d'arthrose et les personnes ayant des antécédents d'accident vasculaire cérébral [46].

- Une autre étude en Malaisie, réalisée au « *Penang General Hospital* », chez les patients des services de cardiologie, neurologie, infectiologie et néphrologie, dont le but était d'évaluer l'utilisation simultanée de certaines plantes connues pour avoir des effets anticoagulants et notamment le ginseng, l'ail et le ginkgo, avec les anticoagulants (warfarine) et les antiplaquettaires (aspirine).

Les résultats de l'étude ont montré que 42,4% des répondants consommaient des plantes médicinales. 31% d'entre eux consommaient les trois plantes anticoagulantes. D'autres plantes qui présentaient un potentiel d'interactions avec les médicaments conventionnels ont été rapportées comme : le gingembre, le danshen (*Salvia miltiorrhiza*), le dong quai (*Angelica sinensis*) et la chamomille (*Matricaria chamomilla*) [162].

Selon les études citées la consommation de plantes médicinales varie de 30% de la population cible à 54%. Notre étude a cependant enregistré le taux le plus élevé avec 67,78%. Cela peut être expliqué par le nombre réduit de patients interrogés par rapport aux autres études, par la méthode empruntée lors du travail, pour recueillir les données, où on a insisté sur toutes les plantes consommées, alors que les patients avaient tendance à citer que les traitements à base de plantes utilisés pour traiter leurs pathologies principales. On s'était aussi intéressés par les habitudes alimentaires de nos patients et notamment l'aromatisation du thé et des boissons par les plantes médicinales. Le taux élevé peut être aussi dû au fait que l'étude ne visait pas une seule pathologie ou bien un nombre de plantes médicinales précis. Toutes les pathologies et les plantes ont été incluses. En plus la médecine traditionnelle marocaine est très ancrée dans la société, et les plantes de la pharmacopée traditionnelle sont très largement utilisées. D'ailleurs les études au Maroc sont celles qui ont montré les taux les plus élevés. Plus de la moitié des populations cibles dans les deux études marocaines utilisait les remèdes à base de plantes et la phytothérapie.

En fait, le milieu hospitalier n'est pas l'environnement le plus adéquat pour avoir des taux de consommation qui s'approche de la réalité d'une société. Les patients hospitalisés ou en consultation dans les services d'un établissement de santé ont plus du mal à se confier par rapport à leurs pratiques par peur d'être juger ou blâmer, chose qu'on avait remarquée nous même pendant notre enquête. La phytothérapie est souvent associée chez eux à une pratique inacceptable et intolérable par les médecins traitants. Les taux de consommation plus élevé dans des études en dehors du milieu hospitalier confirment cette opinion.

Au Maroc, plusieurs études ont été menées en dehors du milieu hospitalier. Une étude ethnobotanique dont le but était d'identifier les plantes utilisées pour traiter les affections dermatologiques, dans la zone du plateau central marocain, a rapporté un taux d'utilisation de

plantes médicinales qui s'élève à 76,40% des interrogés. Les femmes étaient encore plus concernées que les hommes (64,63% des répondants). La collecte de données a été réalisée à partir de 43 points (aléatoirement dans des villes, villages, douar et souk), permettant d'obtenir 737 réponses [3].

A Tafilalet, une enquête réalisée dans cette région a révélé que le taux de consommation de plantes était de 70,7%. Ces données ont été rassemblées grâce à des sondages devant les principaux hôpitaux et dispensaires et auprès des herboristes et guérisseurs. 854 réponses ont été collectées dont 190 individus qui utilisaient la phytothérapie seule et 414 qui associaient phytothérapie et médecine conventionnelle [4].

Un autre sondage dans la région de Fès-Boulmane a dévoilé que 76% des interrogés pratiquaient la phytothérapie. Les informations ont été recueillies à partir de 25 guérisseurs et plus de 1500 personnes souffrantes de diabète, maladies cardiaques et rénales, dans quatre régions de Fès-Boulmane [163].

Un autre point important doit être analysé. L'étude menée au CHU de Marrakech et l'étude tunisienne et plusieurs autres études, ont montré des variabilités de la consommation selon l'âge et le niveau d'études des patients. Les personnes les plus âgées et celles qui avaient un bas niveau d'instruction étaient plus favorables à l'utilisation de la phytothérapie. Notre étude quant à elle n'a pas montré de différences significatives par rapport à l'âge ou au niveau d'étude des patients. Les patients de tous les âges et les niveaux utilisaient la phytothérapie, or on ne peut en tirer une conclusion puisque l'effectif total dans notre étude est réduit par comparaison aux autres études. En effet, les patients ayant un niveau universitaire ne représentaient que 4,44% (soit quatre personnes) dont 75% consommaient des plantes médicinales (soit trois personnes). Ces chiffres assez bas ne permettent pas de généraliser, cependant l'hypothèse que le recours à la phytothérapie ne dépend ni de l'âge ni du niveau socioéconomique ne peut pas être réfutée complètement, surtout avec le mouvement du retour vers le naturel remarqué ces dernières années. En effet, dans les pays les plus développés comme les états unis, et contrairement à nos études, les résultats ont montré un recours aux produits à base de plantes plus élevé chez les personnes avec un niveau d'étude important (universitaire ou supérieur) [46].

### **3.2. Détails des traitements à base de plantes médicinales**

Trente sept plantes ont été recensées dans ce service. Cela représente les plantes médicinales utilisées par les patients et qu'on a pu identifier puisque un certain nombre de plantes n'a pas été déterminé (dont des algues et des mélanges de plantes) suite à l'ignorance du nom ou de la composition de la plante ou préparation.

Les noms des différentes drogues végétales étaient fournis en vernaculaire marocain (arabe et/ou berbère). La recherche des dénominations scientifiques et du nom français a été réalisée grâce à des recherches dans le livre « plantes médicinales au Maghreb et soins de bases : précis de phytothérapie moderne » de Jamal Bellakhdar [164].

Toutes les plantes citées font partie de la pharmacopée marocaine traditionnelle.

La collecte de données a été effectuée à l'aide d'une question ouverte où on ne visait pas certaines plantes ou indications et où le patient était libre de citer toutes les plantes médicinales ou préparations à base de plantes consommées. Néanmoins, on a tenu à préciser, parfois, si le patient utilisait des remèdes traditionnels pour soulager les petits maux comme les rhumes et états grippaux et s'ils utilisaient les plantes comme boissons quotidiennes ou pour aromatiser des breuvages.

Les plantes les plus utilisées étaient : le thym (34 citations), l'ail (21 citations), la verveine (20 citations), le thé vert (13 citations), le fenugrec (12 citations), la menthe pouliot (11 citations), le gingembre (9 citations), le fenouil (6 citations) et le romarin (6 citations).

Les indications des traitements à base de plantes étaient multiples, certaines plantes avaient plusieurs indications à la fois, on a pu relever certaines utilisations comme suit :

➤ **Les plantes utilisées pour le traitement du diabète :**

Six plantes ont été rapportées par nos patients pour avoir des effets hypoglycémiantes.

**Tableau 9: Les plantes hypoglycémiantes selon les patients interrogés.**

| espèce                              | Nom vernaculaire | Partie utilisée |
|-------------------------------------|------------------|-----------------|
| <i>Thymus divers.</i>               | Zaater           | Feuilles        |
| <i>Allium sativum L.</i>            | Tuma             | bulbe           |
| <i>Trigonella foenum-graecum L.</i> | helba            | Graines         |
| <i>Olea europea.</i>                | wraq zitoun      | Feuilles        |
| <i>Euphorbia resinifera.</i>        | daghmous         | Plante entière  |
| <i>Coriandrum sativum L.</i>        | qezbor           | feuilles        |

Les études au Maroc concernant l'utilisation des plantes médicinales chez les diabétiques ont révélé un certain nombre de plantes qui selon les patients auraient des effets sur la régulation du taux de la glycémie.

L'enquête du CHU de Marrakech [151] a répertorié quinze plantes les plus utilisées chez les patients enquêtés tandis que l'enquête de CHU de Fès [152] a révélé les quatre plantes les plus utilisées comme étant efficaces dans le rétablissement de l'équilibre glycémique. La comparaison entre les deux enquêtes et la notre montre des similarités. Toutes les espèces recensées dans notre étude (à l'exception du *Coriandrum sativum L.*) ont été citées, avec d'autres espèces, par les patients des deux autres services.

L'effet hypoglycémiant des plantes médicinales citées doit être justifié. Il s'agit dans ces études d'un usage traditionnel qui repose sur un savoir ancestral, qui est souvent le fruit de l'expérimentation, et ne s'appuie pas sur des études scientifiques proprement dites.

En effet, très peu d'études se sont intéressées par les plantes hypoglycémiantes. Cependant, une étude a montré l'efficacité d'une plante appelée « *Ilex guayusa* », une plante de la pharmacopée européenne, pour avoir des effets sur le rétablissement de l'équilibre glycémique [165].

Par ailleurs, l'effet hypoglycémiant du fenugrec chez l'animal a été démontré. Le mécanisme d'action serait une inhibition de la glucosidase au niveau intestinal [166].

Le diabète étant une maladie chronique nécessitant une prise en charge à long terme, l'utilisation de plantes médicinales avec les antidiabétiques peut être responsable d'interactions plantes-médicaments.

En plus, l'une des plantes les plus incriminées dans ce type d'interactions est l'ail [116]. Une plante largement utilisée par les diabétiques au Maroc.

#### ➤ **Les plantes utilisées pour le traitement des troubles gastro-intestinaux :**

Les troubles gastro-intestinaux de type coliques intestinales, maux d'estomac, ballonnements, indigestion, dyspepsie et constipation, étaient parmi les motifs les plus fréquents de l'utilisation de plantes par les patients interrogés.

Dix neuf plantes médicinales étaient utilisées pour les troubles gastro-intestinaux.

**Tableau 10: Les plantes médicinales utilisées dans le traitement des troubles du système digestif.**

| espèce                              | Nom vernaculaire | Partie utilisée | indication                            |
|-------------------------------------|------------------|-----------------|---------------------------------------|
| <i>Thymus divers.</i>               | Zaater           | feuilles        | Traitement des coliques.              |
| <i>Trigonella foenum-graecum L.</i> | helba            | graines         | Traitement des douleurs de l'estomac. |
| <i>Mentha pulegium L.</i>           | fliyyo           | feuilles        | Traitement des douleurs de l'estomac. |
| <i>Foeniculum vulgare.</i>          | nafaa            | graines         | Traitement des coliques intestinales. |
| <i>Rosmarinus officinalis.</i>      | azir             | feuilles        | Traitement des coliques.              |
| <i>Origanum majorana L.</i>         | merdedouch       | feuilles        | Traitement des indigestions.          |
| <i>Mentha spicata L.</i>            | naanaa           | feuilles        | Traitement des indigestions.          |
| <i>Salvia officinalis L.</i>        | salmiya          | feuilles        | Traitement des dyspepsies.            |
| <i>Artemisia herba alba.</i>        | chih             | feuilles        | Traitement des maux de l'estomac.     |
| <i>Carum carvi L.</i>               | karwiya          | graines         | Traitement des coliques.              |
| <i>Cuminum cyminum L.</i>           | kemoun           | graines         | Traitement des coliques.              |
| <i>Ammodaucus lencotrichus.</i>     | kemmun soufi     | graines         | traitement des coliques.              |
| <i>Lavandula vera.</i>              | khuzama          | feuilles        | Traitement des dyspepsies.            |
| <i>Marrubium vulgare L.</i>         | merriwut         | feuilles        | Traitement des dyspepsies.            |
| <i>Ocimum basilicum L.</i>          | hbeq             | feuilles        | Traitement des douleurs de l'estomac. |
| <i>Cinnamomum cassia.</i>           | qarfa            | écorce          | Traitement des troubles digestifs.    |
| <i>Mentha piperita L</i>            | naana abdi       | feuilles        | Traitement des ballonnements.         |
| <i>Glycyrrhiza glabra L.</i>        | arq sous         | rhizome         | Traitement des douleurs de l'estomac. |
| <i>Rosa centifolia L.</i>           | werd             | pétales         | Traitement de la constipation.        |

L'utilisation de la phytothérapie pour le traitement des troubles digestifs est très fréquente au Maroc. La pharmacopée traditionnelle marocaine offre un large choix de plantes médicinales aux quelles des propriétés en relation avec le soulagement des troubles digestifs sont attribuées. A Tafilalet par exemple, on estime que 121 espèces appartenant à 33 familles de plantes médicinales sont employées pour traiter les pathologies du système digestif. Ces pathologies sont essentiellement les maux d'estomac, les coliques, les gastrites, les gastro-entérites, les hépatites, les maux de la rate et les diarrhées et constipations **[4]**.

Une enquête par questionnaire dans la ville de Fès, concernant les plantes médicinales les plus utilisées dans le traitement des pathologies digestives, a montré que le soulagement de ces troubles par les plantes médicinales était très fréquent et que pour cela 57 plantes appartenant à 34 familles étaient consommées.

Les dix plantes les plus utilisées dans cette étude étaient : la camomille, le romarin, la lavande, le thym, l'origan, la mélisse, le cumin, l'anis vert, le carvi et le fenouil **[167]**.

Le romarin, la lavande, le thym, le cumin, le carvi et le fenouil sont les plantes retrouvées dans l'étude précédente et la notre pour des indications en relation avec les troubles du système digestif.

Malgré qu'il n'existe pas d'études scientifiques rigoureuses prouvant l'efficacité de ces plantes médicinales dans le traitement des troubles du système digestif, l'effet remarqué lors de la consommation de ces plantes peut être expliqué par la composition de celle-ci. En effet, le romarin, la lavande et le thym sont des plantes qui contiennent des huiles essentielles connues pour leurs vertus thérapeutiques. Le linalol dans la lavande a une action antidouleur tandis que les huiles essentielles du romarin exercent une action sur l'excrétion biliaire **[168,169]**.

Le carvi et le cumin quant à eux sont connus pour leurs propriétés carminatives. Des études ont effectivement démontré ces propriétés **[170,171]**.

Les propriétés antifongiques associés au fenouil, explique en partie, les effets remarqués lors de son utilisation **[172]**.

➤ **Traitement des infections et pathologies du système respiratoire :**

Sept plantes médicinales étaient utilisées pour des indications en relation avec les infections des voies respiratoires. Il s'agit essentiellement des rhumes et états grippaux et la toux.

**Tableau 11: Les plantes médicinales consommées lors du traitement des infections des voies respiratoires.**

| Espèce                      | Nom vernaculaire | Partie utilisée | indication                     |
|-----------------------------|------------------|-----------------|--------------------------------|
| <i>Thymus divers.</i>       | Zaater.          | feuilles        | Traitement de la toux.         |
| <i>Mentha pulegium L.</i>   | Fliyyo.          | feuilles        | Traitement du rhume.           |
| <i>Zingiber officinale.</i> | Skenjbir.        | Rhizome.        | Traitement des états grippaux. |
| <i>Lavandula vera.</i>      | Khuzama.         | Feuilles.       | Traitement de la toux.         |
| <i>Citrus limon.</i>        | Hammed.          | Fruit.          | Traitement de la grippe.       |
| <i>Curcuma longa L.</i>     | Kherqum.         | Rhizome.        | Traitement de la grippe.       |
| <i>Mentha suaveolens.</i>   | Mersita.         | Feuilles.       | Traitement des rhumes.         |

La phytothérapie est largement sollicitée pour le traitement des infections respiratoires au Maroc. Dans ce sens, une étude ethnobotanique au niveau du plateau centrale dont le but était de recenser les plantes médicinales utilisées dans le traitement des infections

respiratoires, a montré que 76,40% des interrogés utilisaient des plantes médicinales pour traiter des infections respiratoires. Chez cette population 57 plantes appartenant à 30 familles étaient utilisées [173].

Le thym, la menthe pouliot, le gingembre et la lavande sont des espèces en commun entre notre étude et l'étude du plateau central marocain.

En effet, la pharmacopée marocaine traditionnelle offre plusieurs remèdes à base de plantes médicinales et aromatiques qui peuvent être utilisés dans le traitement des infections du système respiratoire. Certaines de ces plantes ont effectivement prouvé leur efficacité. Le thym par exemple est utilisé pour traiter la grippe, l'effet remarqué est surtout dû à des propriétés anti-infectieuses attribuées au thym [174].

➤ **Plantes utilisées dans le traitement des pathologies du système cardiovasculaire :**

Quatre plantes médicinales étaient utilisées pour traiter les pathologies du système cardiovasculaire. Les affections traitées étaient essentiellement l'hypo et l'hypertension artérielle et les dyslipidémies.

**Tableau 12: Plantes utilisées dans le traitement des affections du système cardiovasculaire.**

| espèce                         | Nom vernaculaire   | Partie utilisée | indiction                                                                |
|--------------------------------|--------------------|-----------------|--------------------------------------------------------------------------|
| <i>Allium sativum L.</i>       | Tuma.              | Bulbe.          | Traitement de HTA.<br>Vasodilatation.                                    |
| <i>Rosmarinus officinalis.</i> | Azir.              | Feuilles.       | Traitement de l'hypotension.<br>Amélioration de la circulation sanguine. |
| <i>Linum usitatissimum.</i>    | zerriaat elkettan. | Graines.        | Traitement de l'hypercholestérolémie.                                    |
| <i>Cynara scolymus.</i>        | Qôq.               | Feuilles.       | Traitement de l'hypercholestérolémie.                                    |

En effet, des études pharmacologiques ont effectivement mis en évidence l'effet hypotenseur des molécules extraites de certaines plantes médicinales. On cite à titre d'exemple la « *Rawaulfia serpentina* » qui contient des alcaloïdes capables de réduire la tension artérielle. On estime que le mécanisme d'action de ces alcaloïdes serait une inhibition de l'accumulation des catécholamines [175].

Concernant les plantes de la pharmacopée traditionnelle marocaine, plusieurs études se sont intéressées aux plantes à effet antihypertenseur. Ces études ont révélé l'utilisation de près de 26 espèces de plantes médicinales dont l'*Allium sativum* [176,177].

Des études chez le rat ont montré une diminution de la pression artérielle après une administration quotidienne d'extrait aqueux d'ail à raison de 50mg/Kg. L'effet remarqué chez les rats serait lié à l'inhibition de l'enzyme de conversion au niveau tissulaire [178].

Le romarin «*Rosmarinus officinalis*» à son tour, et contrairement à l'indication rapportée par nos patients, aurait un effet antihypertenseur. L'administration chez le rat d'extraits de romarin induit un effet diurétique favorisant l'élimination du sodium, potassium et chlorures, ce qui a des répercussions sur la diminution de la pression artérielle [179].

Les feuilles d'artichaut quant à eux, seront utilisées traditionnellement pour leurs propriétés cholérétiques, hypocholestérolémiantes, hypotriglycéridémiantes, anti-uréïques et diurétiques [164].

Cependant, la mise en évidence des effets antihypertenseur ou hypolipémiant par des études pharmacologiques et/ou des études in vivo ne permettent pas de confirmer l'activité chez l'homme. Pour cela seul les résultats d'un essai clinique seront acceptables.

L'utilisation dans le cadre de la médecine traditionnelle a montré, par moment, l'efficacité de certaines plantes médicinales. Cette efficacité, néanmoins, doit être démontrée scientifiquement.

#### ➤ **Autres indications :**

Les études au Maroc ont prouvé que les plantes médicinales sont utilisées, principalement, pour quatre indications : les troubles du système digestif, les affections du système respiratoire, les pathologies cardiovasculaires et dermatologiques [180].

Notre enquête, à son tour, a montré que les patients interrogés utilisaient les plantes

médicinales pour soigner d'abord les problèmes digestifs avec dix-neuf plantes médicinales utilisées, suivi des infections des voies respiratoires (7 plantes) puis du diabète (6 plantes) et des pathologies du système cardiovasculaire (4 plantes). Les affections dermatologiques n'étaient pas prises en considération puisque les traitements à base de plantes utilisés dans ce cas sont appliqués par voie locale. Cependant ce qui nous a intéressé c'était les traitements médicamenteux et à base de plante pris par voie orale.

En plus de ces indications majeures, d'autres indications aux traitements à base de plantes ont été relevées dans cette étude. Il s'agit surtout du traitement de la nervosité et de l'excitabilité, de la stimulation d'appétit et prise de poids, de la stimulation de la lactation chez les femmes allaitantes, des traitements de l'inflammation et du rhumatisme et des traitements des anémies et des asthénies.

**Tableau 13: Autres indications aux plantes médicinales.**

| indication                                  | espèce                              | Nom vernaculaire   | Partie utilisée    |
|---------------------------------------------|-------------------------------------|--------------------|--------------------|
| nervosité                                   | <i>Lippia citrodora.</i>            | lwiza              | Feuilles.          |
|                                             | <i>Chamaemelum nobile.</i>          | babunj             | Sommités fleuries. |
| Stimulation de l'appétit et Prise de poids. | <i>Trigonella foenum-graecum L.</i> | helba.             | Graines.           |
|                                             | <i>Lepidium sativum L.</i>          | Hab errchad.       | Graines.           |
| Traitement de l'inflammation.               | <i>Trigonella foenum-graecum L.</i> | Helba.             | Graines.           |
| Traitement du rhumatisme.                   | <i>Marrubium vulgare L.</i>         | Merriwut.          | Feuilles.          |
| Stimulation de la lactation.                | <i>Lepidium sativum L.</i>          | Hab errchad.       | Graines.           |
|                                             | <i>Carum carvi L.</i>               | Karwiya.           | Graines.           |
| Traitement de l'anémie.                     | <i>Linum usitatissimum.</i>         | Zerriat el kettan. | Graines.           |
|                                             | <i>Sesamum indicum L.</i>           | Jeljlan.           | Graines.           |
|                                             | <i>Rubia tinctoria L.</i>           | Fuwa.              | Racines.           |
| Traitement de l'asthénie.                   | <i>Nigella sativa L.</i>            | Sanuj.             | Graines.           |

Certaines de ces indications ont été mis en évidence par des études et notamment :

- La verveine « *Lippia citrodora* » : l'administration d'extraits d'huiles essentielles de verveine par voie orale chez l'animal a montré l'existence d'activité psychotrope (sédatrice et tranquillisante). En effet, la comparaison du comportement des souris chez lesquelles on a administré des extraits d'huiles essentielles de verveine avec des souris témoins a montré des différences. Les deux lots de souris ont été examinés à travers une série de tests (test de la traction, de la cheminée, de la planche à trous et de la tige tournante). Les souris chez lesquelles on a administré les extraits de « *Lippia citrodora* » ont montré des temps plus élevés à effectuer les tests et une inhibition des réflexes. Cela témoigne de l'existence d'une activité sédatrice et tranquillisante.

Les huiles essentielles de la verveine auront donc des effets contre le stress, l'anxiété et l'insomnie [181].

- La camomille « *Chamaemelum nobile* » : l'huile essentielle (HE) de la camomille est connue pour ses vertus apaisantes, sédatrices et antiallergiques. L'infusion de camomille ainsi que son HE riche en esters, ont des propriétés calmantes exploitées depuis des siècles. L'HE peut être utilisée dans les crises de panique, le stress et l'irritabilité [182,183].

- Le fenugrec aurait des indications dans les asthénies, maigreur et anorexies. D'ailleurs, il existe plusieurs médicaments à base de plantes pour les mêmes indications [184].

- La nigelle a plusieurs propriétés pharmacologiques et notamment une activité antioxydante, anti-inflammatoire et analgésique [185].

Toutes ces indications doivent être vérifiées chez l'homme puisqu'il s'agit d'études pharmacologiques. Cependant, ces études offrent des données exploitables pour entamer des recherches chez l'homme.

➤ **Les plantes utilisées comme boisson quotidienne ou pour aromatiser des boissons :**

Treize patients ont signalé une consommation régulière du thé vert « *Camellia sinensis* ». Le thé vert étant une boisson très populaire au Maroc, on estime que cette consommation est beaucoup plus importante.

Deux plantes ont été utilisées pour aromatiser le thé. Il s'agit de l'absinthe « *Artemisia arborescens L* » et de la menthe verte « *Mentha spicata L* » qui avait, en plus de l'utilisation pour parfumer les boissons, une indication dans les traitements des indigestions chez nos patients.

Le genre « artémisia » auquel appartient l'absinthe aurait, selon certaines études, un effet diurétique [186].

La consommation d'absinthe aurait donc un effet antihypertenseur.

### **3.3. Interactions plantes-plantes**

Près de quatre vingt cinq pour cent des utilisateurs de plantes médicinales consommaient deux plantes ou plus. Cela pose un problème par rapport aux interactions plantes médicinales entre elles.

En effet, on a vu que plusieurs plantes médicinales avaient les mêmes propriétés. Il en résulte que la consommation de plantes ayant des effets similaires peut provoquer une potentialisation des effets ce qui pourrait engendrer des effets indésirables.

Cependant, il n'existe pas assez de données dans la littérature concernant les interactions entre les plantes médicinales.

De même la consommation de plantes médicinales et de médicaments conventionnels ayant des effets similaires peut être dangereuse. A titre d'exemple, la consommation concomitante de plantes hypoglycémiantes et d'antidiabétiques peut provoquer des crises d'hypoglycémie.

### **3.4. Information et approbation du médecin traitant par rapport aux pratiques de leurs patients**

La majorité de nos patients (soit 85%) n'ont pas informé leurs médecins traitants sur la prise de traitements à base de plantes. Et parmi les 15% des praticiens informés sur les pratiques de leurs patients, seulement 8% les ont approuvées.

Ce chiffre élevé est aussi rapporté par une étude au Maroc chez les cancéreux dont 98,5% des patients n'ont pas informé leurs médecins traitants concernant l'utilisation de plantes médicinales en concomitance avec la chimiothérapie [187].

Un sondage au royaume uni chez 515 utilisateurs de plantes a montré que 26% d'entre eux ont consulté leurs médecins généralistes pour de sérieux effets indésirables liés à des médicaments OTC « over the counter ». Cependant, ils n'avaient jamais signalé d'effets indésirables liés à leurs remèdes à base de plantes [188].

Ces différences de notifications des effets indésirables entre médicaments conventionnels et remèdes à base de plantes, sont dues à la peur de la censure. Les cliniciens doivent demander à leurs patients s'ils utilisent des plantes médicinales sans porter de jugement sur leurs pratiques et de manière détendue. Le patient doit assimiler son rôle en tant que partenaire dans le processus de guérison et être conscient de l'importance de la communication et du manque d'informations concernant les interactions plantes médicaments [189].

Cette question nous amène à nous interroger sur l'importance de l'échange entre le soignant et le soigné. Certes, le sujet du recours à la phytothérapie semble être un peu délicat à aborder surtout en milieu hospitalier mais n'empêche que les médecins doivent instaurer une atmosphère qui encourage les patients à se confier.

En effet, lors des échanges médecins-patients, trois principaux objectifs sont à atteindre. Il s'agit de la création d'une relation interpersonnelle de qualité et d'échange d'informations suivi de la prise de la décision thérapeutique la plus adéquate [190].

La communication permet donc de se renseigner sur toutes les habitudes et les pratiques de médecine non conventionnelles dont le patient peut faire appel, afin de garantir la sécurité et d'optimiser les choix thérapeutiques.

Ces choix thérapeutiques peuvent très bien inclure les produits de la phytothérapie et les remèdes à base de plantes qui ont prouvé leurs efficacités et innocuités. D'ailleurs, il est conseillé de noter les traitements à base de plantes au niveau du dossier médical du patient.

### **3.5. Les parties de plantes utilisées et le mode de préparation**

Les feuilles étaient les parties les plus utilisées, suivies des gousses d'ails, puis des graines et des racines et ensuite des sommités fleuries.

Le jus de fruit, l'écorce et les fleurs étaient des parties dont l'utilisation était, dans notre étude, anecdotique.

La décoction était le mode de préparation majoritaire suivie de l'infusion.

D'autres modes de préparation en relation avec l'ail et les graines ont été cités et notamment : les bulbes d'ail cru, cuit et bouilli et les graines grillées ou sous formes de mélanges avec du miel.

Une étude à Agadir- Ida-Outanane, concernant les plantes médicinales utilisées dans la région, a montré que les feuilles étaient les plus utilisées suivies des graines puis des fleurs et des fruits. Le mode de préparation majoritaire était la décoction suivie de la forme poudre et de l'infusion **[191]**.

Une autre étude dans la région de Mechraâ Bel Ksiri, a dévoilé que les feuilles et les graines étaient les plus utilisées suivies de la tige feuillée et des fruits. Dans cette région le mode de préparation le plus prépondérant était la décoction pour la voie orale et le cataplasme pour la voie locale **[192]**.

Dans les trois études, il est remarqué que les feuilles étaient les parties des plantes médicinales les plus utilisées. Cela peut être expliqué par la plus grande accessibilité des feuilles, par rapport aux autres parties de la plante, à la récolte et par la disponibilité au niveau du commerce. En plus, il semble que les feuilles sont plus riches en actifs naturelles **[193]**.

La décoction a aussi été le mode de préparation dominant dans les trois études. En effet, la forme liquide, selon plusieurs études, est la forme la plus utilisée dans la préparation de remèdes traditionnels à base de plantes. L'eau est dans ce cas le solvant de premier choix [194].

Le choix de la partie de la plante médicinale à consommer et du mode de préparation est donc primordial étant donné que la composition en principe actif peut varier selon ces deux critères. Dans le cadre de la médecine traditionnelle, il s'agit d'une utilisation traditionnelle et ancestrale qui ne respecte souvent pas ces variabilités.

### **3.6. La source des plantes utilisées et des informations sur les bienfaits attribuées aux plantes**

Près de quatre vingt pour cent de nos patients interrogés se procuraient leurs plantes médicinales de chez l'épicier. Les autres soit les prenaient de chez un herboriste (près de 15%) ou les cultivaient eux mêmes dans des potagers (5%).

L'entourage du patient ou encore le bouche à oreilles était la source d'informations la plus répandue dans notre étude suivie des médias et internet et finalement des professionnels de santé qui ne représentent qu'une très faible proportion.

Très peu d'études au Maroc se sont intéressées aux sources des plantes médicinales utilisées. Cependant, les tradipraticiens et les herboristes étaient consultés dans des recherches, à maintes reprises, afin de recueillir des informations concernant les plantes médicinales les plus utilisées dans une région.

En plus, la culture de la consommation de plantes médicinales est assez répandue. Les plantes sont vendues librement et dans plusieurs endroits. Par ailleurs, on estime qu'au Maroc, la prévalence de consultation des guérisseurs et tradipraticiens pour se procurer des remèdes à base de plantes est de 37% contre seulement 1% pour les pharmaciens. En outre, la prescription des plantes médicinales est souvent basée sur l'expérience des autres [163].

La consommation de plantes médicinales achetées de chez des personnes non compétentes pose des problèmes liés à la sécurité de plante. Les falsifications, les contaminations et l'absence du contrôle du circuit des plantes sont des exemples de potentiels dangers.

### **3.7. La consommation de compléments alimentaires à base de plantes et le recours aux autres pratiques de la médecine non conventionnelle**

La majorité absolue des patients (soit 91,11%) ont admis ne pas avoir consommé des compléments alimentaires à base de plantes.

Dans ce volet, le but était de voir si nos patients ont eu recours à la phytothérapie présentée sous forme de compléments alimentaires ou autres et retrouvée à l'officine. Pour cela, on a choisi une question à choix multiples avec comme propositions quatre plantes médicinales souvent retrouvée dans les compléments alimentaires et rapportées dans la littérature pour leurs interactions avec les médicaments.

Il s'agit de la valériane, l'aubépine, le ginkgo et le ginseng. L'analphabétisme avait, par moment, compliqué l'obtention de réponses par rapport à cette question. Plusieurs patients soit ne se rappelaient pas ou n'étaient pas capable de citer le nom commercial ou la composition des compléments alimentaires consommés.

- Le ginseng : parmi les plantes médicinales citées le ginseng était le plus utilisé. Six patients ont déclaré l'avoir consommé à un moment donné. Même si on ne peut être sûr que la consommation du ginseng et des traitements médicamenteux était simultanée, il s'avère être intéressant d'explorer le potentiel d'interaction du ginseng. En effet, il est retrouvé dans la littérature pour ses interactions avec des médicaments conventionnels.

La littérature rapporte des interactions impliquant le ginseng avec plusieurs médicaments, les plus documentées sont : la Phénelzine et la warfarine [195].

- Le ginkgo : un seul patient a déclaré une prise de complément alimentaire contenant des extraits de ginkgo. Le patient était sous enoxaparine et prenait régulièrement de l'oméprazole en automédication. Le ginkgo est rapporté pour son potentiel d'interactions avec

plusieurs molécules : la trazodone, la warfarine, l'aspirine, l'ibuprofène, la digoxine, l'oméprazole, le diltiazem et certains médicaments du SNC [195].

Notre patient prenait de l'oméprazole régulièrement, il existe donc un risque d'interaction entre le ginkgo et l'IPP.

En effet, une étude clinique chinoise chez le volontaire sain, a montré que la consommation de ginkgo à raison de 140 mg, deux fois par jours, pendant 12 jours réduit significativement la concentration de l'oméprazole. Le ginkgo étant inducteur du CYP2C19, il stimule l'hydroxylation de l'IPP en question par le CYP2C19 de façon génotype dépendante [196].

- Valériane / aubépine : une seule personne avait rapportée l'usage d'un complément alimentaire à base de valériane et aubépine.

La valériane est capable d'interagir avec les benzodiazépines et les opioïdes [197].

Par ailleurs, la question sur le recours aux autres pratiques de la médecine non conventionnelle, autre que la phytothérapie, permet entre autres d'avoir une estimation sur le recours à la phytothérapie. En général, ces pratiques sont souvent associées à une consommation de produits d'origine naturelle et notamment les remèdes à base de plantes.

De même que pour les compléments alimentaires à base de plantes, les pratiques de médecine alternative n'étaient pas utilisées dans ce service. Près de 80% ont admis ne pas avoir eu recours à aucune de ces pratiques. La saignée était pratiquée par six personnes, l'apithérapie par cinq personnes tandis qu'une seule personne avait pratiqué l'acupuncture.

Une étude portant sur l'utilisation de médecine alternative en oncologie pédiatrique au Maroc, a révélé que 68% des patients utilisaient des pratiques de la médecine non conventionnelle (une ou plusieurs à la fois). Les pratiques les plus courantes dans cette étude étaient la consommation du miel suivie de phytothérapie traditionnelle puis des pratiques spirituelles [198].

D'après ces résultats, il paraît qu'au Maroc la phytothérapie est parmi les pratiques de médecine alternative les plus sollicitées.

### **3.8. Effets indésirables dus à la prise concomitante de médicaments et des plantes médicinales**

La prévalence d'apparition d'événements indésirables liés à la consommation simultanée de médicaments et de plantes médicinales, selon les informations fournies par les patients était de 8,88%. Seulement huit patients ont rapportés des effets qu'ils associaient à leurs traitements médicamenteux et à base de plantes. Cette prévalence est relativement faible vu la prévalence de consommation de plantes élevée au sein de ce service.

Dans l'étude concernant l'utilisation de médecine alternative en oncologie pédiatrique [198], 28% des parents des enfants ayant consommés des plantes médicinales ont rapportés des effets indésirables. Il s'agit de vomissements, nausées et réactions allergiques mineures.

Une autre étude chez des patients cancéreux, encore une fois, a signalé que la prévalence d'effets indésirables liés aux plantes était de 16%. Il s'agit d'atteintes rénales et hépatiques, de la diarrhée et constipation, des vomissements et saignements rectaux [187].

Les effets probablement dangereux liés aux plantes dépendent de plusieurs facteurs. Les variabilités génétiques, les maladies sous-jacentes et l'âge (avancé ou très bas) sont parmi les facteurs qui peuvent influencer l'apparition des effets indésirables en relation avec une consommation de plantes médicinales [199].

Par ailleurs, la littérature a démontré que la consommation de plantes médicinales augmente l'apparition de complications surtout en cas de comorbidité et de polymédication [200,201].

Nos patients ont rapporté huit effets indésirables dus, selon eux, à l'association de leurs traitements médicamenteux et des remèdes à base de plantes.

- L'éruption cutanée : une patiente avait notifiée l'apparition d'une éruption cutanée suite à l'association du ginseng avec son traitement médicamenteux.

Comme a été développé précédemment, selon la littérature, le ginseng est capable d'interagir avec la Phénelzine et la warfarine. Cependant, il n'existe pas de données incriminant les associations soupçonnées par la patiente.

L'éruption cutanée peut très bien être une manifestation allergique due aux produits consommés. Néanmoins, la confirmation de cette hypothèse nécessite un diagnostic approfondi.

**Tableau 14: Association ginseng et médicaments soupçonnés.**

| Plantes médicinales | Traitement médicamenteux (DCI)                                                                                                     |
|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ginseng             | Prednisone<br>Potassium<br>Azathioprine<br>Calcium / vit D3<br>Amoxicilline / acide clavulanique<br>Désogestrel / ethinylestradiol |

- La mastite : une patiente a signalé une mastite suite à la consommation de plantes, dans un but de stimulation de la lactation, et son traitement.

Cependant, il n'existe pas de lien entre l'association de verveine ou de cresson alénois et le traitement de la patiente et l'apparition de la mastite. Aucune donnée en faveur d'une éventuelle causalité n'a été retrouvée.

**Tableau 15: Plantes et médicaments incriminés dans l'apparition de la mastite selon la patiente.**

| Plantes médicinales | Traitement médicamenteux (DCI)    |
|---------------------|-----------------------------------|
| Verveine.           | Prednisone                        |
| Cresson alénois.    | Amoxicilline / acide clavulanique |
|                     | Levonorgestrel / éthinylestradiol |
|                     | Enoxaparine                       |

• La pancréatite : une patiente avait déclaré une pancréatite après une utilisation d'un mélange de plantes, de thym et de cresson alénois.

De même que pour la mastite, aucune donnée incriminant les associations plantes médicaments possibles n'a été retrouvée.

Cependant, l'ignorance de la composition du mélange de plantes ne permet pas de conclure qu'il ne s'agit pas d'effet indésirable lié aux interactions plantes médicaments.

**Tableau 16: Associations plantes médicaments soupçonnées.**

| Plantes médicinales           | Traitements médicamenteux         |
|-------------------------------|-----------------------------------|
| Mélange de plantes (inconnu). | Amoxicilline / acide clavulanique |
| Cresson alénois.              | Enoxaparine                       |
| Thym.                         |                                   |

- Diabète déséquilibré : deux patientes ont noté que le déséquilibre de leur glycémie était dû probablement à la consommation de plantes avec leurs antidiabétiques.

Le fenugrec est connu pour avoir un effet hypoglycémiant [166]. L'association du fenugrec avec des médicaments antidiabétiques peut causer une hypoglycémie. Cependant, l'effet rapporté par les patientes était une glycémie plus élevée et non une hypoglycémie.

**Tableau 17: Plantes et médicaments incriminés dans le déséquilibre glycémique.**

| Plantes médicinales                                                    | Traitements médicamenteux                                                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Fenugrec.</b><br>Fenouil.<br>Romarin.<br>Les algues (inderteminée). | <b>Insuline lispro</b><br><b>Sitagliptine / metformine</b><br>levothyroxine                                                                                    |
| Ginseng.<br><b>Fenugrec.</b><br>Thym.<br>Ail.                          | Ramipril<br>Hydrocortisone<br>Oméprazole<br>Prednisone<br>Calcium / vit D3<br><b>Insuline</b><br>Atorvastatine<br>Mebeverine<br>Carbocisteine (automédication) |

- Avortement : une patiente a déclaré, après avoir eu une fausse couche, que son avortement était peut être dû au romarin qu'elle consommait régulièrement. Elle avait signalé aussi la prise du ginkgo sous forme de complément alimentaire.

**Tableau 18: Plantes et médicaments incriminés dans l'avortement selon la patiente.**

| Plantes médicinales | Traitement médicamenteux     |
|---------------------|------------------------------|
| Ginkgo.             | Enoxaparine                  |
| Romarin.            | Oméprazole (automédication). |

La recherche dans la littérature ne nous a pas permis d'établir un lien entre les plantes consommées et l'avortement.

L'oméprazole est considéré sans danger pour la femme enceinte selon trois études épidémiologiques prospectives [202].

Par contre, l'utilisation de l'énoxaparine chez la femme enceinte doit être surveillée étroitement. Un risque de saignement et d'hémorragies existe [203].

- L'hypotension : une patiente avait déclaré que son traitement à base de plantes baisait sa pression artérielle au point de lui provoquer une hypotension accompagnée d'un malaise.

Effectivement, le romarin est rapporté pour son effet antihypertenseur [179]. Une consommation excessive peut probablement causer une hypotension.

**Tableau 19: Association plante et médicaments incriminés dans l'hypotension selon la patiente.**

| Plantes médicinales | Traitements médicamenteux.                         |
|---------------------|----------------------------------------------------|
| Romarin.            | Oméprazole<br>(automédication)<br><br>simvastatine |

L'hépatite : une patiente avait déclaré qu'on lui a diagnostiqué une hépatite fulminante après une consommation excessive d'un sirop pour l'appétit à base de fenugrec.

Les étiologies des hépatites fulminantes sont essentiellement les virus de l'hépatite, les médicaments et les toxiques. Alors que la cause virale était la première cause d'hépatite, on note, ces dernières années, une augmentation des hépatites fulminantes causées par les médicaments et en tête de liste, le paracétamol [204].

Le sirop consommé par la patiente contient, en plus des extraits de plantes, des molécules médicamenteuses orexigènes. En plus, la patiente prenait régulièrement du paracétamol en automédication. Il semble donc que l'hépatite soit due à une consommation abusée de médicaments et non à une interaction plantes médicaments.

**Tableau 20: Plantes médicinales et médicaments incriminés par la patiente.**

| Plantes médicinales | Traitements médicamenteux                                                                       |
|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fenugrec.           | Azathioprine<br>Prednisolone<br>Paracétamol (automédication)<br>Cyproheptadine (automédication) |

### **3.9. Efficacité des traitements à base de plantes selon les patients**

Près de soixante sept pour cent des patients trouvaient leurs traitements à base de plantes efficaces contre à peu près 34% qui n'étaient pas satisfaits.

L'étude menée au CHU de Marrakech auprès des patients diabétiques [151], a montré que contrairement à notre étude, quatre vingt pour cent des patients n'étaient pas satisfaits des résultats de la phytothérapie.

L'étude en oncologie pédiatrique [198], a quant à elle dévoilé la satisfaction de 59% des adeptes de la médecine alternative (dont la phytothérapie).

Les réponses à cette question ne permettent pas d'infirmar ou de confirmer l'efficacité de la phytothérapie. Il s'agit de réponses subjectives et propres à chaque patient. D'ailleurs, on ne peut savoir si l'efficacité ressentie est due à un simple effet placebo. Pour cela, seules des études cliniques peuvent justifier l'effet remarqué.

### **3.10. Estimation du danger lié à la prise simultanée médicaments et plantes médicinales**

Près de soixante et un pour cent des patients estimaient que la prise concomitante plantes médicaments était sans danger contre 39% qui trouvaient qu'il pouvait y avoir un danger.

En général, les plantes médicinales sont très bien tolérées pour leur innocuité et sécurité. Mise à part les plantes toxiques, l'utilisation de la phytothérapie traditionnelle aux bonnes doses et préparées de façon adéquate peut s'avérer être sans danger. En effet, des effets indésirables liés à l'utilisation des plantes sont dus aux falsifications, aux erreurs d'identification, aux contaminations par les toxines et les microorganismes, aux erreurs d'utilisations et aux dosages erronés, en plus des interactions plantes médicinales-médicaments [187].

Ces interactions peuvent être insignifiantes et sans répercussions sur la santé ou bien donner des conséquences assez graves variant d'un échec thérapeutique à des intoxications probablement mortelles. Cependant, des conclusions trop hâtives peuvent être tirées. En effet, plusieurs interactions rapportées par la littérature sont basées sur des cas isolés ou une série de cas. L'incrimination d'une association plantes médicaments dans l'apparition d'un événement indésirable nécessite des recherches plus approfondies [205].

### **3.11. Contre-indications des plantes selon les médecins traitants et connaissances des patients autour des plantes proscrites**

Environ quatre vingt dix pour cent, soit la majorité des patients, ont déclaré ne pas avoir eu d'informations concernant les contre indications des plantes médicinales. Près de 8% ont

déclaré que leurs médecins traitants leurs interdisaient toutes les plantes médicinales et seulement 1% ont pu citer des plantes interdites. Il s'agit de deux plantes le gingembre et l'ail.

Ce pourcentage élevé est expliqué en partie par le nombre élevé de patients (85%) qui n'avaient pas informé leurs médecins sur l'utilisation de plantes médicinales.

Par ailleurs, les patients ne connaissaient pas les raisons pour lesquelles l'ail et le gingembre étaient contre indiqués.

Le gingembre est déconseillé en cas de lithiase biliaire et chez la femme enceinte et allaitante, à des doses élevés [206]. Tandis que l'ail est connu pour ses interactions avec les médicaments [116].

En plus, l'évaluation de la connaissance des patients autour des plantes prosrites a dévoilé que 85% ne pouvaient pas citer des plantes contre indiqué dans leur cas.

Cela s'approche des résultats d'autres études, et notamment l'étude du CHU de Marrakech [151] où la quasi-totalité des patients n'avaient pas d'informations concernant la toxicité des plantes utilisées.

Parmi les patients qui ont pu répondre à cette question, huit ont répondu que toutes les plantes médicinales étaient contre indiquées chez eux, deux ont répondu l'ail. Les autres plantes étaient l'armoise blanche (une personne), la cannelle (une personne), le gingembre (une personne), la sauge (une personne), la nigelle (une personne), le romarin (une personne) et le thé vert (une personne).

Les raisons de la proscription des plantes citées étaient des propriétés attribuées à ces dernières en relation avec l'augmentation du taux de glycémie sanguine et de la pression artérielle. Or, il n'existe pas de preuves en faveur de ces effets.

Pour le thé vert, la patiente avait déclaré savoir que le thé vert était contre indiqué en cas d'anémie, maladie dont elle souffrait. Effectivement, le thé vert est capable de réduire l'absorption du fer [207].

Au final, hormis les réponses vagues et peu précises, on peut conclure que nos patients ignoraient les contre indications des plantes médicinales qu'ils utilisaient.

### **3.12. Importance de l'avis du médecin et / ou pharmacien avant l'association de la phytothérapie avec les traitements conventionnels**

Contrairement à ce qu'on pourrait croire, vu les résultats énoncés précédemment, plus de 67% des patients trouvaient qu'il est important de demander l'avis d'un professionnel de santé avant la consommation simultanée plantes et médicaments. 33% ne voyaient pas l'importance du conseil du médecin ou du pharmacien, certains de ces patients ne croyaient même pas en leurs compétences à conseiller sur l'usage des plantes.

L'utilisation des produits de la phytothérapie traditionnelle sans avis médicale ou conseil et prescription d'un professionnel de santé expose à des conséquences néfastes. Seul un contrôle strict des produits à base de plantes peut garantir la sécurité des patients [187].

Les professionnels de santé ont un rôle important dans le conseil de la phytothérapie et dans la sécurité des produits conseillés. Pour cela, l'instauration d'une atmosphère favorisant la communication est primordiale.

## **II. Exploration des interactions plantes médicinales-médicaments**

On a vu précédemment que l'exploration des éventuelles interactions plantes médicinales-médicaments faisait partie des objectifs de ce travail.

Nos patients consommaient des plantes médicinales en association avec leurs traitements médicamenteux. 67,78% d'entre eux ont admis avoir utilisé des produits dérivés de plantes, sous différentes formes, avec leurs traitements.

Notre objectif dans cette partie est d'examiner toutes les combinaisons plantes médicinales-médicaments (prescrits ou en automédication) consommées par nos patients, pour ensuite évaluer les répercussions ainsi que les dangers potentiels liés à cette pratique.

Néanmoins, et avant de procéder à l'examination des associations relatées par nos patients, on effectuera des recherches concernant le potentiel d'interaction des 37 plantes recensées dans ce service.

Pour se faire, on eu recours à la base de données Pubmed afin d'effectuer des recherches bibliographiques. Le mot clé utilisé à chaque fois, était sous la forme suivante :

✓ Pour la recherche du potentiel d'interaction :

« **Nom scientifique de la plante** » and **drugs interactions**.

Exemple : *Allium sativum L* and drugs interactions.

✓ Pour l'exploration des associations plantes-médicaments :

« **Nom scientifique de la plante** » and « **DCI du médicament** » **interaction**.

Exemple : *Trigonella foenum-graecum L* and metformine interaction.

## **1. Recherche du potentiel d'interaction des plantes médicinales recensées dans notre étude et des médicaments**

Nos recherches auront pour but d'étudier les interactions plantes médicinales-médicaments conventionnels, ainsi que leurs mécanismes, incluant les plantes médicinales en question et qui sont relatées par la littérature.

En général, on peut distinguer deux types d'associations possibles : les associations bénéfiques et les associations potentiellement dangereuses.

### **➤ Le *Thymus vulgaris* variété du *Thymus divers* (le thym) :**

Une étude a souligné l'existence d'une activité synergique entre le « *Thymus vulgaris* » et en particulier son composant actif le thymol et les antifongiques conventionnels, exploitable dans le traitement des infections dues aux souches du genre *Candida*, résistantes aux traitements classiques.

En effet, la formation du biofilm par les *Candidas* augmente la résistance à la défense de l'hôte et aux médicaments antifongiques conduisant à un échec thérapeutique. Les polyènes et les azolés sont les médicaments antifongiques les plus utilisés pour le traitement des candidoses. Cependant, l'efficacité de ces traitements peut être réduite par les résistances et le pouvoir de pénétration de la molécule dans le biofilm, en plus l'utilisation de cette classe thérapeutique est limitée par ses effets indésirables caractéristiques. Pour cela, la recherche de solutions alternatives est nécessaire [208,209].

Dans l'étude citée, l'huile essentielle du thym a montré une activité synergique significative avec le fluconazole et l'amphotéricine B surtout contre les souches de *C. albicans* et *tropicalis*. Le thym a aussi montré une activité antifongique seul et qui est augmentée en association avec les antifongiques conventionnels [210].

Cette interaction synergique peut être utilisée dans les ajustements des posologies des antifongiques conventionnels afin d'esquiver les fameux effets indésirables de ces derniers.

➤ ***Allium sativum* L (l'ail) :**

L'ail est parmi les plantes médicinales les plus rapportés pour ses interactions avec des médicaments conventionnels. Il est aussi très utilisé par nos patients (21 citations).

L'ail est connu pour ses effets sur le système cardiovasculaire y compris des effets sur l'agrégation plaquettaire. En effet, deux cas d'augmentation de l'INR chez deux patients stabilisés sous warfarine ont été rapportés après la consommation de produits contenant de l'ail. Aucune modification du protocole médicamenteux n'a été effectuée, cependant le temps de coagulation avait doublé [211].

L'augmentation de l'INR a aussi été décrite chez un patient sous fluindione, un anticoagulant, après une consommation d'ail [212].

L'ail est aussi responsable d'interactions avec les inhibiteurs de la protéase et en particulier le saquinavir. Une importante diminution de la concentration plasmatique du saquinavir a été observée chez le volontaire sain, après une consommation d'ail pendant deux semaines [213].

D'autres interactions avec des médicaments conventionnels ont été rapportées. Une hypoglycémie a été remarquée chez une patiente diabétique après la co-administration simultanée de chlorpropamide, un antidiabétique, et l'ail. Des interactions avec le paracétamol ont aussi été signalées. En effet, un essai clinique a suggéré que l'ail serait, après un à deux mois de traitement, capable de modifier la pharmacocinétique du paracétamol [214,215].

Les interactions les plus redoutables sont les interactions impliquant l'ail sous différentes préparations et les médicaments à index thérapeutique étroit comme la warfarine par exemple.

➤ ***Camellia sinensis* (le thé vert) :**

Le thé vert sous forme de décoction ou infusion est très largement utilisé. Cette consommation peut être motivée par des raisons culturelles ou par les bienfaits présumés du thé vert. Au Maroc, le thé vert est une boisson populaire.

Cependant, le « *Camellia sinensis* » est rapporté dans la littérature pour avoir des interactions avec les médicaments conventionnels et en particulier les médicaments du système cardiovasculaire, on note :

• **Le thé vert et les statines :**

Les statines ou les inhibiteurs de la HMG-CoA réductase est une classe thérapeutique hypolipémiante largement prescrite.

Un premier cas d'interaction entre le thé vert et la simvastatine a été rapporté en 2008 chez un patient âgé de 61 ans. Par la suite deux études pharmacocinétiques ont été réalisées, chez le volontaire sain, démontrant l'existence d'interactions pharmacocinétiques entre le thé vert et la simvastatine, chez certains sujets. Ces interactions étaient probablement dépendantes de la dose du thé vert consommé et de la prédisposition des individus. Le mécanisme d'action serait une inhibition du CYP3A4 intestinale et de l'efflux par la P-gp [216,217].

Une interaction entre le rosuvastatine et le thé vert est possible. Le mécanisme d'action de cette interaction serait une inhibition au niveau intestinal de l'OATP1A2 ou OATP2B1 [218].

• **Le thé vert et le nadolol :**

Une étude japonaise chez le volontaire sain a démontré que le thé vert modifiait la pharmacocinétique et la pharmacodynamique du nadolol, un beta bloquant adrénergique utilisé dans le traitement de la pression artérielle, l'angine de poitrine et certaines formes d'arythmies. L'étude a montré une diminution significative des effets du nadolol et notamment une diminution de la régulation de la pression artérielle [219].

- Le thé vert et le sildénafil :

Une étude égyptienne a étudié l'effet d'une dose unique d'un extrait de thé vert, en poudre, sur la pharmacocinétique du sildénafil chez le volontaire sain. La concentration du sildénafil a été augmentée [220].

En effet, le sildénafil est métabolisé principalement par les CYP3A. Or, les catéchines du thé vert se sont avérés être des inhibiteurs des CYP3A, des CYP2C8 et des CYP2C9 in vitro [221-223].

- Le thé vert et la warfarine :

Un seul cas d'interaction entre la warfarine et le thé vert a été rapporté dans la littérature. Il s'agit d'une diminution cliniquement significative de l'INR [224].

- Le thé vert et le tacrolimus :

En plus des interactions avec les médicaments du système cardiovasculaire, une interaction avec le tacrolimus, un immunosuppresseur, a été décrite chez un patient de 58 ans [225]. Chez ce patient, et lors d'un contrôle, les taux de tacrolimus étaient deux fois plus élevés par rapport aux fois précédentes. Cela est arrivé après la consommation de thé vert. Cependant, ces taux se sont stabilisés après arrêt de cette consommation [225].

Le tacrolimus est métabolisé par les CYP3A et est un substrat de la P-gp [226,227]. Cependant, les catéchines du thé vert peuvent inhiber les CYP3A et la P-gp au niveau intestinal [222,223].

➤ ***Zingiber officinale (le gingembre) :***

Le gingembre est incriminé dans une interaction avec le crizotinib, un inhibiteur de la tyrosine kinase, indiqué dans le traitement de plusieurs cancers. Le cas d'une femme âgée de 48 ans a été rapporté, une cytolyse hépatique sévère a été diagnostiquée chez cette patiente après une utilisation simultanée de crizotinib et d'une préparation à base de gingembre [123].

Par ailleurs, une action synergique entre le gingembre et la nifédipine sur l'agrégation plaquettaire a été étudiée chez le volontaire sain et l'hypertendu. En effet, on a remarqué que le pourcentage de l'agrégation plaquettaire induite par le collagène, l'adénosine diphosphate

et l'épinéphrine était plus élevé chez les hypertendus par rapport aux volontaires sains. Le gingembre comme l'aspirine était capable de potentialiser l'effet antiagrégant plaquettaire de la nifédipine. Cela suppose l'existence d'une interaction synergique entre le gingembre et la nifédipine. Il a été recommandé de consommer 1g de gingembre avec 10mg de nifédipine par jour afin de prévenir les complications cardio et cérébrovasculaires dues à l'agrégation plaquettaire [228].

***Foeniculum vulgare* (le fenouil) :**

Une interaction entre le fenouil et la ciprofloxacine a été documentée. Dans une étude chez le rat, le fenouil avait réduit considérablement la C<sub>max</sub> de la ciprofloxacine, et cela par diminution de l'absorption de l'antibiotique après une administration par voie orale. On estime que des réactions de précipitation et de chélation entre les constituants du fenouil et la ciprofloxacine sont responsables de cette interaction [101].

➤ ***Rosmarinus officinalis* (le romarin) :**

L'activité analgésique du romarin a été mise en évidence chez l'animal. Une étude a démontré que lors de l'administration de l'huile essentielle du romarin chez la souris, le temps de réponse à la douleur induite par la chaleur était augmenté. Cette même étude a suggéré l'existence d'une interaction synergique entre le romarin et les analgésiques et en particulier le paracétamol et la codéine, exploitable dans le traitement des douleurs [229].

Une autre étude chez le rat avait pour objectif de démontrer l'utilité de l'association du romarin avec le ketorolac, un anti-inflammatoire non stéroïdien. En effet, le romarin a montré des activités anti-nociceptives seul et en association avec l'AINS. L'étude a déduit l'existence d'une interaction pharmacologique, qui ne présente aucun danger et qui est exploitable dans le traitement des douleurs inflammatoires [230].

➤ ***Carum carvi* L (le carvi) :**

Une étude chez le rat a prouvé l'existence d'une interaction pharmacocinétique entre un produit naturel dérivé du carvi et des antituberculeux et notamment l'isoniazide, la rifampicine et la pyrazinamide. Cette interaction avait comme résultat l'augmentation de la C<sub>max</sub> et l'AUC des antibiotiques cités et par conséquent de leurs biodisponibilités [231].

Il s'agit là d'une interaction très importante dans l'ajustement de la posologie afin d'éviter certains effets indésirables des antituberculeux.

➤ ***Cuminum cyminum L* (le cumin) :**

Une interaction pharmacocinétique entre le cumin et le glyburide, un antidiabétique également appelé glibenclamide, existe. On note une diminution significative du taux du glucose après administration simultanée de l'extrait de cumin et d'une demi-dose du médicament [232].

➤ ***Cinnamomum cassia* (la cannelle) :**

Une étude chez l'animal et notamment le rat et le lapin a souligné l'existence de plusieurs modifications concernant la pharmacocinétique de La pioglitazone, un antidiabétique, lors de la consommation simultanée du médicament et de la cannelle. Les résultats ont montré une augmentation de l'AUC de la pioglitazone et de sa biodisponibilité par inhibition du CYP3A4 probablement due à la cannelle [233].

➤ ***Coriandrum sativum L* (la coriandre) :**

L'huile essentielle de coriandre a montré à travers une étude, de possibles interactions synergiques avec des antibiotiques comme le chloramphénicol, la ciprofloxacine, la gentamicine et la tetracycline utilisable pour l'éradication l'*Acinetobacter baumannii*, espèce responsable d'infections nosocomiales, connu pour sa multi-résistance [234].

➤ ***Mentha piperita L* (la menthe poivrée) :**

L'huile essentielle de *Mentha piperita* a démontré des activités antimicrobiennes. Une étude a souligné l'existence d'une synergie entre la gentamicine et l'huile essentielle. Il en résulte une puissante inhibition vis-à-vis de plusieurs espèces bactériennes [235].

➤ ***Glycyrrhiza glabra L* (la réglisse) :**

Une étude chinoise avait pour but d'étudier les interactions plantes-médicaments pouvant exister entre l'atazanavir, un antirétroviral, et une formule chinoise contenant la réglisse.

L'étude n'a pas pu démontrer l'existence d'interactions pharmacocinétiques. Cependant, cette combinaison semblait augmenter le potentiel d'inhibition de la protéase [236].

Au final, on peut déduire que la plupart de ces interactions ont été mise en évidence chez l'animal ou rapporté sous forme d'un cas isolé ou une série de cas. Rares sont les interactions plantes médicinales-médicaments ayant été prouvées par des essais cliniques.

D'ailleurs, lors des recherches de ce genre d'interactions très peu d'études se présentent à nous, et en particulier pour les interactions contenant les plantes de la pharmacopée traditionnelle marocaine.

## **2. Exploration des interactions plantes médicaments rapportés par les patients**

Dans cette partie, tout en exploitant les données retrouvées dans la partie précédente, on effectuera des recherches ciblant les associations plantes médicinales-médicaments recensés dans le service à l'aide de la base de données Pubmed.

**Tableau 21: Associations plantes-médicaments présentant des interactions documentées par la littérature.**

| Traitements médicamenteux                                                                                  | automédication            | Traitements à base de plantes                                                                                                                                                                                                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| amlodipine<br>amoxicilline/<br>clavulanique acide                                                          | paracétamol<br>oméprazole | <i>Allium sativum</i> (ail)<br><i>Thymus divers</i> (Thym)                                                                                                                                                                               |
| colchicine<br>prednisone<br>diclofénac<br>rabéprazole sodique<br>bisoprolol<br>mésalazine<br>sulfasalazine | paracétamol               | mélange de plantes (indeterminé)<br><i>Allium sativum</i> (ail)                                                                                                                                                                          |
| amoxicilline<br>clarithromycine<br>oméprazole<br>métronidazole<br>vit D3<br>sulfate ferreux                | magnésium                 | <i>Artemisia herba alba.</i><br>(armoïse blanche)<br><i>Zingiber officinale.</i><br>(gingembre)<br><i>Thymus divers</i> (thym)<br><i>Lippia citrodora</i><br>(Verveine)<br><i>Mentha pulegium L.</i> (menthe Pouliot)                    |
| Leflunomide<br>paracétamol/ codéïne<br>prednisone<br>Risédronate<br>amlodipine<br>ramipril                 |                           | <i>Allium sativum</i> (ail)                                                                                                                                                                                                              |
| insuline<br>amlodépine/valsartan<br>lopéramide<br>metformine<br>rosuvastatine                              | paracétamol               | <i>Allium sativum</i> (Ail)<br><i>Zingiber officinale</i><br>(gingembre)<br><i>Curcuma longa L</i><br>(curcuma)<br><i>Citrus limon</i> (citron)<br><i>Lippia citrodora</i><br>(Verveine)<br><i>Mentha pulegium L</i><br>(menthe pouliot) |
| insuline<br>losartan<br>amlodipine                                                                         | oméprazole                | <i>Rosa centifolia L</i> (rose pale)<br><i>Thymus divers</i><br>(thym)                                                                                                                                                                   |

|                                                                                                                                                                                                                |                             |                                                                                                                                                                                                                           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Thiocolchicoside<br>paracétamol                                                                                                                                                                                |                             | <i>Allium sativum</i> (ail)<br><i>Trigonella foenum-graecum</i> L.<br>(fenugrec)<br><i>Origanum majorana</i> L.<br>(marjolaine vraie)<br><i>Ocimum basilicum</i> L.<br>(Basilic)<br><i>Lippia citrodora</i><br>(verveine) |
| carvédilol<br>prednisone<br>Mofétil mycophénolate<br>Irbérsartan/<br>Hydrchlorothiazide<br>acénocoumarol<br>simvastatine<br>acétylsalicylate de lysine<br>esomeprazole<br>magnésium/ vit B6<br>calcium/ vit D3 | esomeprazole<br>paracétamol | <i>Allium sativum</i> (ail)<br><i>Mentha suaveolens</i> (menthe à feuilles rondes)                                                                                                                                        |
| acénocoumarol<br>enoxaparine<br>paracétamol                                                                                                                                                                    | paracétamol                 | <i>Lippia citrodora</i><br>(verveine)<br><i>Thymus divers</i><br>(thym)<br><i>Lavandula vera</i> (lavande)<br><i>Zingiber officinale</i><br>(gingembre)<br><i>Allium sativum</i> (ail)                                    |
| metformine<br>amlodipine/ valsartan<br>glimépiride<br>simvastatine<br>acétylsalicylate de lysine                                                                                                               |                             | <i>Camellia sinensis</i> (thé vert)<br><i>Mentha piperita</i> L (menthe poivrée)<br><i>Mentha pulegium</i> L (menthe pouliot)<br><i>Salvia officinalis</i> L (sauge)<br><i>Origanum majorana</i> L.<br>(marjolaine vraie) |
| calcium/ magnésium<br>ramipril<br>simvastatine<br>oméprazole<br>enoxaparine<br>ac acétylsalicylique                                                                                                            |                             | <i>Camellia sinensis</i> (thé vert)                                                                                                                                                                                       |

**Légende :**

**Rouge** : interaction documentée par la littérature.

## ➤ Résultats des recherches :

### • Interaction « *Allium sativum L* » (l'ail) et paracétamol :

Une étude chez la souris a montré une diminution de la concentration plasmatique du métabolite oxydatif du paracétamol due aux composants de l'ail. Cette diminution est expliquée par une inhibition du CYP2E1 [237,238].

### • Interaction « *Zingiber officinale* » (le gingembre) et métronidazole :

L'influence du gingembre sur la pharmacocinétique du métronidazole a été étudiée chez le lapin. Cette étude a montré une augmentation significative de l'absorption et de la  $t_{1/2}$  du métronidazole ainsi que la diminution de l'élimination et la clearance du médicament [239].

### • Interaction « *Curcuma longa L* » (le curcuma) et metformine :

Une étude a montré qu'une co-administration d'une formule contenant le curcuma et la metformine modifiait la pharmacocinétique de l'antidiabétique chez l'animal [240].

### Interaction « *Camellia sinensis* » (le thé vert) et simvastatine :

Cette interaction est détaillée précédemment [217]. Il s'agit d'interaction pharmacocinétique due à l'inhibition du CYP3A4.

La détection des interactions plantes médicinales-médicaments s'avèrent être plus difficile que la détection des interactions médicament-médicament. D'une part, les mécanismes des interactions dues aux plantes sont souvent inconnus ce qui complique la prédiction de ce genre d'interactions. D'autre part, très peu d'auteurs se sont intéressés à cette problématique.

Dans notre cas, le peu d'interactions qu'on a pu détecter est en relation avec des plantes médicinales faisant partie à la fois de la pharmacopée traditionnelle marocaine et des autres pharmacopées célèbres. En effet, il n'existe pas d'études concernant les interactions propres à la pharmacopée traditionnelle marocaine.

Par ailleurs, d'autres interactions non listés dans cette partie peuvent exister. Il s'agit par exemple des synergies d'action qui peuvent exister entre les plantes et les médicaments ayant

les mêmes propriétés. La co-administration de plantes hypoglycémiantes et d'antidiabétiques peut causer des crises d'hypoglycémies, et de même, l'utilisation en concomitance de plantes et médicaments agissant sur l'agrégation plaquettaire peut donner des hémorragies etc.

### ***Rôle du pharmacien dans la surveillance des interactions plantes-médicaments :***

Les interactions plantes-médicaments représentent un réel problème de santé publique. Assurément, beaucoup d'événements indésirables sont liés à ces associations provoquant des échecs thérapeutiques ou des manifestations toxicologiques. Or, la phytothérapie et les MAC représentent des possibilités thérapeutiques non négligeables. D'ailleurs, le recours à cette médecine dite parallèle connaît une croissance considérable surtout face à l'incapacité de la médecine conventionnelle à apporter des solutions « miracles » permettant une guérison totale en cas de maladies chroniques, et face à des systèmes de santé peu performants où la médecine « traditionnelle » est parfois la seule médecine accessible.

L'absence de communication entre les patients et leurs professionnels de santé empire la situation. En effet, le peu de savoir qu'on a autour de cette problématique et qui est relaté par la littérature est souvent lié à un cas ou une série de cas, observés chez une ou un groupe de personne après une co-administration d'un produit à base de plantes et d'un médicament conventionnel. Cela illustre très bien l'importance de la création d'une atmosphère de confiance entre les praticiens et les patients. Le bénéfice est ici réciproque, d'une part la sécurité des patients sera garantie et d'autre part le professionnel de santé pourrait avoir certaines explications concernant l'avènement d'effets indésirables et l'inefficacité thérapeutique remarquées dans certains cas, et souvent inexpliquées, et par la suite en faire bénéficier la communauté scientifique.

La délicatesse du sujet se manifeste par plusieurs éléments. Il ne s'agit absolument pas de diaboliser la phytothérapie du moment où son efficacité a été démontrée à plusieurs reprises. Surtout que cette thérapie ne dépend pas uniquement des plantes médicinales utilisées de façon traditionnelle, puisque plusieurs médicaments à base de plantes ou phytomédicaments et des compléments alimentaires contenant des extraits de plantes, retrouvés en officine sont largement prescrits par les médecins eux même pour leurs diverses indications. Le deuxième volet est en relation avec les caractéristiques des plantes médicinales

et l'importance de la médecine traditionnelle au sein d'une société. En effet, la plante médicinale peut avoir plusieurs propriétés, c'est à la fois un aliment, un condiment et un remède. A cela peut s'ajouter la sacralité de certaines drogues végétales dont l'utilisation est conseillée par les préceptes religieux. Or, on ne peut changer les habitudes, les coutumes et les traditions d'une société. D'ailleurs, le rôle des professionnels de santé et de préserver la santé physique et mentale de leurs patients et de veillez sur leurs bien-être, sans porter de jugement sur leurs pratiques tant qu'elles ne présentent pas de danger.

Le pharmacien en sa qualité de garant de santé publique, est le professionnel de santé le mieux placé, de par sa formation, à conseiller les produits de la phytothérapie, à éduquer les patients par rapport à l'utilisation simultanée de plantes et médicaments, à détecter les interactions qui présente un risque élevé et à les prévenir.

Cela ne serait possible que par une formation initiale et continue adéquate et par la maîtrise et le développement des outils permettant de détecter ces interactions.

Par ailleurs, les interactions plantes médicinales-médicaments nécessitent de la part du pharmacien une double vigilance : une pharmacovigilance et une phytovigilance.

## **I. La phytovigilance et la pharmacovigilance**

La pharmacovigilance et la phytovigilance sont deux notions qui se croisent. En effet, la phytovigilance n'est qu'une branche de la pharmacovigilance, étant donné qu'elle ne s'intéresse pas uniquement aux effets indésirables et à la toxicologie des plantes médicinales, mais aussi aux interactions entre les médicaments et les plantes. A cela s'ajoute le fait que plusieurs spécialités pharmaceutiques qui peuvent être classées comme médicament sont à base de plantes.

Pour cela, la pharmacovigilance peut être définie comme *«la science et les activités en rapport avec la détection, l'évaluation, la compréhension et la prévention des effets indésirables et des autres problèmes liés aux médicaments » [241,242].*

En France, les domaines d'intervention de la pharmacovigilance sont précisés par la loi. On y retrouve en plus des médicaments ayant une autorisation de mise sur le marché (y compris les médicaments à base de plantes(MBP)), les médicaments traditionnels à base de plantes.

| Catégorie de médicament                                                                         | Article créateur                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| Médicaments et produits ayant une autorisation de mise sur le marché (AMM)                      | Article L5121-8 du Code de la santé publique (CSP) |
| Médicaments ayant une autorisation temporaire d'utilisation (ATU)                               | Article L5121-12 du CSP                            |
| Médicaments homéopathiques                                                                      | Article L5121-13 du CSP                            |
| Médicaments traditionnels à base de plantes                                                     | Article L5121-14-1 du CS                           |
| Allergènes préparés spécifiquement pour un individu (APSI)                                      | Article L4211-6 du CSP [4                          |
| Médicaments autorisés dans un État de l'espace économique européen                              | Article L5121-9-1 du CSP                           |
| Préparations, médicaments immunologiques, biologiques, radiologiques, dérivés du sang, etc.     | Article L5121-1 du CSP [E                          |
| Médicaments dérivés du sang et d'origine humaine sous réserve des exceptions prévues par décret | Article L5121-20 du CSP                            |

**Figure 39: Domaines d'interventions de la pharmacovigilance en France [243].**

Dans ce sens, et selon le comité des médicaments à base de plantes de l'agence européenne des médicaments et de la direction en charge de l'autorisation des médicaments à base de plantes de l'ANSM, il n'existe pas de système de vigilance spécifique lié aux risques et mésusages des plantes médicinales. A savoir que les notifications concernant les produits à base de plantes passent par le même système de notification de l'ANSM [244,245].

Les missions de la phytovigilance sont nombreuses et consistent à notifier tous les événements liés à l'usage des produits à base de plantes sous toutes les formes et notamment les mésusages, les toxicités (aigues et chroniques) ainsi que les interactions avec les médicaments.

Pour cela, l'OMS a établi en collaboration avec les centres nationaux de pharmacovigilance, un programme de surveillance des effets des interactions plantes-médicaments. Ces centres sont responsables de la collecte, le traitement et l'évaluation des données liés à ces interactions. Le programme a pour but de surmonter les conséquences de ces interactions [246].

Le problème qui s'oppose à la réalisation de ce genre de programme est les faibles contributions des professionnels de santé. En effet, la notification des interactions plantes-médicaments ne représente que 4,6% de toutes les notifications concernant les plantes médicinales et environ 0,012% de l'ensemble des notifications au niveau des bases de données de l'organisation mondiale de la santé [246].

Par ailleurs, la notification des interactions plantes-médicaments lors de leurs apparitions, au niveau des systèmes de pharmacovigilance propre à chaque pays, permet de les identifier et les analyser afin d'évaluer leurs importances [246].

La pharmacovigilance et la phytovigilance sont donc importantes dans le processus d'identification des interactions plantes-médicaments. Il est bien connu que les plantes médicinales ne subissent pas ou très peu les contrôles strictes que subissent les médicaments conventionnelles et que peu d'études cliniques s'intéressent à ce genre d'interactions. La détection par notification aux systèmes de pharmacovigilance permet de recueillir les informations, analyser et surveiller les interactions plantes médicinales-médicaments, et par conséquent prendre des décisions par rapport à l'importance clinique de l'association plante-médicament.

Pour cela, les systèmes de pharmacovigilance au niveau de chaque pays ainsi que les professionnels de santé doivent travailler en étroite collaboration. D'un côté, les notifications doivent être spontanées et encouragées et de l'autre côté, les systèmes de notification doivent être simple et uniformisé.

## **II. Prise en charge des interactions plantes- médicaments par le pharmacien**

A ce stade, le pharmacien semble être le professionnel de santé le plus apte à détecter les interactions plantes-médicaments et à les notifier, dans un premier lieu, aux systèmes de pharmacovigilance existant dans son pays et par la suite prendre en charge cette interaction selon son degré d'importance. La formation initiale du pharmacien lui offre l'avantage de maîtriser à la fois les remèdes traditionnelles à base de plantes et la phytothérapie, avec ses

spécialités pharmaceutiques et les compléments alimentaires retrouvés en officine, comme forme plus moderne d'utilisation de plantes médicinales ainsi que les traitements conventionnels et leurs mécanismes d'actions et cinétiques.

Le pharmacien peut ainsi intervenir sur plusieurs axes. D'abord, en officine où il est amené à conseiller la phytothérapie, à surveiller les interactions plantes-médicaments lors de dispensation d'ordonnances et à orienter ses patients lors d'apparition d'effets indésirables associés aux plantes. Ensuite en milieu hospitalier, où il doit travailler en étroite collaboration avec les autres professionnels de santé afin de détecter et surveiller ces interactions. Le pharmacien peut également intervenir au niveau de l'élaboration des programmes de pharmacovigilance, la mise en place des outils de détection et lors des essais cliniques.

## **1. A l'officine**

Le pharmacien d'officine est amené à longueur de la journée à conseiller des produits de la phytothérapie. L'une des raisons pour lesquelles il est sollicité le plus pour proposer des alternatives aux traitements conventionnels est l'insomnie. En effet, les médicaments hypnotiques, de par leurs effets indésirables, et notamment la pharmacodépendance, doivent être utilisés en dernier lieu. Les abus et les mésusages ainsi que la toxicomanie sont également des raisons favorisant le recours à la phytothérapie comme premier choix thérapeutique. Ainsi beaucoup de professionnels de santé et de patients préfèrent la phytothérapie pour soulager les insomnies passagères et les états de nervosité et de surmenage qui ne sont pas associées à de sérieux troubles psychiques.

Effectivement, la phytothérapie offre un large choix de plantes médicinales à activités tranquillisante et hypnotique légère. Les plantes couramment conseillées à l'officine pour ces raisons sont le plus souvent : la valériane, l'eschscholtzia, l'aubépine, le coquelicot la passiflore, l'houblon et la mélisse [247].

Cependant, certaines interactions plantes médicaments impliquant les plantes médicinales citées existent. La valériane, le houblon et la mélisse sont capable d'interagir avec les benzodiazépines, il s'agit là d'une association très probable puisque la classe thérapeutique en question est utilisée dans les insomnies. Il est remarqué lors de cette association une potentialisation des effets des benzodiazépines [248].

Conseiller à l'officine des spécialités de la phytothérapie contenant ce genre de plantes doit prendre en considération cette interaction potentiellement dangereuse.

A l'officine, le pharmacien est également confronté aux patients souffrant de maladies chroniques. Ici, la vigilance doit être à son maximum. En effet, les malades chroniques présentent des risques plus élevés par rapport aux interactions et spécialement les interactions plantes-médicaments.

L'instauration de l'éducation thérapeutique des patients (ETP) à l'officine permet de limiter les interactions chez les patients malades chroniques. Etant donné qu'il est presque impossible de cerner toutes les interactions plantes-médicaments chez un patient avec des traitements à longue durée, l'idéal serait de le sensibiliser à ce sujet.

L'organisation mondiale de la santé (OMS) a défini ETP comme étant un programme « *qui vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. Elle fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient. Elle comprend des activités organisées, y compris un soutien psychosocial, conçues pour rendre les patients conscients et informés de leur maladie, des soins, de l'organisation et des procédures hospitalières, et des comportements liés à la santé et à la maladie. Ceci a pour but de les aider (ainsi que leurs familles) à comprendre leur maladie et leur traitement et à collaborer ensemble et assumer leurs responsabilités dans leur propre prise en charge dans le but de les aider à maintenir et améliorer leur qualité de vie* » [249].

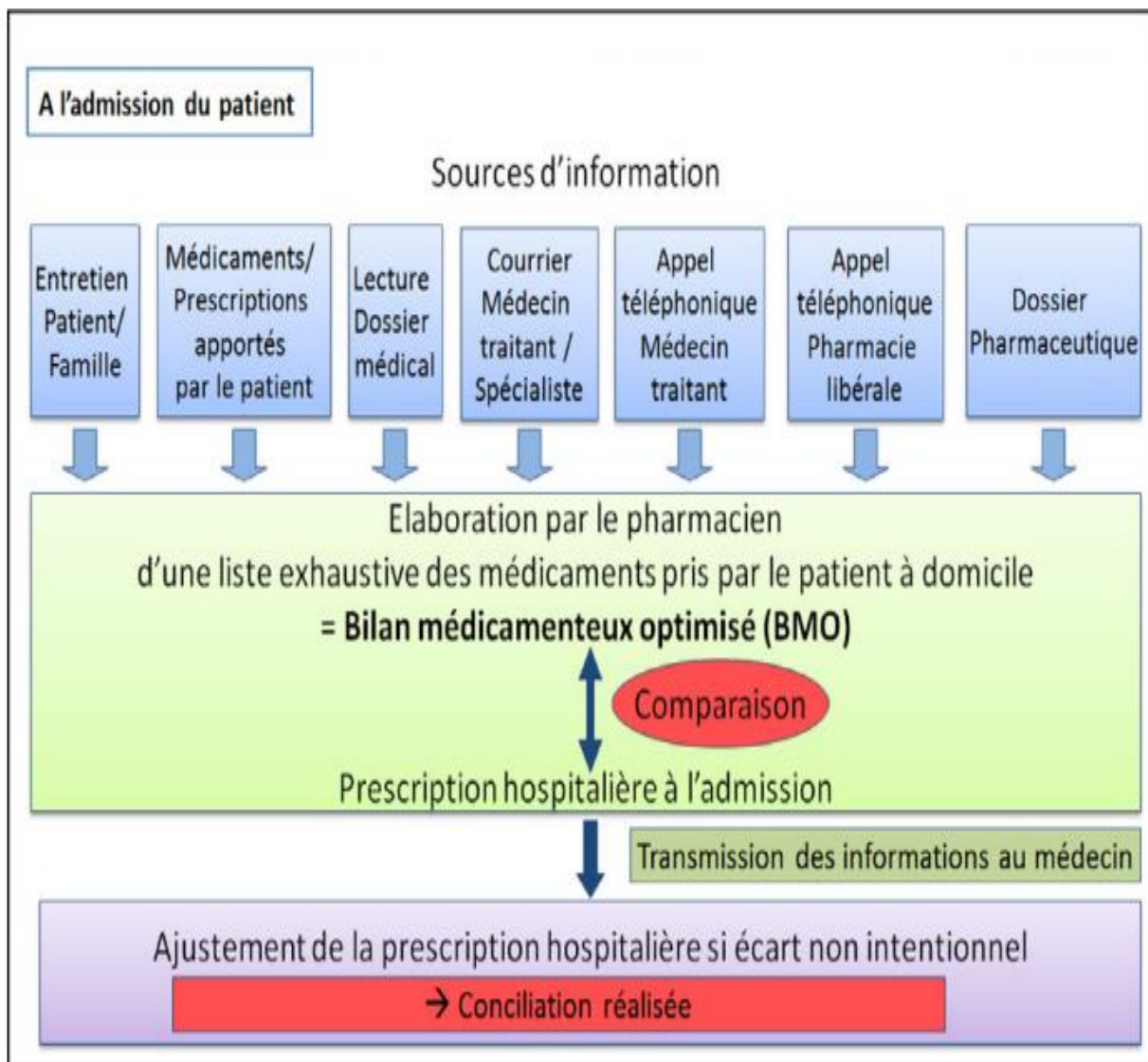
Il s'agit donc d'autonomiser le patient en lui fournissant les informations et les outils nécessaires pour qu'il puisse comprendre et surveiller sa maladie. Il s'agit aussi d'une incitation à l'adhésion thérapeutique par assimilation du protocole thérapeutique et des effets indésirables liés aux molécules médicamenteuses. L'ETP passe aussi par la sensibilisation aux interactions et en particulier les interactions plantes-médicaments. A travers ce programme le patient sera acteur principal dans le processus de surveillance d'interactions. Pour cela, les professionnels de santé et notamment le pharmacien devront relever et détailler la liste d'interactions plantes médicinales susceptibles de causer préjudice au patient et l'informer sur ces dangers.

L'importance du rôle du pharmacien, autant à l'officine qu'à l'hôpital, dans les programmes d'ETP se manifeste par l'adhésion thérapeutique des patients. En effet, les connaissances du pharmacien concernant les traitements médicamenteux et les interactions peuvent être exploitées afin d'informer les patients sur les rôles des différentes molécules utilisées et l'importance de l'observance [249].

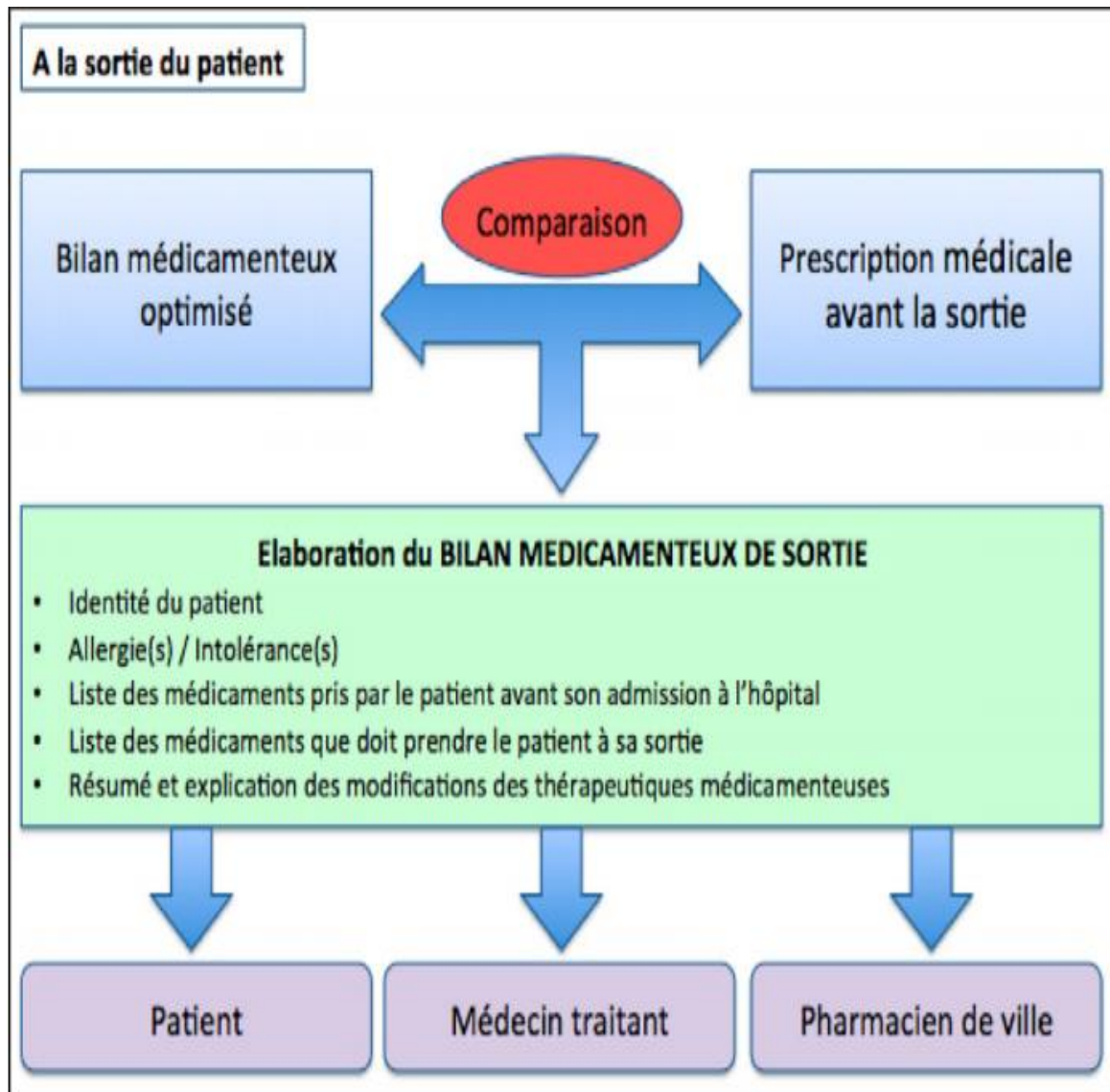
## **2. En milieu hospitalier**

Le rôle du pharmacien est aussi important en milieu hospitalier. Les pharmaciens cliniciens hospitaliers sont amenés à détecter les interactions plantes-médicaments chez les patients hospitalisés. Il s'agit ici de patients présentant un haut risque et des terrains favorables aux interactions. Ce sont généralement des patients souffrant de poly-pathologies et par conséquent ils sont ploymédiqués et souvent âgés ou présentent des pathologies susceptibles d'entraver l'élimination des xénobiotiques. En plus, le motif d'hospitalisation peut être lié aux effets indésirables des associations plantes et médicaments conventionnels.

Dans ce sens, les outils de pharmacie clinique devront être exploités pour garantir la sécurité des patients hospitalisés. Le pharmacien clinicien doit intégrer la notion de consommation de plantes médicinales lors de la réalisation des bilans médicamenteux optimisés BMO. Ce BMO élaborer par le pharmacien clinicien, à l'admission du patient et à sa sortie de l'hôpital, représente l'ensemble des traitements médicamenteux que le patient prenait avant son hospitalisation ou doit prendre après sa sortie.



**Figure 40: BMO à l'admission du patient [250].**



**Figure 41: BMO à la sortie du patient [250].**

Le BMO à l'admission du patient aux services hospitaliers permet d'élaborer la liste exhaustive des médicaments pris par le patient à domicile. L'intégration de la notion de consommation éventuelle de remèdes traditionnels ou produits à base de plantes permet de déceler de probables interactions plantes-médicaments. A la sortie, le patient sera informé sur la liste des médicaments ainsi que les plantes proscrites et les associations à risques.

L'importance du pharmacien clinicien ici ne se manifeste pas uniquement dans la prévention des interactions mais aussi dans l'ajustement posologique et l'élaboration d'une stratégie de prise médicamenteuse. Si d'un côté, certains produits à base de plantes peuvent être indispensables au bien-être du patient, de l'autre côté, les interactions peuvent être esquivées à travers des ajustements posologiques et des prises éloignées. En effet, les interactions plantes-médicaments, tout comme les interactions médicaments-médicaments, peuvent être dose dépendant. Cela permettra de bénéficier pleinement des bienfaits de la phytothérapie tout en gardant la santé du patient.

Le pharmacien peut également contribuer à l'élaboration des outils de détection des interactions plantes-médicaments. Effectivement, le pharmacien en milieu hospitalier est confronté à des patients souffrant de manifestations toxicologiques et des effets secondaires dus à ces interactions.

Dans ce sens, une thèse de doctorat en pharmacie à l'université Joseph Fourier à Grenoble avait pour objectif de réaliser une base de données regroupant les interactions plantes-médicaments et qui est mise à la disposition des professionnels de santé et en particulier les pharmaciens hospitaliers. La base de donnée appelée **HEDRINE : *HERb DRug INteraction databasE***, naquit suite au stage hospitalier du Dr Florence SOUARD, encore externe à l'époque, où une patiente diabétique de type 2 avec un syndrome métabolique, souffrait de crises d'hypoglycémie mal gérées. L'investigation a révélé une consommation quotidienne d'infusion de feuilles d'« *Olea Europea L* », l'olivier, afin de réduire la tension artérielle. Cette consommation était simultanée avec la prise d'antidiabétiques [251].

Les feuilles d'olivier ont, effectivement, démontré une activité hypoglycémiante. Le mécanisme serait une libération de l'hormone hypoglycémiante GLP-1 (Glucagon Like Peptide-1) [252].

L'association des antidiabétiques et de l'infusion de feuilles d'olivier ont provoqué une synergie responsable d'effets indésirables potentiellement grave chez la patiente.

### **III. Prédire les interactions plantes-médicaments**

La prédiction des interactions plantes-médicaments semble être beaucoup plus difficile que la prédiction des interactions médicaments-médicaments. Cela est dû surtout au fait que la plante médicinale est un mélange complexe de molécules et que le mécanisme d'action et la voie de métabolisme sont souvent inconnus.

Cependant, quelques efforts de prédiction ont eu des résultats positifs. En effet, la prédiction de ces interactions est possible si [253,254]:

- La clearance de la molécule médicamenteuse se fait essentiellement par métabolisme.
- Le métabolisme du médicament ne se fait pas par des voies autres que celle des CYPs.
- Le foie est l'organe principal du métabolisme.
- Les constituants actifs ne possèdent pas des propriétés physicochimiques entravant l'absorption.

Par ailleurs, il existe plusieurs bases de données exploitables dans la prédiction des interactions plantes-médicaments. Il s'agit surtout des plantes de la MTC et la médecine ayurvédique.

| Database                                                                                  | Content                                                                                                                                                                                                             | URL                                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| TCM Assistant                                                                             | TCM herbs, herbal formulas, diseases and patent prescriptions. No structures                                                                                                                                        | <a href="http://www.tcmassistant.com">http://www.tcmassistant.com</a>                             |
| Dictionary of Natural Products (DNP)                                                      | Major source of chemical information on natural products, including some biological sources, and pharmacological and toxicological data. Full set of structures                                                     | <a href="http://dnp.chemnetbase.com">http://dnp.chemnetbase.com</a>                               |
| China Natural Products Database (CNPD)                                                    | Information on Chinese natural products including >40,000 structures. Full set of structures                                                                                                                        | <a href="http://www.neotrident.com">http://www.neotrident.com</a>                                 |
| 3D Structure Database of Components from Chinese Herbs                                    | 3D structures (>10,000) from Chinese herbs (>2000), with descriptors and data on clinical uses. Full set of structures                                                                                              |                                                                                                   |
| Traditional Chinese Medicines Database (TCMD)                                             | Information and structures for >10,000 compounds from >4,500 species. Full set of structures                                                                                                                        | <a href="http://www.cambridgesoft.com">http://www.cambridgesoft.com</a>                           |
| TCM Knowledge Based Grid                                                                  | TCM herb database, literature database, traditional Tibetan herb database. No structures                                                                                                                            | <a href="http://www.cintcm.com">http://www.cintcm.com</a>                                         |
| Chinese herbal constituents database (CHCD) and Bioactive plant compounds database (BPCD) | Information and structures for >13,000 constituents of 300 commonly used herbs. >2500 compounds active against 80 targets. Full set of structures                                                                   |                                                                                                   |
| Ethnopharmacological database (GPNDDB)                                                    | 100,000 natural products (3D structures), biological activities, ethnopharmacological data. In-house database of Greenpharma S.A.                                                                                   | <a href="http://www.greenpharma.com">http://www.greenpharma.com</a>                               |
| Comprehensive Herbal Medicine Information System for Cancer (CHMIS-C)                     | Integrated information on cancer molecular targets, Chinese herbal recipes and Phytochemical constituents. Some structures                                                                                          | <a href="http://sw16.im.med.umich.edu/chmis-c/">http://sw16.im.med.umich.edu/chmis-c/</a>         |
| TCM Database@Taiwan                                                                       | Chinese medicine database that contains 3-D structural information of TCM constituents – ready for molecular docking simulation (database currently holds 37,170 (32,364 nonduplicate). TCM compounds from 352 TCM) | <a href="http://tcm.cmu.edu.tw/review.php?menuid=3">http://tcm.cmu.edu.tw/review.php?menuid=3</a> |

**Figure 42: Quelques bases de données exploitables dans la prédiction des interactions plantes médicaments [255].**

### ***Recommandations :***

La prévention des dangers des interactions plantes-médicaments nécessitent la contribution de plusieurs acteurs et notamment :

✓ Les professionnels de santé : les médecins traitants ainsi que les pharmaciens cliniciens-hospitaliers et les pharmaciens officinaux doivent être formés et informés sur ces interactions. La formation initiale doit offrir aux professionnels de santé les outils nécessaires à la compréhension de la nature de ces interactions. La formation initiale devrait être complétée, par la suite, par une formation continue dont l'objectif est d'actualiser les connaissances à propos de ce sujet. L'instauration d'une atmosphère propice à la communication entre les professionnels de santé et les patients est aussi primordiale. Dans le cas où la phytothérapie est nécessaire pour le bien-être des patients, les professionnels de santé, et en particulier les pharmaciens, auront pour mission d'élaborer le schéma thérapeutique idéal afin d'éviter les effets indésirables dus aux interactions. Les ajustements posologiques représentent une possibilité parmi d'autres.

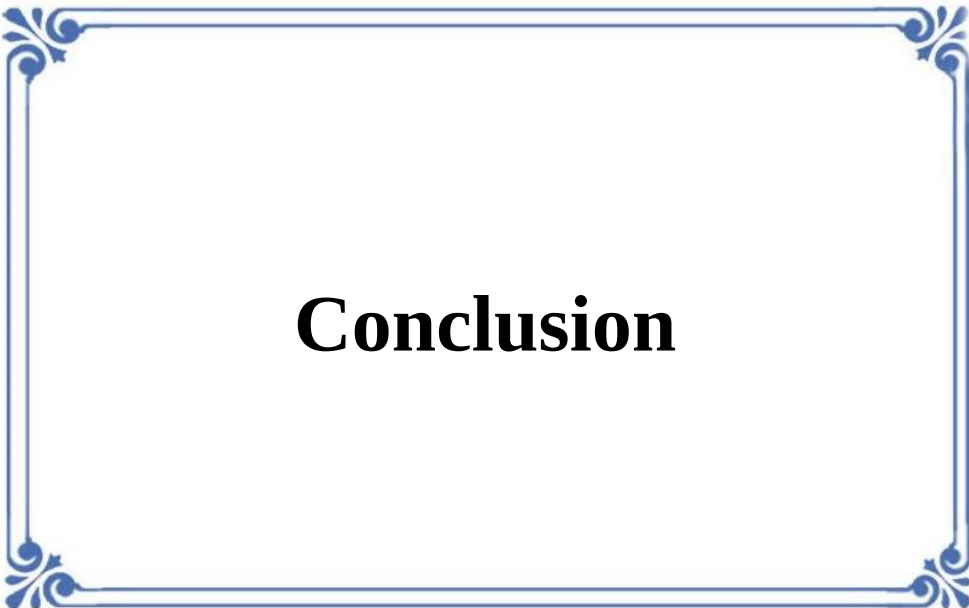
En outre, les professionnels de santé seront amenés à notifier aux systèmes de pharmacovigilance, de façon systématique, tous les événements indésirables en relation avec les interactions plantes-médicaments. La notification étant une source d'informations importante.

✓ Le patient lui-même doit être éduqué et sensibiliser aux dangers liés aux interactions plantes médicaments à travers des programmes d'ETP.

✓ Les industriels et les fabricants de médicaments doivent fournir plus d'efforts concernant la détection de ces interactions lors de la conception de nouvelles molécules en exploitant les données déjà existantes.

✓ Les autorités responsables de la délivrance d'AMM doivent exiger la présence d'une rubrique au niveau de la notice du médicament mentionnant la possibilité d'interactions plantes-médicaments en cas d'association documentée par la littérature.

✓ Tous ces acteurs doivent collaborer pour la réalisation et ou l'amélioration de bases de données permettant de prédire et détecter les interactions plantes médicinales-médicaments.



# **Conclusion**

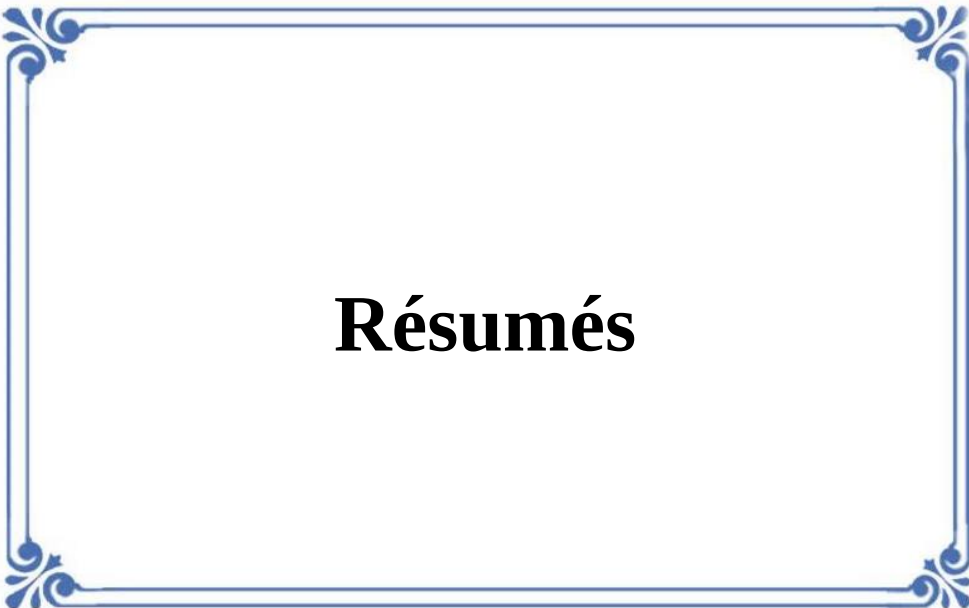
Les interactions plantes- médicaments peuvent, bel et bien, présenter un danger sur la santé de nos patients. Dans le contexte marocain, le recours à la phytothérapie et aux remèdes de la médecine traditionnelle est assez fréquent.

A travers ce travail, on a pu mettre en évidence la consommation de drogues végétales chez notre population. En effet, nos patients consommaient régulièrement, avec leurs traitements médicamenteux, des plantes médicinales sous différentes préparations et pour plusieurs indications.

Malgré cette utilisation de plantes assez fréquente, l'absence de communication entre les patients et les professionnels de santé expose aux dangers liés aux effets indésirables des plantes médicinales y compris les interactions avec les médicaments conventionnels. En plus, le peu d'informations concernant ce genre d'interactions rend la prédiction de ces dangers difficile.

Cependant, nos patients étaient conscients de l'importance de l'avis du médecin et du pharmacien avant une consommation simultanée de plantes médicinales et des médicaments.

L'implication des professionnels de santé, la création d'un environnement propice à la communication au sein des établissements de santé, la réglementation rigoureuse et le contrôle des plantes médicinales vendues, peuvent, en partie, garantir la sécurité de nos patients.



# Résumés

## Résumé

**Titre :** Interactions plantes médicinales-médicaments : Enquête au niveau du service de médecine interne A à l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V.

**Auteur :** TIHBOUSSINE kaoutar.

**Directeur de thèse :** Professeur BOUSLIMAN Yassir.

**Mots clés :** plante médicinale, phytothérapie, médecine complémentaire et alternative, interactions plantes médicinales-médicaments, herb-drug interactions.

**Introduction :** les interactions plantes médicinales-médicaments représentent un défi pour les professionnels de santé. En effet, la médecine traditionnelle à base de plantes est souvent employée en même temps que la médecine conventionnelle, ce qui peut engendrer des événements indésirables tel que les inefficacités thérapeutiques ou encore les manifestations toxicologiques. Ces phénomènes sont expliqués, souvent, par les interactions plantes médicinales-médicaments de type pharmacodynamiques, pharmacocinétiques ou encore incompatibilités physicochimiques. Cependant, et malgré l'importance de ces interactions, elles restent très largement méconnues des praticiens.

**Patients et méthodes :** il s'agit d'une étude prospective descriptive qui a concerné 90 patients. L'étude s'est déroulée du 15 mai au 15 juin 2019 puis de septembre 2019 à fin février 2020 au niveau du service de médecine interne A à l'HMIMV.

**Résultats :** A travers cette étude, on a interrogé 90 patients hospitalisés ou en consultation dans le service. 64,71% d'entre eux étaient des femmes et 26,29% étaient des hommes. Nos patients étaient âgés de 17 à 81 ans, l'âge moyen était de 53,20 ans. La prévalence d'utilisation de plantes médicinales en concomitance avec les traitements conventionnels chez notre population était de 67,78%.

Parmi les patients qui ont consommé des plantes médicinales avec leurs traitements seulement 15% avaient informé leurs médecins traitants dont seul 8% ont approuvé ces pratiques. Tandis que la prévalence d'effets indésirables liés aux plantes selon nos patients était de 8,88%.

Plus de quatre vingt cinq pour cent ignoraient les contre indications des plantes. Cependant, environ soixante sept pour cent des patients ont reconnu l'importance de l'avis du médecin ou pharmacien avant la consommation simultanée plantes et médicaments.

**Conclusion :** Certaines interactions plantes-médicaments peuvent présenter un danger sur la santé ou conduire à des échecs thérapeutiques. La connaissance de ces interactions et de leurs mécanismes permet de les prévenir afin de profiter des bienfaits de la phytothérapie tout en préservant la sécurité de nos patients.

## Summary

**Title :** herb-drug interactions : investigation in internal medicine department A at the Mohammed V military training Hospital.

**Author :** TIHBOUSSINE kaoutar.

**Thesis director:** Professor BOUSLIMAN Yassir.

**Key words:** medicinal plant, phytotherapy, complementary and alternative medicine, herb-drug interactions.

**Introduction:** herb-drug interactions represent a challenge for healthcare professionals. Indeed, traditional herbal medicine is often used at the same time as conventional medicine, which can cause undesirable events such as therapeutic inefficiencies or toxicological manifestations. These phenomena are often explained by the interactions between medicinal plants and drugs, these interactions can be pharmacodynamic, pharmacokinetic or even physicochemical incompatibilities. However, and despite the importance of these interactions, they remain largely unknown to practitioners.

**Patients and methods :** it's about a prospective descriptive study that involved 90 patients. The study took place from May 15 to June 15, 2019 and from September 2019 to the end of February 2020 in the internal medicine department A at the HMIMV.

**Results:** Through this study, we questioned 90 patients hospitalized or in consultation in the department. 64.71% of them were women and 26.29% were men. Our patients were aged from 17 to 81 years old; the mean age was 53.20 years. The prevalence of the use of medicinal plants concomitantly with conventional treatments in our population was 67.78%.

Among the patients who consumed herbal remedies with their treatments only 15% had informed their attending physicians of which only 8% approved these practices. While the prevalence of herbal side effects according to our patients was 8,88%.

Over eighty-five percent were unaware of the herbal contraindications. However, about sixty-seven percent recognized the importance of the advice of a doctor or a pharmacist before consuming herbs and drugs at the same time.

**Conclusion:** Certain herb-drug interactions can present a health hazard or lead to treatment failures. Knowledge of these interactions and their mechanisms allows us to prevent them in order to benefit from the benefits of herbal medicine while preserving the safety of our patients.

## ملخص

**العنوان:** التداخلات بين الاعشاب الطبية و الادوية. دراسة في قسم الطب الباطني (أ) في المستشفى الدراسي العسكري محمد الخامس.

**المؤلف:** كوثر تحبوسين.

**المشرف:** البروفيسور ياسر بوسليمان.

**الكلمات الأساسية:** نبات طبي، طب الأعشاب، الطب التكميلي و البديل، التداخلات بين الأعشاب الطبية و الأدوية.

**المقدمة:** تمثل التفاعلات بين الأدوية و الاعشاب الطبية تحديًا لأخصائيي الرعاية الصحية. في الواقع ، غالبًا ما يستخدم طب الأعشاب التقليدي في نفس الوقت الذي يستخدم فيه الطب العصري ، مما قد يتسبب في أحداث غير مرغوب فيها مثل عدم الكفاءة العلاجية أوالتسممات. غالبًا ما يتم تفسير هذه الظواهر من خلال التفاعلات بين النباتات الطبية والأدوية من قبيل التفاعلات الديناميكية الدوائية أو تفاعلات الحرائك الدوائية أو حتى عدم التوافق الفيزيائي الكيميائي. ومع ذلك ، وعلى الرغم من أهمية هذه التفاعلات ، فإنها تظل غير معروفة إلى حد كبير للأطباء الممارسين.

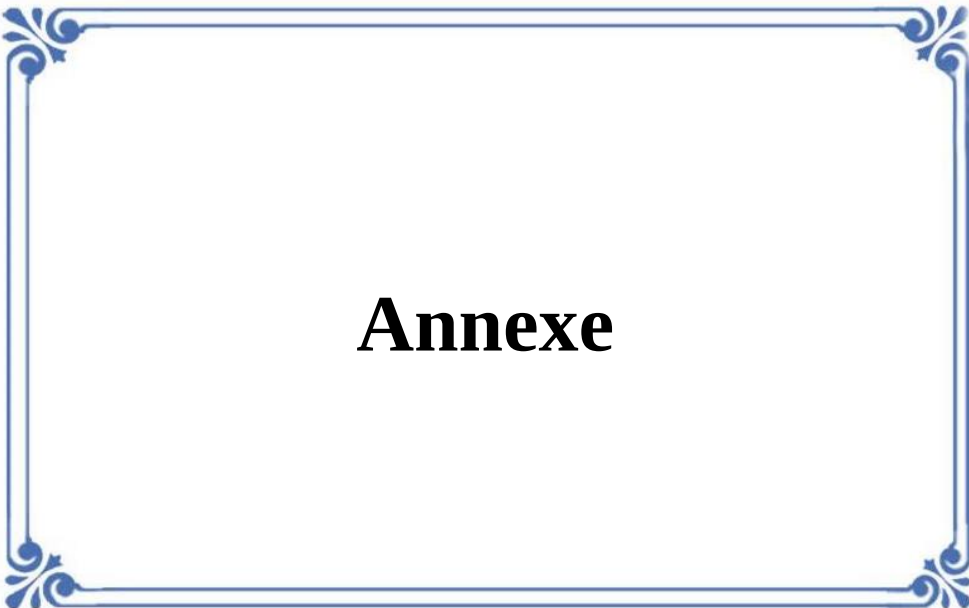
**المرضى و الاساليب:** يتعلق الأمر بدراسة وصفية مستقبلية شملت 90 مريضًا. أجريت الدراسة في الفترة من 15 مايو إلى 15 يونيو 2019 ومن سبتمبر 2019 إلى نهاية فبراير 2020 على مستوى قسم الطب الباطني (أ) في المستشفى العسكري محمد الخامس.

**النتائج:** من خلال هذه الدراسة استجوبنا 90 مريضًا في المستشفى أو في الاستشارة الطبية. 64.71٪ منهم نساء و 26.29٪ رجال. تراوحت أعمار مرضانا بين 17 و 81 سنة ، وكان متوسط العمر 53.20 سنة. كما كان معدل انتشار استخدام النباتات الطبية بالتزامن مع العلاجات المتعارف عليها في عينتنا 67.78٪.

من بين المرضى الذين تناولوا العلاجات العشبية مع علاجاتهم ، أبلغ 15٪ فقط الأطباء المعالجين في حين أن 8٪ من الأطباء وافقوا على هذه الممارسات. بينما كان معدل انتشار الآثار الجانبية للأعشاب الطبية حسب مرضانا 8.88٪.

أكثر من خمسة وثمانين في المائة كانوا غير مدركين لموانع إستعمال الأعشاب. إلا أن نحو سبعة وستين بالمائة أدركوا أهمية استشارة الطبيب أو الصيدلي قبل تناول الأعشاب والأدوية في نفس الوقت.

**الخاتمة:** يمكن أن تشكل تفاعلات معينة بين النباتات والأدوية خطراً على الصحة أو تؤدي إلى فشل العلاج. إن معرفة هذه التفاعلات وآلياتها يسمح لنا بمنعها من أجل الاستفادة من فوائد النباتات الطبية مع الحفاظ على سلامة مرضانا.



# **Annexe**



Ce questionnaire est réalisé dans le cadre d'une thèse de doctorat en pharmacie. Son but est d'évaluer le recours des patients à l'utilisation des plantes médicinales ou phytothérapie au sein du service de médecine interne A à l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V, et de déceler d'éventuelles associations plantes-médicaments à risque.

Ce questionnaire est anonyme.

### Profil du patient :

Sexe : ☐ homme ☐ femme.

Age :

ville :

Niveau d'étude : ☐ aucun ☐ primaire ☐ secondaire ☐ universitaire

Pathologie(s) :

Vous suivez un traitement médicamenteux pour vos pathologies ? : ☐ Oui ☐ non

### Détails des médicaments :

Est-ce que vous adhérez à votre traitement : ☐ régulièrement ☐ de temps en temps

☐ Jamais

Pouvez-vous me détailler les médicaments que vous prenez :

| Nom commercial | DCI | dosage | Nombre de prise | Voie<br>D'administration | observation |
|----------------|-----|--------|-----------------|--------------------------|-------------|
|                |     |        |                 |                          |             |
|                |     |        |                 |                          |             |
|                |     |        |                 |                          |             |
|                |     |        |                 |                          |             |
|                |     |        |                 |                          |             |
|                |     |        |                 |                          |             |
|                |     |        |                 |                          |             |

Est-ce que vous prenez d'autres médicaments en automédication : ☐ oui ☐ non

Si votre réponse est oui, pouvez-vous les citer :

En plus de votre traitement, prenez-vous des plantes médicinales : ☐ oui ☐ non

Si oui, les quelles (nom vernaculaire arabe) et pour quel but / indication :

Quelles parties de la plante utilisez-vous : ☐ écorce ☐ feuilles ☐ racine

Autres :

Sous quelle forme vous la prenez : ☐ infusion ☐ décoction autres :

Comment vous vous les procurez : ☐ chez un herboriste

☐ Chez l'épicier

Autres :

Comment avez-vous eu l'information sur les bienfaits de la ou les plante(s) que vous utilisez :

☐ Media (télé, radio...)

☐ Internet

☐ Professionnels de santé

Autres :

Est-ce que vous prenez des compléments alimentaires à base de plantes : ☐ oui ☐ non

Si oui, contiennent-ils une des plantes suivantes :

☐ Valériane

☐ aubépine

☐ ginkgo

☐ ginseng

Faites-vous appel à d'autres pratiques dites de médecine non conventionnelle :

☐ Acupuncture

☐ apithérapie

☐ saignée

autres :

Lors de votre prise concomitante de médicaments et de plantes médicinales, avez-vous remarqué un effet indésirable quelconque : ☐ oui ☐ non

Si oui, pouvez-vous le décrire :

Vous trouvez que votre traitement est : ☐ très efficace ☐ efficace ☐ pas efficace

Pensez vous que la prise de plantes avec votre traitement pourrait être dangereuse :

☐ Oui

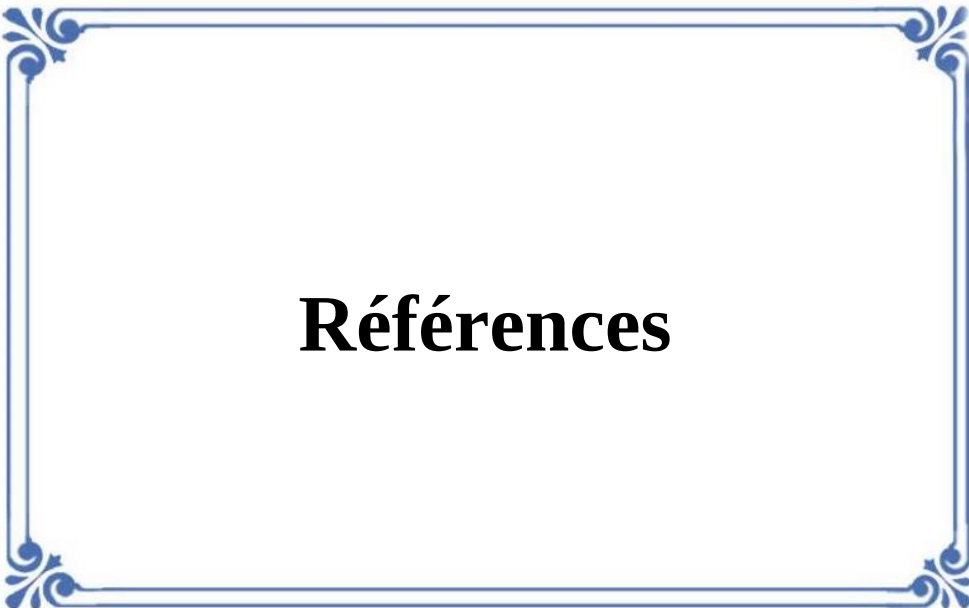
☐ non

A votre avis, faut il demander conseil au près de votre médecin/pharmacien avant de

Prendre une plante médicinale en association avec votre traitement :

☐ Oui, c'est important

☐ non, ce n'est pas important



# Références

- [1]. Selles Chaouki., 2012. Valorisation d'une plante médicinale à activité antidiabétique de la région de Tlemcen : *Anacyclus pyrethrum* L, Application de l'extrait aqueux à l'inhibition de corrosion d'un acier doux dans H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 0.5M. Thèse de pharmacie. 214 p.
- [2]. ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE., 2003. Médecine traditionnelle (rapport du secrétariat). Cinquante sixième assemblée mondiale de la santé (a56/18). 5p.
- [3]. El hilah et al. Étude ethnobotanique des plantes médicinales utilisées dans le traitement des affections dermatologiques dans le plateau central marocain. *Journal of Applied Biosciences* 98:9252 – 9260.
- [4]. El Rhaffari L, Zaid A. Pratique de la phytothérapie dans le sud-est du Maroc (Tafilalet). Un savoir empirique pour une pharmacopée renouvelée. Des sources du savoir aux médicaments du futur.
- [5]. Lin JH, Lu AY. Inhibition and induction of cytochrome P450 and the clinical implications. *Clin Pharmacokinet* 1998; 35: 361-90.
- [6]. Ioannides C. Pharmacokinetic interactions between herbal remedies and medicinal drugs. *Xenobiotica* 2002; 32: 451-78.
- [7]. Vasiliadis HM, Tempier R. Reporting on the prevalence of drug and alternative health product use for mental health reasons: results from a national population survey. *J Popul Ther Clin Pharmacol* 2011; 18 (1): e33-43.

- [8]. Müller AC, Kanfer I. Potential pharmacokinetic interactions between antiretrovirals and medicinal plants used as complementary and African traditional medicines. *Biopharm Dispos* 2011 Nov; 32 (8): 458-70.
- [9]. Solecki, R., Shanidar, I.V., 1975. Neanderthal flower burial in Northern Iraq. *Science* 190, 880-881.
- [10]. Jamshidi-Kia, F., Lorigooini, Z., Amini-Khoei, H., 2018. Medicinal plants: past history and future perspective. *J. Herbmed. Pharmacol.* 7, 1-7.
- [11]. Kelly, K., 2009. *The History of Medicine: Early Civilizations, Prehistoric Times to 500 C.E.* Facts on File, Inc, New York, USA.
- [12]. Hassan, H.M.A., 2015. A short history of the use of plants as medicines from ancient times. *Chimia* 69, 622-623.
- [13]. Zhu, Y.P., 1998. *Chinese Materia Medica*. Hardwood Academic Publishers, Reading, UK.
- [14]. Wiart, C., 2006. *Ethnopharmacology of Medicinal Plants: Asia and the Pacific*. Humana Press, New Jersey, USA.
- [15]. Pelt JM (1969) *Les Médicaments*. Éditions du Seuil, Paris.
- [16]. Glesinger, L., 1954. *Medicine through Centuries*. Zora, Zagreb.
- [17]. Sumner, J., 2000. *The Natural History of Medicinal Plants*. Timber Press, Portland, USA.

- [18]. Jaiswal, Y.S., Williams, L.L., 2016. A glimpse of Ayurveda- the forgotten history and principles of Indian traditional medicine. *J. Tradit. Complement. Med.* 7, 50-53.
- [19]. Singletary, K.W., 2018. Basil: a brief summary of potential health benefits. *Nutr. Today* 53, 92-97.
- [20]. Henrotin, Y., Priem, F., Mobasheri, A., 2013. Curcumin: a new paradigm and therapeutic opportunity for the treatment of osteoarthritis: curcumin for osteoarthritis management. *SpringerPlus* 2, 56.
- [21]. Capasso, L., 1998. 5300 years ago, the Ice Man used natural laxatives and antibiotics. *Lancet* 352, P1864.
- [22]. Khorasanchi, Z., Shafiee, M., Kermanshahi, F., Khazaei, M., Ryzhikov, M., Parizadeh, M.R., Kermanshahi, B., Ferns, G.A., Avan, A., Hassanian, S.M., 2018. *Crocus sativus* a natural food coloring and flavoring has potent anti-tumor properties. *Phytomedicine* 1, 21-27.
- [23]. Delaveau P (1983) *Histoire et renouveau des plantes médicinales*. 1re édition. Albin Michel, Paris.
- [24]. Duke, J., 2002. *Handbook of Medicinal Spices*. CRC Press, Boca Raton, FL.
- [25]. Castleman, M., 2017. *The New Healing Herbs: The Essential Guide to More than 130 of Nature's Most Potent Herbal Remedies*. Rodale Books, New York, USA.
- [26]. R, P Clément. *Aux racines de la phytothérapie : entre tradition et modernité* (1ere partie), *Phytothérapie* (2005) Numéro 4: 171-175.

- [27]. Giannenas I, Sidiropoulou E, Bonos E, Christaki E, Florou-Paneri P. The history of herbs, medicinal and aromatic plants, and their extracts: past, current situation and future perspectives. Elsevier Inc. 2020.
- [28]. Guidelines for the appropriate use of herbal medicines. WHO regional publications. Werstern pacific series ; no 23.
- [29]. American Botanical Council. (Page consultée le 03/04/2020). Terminology, [en ligne]. <http://abc.herbalgram.org/site/PageServer?pagename=Terminology>.
- [30]. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. (Page consultée le 24/04/2020). Plantes médicinales, [en ligne]. [https://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/db4888b0c367709470e4bb26a546fb46.pdf](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/db4888b0c367709470e4bb26a546fb46.pdf).
- [31]. inventaire national du patrimoine naturel. (Page consultée le 26/04/2020). Papaver somniferum L., 1753, [en ligne]. [https://inpn.mnhn.fr/espece/cd\\_nom/112364](https://inpn.mnhn.fr/espece/cd_nom/112364).
- [32]. organisation mondiale de la santé. (Page consultée le 03/03/2020). Principes méthodologiques généraux pour la recherche et l'évaluation relatives à la médecine traditionnelle, [en ligne]. [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/68476/WHO\\_EDM\\_TRM\\_2000.1\\_fre.pdf;jsessionid=7D8A1780B9C64613AC9E8F5CC6B9BCDE?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/68476/WHO_EDM_TRM_2000.1_fre.pdf;jsessionid=7D8A1780B9C64613AC9E8F5CC6B9BCDE?sequence=1).
- [33]. organisation mondiale de la santé. (Page consultée le 30/04/2020). Stratégie de l'OMS pour la médecine traditionnelle pour 2014-2023, [en ligne]. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/95009>.

- [34]. National Center for complementary and Integratif health. (Page consultée le 30/04/2020). Complementary, Alternative, or Integrative Health : Whath's In a Name ?, [en ligne]. <https://www.nccih.nih.gov/health/complementary-alternative-or-integrative-health-whats-in-a-name>.
- [35]. Kayne SB. Complementary and Alternative Medicine. London: Pharmaceutical Press; 2008.
- [36]. Graz B, Rodondi PY, Bonvin E. Existe-t-il des données scientifiques sur l'efficacité clinique des médecines complémentaires ?. Forum Med Suisse. 2011;11(45):808–813.
- [37]. Couic-Marinié F. Les huiles essentielles en pratique, administration et précautions d'emploi. Actualités pharmaceutiques. n °580. Novembre 2018.
- [38]. Garnier M, Delamarre V. Dictionnaire des termes de médecine. Paris, Éditions Maloine, 27<sup>e</sup> édition, 2002, 1095 pages.
- [39]. Couic-Marinié F. Huiles essentielles : l'essentiel. Strasbourg: Autoédition; 2013.
- [40]. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. (page consultée le 06/05/2020). Produits de santé, [en ligne]. [https://ansm.sante.fr/searchengine/general\\_search?SearchText=preparations+%C3%A0+base+de+plantes&ok=Valider](https://ansm.sante.fr/searchengine/general_search?SearchText=preparations+%C3%A0+base+de+plantes&ok=Valider).
- [41]. Direction du médicament et de la pharmacie. (Page consultée le 07/05/2020). Produits de santé, [en ligne]. <http://dmp.sante.gov.ma/classification?rlc=6ed9fd&tirt=COMPL%C3%89MENT%20ALIMENTAIRES&id=7>.

- [42]. Bandaranayake, W. M. (2006). “Quality control, screening, toxicity, and regulation of herbal drugs,” in *Modern Phytomedicine. Turning Medicinal Plants into Drugs*, eds I. Ahmad, F. Aqil, and M. Owais (Weinheim:Wiley-VCH GmbH & Co. KGaA), 25–57.
- [43]. Barnes PM, Powell-Griner E, McFann K, Nahin RL. *Complementary and Alternative Medicine Use Among Adults: United States, 2002*. Hyattsville, Md: National Center for Health Statistics; 2004. *Advance Data From Vital and Health Statistics*, No. 343.
- [44]. Ni H, Simile C, Hardy AM. Utilization of complementary and alternative medicine by United States adults: Results from the 1999 national health interview survey. *Med Care*. 2002;40:353-358.
- [45]. Kennedy J. Herb and Supplement Use in the US Adult Population. *Clinical Therapeutics*/Volume 27, Number 11, 2005.
- [46]. Rashrash M, Schommer JC, Brown LM. Prevalence and Predictors of Herbal Medicine Use Among Adults in the united states. *Journal of Patient Experience* 2017, Vol. 4(3) 108-113.
- [47]. Corbisier M. Utilisation des plantes médicinales en rhumatologie : évaluation de la prévalence et des facteurs sociodémographiques et médicaux associés. [Thèse de doctorat en médecine]. UNIVERSITE TOULOUSE III – Paul SABATIER ; 22 septembre 2015.
- [48]. Baldé NM , Youla A , Baldé MD , Kaké A , Diallo MM , Baldé MA, Maugendre D. Herbal medicine and treatment of diabetes in Africa: an example from Guinea. *Diabetes Metab* 2006;32:171-175.

- [49]. Bandaranayake, W. M. (2006). “Quality control, screening, toxicity, and regulation of herbal drugs,” in *Modern Phytomedicine. Turning Medicinal Plants into Drugs*, eds I. Ahmad, F. Aqil, and M. Owais (Weinheim:Wiley-VCH GmbH & Co. KGaA), 25–57.
- [50]. Studdert, D., Eisenberg, D., Miller, F., Curto, D., Kaptchuk, T., and Brennan, T. (1998). Medical malpractice implications of alternative medicine. *J. Am. Med. Assoc.* 280, 1610–1615.
- [51]. Rey Tiquia. Chinese Medicinal Herbs. Australian wellbeing. 1985 jan/feb.
- [52]. Asian Ginseng *Panax ginseng*. Photo ©2008 Steven Foster.
- [53]. Agence Nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. (Page consultée le 26/02/2020). Substances d’origine végétale, [en ligne]. <https://ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Pharmacopee-francaise-Substances-d-origine-vegetale>.
- [54]. ministère de l’énergie, des mines et de l’environnement. (Page consultée le 30/07/20). La flore marocaine, [en ligne]. <http://www.environnement.gov.ma/fr/115-theme/biodiversite/215-flore>.
- [55]. A. Belghitri, L. Zemour. La place de la phytothérapie dans la prise en charge de l’asthme bronchique. 22e congrès de pneumologie de langue française — Lyon, 26—28 janvier 2018.
- [56]. P. Goetz. Apport de la phytothérapie au traitement des troubles du rythme cardiaque. *Phytothérapie* (2013) 11:178-180.

- [57]. Linde K, Barrett B, Wolkart K, Bauer R, Melchart D. Echinacea for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(1):CD000530.
- [58]. Vogler BK, Pittler MH, Ernst E. The efficacy of ginseng. A systematic review of randomised clinical trials. *Eur J Clin Pharmacol*. 1999;55:567–75.
- [59]. Dubber MJ, Kanfer I. High-performance liquid chromatographic determination of selected flavonols in Ginkgo biloba solid oral dosage forms. *J Pharm Pharm Sci*. 2004;7:303–9.
- [60]. TISSOT O. Prise en charge de l'anxiété par la phytothérapie. *Actualités pharmaceutiques* • n° 590 • novembre 2019.
- [61]. Kharchoufa, L., Merrouni, I.A., Yamani, A., Elachouri, M., Profile on medicinal plants used by the people of North Eastern Morocco: Toxicity concerns, *Toxicon* (2018), doi: [https:// doi.org/10.1016/j.toxicon.2018.09.003](https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2018.09.003).
- [62]. World Health Organization. National policy on traditional medicine and regulation of herbal medicines. Report of a WHO global survey World Health Organization. 2005. Geneva. World Health Organisation.
- [63]. Ko RJ. Adulterants in Asian patent medicines. *N Engl J Med*. 1998;339:847.
- [64]. Bailey DG, Arnold MO, Spence JD. Grapefruit juice–drug interactions. *Br J Clin Pharmacol* 1998;46:101–10.
- [65]. Bailey DG, Dresser G, Arnold MO. Grapefruit–medication interactions: forbidden fruit or avoidable consequences? *CMAJ* 2013;185:309–16.

- [66]. Seden K, Dickinson L, Khoo S, Back D. Grapefruit–drug interactions. *Drugs* 2010;70:2373–407.
  
- [67]. ANAM. (Page consultée le 24/09/2020). Dahir du 8joudadaII1334 (12 avril 1916) portant réglementation de l'exercice des professions de médecin, pharmacien, dentiste, herboriste et sage-femme (Teste mis à jour au 1er septembre 1926), [en ligne]. <http://www.anam.ma/upload/document/Dahir%20du%208joudadaII1334.pdf>.
  
- [68]. Pouzaud F. Marché 2012 - médicament familial : botte en train. *Le Moniteur des Pharmacies*, 2013, 2990/2991(cahier 2, 29 juin), 17-22.
  
- [69]. Hélène GENIAUX. Nicolas PICARD. Les interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. *Actualités pharmaceutiques* • n° 586 • mai 2019.
  
- [70]. Manuela de Lima Toccafondo Vieira. Shiew-Mei Huang. Botanical-Drug Interactions: A Scientific Perspective. *Planta Med* 2012; 78: 1400–1415.
  
- [71]. Chung KF, Dent G, McCusker M, Guinot P, Page CP, Barnes PJ. Effect of a ginkgolide mixture (BN 52063) in antagonising skin and platelet responses to platelet activating factor in man. *Lancet* 1987; 1: 248–251.
  
- [72]. Jiang X, Williams KM, Liauw WS, Ammit AJ, Roufogalis BD, Duke CC, Day RO, McLachlan AJ. Effect of St John's wort and ginseng on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 57: 592–599.
  
- [73]. Legnani C, Frascaro M, Guazzaloca G, Ludovici S, Cesarano G, Coccheri S. Effects of a dried garlic preparation on fibrinolysis and platelet aggregation in healthy subjects. *Arzneimittelforschung* 1993; 43: 119–122.

- [74]. Sunter W. Warfarin and garlic. *Pharm J* 1991; 246: 722.
- [75]. 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: 86–93 .
- [76]. 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: 84–86.
- [77]. Nathan PJ. *Hypericum perforatum* (St John's Wort): a non-selective reuptake inhibitor? A review of the recent advances in its pharmacology. *J Psychopharmacol* 2001; 15: 47–54.
- [78]. Schelosky L, Raffauf C, Jendroska K, Poewe W. Kava and dopamine antagonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58: 639–640.
- [79]. Unger M, Holzgrabe U, Jacobsen W, Cummins C, Benet LZ. Inhibition of cytochrome P450 3A4 by extracts and kavalactones of *Piper methysticum* (Kava-Kava). *Planta Med* 2002; 68: 1055–1058.
- [80]. Wienkers LC, Heath TG. Predicting in vivo drug interactions from in vitro drug discovery data. *Nat Rev Drug Discov* 2005; 4: 825–833.
- [81]. Guillemette C. Pharmacogenomics of human UDP-glucuronosyltransferase enzymes. *Pharmacogenomics J* 2003; 3: 136–158.

- [82]. Obach RS, Walsky RL, Venkatakrishnan K. Mechanism-based inactivation of human cytochrome p 450 enzymes and the prediction of drugdrug interactions. *Drug Metab Dispos* 2007; 35: 246–255.
  
- [83]. Zhou S, Koh HL, Gao Y, Gong ZY, Lee EJ. Herbal bioactivation: the good, the bad and the ugly. *Life Sci* 2004; 74: 935–968.
  
- [84]. Hewitt NJ, Lecluyse EL, Ferguson SS. Induction of hepatic cytochrome P450 enzymes: methods, mechanisms, recommendations, and in vitro-in vivo correlations. *Xenobiotica* 2007; 37: 1196–1224.
  
- [85]. di Masi A, De Marinis E, Ascenzi P, Marino M. Nuclear receptors CAR and PXR: Molecular, functional, and biomedical aspects. *Mol Aspects Med* 2009; 30: 297–343.
  
- [86]. Komoroski BJ, Zhang S, Cai H, Hutzler JM, Frye R, Tracy TS, Strom SC, Lehmann T, Ang CY, Cui YY, Venkataramanan R. Induction and inhibition of cytochromes P450 by the St. John's wort constituent hyperforin in human hepatocyte cultures. *Drug Metab Dispos* 2004; 32: 512–518.
  
- [87]. Moore LB, Goodwin B, Jones SA, Wisely GB, Serabjit-Singh CJ, Willson TM, Collins JL, Kliever SA. St. John's wort induces hepatic drug metabolism through activation of the pregnane X receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 7500–7502.
  
- [88]. de Maat MM, Hoetelmans RM, Math t RA, van Gorp EC, Meenhorst PL, Mulder JW, Beijnen JH. Drug interaction between St John's wort and nevirapine. *AIDS* 2001; 15: 420–421.

- [89].** Portoles A, Terleira A, Calvo A, Martinez I, Resplandy G. Effects of *Hypericum perforatum* on ivabradine pharmacokinetics in healthy volunteers: an open-label, pharmacokinetic interaction clinical trial. *J Clin Pharmacol* 2006; 46: 1188–1194.
- [90].** Tannergren C, Engman H, Knutson L, Hedeland M, Bondesson U, Lennernas H. St John's wort decreases the bioavailability of R- and S-verapamil through induction of the first-pass metabolism. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 75: 298–309.
- [91].** Hellum BH, Hu Z, Nilsen OG. Trade herbal products and induction of CYP2C19 and CYP2E1 in cultured human hepatocytes. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2009; 105: 58–63.
- [92].** Karyekar CS, Eddington ND, Dowling TC. Effect of St. John's Wort extract on intestinal expression of cytochrome P4501A2: studies in LS180 cells. *J Postgrad Med* 2002; 48: 97–100.
- [93].** Liu XP, Goldring CE, Wang HY, Copple IM, Kitteringham NR, Park BK. Extract of *Ginkgo biloba* induces glutathione-S-transferase subunit-P1 in vitro. *Phytomedicine* 2009; 16: 451–455.
- [94].** Mohamed MF, Frye RF. Inhibition of intestinal and hepatic glucuronidation of mycophenolic acid by *Ginkgo biloba* extract and flavonoids. *Drug Metab Dispos* 2010; 38: 270–275.
- [95].** Marchetti S, Mazzanti R, Beijnen JH, Schellens JH. Concise review: Clinical relevance of drug drug and herb drug interactions mediated by the ABC transporter ABCB1 (MDR1, P-glycoprotein). *Oncologist* 2007; 12: 927–941.

- [96]. Matic M, Mahns A, Tsoli M, Corradin A, Polly P, Robertson GR. Pregnane X receptor: promiscuous regulator of detoxification pathways. *Int J Biochem Cell Biol* 2007; 39: 478–483.
- [97]. Dasgupta A. Herbal supplements and therapeutic drug monitoring: focus on digoxin immunoassays and interactions with St. John's wort. *Ther Drug Monit* 2008; 30: 212–217.
- [98]. Fan L, Mao XQ, Tao GY, Wang G, Jiang F, Chen Y, Li Q, Zhang W, Lei HP, Hu DL, Huang YF, Wang D, Zhou HH. Effect of *Schisandra chinensis* extract and *Ginkgo biloba* extract on the pharmacokinetics of talinolol in healthy volunteers. *Xenobiotica* 2009; 39: 249–254.
- [99]. Wang Y, Cao J, Zeng S. Involvement of P-glycoprotein in regulating cellular levels of Ginkgo flavonols: quercetin, kaempferol, and isorhamnetin. *J Pharm Pharmacol* 2005; 57: 751–758.
- [100]. Zhou SF, Zhou ZW, Li CG, Chen X, Yu X, Xue CC, Herington A. Identification of drugs that interact with herbs in drug development. *Drug Discov Today* 2007; 12: 664–673.
- [101]. M. ZHU, P. Y. K. WONG AND R. C. LI. Effect of Oral Administration of Fennel (*Foeniculum vulgare*) on Cipro<sup>o</sup>oxacin Absorption and Disposition in the Rat. *J. Pharm. Pharmacol.* 1999, 51: 1391-1396.
- [102]. Swapnil P et al. Understanding the relevance of herb–drug interaction studies with special focus on interplays: a prerequisite for integrative medicine. *Porto Biomed. J.* (2019) 4:2.

- [103]. Mano ECC, Scott AL, Honorio KM. UDP-glucuronosyltransferases: structure, function and drug design studies. *Current medicinal chemistry* 2018;25:3247-55.
- [104]. Mohamed ME, Frye RF. Inhibitory effects of commonly used herbal extracts on UDP-glucuronosyltransferase 1A4, 1A6, and 1A9 enzyme activities. *Drug metabolism and disposition* 2011;39:1522-8.
- [105]. Iyanagi T. Molecular mechanism of phase I and phase II drug-metabolizing enzymes: implications for detoxification. *Int Rev Cytol* 2007;260:35-112.
- [106]. Wu B, Kulkarni K, Basu S, Zhang S, Hu M. First-pass metabolism via UDP-glucuronosyltransferase: a barrier to oral bioavailability of phenolics. *Journal of pharmaceutical sciences* 2011;100:3655-81.
- [107]. Liu D, Zhang L, Duan L-xin, Wu J-jun, Hu M, Liu Z-qiu, Wang C-yan, Potential of Herb-Drug / Herb Interactions between Substrates and Inhibitors of UGTs Derived from Herbal Medicines, *Pharmacological Research* (2019).
- [108]. Li Q, Wang L, Dai P, Zeng X, Qi X, Zhu L, Yan T, Wang Y, Hu M, Wang X, Liu Z. A combined strategy of mass fragmentation, post-column cobalt complexation and shift in ultraviolet absorption spectra to determine the uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase metabolism profiling of flavones after oral administration of a flavone mixture in rats. *Journal of chromatography A* 2015;139:116-28.
- [109]. Jeong H, Lee J, Kim S, Yeo YY, So H, Wu H, Song YS, Jang CY, Kim HD, Kim MJ, Chang M. Hepatic metabolism of sakuranetin and its modulating effects on cytochrome P450s and UDP-glucuronosyltransferases. *Molecules* 2018;23:1542-57.

- [110]. Zhou Q, Zheng Z, Xia B, Tang L, Lv C, Liu W, Liu Z, Hu M. Use of isoform-specific UGT metabolism to determine and describe rates and profiles of glucuronidation of wogonin and oroxylin A by human liver and intestinal microsomes. *Pharmaceutical research* 2010;27:1568-83.
- [111]. Oliveira EJ, Watson DG. In vitro glucuronidation of kaempferol and quercetin by human UGT1A9 microsomes. *FEBS letters* 2000;471:1-6.
- [112]. Xia YL, Liang SC, Zhu LL, Ge GB, He GY, Ning J, Xia L, Ma XC, Yang L, Yang SL. Identification and characterization of human UDP-glucuronosyltransferases responsible for the glucuronidation of fraxetin. *Drug metabolism and pharmacokinetics* 2014;29:135-40.
- [113]. Hu Z, Wang Z, Luo S, James MO, Wang Y. Phase II metabolism of betulin by rat and human UDP-glucuronosyltransferases and sulfotransferases. *Chemico-biological interactions* 2019;302:190-95.
- [114]. Wu W, Hu N, Zhang Q, Li Y, Li P, Yan R, Wang Y. In vitro glucuronidation of five rhubarb anthraquinones by intestinal and liver microsomes from humans and rats. *Chemico-biological interactions* 2014;219:18-27.
- [115]. Zhu Y, Liu W, Qi S, Wang H, Wang Y, Deng G, Zhang Y, Li S, Ma C, Wang Y, Cheng X, Wang C. Stereoselective glucuronidation metabolism, pharmacokinetics, anti-amnesic pharmacodynamics, and toxic properties of vasicine enantiomers in vitro and in vivo. *European journal of pharmaceutical sciences* 2018;12:459-74.
- [116]. Xiao-Wu Chen, Kevin B. Sneed , Si-Yuan Pan , Chuanhai Cao, Jagat R. Kanwar , Helen Chew, ShuFeng Zhou. Herb-Drug Interactions and Mechanistic and Clinical Considerations. *Current Drug Metabolism*, 2012, 13, 640-651.

- [117]. Hafner, V.; Jager, M.; Matthee, A. K.; Ding, R.; Burhenne, J.; Haefeli, W. E.; Mikus, G. Effect of simultaneous induction and inhibition of CYP3A by St John's Wort and ritonavir on CYP3A activity. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2010, 87(2), 191-196.
- [118]. Andren, L.; Andreasson, A.; Eggertsen, R. Interaction between a commercially available St. John's wort product (Movina) and atorvastatin in patients with hypercholesterolemia. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 2007, 63(10), 913-916.
- [119]. Hu, Z.; Yang, X.; Ho, P. C.; Chan, S. Y.; Heng, P. W.; Chan, E.; Duan, W.; Koh, H. L.; Zhou, S. Herb-drug interactions: a literature review. *Drugs*, 2005, 65(9), 1239-1282.
- [120]. Yin, O. Q.; Tomlinson, B.; Wayne, M. M.; Chow, A. H.; Chow, M. S. Pharmacogenetics and herb-drug interactions: experience with Ginkgo biloba and omeprazole. *Pharmacogenetics*, 2004, 14(12), 841-850.
- [121]. Robertson, S. M.; Davey, R. T.; Voell, J.; Formentini, E.; Alfaro, R. M.; Penzak, S. R. Effect of Ginkgo biloba extract on lopinavir, midazolam and fexofenadine pharmacokinetics in healthy subjects. *Curr. Med. Res. Opin.*, 2008, 24(2), 591-599.
- [122]. Fan, L.; Tao, G. Y.; Wang, G.; Chen, Y.; Zhang, W.; He, Y. J.; Li, Q.; Lei, H. P.; Jiang, F.; Hu, D. L.; Huang, Y. F.; Zhou, H. H. Effects of Ginkgo biloba extract ingestion on the pharmacokinetics of talinolol in healthy Chinese volunteers. *Ann. Pharmacother.*, 2009, 43(5), 944-949.
- [123]. Bruno Revol, Elodie Gautier-Veyret, Capucine Arrivé, Nathalie Fouilhé Sam-Lai, Anne McLeer-Florin, Hélène Pluchart, Julian Pinsolle, Anne-Claire Toffar. Pharmacokinetic herb-drug interaction between ginger and crizotinib. *Br J Clin Pharmacol.* 2019;1–2.

- [124]. Egashira K, Sasaki H, Higuchi S, Ieiri I. Food-drug interaction of tacrolimus with pomelo, ginger, and turmeric juice in rats. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2012;27(2):242-247.
- [125]. Jiang, X.; Blair, E. Y.; McLachlan, A. J. 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), 1370-1378.
- [126]. Sridar, C.; Goosen, T. C.; Kent, U. M.; Williams, J. A.; Hollenberg, P. F. Silybin inactivates cytochromes P450 3A4 and 2C9 and inhibits major hepatic glucuronosyltransferases. *Drug Metab. Dispos.*, 2004, 32(6), 587-594.
- [127]. Han, Y.; Guo, D.; Chen, Y.; Chen, Y.; Tan, Z. R.; Zhou, H. H. Effect of silymarin on the pharmacokinetics of losartan and its active metabolite E-3174 in healthy Chinese volunteers. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 2009, 65(6), 585-591.
- [128]. Gurley BJ, Swain A, Hubbard MA, et al. Clinical assessment of CYP2D6-mediated herb-drug interactions in humans: effects of milk thistle, black cohosh, goldenseal, kava kava, St John's wort, and echinacea. *Mol Nutr Food Res* 2008; 52: 755-63.
- [129]. Schelosky L, Raffauf C, Jendroska K, et al. Kava and dopamine antagonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58: 639-40.
- [130]. Capasso F, Gaginella TS, Grandolini G, et al. *Phytotherapy: a quick reference to herbal medicine.* Berlin: SpringerVerlag, 2003.
- [131]. Gurley, B. J.; Gardner, S. F.; Hubbard, M. A.; Williams, D. K.; Gentry, W. B.; Cui, Y.; Ang, C. Y. Cytochrome P450 phenotypic ratios for predicting herb-drug interactions in humans. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2002, 72(3), 276-287.

- [132]. Piscitelli, S. C.; Burstein, A. H.; Welden, N.; Gallicano, K. D.; Falloon, J. The effect of garlic supplements on the pharmacokinetics of saquinavir. *Clin. Infect. Dis.*, 2002, 34(2), 234-238.
- [133]. Sunter, W. H. Warfarin and garlic. *Pharm. J.*, 1991, 246, 772.
- [134]. Gorski JC, Huang SM, Pinto A, et al. The effect of echinacea (*Echinacea purpurea* root) on cytochrome P450 activity in vivo. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 75: 89-100.
- [135]. F. Petitet. Interactions pharmacocinétiques entre préparations à base de plantes et médicaments : une revue des absences d'interactions démontrées cliniquement. *Phytothérapie* (2013) 11:272-283.
- [136]. Jo, J., Kim, S., Nam, W., Seung, E., & Lee, S. (2016). Decreased absorption of midazolam in the stomach due to low pH induced by co-administration of Banhasasim-tang. *Environmental Health and Toxicology*, 9, 31.
- [137]. Chan.A, Liu.W, Lin.S, Leung.H, Wang.H. (2007). Interaction between traditional chinese medicine and western medicine in rats-In-Chen-How and acetaminophen. *Yao Xue Xue Bao*, 42(3),342-346.
- [138]. Amrinder Singh, Kaicun Zhao. *Herb–Drug Interactions of Commonly Used Chinese Medicinal Herbs*. International Review of Neurobiology. 2017 Elsevier Inc.
- [139]. Di, Y. M.; Li, C. G.; Xue, C. C.; Zhou, S. F. Clinical drugs that interact with St. John's wort and implication in drug development. *Curr. Pharm. Des.*, 2008, 14(17), 1723-1742.

- [140]. Zhou, S. F.; Zhou, Z. W.; Li, C. G.; Chen, X.; Yu, X.; Xue, C. C.; Herington, A. Identification of drugs that interact with herbs in drug development. *Drug Discov. Today*, 2007, 12(15-16), 664-673.
- [141]. Krejsa CM, Horvath D, Rogalski SL, et al. Predicting ADME properties and side effects: the BioPrint approach. *Curr Opin Drug Discov Devel*. 2003;6:470–480.
- [142]. Harris D. In silico predictive metabolism: a structural/electronic filter method. *Curr Opin Drug Discov Devel*. 2004;7:43–48.
- [143]. Ekins S, Ring BJ, Grace J, et al. Present and future in vitro approaches for drug metabolism. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 2000;44:313– 324.
- [144]. Eddershaw PJ, Dickins M. Advances in in vitro drug metabolism screening. *Pharm Sci Technolo Today*. 1999;2:13–19.
- [145]. Moore LB, Goodwin B, Jones SA, et al. St. John's wort induces hepatic drug metabolism through activation of the pregnane X receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97:7500–7502.
- [146]. Obach RS. Metabolism of ezlopitant, a nonpeptidic substance P receptor antagonist, in liver microsomes: enzyme kinetics, cytochrome P450 isoform identity, and in vitro-in vivo correlation. *Drug Metab Dispos*. 2000;28:1069–1076.
- [147]. Yang, X. X.; Hu, Z. P.; Duan, W.; Zhu, Y. Z.; Zhou, S. F. Drugherb interactions: eliminating toxicity with hard drug design. *Curr. Pharm. Des.*, 2006, 12(35), 4649-4664.

- [148]. Gallicano K, Foster B, Choudhri S (2003) Effect of short-term administration of garlic supplements on single-dose ritonavir pharmacokinetics in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 55: 199–202.
- [149]. Mauro VF, Mauro LS, Kleshinski JF, et al. (2003) Impact of Ginkgo biloba on the pharmacokinetics of digoxin. *Am J Ther* 10: 247–51.
- [150]. Donovan JL, DeVane CL, Chavin KD, et al. (2004) Multiple night-time doses of valerian (*Valeriana officinalis*) had minimal effects on CYP3A4 activity and no effect on CYP2D6 activity in healthy volunteers. *Drug Metab Dispo* 32: 1333–6.
- [151]. A. Errajaji, F. Ouhdouch, N. El-Anssari. Usage des plantes médicinales dans le traitement du diabète de type 2 au Maroc. *Médecine des maladies Métaboliques* - Mai 2010 - Vol. 4 - N°3.
- [152]. Z. Selihi, M. Berraho, Y. El Achhab, C. Nejari, B. Lyoussi. Phytothérapie et complications dégénératives du diabète de type 2 : quelle relation ?. *Médecine des maladies Métaboliques* - Décembre 2015 - Vol. 9 - N°8.
- [153]. Yassine Ragbaoui, Imad Nouamou, Ayoub El Hammiri, Rachida Habbal. Facteurs prédictifs de l'adhésion médicamenteuse chez les patients en insuffisance cardiaque chronique: expérience marocaine. *Pan African Medical Journal*. 2017; 26:115.
- [154]. M.Y. Achouri, M. Mammeri, Y. Sehanine, M.A. Selka, W.I. Ghomari, A. Lahmer, M. Hadj Habib. Facteurs associés à la non-observance thérapeutique chez les diabétiques de type 2 : première enquête algérienne. *Annales pharmaceutiques françaises* (2019) 77, 506-515.

- [155]. Baune B, Kessler V, Patris S, Descamps V, Casalino E, Quenon JL, et al. Iatrogénie médicamenteuse à l'hôpital : enquête un jour donné. *Presse Med* 2003;32:683–8
- [156]. Belmin J. La prévention des effets indésirables des médicaments chez les sujets âgés. *Gérontologie*. Paris: Masson; 2003.
- [157]. Bader JP. Réflexions sur le bon usage du médicament. *Concours Méd* 1995;117(1839-42, 1912-4, 1980-2, 2049-51, 2113-7):1758-60.
- [158]. N.E.H. Bassit , M. Sebbani , C. El Alaoui Handira, W. Fadili , M. Amine , I. Laouad. Automédication en hemodialysé. Communications affichées : dialyse / Néphrologie & Thérapeutique 9 (2013) 282–319
- [159]. McCabe BJ. Prevention of food-drug interactions with special emphasis on older adults. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004; 7: 21-6
- [160]. Barkaoui, M., Katiri, A., Boubaker, H., Msanda, F., 2017. Ethnobotanical survey of medicinal plants used in the traditional treatment of diabetes in Chtouka Ait Baha and Tiznit (Western Anti-Atlas), Morocco. *J. Ethnopharmacol.*
- [161]. I. Ksira , H. Sfar , S. Hamdi , N. Ben Amor , O. Fendi , M. Zarrouk , F. Ben Mami. Utilisation des plantes hypoglycémiantes dans le traitement du diabète. *SFE Lyon* 2014 / *Annales d'Endocrinologie* 75 (2014) 372–405.
- [162]. Jun Tze Saw, Mohd Baidi Bahari , Hooi Hoon Ang , Yu Hoe Lim. Potential drug–herb interaction with antiplatelet/anticoagulant drugs. *Complementary Therapies in Clinical Practice* (2006) 12, 236–241.

- [163]. H. Jouad, M. Haloui , H. Rhiouani , J. El Hilaly , M. Eddouks. Ethnobotanical survey of medicinal plants used for the treatment of diabetes, cardiac and renal diseases in the North centre region of Morocco (Fez–Boulemane). *Journal of Ethnopharmacology* 77 (2001) 175–182.
- [164]. Jamal bellakhdar. *Plantes médicinales au maghreb et soins de bases : précis de phytothérapie moderne*. Editions le fennec. 2<sup>ème</sup> édition.
- [165]. Swanson-Flatt SK, Day C, Flatt PR, et al. Glycaemic effects of traditional European plant treatments for diabetes. Studies in normal and streptozotocin mice. *Diabetes Res* 1989;10:69-73.
- [166]. Riyad MA, Abdul Salam SA, Muhammad SS (1988) Effect of fenugreek and lupine seeds on the development of experimental diabetes in rats. *Planta Med* 54(4): 286–90.
- [167]. Karima MIKOU, Saad RACHIQ, Abderrahmane JARRAR OULIDI. PLANTES MÉDICINALES UTILISÉES DANS LA VILLE DE FÈS POUR LE TRAITEMENT DES PATHOLOGIES DIGESTIVES. *Rev. Ivoir. Sci. Technol.*, 28 (2016) 157 – 172.
- [168]. V. HAJHASHEMI, A. GHANNADI et B.SHARIF, Anti-inflammatory and analgesic properties of the leaf extracts and essential oil of *Lavandula angustifolia* Mill. *Journal of Ethnopharmacology*, 89 (2003) 67 - 71.
- [169]. A. AMINET, AA. HAMZA, Hepatoprotective effects of *Hibiscus*, *Rosmarinus* and *Salvia* on azathioprine-induced toxicity in rats. *Life Sciences*, 77 (3) (2005) 266 - 378.
- [170]. M. SAYYAH, A. PEIROVIET, M. KAMALINEJAD, Anti-nociceptive effect of the fruit essential oil of *Cuminum cyminum* L. *Iranian Biomedical Journal*, 6 (4) (2002) 141 - 145.

- [171]. P. KUMAR et DK. SINGH, Molluscicidal activity of *Ferula asafoetida*, *Syzygium aromaticum* and *Carum carvi* and their active components against the snail *Lymnaea acuminata*. *Chemosphere*, 63(9) (2006) 1568 - 1574.
- [172]. MM. ÖZCANET, JC. CHALCHAT, Chemical composition and antifungal effect of anise (*Pimpinella anisum* L.) fruit oil at ripening stage. *Annals of Microbiology*, 56 (4) (2006) 353 - 358.
- [173]. El Hilah Fatima, Fatiha Ben Akka, Jamila Dahmani, Nadia Belahbib, Lahcen Zidane. Étude ethnobotanique des plantes médicinales utilisées dans le traitement des infections du système respiratoire dans le plateau central marocain. *Journal of Animal & Plant Sciences*, 2015. Vol.25, Issue 2: 3886-3897.
- [174]. Sandra Lamassiaude-Peyramaure. Prévenir la grippe et soulager ses symptômes, une problématique de saison. *Actualités pharmaceutiques* . n° 489 . Octobre 2009.
- [175]. Gurib-Fakim A (2006) Medicinal plants: traditions of yesterday and drugs of tomorrow. *Mol Aspects Med* 1: 1-93.
- [176]. Eddouks M, Maghrani M, Lemhadri A, et al. (2002) Ethnopharmacological survey of medicinal plants used for the treatment of diabetes mellitus, hypertension and cardiac diseases in the southeast region of Morocco (Tafilalet). *J Ethnopharmacol* 2-3: 97-103.
- [177]. Ziyyat A, Legssyer A, Mekhfi H, et al. (1997) Phytotherapy of hypertension and diabetes in oriental Morocco. *J Ethnopharmacol* 1: 45-54.
- [178]. Sharifi AM, Darabi R, Akbarloo N (2003) Investigation of antihypertensive mechanism of garlic in 2K1C hypertensive rat. *J Ethnopharmacol* 2-3: 219-24.

- [179]. Haloui M, Louedec L, Michel JB, Lyoussi B (2000) Experimental diuretic effects of *Rosmarinus officinalis* and *Centaurium erythraea*. *J Ethnopharmacol* 3: 465-72
- [180]. Bellakhdar J, Claisse R, Fleurentin J, Younos C (1991) Repertory of standard herbal drugs in the Moroccan pharmacopoea. *J Ethnopharmacol* 2: 123-43.
- [181]. S. Makram · K. Alaoui · T. Benabbouha · B. Faridi · Y. Cherrah · A. Zellou. Extraction et activité psychotrope de l'huile essentielle de la verveine odorante *Lippia citriodora* Extraction and psychotropic activity of the essential oil of verbena *Lippia citriodora*. *Phytothérapie*. Lavoisier SAS 2015.
- [182]. Muz G , Tasci S . Effect of aromatherapy via inhalation on the sleep quality and fatigue level in people undergoing hemodialysis . *Applied Nursing Research* 2017 ; 37 : 28 – 35 .
- [183]. Bataille M. Prise en charge de l'anxiété préopératoire par aromathérapie et homéopathie : étude des pratiques de médecine intégrative au sein de la clinique Montagard à Avignon. [Thèse de doctorat en pharmacie]. Université de Montpellier, 2016.
- [184]. Basch E, Ulbricht C, Kuo G, et al. (2003) Therapeutic applications of fenugreek. *Altern Med Rev* 8(1): 20–7.
- [185]. K. Ghedir. La nigelle cultivée : *Nigella sativa* L. (Ranunculaceae). *Phytothérapie* (2006) Num6ro 5:220-226.
- [186]. Tuekpe MK, Todoriki H, Sasaki S, et al. (2006) Potassium excretion in healthy Japanese women was increased by a dietary intervention utilizing home-parcel delivery of Okinawan vegetables. *Hypertens Res* 6: 389-96.

- [187]. A. Chebat, S. Skalli , H. Errihani , L. Boulaâmane , M. Mokrim , T. Mahfoud , R. Soulaymani, A. Kahouadji. Étude de prévalence des effets indésirables liés à l'utilisation des plantes médicinales par les patients de l'Institut National d'Oncologie, Rabat. Phytothérapie. Springer-Verlag France 2013.
- [188]. Barnes J, Mills SY, Abbott NC, et al. Different standards for reporting ADRs to herbal remedies and conventional OTC medicines: face to face interviews with 515 users of herbal remedies. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 45:496–500.
- [189]. Adriane Fugh-Berman. Herb-drug interactions. *THE LANCET* • Vol 355 • January 8, 2000.
- [190]. Ong LM (1995) Doctor-patient communication: a review of the literature. *Soc Sci Med* 7:903–18.
- [191]. Mohamed EL HAFIAN, Noureddine BENLAM DINI, Houda ELYACOUBI, Lahcen ZIDANE & Atmane ROCHDI. Étude floristique et ethnobotanique des plantes médicinales utilisées au niveau de la préfecture d'Agadir-Ida-Outanane (Maroc). *Journal of Applied Biosciences* 81:7198 – 7213.
- [192]. Ouafae Benkhniq , Lahcen Zidane , Mohamed Fadli , Houda Elyacoubi , Atmane Rochdi, Allal Douira. Etude ethnobotanique des plantes médicinales dans la région de Mechraâ Bel Ksiri (Région du Gharb du Maroc). *Acta Bot. Barc.* 53: 191-216.
- [193]. Fézan, H.Tra., IRIÉ, G.M., N'GAMAN, K.C.C., MOHOU, C.H.B., 2008. Études de quelques plantes thérapeutiques utilisées dans le traitement de l'hypertension artérielle et du diabète : deux maladies émergentes en Côte d ' Ivoire. *Sci. Nat.* Vol. 5, 39–48.

- [194]. Fah, L., Klotoé, J., Dougnon, V., Koudokpon, H., Fanou, V., C, D., F, L., 2013. Étude ethnobotanique des plantes utilisées dans le traitement du diabète chez les femmes enceintes à Cotonou et ... Étude ethnobotanique des plantes utilisées dans le traitement du diabète chez les femmes enceintes à Cotonou et Abomey-Calavi ( Bénin ). J. Anim. & Plant Sci. 18, 2647–2658.
- [195]. Zeping Hu et al. Herb-Drug Interactions A Literature Review. Drugs 2005; 65 (9): 1239-1282.
- [196]. Yin OQ, Tomlinson B, Waye MM, et al. Pharmacogenetics and herb-drug interactions: experience with Ginkgo biloba and omeprazole. Pharmacogenetics 2004; 14 (12): 841-50.
- [197]. W. Abebe. Herbal medication: potential for adverse interactions with analgesic drugs. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics (2002) 27, 391–401.
- [198]. L. Hessissen · M. Bhour · M. El Kababri · A. Kili · M.N. Nache · M. Elkhorrassani · M. Khattab. Utilisation de la médecine alternative en oncologie pédiatrique au Maroc. J. Afr. Cancer (2011) 3:163-168.
- [199]. Zeggwagh AA, Lahlou Y, Bousliman Y. Enquête sur les aspects toxicologiques de la phytothérapie utilisée par un herboriste à Fès, Maroc. Pan Afr Med J 2013;14:125.
- [200]. Abdel-Aal NM, Ahmad AT, Froelicher ES, et al. Prevalence of dyslipidemia in patients with type 2 diabetes in Jordan. Saudi Med J 2008;29:1423-8.
- [201]. Goldman RD, Rogovik AL, Lai D, Vohra S. Potential interactions of drug-natural health products and natural health products-natural health products among children. J Pediatr 2008;152:521-6, 526.e1-4.

- [202]. Vidal. (page consultée le 25/11/2020). MOPRAL 20 mg gél gastrorésis, [en ligne]. <https://www.vidal.fr/medicaments/mopral-20-mg-gel-gastroresis-132650.html#:~:text=Les%20r%C3%A9sultats%20de%20trois%20%C3%A9tudes,utilis%C3%A9%20lors%20de%20la%20grossesse.>
- [203]. Vidal. (page consultée le 25/11/2020). LOVENOX 4000UI, [en ligne]. <https://www.vidal.fr/medicaments/lovenox-4000-ui-40-mg-0-4-ml-sol-inj-en-seringue-preremplie-10311.html#:~:text=L'%C3%A9noxaparine%20sodique%20ne%20doit,a%20clairement%20%C3%A9tabli%20la%20n%C3%A9cessit%C3%A9.>
- [204]. Philippe Ichaï, Faouzi Saliba. Hépatite fulminante et sub-fulminante : étiologie et traitement. Presse Med. 2009; 38: 1290–1298.
- [205]. Abubakar AR, Chedi BAZ, Mohammed KG et al. Drug interaction and its implication in clinical practice and personalized medicine. Natl J Physiol Pharm Pharmacol. 2015; 5(5):343-349.
- [206]. Daovy Allais. Le gingembre. Actualités pharmaceutiques n° 483 Æ Mars 2009.
- [207]. Disler PB, Lynch SR, Charlton RW, et al. (1975) The effect of tea on iron absorption. Gut 16(3): 193–200.
- [208]. Silva S, Rodrigues CF, Araújo D, Rodrigues ME, Henriques M. Candida species biofilms' antifungal resistance. J Fungi 2017; 3(1):8.
- [209]. Bondaryk M, Kurzątkowski W, Staniszevska M. Antifungal agents commonly used in the superficial and mucosal candidiasis treatment: mode of action and resistance development. Adv Dermatol Allergol 2013; 30(5): 293–301.

- [210]. Jafri H, Ahmad I, Thymus vulgaris essential oil and thymol inhibit biofilms and interact synergistically with antifungal drugs against drug resistant strains of *Candida albicans* and *Candida tropicalis*, *Journal de Mycologie Medicale* ´ (2019).
- [211]. Tattelman, E., Health effects of garlic, *Am. Fam. Physician*. 2005, 72, 103 – 106.
- [212]. Pathak, A., Leger, P., Bagheri, H., Senard, J. M., et al., Garlic interaction with fluindione: a case report, *Therapie* 2003, 58, 380 – 381.
- [213]. Piscitelli, S. C., Burstein, A. H., Welden, N., Gallicano, K. D., The effect of garlic supplements on the pharmacokinetics of saquinavir, *Clin. Infect. Dis.* 2002, 34, 234 – 238.
- [214]. Aslam, M., Stockley, I. H., Interaction between curry ingredient (karela) and drug (chlorpropamide), *Lancet* 1979, 1, 607.
- [215]. Gwilt, P. R., Lear, C. L., Tempero, M. A., Birt, D. D., et al., The effect of garlic extract on human metabolism of acetaminophen, *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 1994, 3, 155 – 160.
- [216]. Werba JP, Misaka S, Giroli MG, Yamada S, Cavalca V, Kawabe K, et al. Overview of green tea interaction with cardiovascular drugs. *Curr Pharm Des* 2015;21:1213e9.
- [217]. Werba JP, Giroli M, Cavalca V, Nava MC, Tremoli E, Dal Bo L. The effect of green tea on simvastatin tolerability. *Ann Intern Med* 2008;149:286e7.

- [218]. Kim TE, Ha N, Kim Y, Kim H, Lee JW, Jeon JY, et al. Effect of epigallocatechin-3-gallate, major ingredient of green tea, on the pharmacokinetics of rosuvastatin in healthy volunteers. *Drug Des Devel Ther* 2017;11:1409e16.
- [219]. Misaka S, Yatabe J, Muller F, Takano K, Kawabe K, Glaeser H, et al. Green tea ingestion greatly reduces plasma concentrations of nadolol in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 2014;95:432e8.
- [220]. Hegazy SK. The effect of green tea on sildenafil pharmacokinetics in Egyptian healthy volunteers. *Br J Pharmaceut Res* 2014;4:289e300.
- [221]. Hyland R, Roe EG, Jones BC, Smith DA. Identification of the cytochrome P450 enzymes involved in the N-demethylation of sildenafil. *Br J Clin Pharmacol* 2001;51:239e48.
- [222]. Misaka S, Kawabe K, Onoue S, Werba JP, Giroli M, Tamaki S, et al. Effects of green tea catechins on cytochrome P450 2B6, 2C8, 2C19, 2D6 and 3A activities in human liver and intestinal microsomes. *Drug Metab Pharmacokinet* 2013;28:244e9.
- [223]. Satoh T, Fujisawa H, Nakamura A, Takahashi N, Watanabe K. Inhibitory effects of eight green tea catechins on cytochrome P450 1A2, 2C9, 2D6, and 3A4 activities. *J Pharm Pharm Sci* 2016;19:188e97.
- [224]. Taylor JR, Wilt VM. Probable antagonism of warfarin by green tea. *Ann Pharmacother* 1999;33:426e8.
- [225]. Vischini G, Niscola P, Stefoni A, Farneti F. Increased plasma levels of tacrolimus after ingestion of green tea. *Am J Kidney Dis* 2011;58:329.

- [226]. Peters DH, Fitton A, Plosker GL, Faulds D. Tacrolimus. A review of its pharmacology, and therapeutic potential in hepatic and renal transplantation. *Drugs* 1993;46:746e94.
- [227]. Picard N, Marquet P. The influence of pharmacogenetics and cofactors on clinical outcomes in kidney transplantation. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2011;7:731e43.
- [228]. Young, H.Y., Liao, J.C., Chang, Y.S., Luo, Y.L., Lu, M.C., Peng, W.H., 2006. Synergistic effect of ginger and nifedipine on human platelet aggregation: a study in hypertensive patients and normal volunteers. *Am. J. Chin. Med.* 34, 545–551.
- [229]. A. RASKOVIC, I. MILANOVIC, N. PAVLOVIC, B. MILIJASEVIC, M. UBAVIC, M. MIKOV. Analgesic effects of rosemary essential oil and its interactions with codeine and paracetamol in mice. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2015; 19: 165-172.
- [230]. K.L. Beltrán-Villalobos et al. Synergistic antinociceptive interaction of *Syzygium aromaticum* or *Rosmarinus officinalis* coadministered with ketorolac in rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 94 (2017) 858–864.
- [231]. BS Sachin et al. Pharmacokinetic interaction of some antitubercular drugs with caraway: implications in the enhancement of drug bioavailability. *Human & Experimental Toxicology* (2009) 28: 175–184.
- [232]. Ginpreet Kaur Khurana et al. Pharmacodynamic interaction of cumin seeds (*Cuminum cyminum* L.) with glyburide in diabetes. *Journal of Complementary and Integrative Medicine*. 2019; 20180080.

- [233]. Sandhy M et al. Effect of *Cinnamomum cassia* on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Pioglitazone. *Current Clinical Pharmacology* Volume 12, Issue 1, 2017.
- [234]. A. Duarte, S. Ferreira, F. Silva, F.C. Domingues. Synergistic activity of coriander oil and conventional antibiotics against *Acinetobacter baumannii*. *Phytomedicine* 19 (2012) 236–238.
- [235]. Rosato A, Carocci A, Catalano A, Clodoveo ML, Franchini C, Corbo F, et al. (2018) Elucidation of the synergistic action of *Mentha Piperita* essential oil with common antimicrobials. *PLoS ONE* 13(8): e0200902.
- [236]. Bao-Hui Cheng et al. Herb–drug interaction between an anti-HIV Chinese herbal SH formula and atazanavir in vitro and in vivo. *Journal of Ethnopharmacology* 162 (2015) 369–376.
- [237]. Lin MC, Wang EJ, Patten C, et al. Protective effect of diallyl pharmacokinetics and interactions with other anti-HIV agents. sulfone against acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice. *J Biochem Toxicol* 1996; 11 (1): 11-20 53.
- [238]. Manyike PT, Kharasch ED, Kalhorn TF, et al. Contribution of CYP2E1 and CYP3A to acetaminophen reactive metabolite formation. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 67 (3): 275-82.
- [239]. MJ.Okonta et al. Herb-Drug Interaction: A Case Study of Effect of Ginger on the Pharmacokinetic of Metronidazole in Rabbit. *Indian J Pharm sci* 2008 Mar-Apr; 70(2): 230–232.

- [240]. Sushant Shengule et al. Herb-drug interaction of Nisha Amalaki and Curcuminoids with metformin in normal and diabetic condition: A disease system approach. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 101 (2018) 591–598.
- [241]. European Medicines Agency. Pharmacovigilance. [www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000258.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000258.jsp)
- [242]. World Health Organization. The safety of medicines in public health programmes: pharmacovigilance an essential tool. [www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/safety\\_efficiency/Pharmacovigilance\\_B.pdf](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficiency/Pharmacovigilance_B.pdf).
- [243]. Jan FURON, Mathieu GUERRIAUD, Odile CHAMBIN, Yves MICHIELS. La pharmacovigilance à l'officine, de la définition à la mise en œuvre. *Actualités pharmaceutiques* 24 • n° 571 • décembre 2017.
- [244]. Anonyme. Interview de Viguet Poupelloz J. Le pharmacien et les plantes, collection « Les cahiers de l'Ordre national des pharmaciens »; 2014. p. 5.
- [245]. Anton R, Frohne D, Pfaender H-J. Plantes à risques. Paris/Cachan: Éditions Tec & Doc/Éditions médicales internationales; 2009.
- [246]. Souad Skalli, Rachida Soulaymani Bencheikh. Safety Monitoring of Herb-Drug Interactions A Component of Pharmacovigilance. *Drug Saf* 2012; 35 (10): 785-791.
- [247]. Jean-Marie FONTENEAU. La phytothérapie au service du patient insomniaque. *Actualités pharmaceutiques. Supplément préparateur* au n° 588. 3e trimestre 2019.

- [248]. Karin Fattinger, Andrée Meier-Abt. Interactions entre phytothérapie et médicaments. Forum Med Suisse No 29/30 23 juillet 2003.
- [249]. Morgane LEDROIT, Michèle MEGNE WABO, Aude BERRONEAU, Fabien XUEREB. Place du pharmacien dans l'éducation thérapeutique. Actualités pharmaceutiques .n° 566. mai 2017.
- [250]. Élodie Remetter , Bénédicte Gourieux, Dominique Levêque, Rose-Marie Javier , Christelle Sordet , Jacques-Éric Gottenberg , Jean Sibili. Étude de l'impact d'un processus de conciliation thérapeutique dans un service de rhumatologie hospitalo-universitaire : rôle et intérêt d'un pharmacien clinicien dans une équipe soignante. Revue du rhumatisme 82 (2015) 402–407.
- [251]. Florence SOUARD. H E D R I N E Un nouvel outil d'aide à la décision pour les interactions plante-médicament [thèse de doctorat en pharmacie]. Grenoble : université Joseph Fourier ; 2013.
- [252]. Watanabe, M. et al. Bile acids induce energy expenditure by promoting intracellular thyroid hormone activation. Nature 2006; 439: 484-489.
- [253]. Obach RS. Metabolism of ezlopitant, a nonpeptidic substance P receptor antagonist, in liver microsomes: enzyme kinetics, cytochrome P450 isoform identity, and in vitro-in vivo correlation. Drug Metab Dispos. 2000;28:1069–1076.
- [254]. Houston JB. Utility of in vitro drug metabolism data in predicting in vivo metabolic clearance. Biochem Pharmacol. 1994;47:1469–1479.

- [255]. Good Practice in Traditional Chinese Medicine Research Association. GPTCM research Association. Available: [www.gp-tcm.org/links/](http://www.gp-tcm.org/links/). Accessed February 18, 2019.



## *Serment de Galien*

*Je jure en présence des maîtres de cette faculté :*

*D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*

*D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*

*D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*

*De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir 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 méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.*



## قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم  
أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي  
أن أجدل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى  
دوما وفيا لتعاليمهم.  
أن أزال مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأنلا أقصر أبدا في  
مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.  
أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا  
بالاستقامة والترفع.  
أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن  
لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.  
لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم  
أفي بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
كلية الطب والصيدلة  
الرباط



الأطروحة رقم: 84

سنة: 2020

# التداخلات بين الاعشاب الطبية والادوية: دراسة في قسم الطب الباطني (أ) في المستشفى الدراسي العسكري محمد الخامس

## أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: / / 2020

من طرف:

السيدة كوثر تحبوسين

المزودة في 28 غشت 1995 بأكادير

## لنيل شهادة

## دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية: نبات طبي، طب الأعشاب، الطب التكميلي والبديل، التداخلات بين الأعشاب الطبية والأدوية

أعضاء لجنة التحكيم:

|           |                               |
|-----------|-------------------------------|
| رئيس      | السيدة كاتم علوي              |
| مشرف      | أستاذة في علم الصيدلة         |
| عضو       | السيد ياسر بوسليمان           |
| عضو       | أستاذ في علم السموم           |
| عضو       | السيد رشيد نجاري              |
| عضو مشارك | أستاذ في علم العقاقير         |
|           | السيد يوسف سكاش               |
|           | أستاذ في الطب الباطني         |
|           | السيدة أيمن زكرياء            |
|           | أستاذة مساعدة في علم العقاقير |