

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

ANNEE: 2015

THESE N°: 71

LES INTERACTIONS PLANTE / MEDICAMENT

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mr. Farid LAOUISSI

Né le 03 Mars 1983 à Casablanca

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES: Plantes médicinales, médicaments, interactions..

JURY

Mr. Y. CHERRAH

Professeur de Pharmacologie

PRESIDENT

Mr. S.AHID

Professeur de Pharmacologie

RAPPORTEUR

Mme. A.THIMOU

Professeur de Pédiatrie

Mme. B.MEDDAH

Professeur de Pharmacologie

JUGES



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 :

<i>Doyen</i>	: Professeur Mohamed ADNAOUI
<i>Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes</i>	Professeur Mohammed AHALLAT
<i>Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération</i>	Professeur Taoufiq DAKKA
<i>Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie</i>	Professeur Jamal TAOUFIK
<i>Secrétaire Général</i>	: Mr. El Hassane AHALLAT

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENSALIM Younes	Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali	Radiologie
---------------	------------

Pr. CHAHED OUAZZANI Houria
Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya

Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie

Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*

Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie **Inspecteur du SS**
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation – **Dir. HMIM**
Anesthésie Réanimation

Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOUIR Souad*
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur ERSM**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Radiologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
Neurologie – **Doyen Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR 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. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
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. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie

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. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
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. BICHA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. EL MANSARI Omar*
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
Pr. NAITLHO Abdelhamid*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *

Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie

Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
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. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOURIK Fatima
Pr. KHABOUZE Samira
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie
Pédiatrie
Radiologie

(mise en disponibilité)

Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Saïd*
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. ESSAMRI Wafaa
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. GHADOUANE Mohammed*
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
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 Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AMMAR Haddou*
Pr. AOUMI Sarra

Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
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 cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL
Parasitologie

Pr. BAITE Abdelouahed*	Anesthésie réanimation
Pr. BALOUCH Lhousaine*	Biochimie-chimie
Pr. BENZIANE Hamid*	Pharmacie clinique
Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
Pr. CHARKAOUI Naoual*	Pharmacie galénique
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*	Chirurgie générale
Pr. ELABSI Mohamed	Chirurgie générale
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid	Anesthésie réanimation
Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
Pr. GANA Rachid	Neuro chirurgie
Pr. GHARIB Nouredine	Chirurgie plastique et réparatrice
Pr. HADADI Khalid*	Radiothérapie
Pr. ICHOU Mohamed*	Oncologie médicale
Pr. ISMAILI Nadia	Dermatologie
Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*	Anesthésie réanimation
Pr. LOUZI Lhoussain*	Microbiologie
Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
Pr. MAHI Mohamed*	Radiologie
Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
Pr. MASRAR Azlarab	Hématologique
Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
Pr. MRABET Mustapha*	Médecine préventive santé publique et hygiène
Pr. MRANI Saad*	Virologie
Pr. OUZZIF Ez zohra*	Biochimie-chimie
Pr. RABHI Monsef*	Médecine interne
Pr. RADOUANE Bouchaib*	Radiologie
Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
Pr. SEKHSOKH Yessine*	Microbiologie
Pr. SIFAT Hassan*	Radiothérapie
Pr. TABERKANET Mustafa*	Chirurgie vasculaire périphérique
Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*	Chirurgie générale
Pr. TANANE Mansour*	Traumatologie orthopédie
Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
Pr. TOUATI Zakia	Cardiologie

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Ophtalmologie

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*

Anesthésie Réanimation

Pr TAHIRI My El Hassan*

Chirurgie Générale

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*

Médecine interne

Pr. AGDR Aomar*

Pédiatre

Pr. AIT ALI Abdelmounaim*

Chirurgie Générale

Pr. AIT BENHADDOU El hachmia

Neurologie

Pr. AKHADDAR Ali*

Neuro-chirurgie

Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMAHZOUNE Brahim*
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. AZENDOUR Hicham*
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. ZOUHAIR Said*

Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie
 Microbiologie

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 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

Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie

Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. LEZREK Mounir
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSEFFAJ Nadia
Pr. BENSghIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad

Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Immunologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique

Pr. EL JOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologie
Pr. EL KHLouFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERREGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryim	Radiologie
Pr. GHANIMI Zineb	Pédiatrie
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	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophthalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. GHOUNDALE Omar*	Urologie
Pr. ZYANI Mohammad*	Médecine Interne

***Enseignants Militaires**

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. BARKYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootechnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

Mise à jour le 09/01/2015 par le

Service des Ressources Humaines

- 9 JAN 2015



Dédicaces



Je dédie cette thèse :

À mes parents ;

À la mémoire de mon père, Mr Mohamed LAOUISSI,

pour sa bonté, son amour et sa générosité.

Un grand homme que je n'oublierai jamais.

Que ton âme repose en paix,

À ma chère mère Mme Milouda SAMIRI,

Pour ses sacrifices, sa patience et sa présence permanente près de moi

face à tous les obstacles de la vie.

Je t'aime maman.

*À ma chère sœur Fatima et mon beau frère Mostafa,
merci pour votre présence et vos encouragements
le long de mon cursus universitaire.
Merci pour tous les moments qu'on a passés ensemble.
Je vous aime.*

*À mes nièces Mouna et Madiha
qui suivent mon parcours par excellence,
je vous souhaite la réussite et tout le bonheur.*

*À mon neveu Mohamed,
je te souhaite le succès et la bonne santé.*

*À ma sœur Atika Menyar,
merci pour ton sacrifice et tes efforts.*

*À toute ma famille, je vous aime.
À Ostafy Fatima, merci pour ta présence
dans ma vie et tes encouragements.*

À tous mes amis ;

Essafy mohamed, Amir mostafa,

Maydoune abdelhamid, Maskini abderrahim.

À Ihssane Abid, Latifa Alouati, Raji Amal, Hajar Zhar,

Meriem Esshaymi, Ghalloun imane.

*À tous mes instituteurs, professeurs
et maîtres de stage.*

À tous ceux qui me connaissent de loin ou de près.

Merci pour votre amour et soutiens.

Remerciements



*A Notre Maître et Président de thèse
Monsieur Le Professeur Y.CHEBRAH*

Professeur De Pharmacologie

*Vous nous avez accordé un grand honneur
en acceptant la présidence de ce jury de thèse. Nous avons eu la
chance de bénéficier de vos compétences professionnelles et de votre
profonde connaissance en matière de pharmacologie tout le long de
notre cursus d'études pharmaceutiques. Veuillez Monsieur accepter
l'expression de notre respect et notre sincère gratitude.*

A Notre Maître et Rapporteur de thèse

Monsieur Le Professeur S.AHID

Professeur De Pharmacologie

Vous m'avez fait tout l'honneur de me confier la réalisation de ce travail. Je vous présente Monsieur mes sincères remerciements pour votre bonté, disponibilité et surtout pour vos conseils précieux. Malgré vos occupations professionnelles vous m'avez toujours consacré un accueil chaleureux.

Veillez Monsieur accepter mes remerciements les plus sincères.

A Notre Maître et juge de thèse

Mme A. THIMOU

Professeur De Pédiatrie

*Je vous remercie Madame pour votre accueil,
votre disponibilité et l'honneur que vous m'avez fait
en acceptant de juger ce travail.*

Veillez Madame accepter ma sincère gratitude et mon estime.

Merci !

A Notre Maître et juge de thèse

Mme B. Meddah

Professeur De Pharmacologie

*Je vous remercie Mme pour votre accueil chaleureux
et d'avoir accepté de siéger dans ce jury.*

*Veillez Mme accepter mon grand respect,
ma gratitude et toute ma reconnaissance.*

Merci !

LISTE DES FIGURES

Numéros et titres des figures	Page
Fig.1 : Part de la phytothérapie par rapport à d'autres techniques thérapeutiques.	6
Fig.2 : Cercle vicieux des difficultés d'identification des interactions plante/médicament.	14
Fig.3 : Réponse du CYP3A4 à l'induction par le millepertuis selon le sexe.	19
Fig.4 : Influence du p ^H du milieu sur l'état d'ionisation des médicaments.	25
Fig.5 : Degré de sécrétion acide en fonction de la dose de capsaïcine.	26
Fig.6 : Localisation des transporteurs cellulaires au niveau des entérocytes.	29
Fig.7 : Effets de certains composés extraits de plantes sur la production d'ARNm (P-gp).	31
Fig.8 : Effet du millepertuis sur l'induction de la production de P-gp.	32
Fig.9 : Chevauchement d'action entre P-gp et CYP3A4.	34
Fig.10 : Localisation des transporteurs au niveau des cellules endothéliales du cerveau.	35
Fig.11 : Comparaison du pouvoir inducteur entre rifampicine et hyperforine.	38
Fig.12 : Activation du PXR par la molécule d'hyperforine.	38
Fig.13 : Structure de l'EGCG avec ses 8 groupements phénoliques libres.	43
Fig.14 : Effet du Millepertuis sur la biodisponibilité de l'Indinavir.	52
Fig.15 : Effet de l'hyperforine sur le métabolisme du l'Irinotecan.	54

LISTE DES ABREVIATIONS

AEM	Agence Européenne de Médecine
AINS	Anti Inflammatoire Non Stéroïdien
ARV	Antirétroviraux
AUC	Aire sous la courbe.
CAPM	Le Centre Anti poison et de Pharmacovigilance du Maroc
CAR	Récepteur Constitutif des Androstanes
DSHEA	Dietary Supplement Health and Education Act
ECG	Electrocardiogramme
EGCG	Epigallocatechine-3-gallate
EI	Effet(s) indésirable(s)
FDA	Food and Drug Administration
GI	Gastro-Intestinal
HACA	Haute Autorité de la Communication Audiovisuelle
INO	Institut National d'Oncologie
INR	International Normalised Ratio
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PD	Pharmacodynamie
P-gp	Glycoprotéine P
PK	Pharmacocinétique
PM	Plante médicinale
PXR	Pregnane X Receptor
SULT	Sulfotransferase
UGT	UDP-glucuronosyltransferase
VDR	Vitamine D Receptor

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
CHAPITRE I: LES PLANTES MEDICINALES ENTRE TRADITIONS ET THERAPIES MODERNES	4
I.1 DEFINITIONS :	5
I.2 PLACE DE LA PHYTOTHERAPIE DANS L'ARSENAL THERAPEUTIQUE CONTEMPORAIN :	8
I.2.1 A l'échelle mondiale :	8
I.2.2 Situation au Maroc :	9
I.3 LES RISQUES DE LA PHYTOTHERAPIE :	10
I.3.1 Intoxications et effets indésirables :	10
I.3.2 les interactions Plante / médicament :	11
CHAPITRE II : LES INTERACTIONS PLANTE / MEDICAMENT	12
II.1 DEFINITION :	13
II.2 EPIDEMIOLOGIE :	13
II.3 PRINCIPAUX FACTEURS LIMITANT L'ETUDE DES INTERACTIONS PLANTE/MEDICAMENT :	15
II.3.1 facteurs liés à la plante.....	15
II.3.1.1 nomenclature botanique.....	15
II.3.1.2 Complexité chimique.....	16
II.3.2 facteurs liés à la qualité des études :	17
II.3.3 facteurs liés aux variabilités interindividuelles :	18
II.3.4 le manque de communication patient/médecin :	19

Chapitre III : Les mécanismes d'action des interactions Plante / Médicament	21
III.1 LES INTERACTIONS D'ORDRE PHARMACOCINETIQUE :	22
III.1.1 Interactions agissant sur l'absorption des médicaments:	23
III.1.1.1 Modification de la physiologie gastro-intestinale :	23
III.1.1.1.1 Action sur la motilité gastro-intestinale :	23
III.1.1.1.2 Modification du pH gastro-intestinal :	25
III.1.1.2 Formation de barrière physique à l'absorption.....	27
III.1.1.3 Interaction lors du premier passage intestinal	28
III.1.1.3.1 Modification des systèmes de transport :	28
III.1.1.3.2 Modification du métabolisme intestinal.....	33
III.1.2 Interactions agissant sur la distribution des médicaments	34
III.1.3 Interaction agissant sur le métabolisme hépatique des médicaments	36
III.1.3.1 modification des réactions de la phase I :	36
III.1.3.2 modification des réactions de la phase II :	39
III.1.4 Interaction agissant sur l'élimination des médicaments :	40
III.2 LES INTERACTIONS D'ORDRE PHARMACODYNAMIQUE :	41
III.2.1 Synergie :	41
III.2.2 Antagonisme :	42
III.3 LES INCOMPATIBILITES PHYSICO-CHIMIQUES :	42
Chapitre IV : Les sujets à risque.....	44
IV.1 LA FEMME EN AGE DE PROCREER :	45
IV.1.1 l'échec de la contraception :	45
IV.1.2 la femme enceinte :	46
IV.2 LA FEMME EN PERIODE DE PRE ET POST-MENOPAUSE :	47
IV.3 ENFANT ET NOURRISSON :	47

IV.4 LA PERSONNE AGEE :	48
IV.5 LES PATIENTS EN PERIODE PERI-OPERATOIRE :	49
IV.6 LES PATIENTS SOUS ANTICOAGULANTS :	50
IV.7 LES PATIENTS ATTEINTS DU SIDA :	51
IV.8 LES PATIENTS ATTEINTS DU CANCER :	52
CHAPITRE V : LA LUTTE CONTRE LES INTERACTIONS PLANTE /MEDICAMENT : RECOMMANDATIONS ET CONSEILS PRATIQUES	55
V.1 ROLE DU PHARMACIEN :	56
V.2 ROLE DU MEDECIN :	58
V.3 ROLE DES CENTRES DE PHARMACOVIGILANCE :	59
V.4 ROLE DES INDUSTRIES PHARMACEUTIQUES :	61
V.5 ROLE DU LEGISLATEUR :	62
CHAPITRE VI : PERSPECTIVES D'AVENIR	64
CHAPITRE VII : LES PLANTES LES PLUS INCRIMINEES DANS LES INTERACTIONS PLANTE-MEDICAMENT	67
CONCLUSION	124
ANNEXE	126
RESUMES	138
BIBLIOGRAPHIE	142



Introduction

Depuis la découverte des vertus thérapeutiques du règne végétal, l'homme n'a jamais cessé de puiser ses remèdes dans le milieu environnant. Le savoir phyto-thérapeutique basé essentiellement sur l'empirisme s'est approfondi jour après jour, pour devenir un héritage ancestral qui se transmet de génération en génération. Le succès de ce patrimoine millénaire a été bouleversé par les progrès de la science, notamment la chimie de synthèse et l'arrivée de plusieurs molécules apportant des victoires thérapeutiques miraculeuses, ces thérapies nouvelles ont abouti à un abandon brusque de la phytothérapie. Cependant, cette éclipse n'a pas persisté longtemps, puisqu'aujourd'hui le recours aux plantes médicinales (PM) présente un regain d'intérêt spectaculaire.

La phytothérapie a bénéficié depuis longtemps de l'image d'une médecine douce issue de la nature et donc inoffensive, malheureusement cette idée est trompeuse, certaines plantes contiennent des mélanges de composants multiples munis de propriétés pharmacodynamiques puissantes, pouvant être toxiques voire même engager le pronostic vital. [1]

La coexistence entre savoir populaire et médecine moderne a conduit à l'émergence d'un nouveau problème de santé publique encore méconnu à l'échelle internationale. En effet, une prise concomitante de remèdes à base de plantes avec des médicaments conventionnels peut être à l'origine d'interactions de type pharmacocinétique et/ou pharmacodynamique dont la probabilité de survenue dépasse largement celle des interactions médicamenteuses classiques, ceci est due à la particularité des PM qui contiennent un mélange complexe de composés pharmacologiquement actifs, alors que les médicaments allopathiques ne contiennent souvent qu'un ou deux principes actifs au maximum. [2]

De plus, la prévalence d'utilisation des préparations à base de plantes en même temps que les médicaments de synthèse est élevée partout dans le monde : Au Etats-Unis, Canada, la Jamaïque et certains pays d'Afrique.^[3] Au Maroc, 16% des malades atteints du Cancer affirment l'utilisation des PM en même temps que le traitement médical.^[4] De même, les résultats de certaines études réalisées à l'échelle mondiale affirment aussi que cet usage concomitant concerne 14 à 31% des patients.^[5]

Bien qu'on ne dispose pas d'études épidémiologiques fiables permettant de mieux valoriser ce risque au Maroc, la popularité grimpante des PM ainsi que l'usage irrationnel accompagné du manque de déclaration des effets indésirables (EI) laissent supposer l'existence camouflée d'une telle interaction.

L'objectif principal du présent document est d'attirer l'attention des professionnels de la santé sur la possibilité de survenue et la gravité des interactions entre médicaments de synthèse et produits à base de plantes, ainsi que l'élaboration d'un guide regroupant l'ensemble des données disponibles dans la littérature scientifique et les présenter sous forme de monographies, tout en assurant une opération de sélection entre les interactions prouvées scientifiquement et les spéculations. Ce travail consiste aussi à élucider les différents mécanismes d'action pharmacocinétiques et pharmacodynamiques mis en jeu, ce qui va permettre de prévoir les interactions théoriques, d'élaborer des hypothèses et établir un système d'alerte précoce en évitant des associations plantes/médicaments impliquant la (les) même(s) voies métaboliques.

Enfin, après cette synthèse bibliographique, il est important d'en dégager les principales recommandations et conduites à tenir à l'intention des professionnels de la santé et des consommateurs et souligner le rôle de la pharmacovigilance dans la surveillance des interactions plante/médicament.



Chapitre I
Les plantes médicinales
entre traditions
et thérapies modernes

I.1 DEFINITIONS :

Les consommateurs des produits naturels utilisent la phytothérapie sous différentes formes, soit à l'état brute : feuilles, fleurs, fruits, graines, tronc, bois, écorce, racines, rhizome..., soit après la réalisation de certaines opérations permettant d'obtenir des préparations à base de plantes. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit ce type en tant que:

« Les préparations à base de plantes comprennent les matières végétales en fragments ou en poudre, les extraits, teintures et huiles grasses, dont la production fait intervenir des opérations de fractionnement, de purification, de concentration ou d'autres procédés physiques ou biologiques. Elles comprennent également des préparations obtenues en faisant macérer ou chauffer des matières végétales dans des boissons alcoolisées et/ou du miel, ou dans d'autres matières ». [6]

Tandis que la définition proposée par la pharmacopée française, recommande d'employer l'expression de "drogue végétale" pour désigner la/les partie(s) de la plante (feuilles, écorces, etc...) responsables de l'effet thérapeutique.

« Drogues végétales, dont au moins une partie possède des propriétés médicamenteuses. Par extension, on appelle souvent "plante médicinale" non seulement l'entité botanique mais aussi la partie utilisée (feuilles, fleurs, racines, écorces, sommités fleuries...) ». [7]

L'usage des PM pour se soigner oscille entre deux aspects différents, le premier est issu d'un héritage ancestral, se transmettant le plus souvent de bouches-à-oreilles. Il s'agit de la médecine traditionnelle. Pour l'OMS c'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 ». [6]

La médecine traditionnelle utilise donc d'autres techniques ne faisant pas appel aux plantes, et comprennent entre autres l'acupuncture, l'ostéopathie, l'usage des pointes de feu (cautères), et autres thérapies physiques, mentales ou encore spirituelles. A l'heure actuelle la phytothérapie demeure la plus utilisée parmi toutes les autres techniques de la médecine traditionnelle (Fig.1).

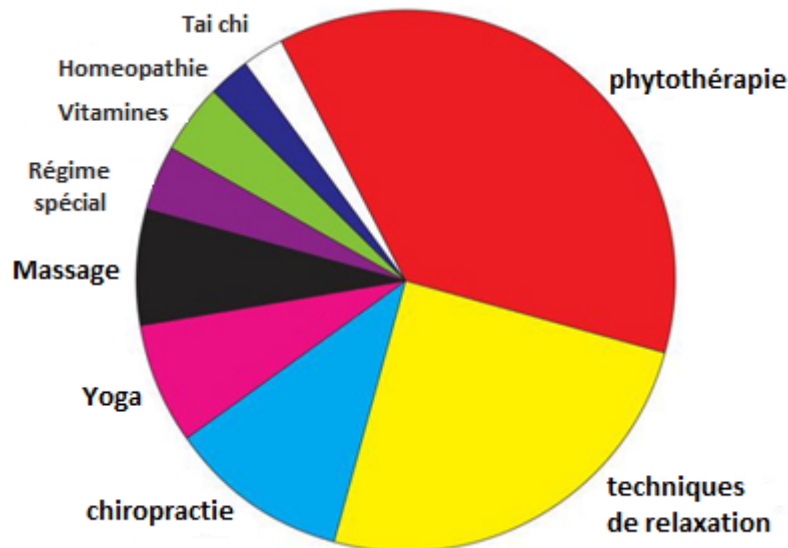


Fig. 1 : Part de la phytothérapie par rapport à d'autres techniques thérapeutiques [8]

Le deuxième aspect correspond à un domaine beaucoup plus organisé qui rentre dans le cadre d'une médecine moderne et dont l'efficacité est prouvée par des études cliniques bien établies. Selon l'OMS ce type correspond à :

« Des produits médicinaux finis, étiquetés, qui contiennent comme principe actif exclusivement des plantes (parties aériennes ou souterraines), d'autres matières végétales ou des associations de plantes, à l'état brut ou sous forme de préparations. Les produits végétaux comprennent les sucs, gommes, huiles grasses, huiles essentielles et toutes autres substances de cette nature. Les médicaments à base de plantes peuvent contenir, outre les principes actifs, des excipients ». [6]

Toutefois si l'on y associe des principes actifs d'origine synthétique, ces produits ne seront plus considérés en tant que médicaments à base de plantes.

I.2 PLACE DE LA PHYTOTHERAPIE DANS L'ARSENAL

THERAPEUTIQUE CONTEMPORAIN :

I.2.1 A l'échelle mondiale :

Le recours aux PM pour se soigner est en perpétuelle croissance partout dans le monde, tant en Occident que dans le Tiers-Monde. Ainsi on estime que 60% de la population mondiale utilisent la phytothérapie pour la promotion de la santé et le traitement de certaines maladies communes. [6]

Une enquête provenant des Etats-Unis indique que l'utilisation des médicaments à base de plantes a augmenté de 380% entre 1990 et 1997 et qu'environ 49% de la population ont utilisé au moins un produit phytothérapeutique durant la même période. [9] Les résultats d'enquêtes similaires menées en Europe, Canada et autres pays industrialisés indiquent que plus de la moitié des participants ont révélé l'usage de la phytothérapie au moins une fois pendant leur vie. Cette demande grandiose des populations vis-à-vis de la phytothérapie explique une progression rapide du marché mondial qui est de l'ordre de 60 milliards de dollars chaque année. Dans l'autre bout du monde, l'usage des PM fait partie des piliers du système de santé des pays en voie de développement. Le contexte socio-économique marqué par la pauvreté, le niveau socio-culturel marqué par l'ignorance, les influences religieuses et les difficultés d'accès aux soins ont incité près de 80% de la population d'Afrique et d'Asie à se diriger vers la médecine traditionnelle et tout particulièrement, à la phytothérapie. [10]

1.2.2 Situation au Maroc :

Grâce à son climat méditerranéen, son profil orographique, ainsi qu'aux contrastes bioclimatiques du désert à la haute montagne, le Maroc abrite un tapis végétal très varié, représenté par plus de 4200 espèces et sous-espèces. Ce patrimoine national, comporte plus de 600 plantes considérées en tant que PM. La richesse floristique fait du Maroc l'un des fournisseurs importants du marché mondial en certaines plantes telles que : la menthe, verveine, thym. [1,11]

Le patient marocain ne trouve aucune difficulté à se procurer des PM, à l'état sauvage ou en vente libre et dont l'approvisionnement se fait essentiellement auprès des droguistes-épiciers "Attar" (68.4%), suivi des herboristes "Achab" (17.7%), des pharmaciens (8.1%) et en dernier lieu auprès des guérisseurs "Fkih" (5.8%), ces derniers sont généralement dépourvus de diplôme médical et utilisent des pratiques de sorcellerie et de charlatanisme exploitant la crédulité des patients. Certaines études ont montré que selon les différentes régions du royaume 70 à 80% des marocains utilisent la phytothérapie pour soigner certaines maladies chroniques comme le diabète, l'hypertension, et les infections urinaires. La femme représente la clientèle la plus fidèle (60%) tandis que l'analphabétisme sévit chez plus de la moitié des patients enquêtés. [11]

Malheureusement, derrière ce succès mondial, se cachent un certain nombre de risques qui menacent la santé des consommateurs et représentent un véritable problème de santé publique.

I.3 LES RISQUES DE LA PHYTOTHERAPIE :

I.3.1 Intoxications et effets indésirables :

La croyance populaire suggère que l'utilisation des plantes à visée thérapeutique ne représente aucun danger pour la santé humaine et qu'elle peut aussi être beaucoup plus saine que la médecine moderne. Or, le monde végétal ne comporte pas uniquement des espèces utiles, certaines plantes sont inefficaces, loin d'être inoffensives, et peuvent provoquer des accidents graves. Une plante qui, à faible dose assure un effet thérapeutique, peut représenter un danger réel en cas d'ingestion d'une grande quantité, d'autres sont très toxiques même à faibles doses. La sauge, l'armoise blanche, et l'absinthe toutes riches en β -thuyone, sont de bons remèdes aux doses habituelles, mais peuvent provoquer des intoxications graves si ces doses sont outrepassées. [1]

Plusieurs recherches ethnobotaniques ont montré l'implication des PM dans l'apparition d'EI. En effet, depuis la création d'une unité de phytovigilance au sein du Centre Anti-poison et de Pharmacovigilance du Maroc (CAPM), des milliers d'EI liés à l'utilisation des plantes ont été enregistrés (4355 cas) dont 7.3% ont conduit au décès. [12] A titre indicatif, le Cancer représente l'exemple de maladie dont les patients atteints, utilisent toute une panoplie de plantes dans le but de se soigner à tout prix, cette utilisation anarchique a fait l'objet d'une récente étude réalisée au sein de l'Institut National d'Oncologie de Rabat (INO), où 16% des patients participant à l'enquête ont révélé l'apparition d'EI, allant d'une simple diarrhée jusqu'aux atteintes hépatiques les plus graves, ces EI ont été attribués à l'agressivité de certains composants actifs d'origine végétale (ex :Acide aristolochique). [4] Enfin, rappelons que certaines espèces peuvent être à l'origine d'EI particuliers, tels que : photosensibilisation et réactions allergiques. [1]

I.3.2 les interactions Plante / médicament :

Depuis la publication des premiers rapports de cas concernant certaines interactions médicamenteuses avec le millepertuis: *Hypericum perforatum*, des centaines d'études évaluant des interactions plante/médicament ont démarré, créant un nouveau sujet de recherche émergent. Ainsi, depuis le début des années 2000, la littérature scientifique a répertorié des centaines de PM pouvant avoir des interactions indésirables, réelles ou potentielles avec certains médicaments. Anticoagulants oraux, sédatifs, antidépresseurs, contraceptifs oraux, anti-HIV, médicaments cardiovasculaires, immuno-suppresseurs et anticancéreux sont les plus concernés. [13]

Il est important de préciser que l'interaction plante/médicament n'est pas toujours négative, elle est parfois souhaitable pour son intérêt bénéfique pour la santé du patient permettant de réduire la toxicité de certains traitements ou bien renforcer leur efficacité. Le risque d'interactions indésirables suite à une prise concomitante de plantes et de médicaments fait l'objet du présent document et sera détaillé dans les chapitres suivants.



Chapitre II
Les interactions
Plante / Médicament

II.1 DEFINITION :

En général, on parle d'interaction médicamenteuse lorsque « **l'action d'un médicament subit une modification consécutive à l'administration concomitante d'un autre médicament, plante médicinale, aliment, boisson ou tout autre agent chimique environnant** ». [14]

L'interaction plante / médicament est donc un cas particulier des interactions médicamenteuses et peut être défini comme : « **une réponse pharmacologique ou clinique suite à la coadministration de médicaments conventionnels et de plantes médicinales, au-delà de ce qui est attendu des effets connus de chaque substance donnée individuellement** ». [9]

II.2 EPIDEMIOLOGIE :

Les résultats de différentes études issues des quatre coins du monde affirment l'insuffisance des données épidémiologiques concernant l'interaction des plantes avec les thérapies allopathiques. Tout projet d'étude se confronte à deux difficultés majeures. D'une part les paramètres épidémiologiques sont difficiles à déterminer en raison du manque de déclaration des EI, en effet seuls 811 rapports de cas d'interactions ont été enregistrés par les différents centres de pharmacovigilance à travers le monde et ceci depuis leur création, (0.012% de l'ensemble des accidents enregistrés). [3,14] Une liste des rapports par pays ainsi que les plantes incriminées sont mentionnés dans les annexes I et II. La rareté des déclarations peut être attribuée au manque de communication entre le patient et le médecin ainsi qu'à l'idée gravée dans l'esprit de certains patients, que la sécurité de la phytothérapie est indiscutable. Cette confiance exclut toute imputabilité dans les EI observés.

D'autre part il est difficile d'évaluer la relation de cause à effet dans une interaction donnée, en raison de l'absence de méthodes de recherche adéquates ou agréées. Les techniques employées actuellement se basent uniquement sur des calculs d'algorithme, de probabilités et sur l'analyse des experts.^[5] De plus, les thérapies traditionnelles ne sont pas officiellement reconnues dans la plupart des pays, c'est pourquoi les recherches dans ce domaine n'ont pas eu l'ampleur qu'elles méritent, mais malgré l'absence d'enquêtes épidémiologiques fiables, nombreux marqueurs (Fig.2) peuvent donner des signes indiquant une forte incidence masquée, (complexité chimique du règne végétal, non notification au médecin traitant, automédication, confusion avec des symptômes de maladies...).^[6]



Fig .2 : Cercle vicieux des difficultés d'identification des interactions
plante / médicament ^[5]

II.3 PRINCIPAUX FACTEURS LIMITANT L'ETUDE DES INTERACTIONS PLANTE/MEDICAMENT :

II.3.1 facteurs liés à la plante

II.3.1.1 nomenclature botanique

La première difficulté majeure à laquelle s'affrontent les chercheurs est la détermination exacte de l'espèce botanique suspectée dans une interaction donnée. Cette étape est assez délicate car les pharmacopées traditionnelles utilisent des noms vernaculaires qui diffèrent d'un pays à l'autre et d'une région à une autre, parfois ces noms sont polyvalents et correspondent à plusieurs plantes à la fois, par exemple "Al harcha" nom vernaculaire qui sert à désigner *Borago officinalis* au Maroc s'applique aussi à d'autres espèces appartenant aux genres *Echium* et *Cynoglossum*.^[1] Cette confusion est souvent rencontrée en pratique avec les produits à base du Ginseng. Une seule désignation qui correspond à 5 espèces ayant des compositions différentes. ^[15]

- Ginseng américain : *Panax quinquefolius*
- Ginseng asiatique : *Panax ginseng*
- Ginseng sibérien : *Eleutherococcus senticosus*
- Ginseng brésilien : *Pfaffa paniculata*
- Ginseng indien : *Withania somnifera*

II.3.1.2 Complexité chimique

Les cellules végétales représentent des laboratoires chimiques miniaturisés capables de synthétiser des centaines de composés chimiques de natures variées : huiles essentielles, gommes, résines, macro et micronutriments ainsi qu'un certain nombre de composés issus du métabolisme secondaire : tanins, anthraquinones, coumarines, saponines, alcaloïdes, flavonoïdes... Dans la majorité des cas, l'activité thérapeutique et les données sur la sécurité de ces composés sont inconnues. Cette complexité rend toute interprétation difficile à réaliser car les effets observés ne peuvent être attribués à tel ou tel composé chimique. [3]

En outre, la distribution de ces constituants varie de manière quantitative et qualitative et ceci en fonction de plusieurs facteurs : l'origine géographique, stade de croissance, période de récolte, séchage, stockage, transport, méthode d'extraction et aussi en fonction de la partie utilisée. [5,16] A titre d'exemple, une étude rapporte l'existence d'une énorme variabilité dans les constituants du ginseng (*P.ginseng* et *E.senticosus*) parmi les 25 préparations commerciales examinées. Le dosage des ginsénosides a révélé une variabilité de concentration multipliée de 15 à 36-fois, tandis que pour l'éleuthérosides la variabilité atteint un facteur de 200. [17]

En plus, dans la pratique traditionnelle, il est très fréquent de prescrire les PM sous forme de mixture associant une dizaine d'espèces, d'ailleurs certaines études ethnobotaniques marocaines ont recensé près de 500 préparations dont seuls les tradipraticiens détiennent les secrets. Un symbole de ces préparations composées est le "rass el hanût", un mélange qui rassemble une cinquantaine d'espèces végétales dont près de la moitié provient de régions lointaines: Iran, Inde ... [1.11]

L'usage de ces mélanges peut être à l'origine d'interactions entre les plantes elles mêmes comme c'est le cas de l'association du Fenugrec: *Trigonella foenum-graecum* avec l'Ail: *Allium sativum* ou le *Ginkgo biloba* provoquant une augmentation du risque hémorragique. Cet EI peut être attribué à tort en tant que résultat d'une interaction avec des médicaments conventionnels. La complexité chimique peut être encore aggravée par l'apport de substances contaminantes :

- Métaux lourds : Ar, Hg, Cd, Pb
- Contaminants biologiques : bactéries, moisissures, pollen
- Adultérants : produits pharmaceutiques

Tous ces facteurs s'opposent à la détermination des effets pharmacologiques lorsqu'une interaction plante / médicament est suspectée. [13]

II.3.2 facteurs liés à la qualité des études :

Au cours de la dernière décennie de nombreuses études concernant les interactions plante/ médicament se sont accumulées dans les différentes bases de données, la plupart d'entre eux résultent uniquement de la surinterprétation d'informations obtenues à partir de rapports de cas non validés, théoriques ou expérimentales le plus souvent à l'origine d'alertes spéculatives. [14] Les rapports de cas peuvent être confondus avec des variabilités spécifiques aux patients, tels que l'âge, le sexe, les maladies adjacentes, le polymorphisme et la prédisposition génétique, tandis que les données provenant d'expériences sur des animaux et les études in vitro ne peuvent être exploitées car faiblement transposables à l'espèce humaine, mais gardent un intérêt pour l'établissement

d'hypothèses permettant la compréhension des mécanismes d'action. Une revue de la littérature s'intéressant à la qualité des rapports d'interactions suspectes a été réalisée en 2000, et a permis de classer l'ensemble des études disponibles en trois catégories. Seuls 13% des rapports ont été identifiés en tant que : bien documentés, 18.5% comme possibles alors que le reste (68.5%) est classé en tant que non évaluable en raison de l'insuffisance d'informations fournies. [2]

II.3.3 facteurs liés aux variabilités interindividuelles :

Au sein de l'espèce humaine, chaque individu est unique, un patient possède ses propres caractéristiques : âge, génotypes, ethnicité, genre et comorbidité. La variabilité inter-individuelle doit être prise en compte dans l'étude des interactions plante/médicament surtout concernant le polymorphisme génétique des enzymes métaboliques, ces derniers jouent un rôle clé dans les mécanismes qui gouvernent la majorité des interactions connues jusqu'à présent. A titre indicatif, l'Allicine composé responsable de l'odeur spécifique de l'Ail augmente l'Aire Sous la Courbe (AUC) de l'Omeprazole d'une manière génotype-dépendante et ceci pour les individus homozygote CYP2C19*1 et hétérozygotes CYP2C19*1/*2, alors que les individus homozygotes CYP2C19*2 ne sont pas affectés.[18] le polymorphisme génétique touche parfois des groupes ethniques particuliers par exemple 10% des Caucasiens produisent une forme inactive du CYP2D6 qui est chargé du métabolisme de plus de 70 médicaments.[19] Un autre élément complique d'avantage l'étude des interactions, c'est que la réponse des CYP vis à vis des composants de la plante est attribuée au sexe. Le millepertuis par exemple induit le CYP3A4 plus chez la femme que chez l'homme (Fig.3).

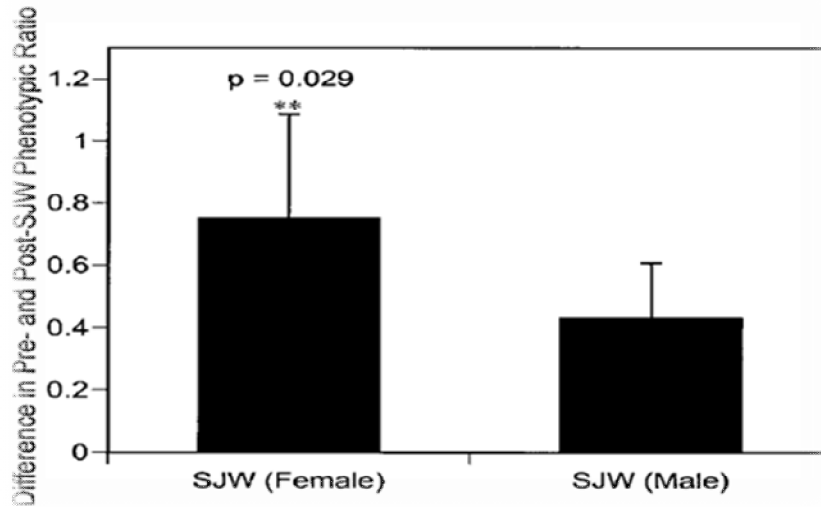


Fig.3 : Réponse du CYP3A4 à l'induction par le millepertuis selon le sexe. [20]


II.3.4 le manque de communication patient/médecin :

En plus de l'insuffisance des déclarations concernant l'interaction plante /médicament, la plupart des patients ne divulguent pas l'usage de la phytothérapie aux médecins traitants. Une récente revue de la littérature réalisée sur la base de 21 études a indiqué que 20 à 77% des patients atteints du Cancer ne révèlent pas le recours aux PM à l'équipe médicale. [21] Cette rupture de communication dépend à la fois du médecin et du patient. Les raisons pour lesquelles les malades ne dévoilent pas l'usage des plantes ont été classées selon leur importance comme suit :

- Le médecin ne l'a jamais demandé pendant la consultation.
- Ce n'est pas important que le médecin le sache.
- Le médecin n'est pas concerné par les techniques de médecine complémentaire.
- Le médecin ne peut pas comprendre ce type de thérapie.

Le reste correspond à une peur vis-à-vis des réactions du médecin. Les patients n'osent pas s'exprimer ni demander des clarifications par crainte que le médecin désapprouverait cet usage ou même refuserait de continuer la prise en charge du malade. Ce manque de communication constitue une barrière qui s'oppose même aux essais cliniques réputés par leur grande fiabilité. Un exemple provenant d'un centre médical aux Etats Unis indique que 84% des enfants atteints du cancer poursuivent des thérapies complémentaires notamment la phytothérapie, et ceci sans que leurs médecins ne le sachent alors qu'ils étaient inclus dans un essai clinique randomisé. Au Maroc la situation est beaucoup plus dramatique, puisqu'en cas de consultation médicale, l'absence de notification d'usage des PM peut atteindre 98.5%. [4.21.22]

Concernant les médecins, la plupart d'entre eux ne connaissent pas les techniques de la médecine complémentaire, cette lacune de formation peut être attribuée à l'enseignement de la phytothérapie victime de l'oubli scientifique et universitaire. Pour certains médecins, la discussion sur ce sujet va entraîner des questions multiples et alourdir le temps consacré à la consultation qui est déjà réduit à 7 min / patient avec interruption du malade par son médecin au bout de 90 secondes en moyenne. Pour ces raisons 71% des médecins ont choisis de ne plus parler de la phytothérapie avec leurs patients. [22]



*Chapitre III
Les mécanismes d'action
des interactions
Plante / Médicament*

Tout comme les médicaments conventionnels, les produits de la phytothérapie sont le plus souvent administrés par voie orale (98%), et parcourt le même itinéraire dans l'organisme. L'interaction entre ces deux thérapies ne fait pas l'exception à cette ressemblance puisque les mécanismes d'action obéissent aux mêmes principes pharmacocinétiques et pharmacodynamiques que ceux des interactions médicamenteuses classiques. [4.15] Malheureusement, toutes les interactions plante/médicament rapportées dans la littérature ne sont pas encore élucidées et plusieurs mécanismes peuvent être impliqués à la fois.

III.1 LES INTERACTIONS D'ORDRE PHARMACOCINETIQUE :

Les interactions pharmacocinétiques correspondent à toute modification des processus par lesquels les médicaments sont absorbés, distribués, métabolisés puis éliminés. Ces quatre phases sont dénommées par le sigle (ADME) et conditionnent le devenir du médicament administré par voie orale dans l'organisme. Une interaction se produisant au cours de l'une de ces phases peut être responsable d'une diminution ou augmentation de la biodisponibilité du médicament dont l'impacte clinique dépend de l'amplitude de cette modification et de la marge thérapeutique des médicaments concernés. Les interactions d'ordre pharmacocinétique sont beaucoup plus fréquentes que les interactions pharmacodynamiques et mettent en jeu certains éléments clés, notamment des enzymes métaboliques, des transporteurs transcellulaires et des récepteurs nucléaires qui contrôlent à la fois l'expression des enzymes et des transporteurs.[14]

III.1.1 Interactions agissant sur l'absorption des médicaments:

III.1.1.1 Modification de la physiologie gastro-intestinale :

III.1.1.1.1 Action sur la motilité gastro-intestinale :

Pour traiter une constipation, les patients ont parfois recours à certaines plantes ayant la capacité d'accélérer le péristaltisme gastro-intestinale (GI). La majorité de ces plantes doivent leur action laxative à des principes actifs dérivés des anthranoïdes dont la structure de base est un noyau anthracène. L'exemple le plus connu de ces plantes est *Cassia senna* (Séné), dont l'extrait de feuilles et gousses est utilisé depuis longtemps en tant que laxatif et purgatif.^[13] Les anthranoïdes dans le Séné, principalement des sennosides, ne sont pas absorbés au niveau de l'intestin grêle, mais une fois arrivés au gros intestin subissent l'action de la machinerie enzymatique bactérienne (reductase et β -glycosidase) pour se transformer en groupement anthrone actif, capable d'endommager l'épithélium intestinal, inhiber la pompe $\text{Na}^+ / \text{K}^+ \text{ATP}_{\text{ase}}$ et augmenter l'activité de l'oxyde nitrique synthase, ces effets altèrent l'absorption d'eau et des sels et provoquent une accumulation accrue des fluides dans la lumière intestinale, un événement responsable de l'effet laxatif. Cette cascade de réactions est la même provoquée par d'autres anthranoides: aloe-emodine, chrysophanole, rhein...^[23] Vue la complexité chimique du monde végétal, d'autres classes chimiques (alcaloïdes, fibres...) partagent avec les anthranoides les mêmes propriétés laxatives. La capsaïcine, composant majeur de *Capsicum annum* et *Cyperus articulatus* (piment) est un autre exemple doté de la même capacité d'accélérer la vidange gastrique et d'augmenter la fréquence des ondes péristaltiques

intestinales chez l'homme et l'animal.^[24,25] Tout usage concomitant ou successif de ces plantes avec des médicaments conventionnels administrés per os peut conduire à la réduction de la durée de contact du médicament avec la muqueuse intestinale et par conséquent ralentir l'absorption. Ils peuvent aussi amplifier l'effet d'un traitement prescrit contre la constipation ou antagoniser un traitement anti diarrhéique. L'interaction est d'autant plus prononcée que l'usage de ces plantes se fait d'une manière prolongée. Selon une récente étude italienne, 58% des patients enquêtés combinent à la fois plantes laxatives et thérapies conventionnelles, certains d'entre eux affirment que leur recours à ces plantes n'est pas récent et qu'ils l'utilisent de manière chronique depuis des années. ^[26]

Des études réalisées in vitro affirment que ce mécanisme ne concerne que les médicaments ayant une faible perméabilité à travers la membrane intestinale (ex : furosémide), car l'expérience a démontré que l'absorption du paracétamol, propranolol et verapamil n'est pas affectée. ^[23] A l' encontre de ces exemples, d'autres composés, peuvent améliorer l'absorption des médicaments en diminuant la vidange gastrique et augmentant le temps de séjour des principes actifs dans l'intestin. La pipérine, composé actif du *Piper nigrum* (poivre noir) augmente la biodisponibilité de la phénitoïne ^[27], propranolol et théophylline chez l'homme ^[28], ainsi que l'amoxicilline chez le rat.^[29] le mécanisme d'interaction n'est pas totalement clair mais le ralentissement de la motilité GI contribue à l'apparition des effets observés. L'annexe III rapporte une liste non exhaustive des plantes réputées pour leur action sur la motilité GI.

III.1.1.1.2 Modification du pH gastro-intestinal :

Pour arriver dans la circulation générale les médicaments doivent d'abord franchir la barrière intestinale. Ce passage est étroitement lié à certaines propriétés chimiques du médicament, notamment la liposolubilité et le degré d'ionisation. La plupart des médicaments sont capables de traverser la double couche lipidique par simple diffusion lorsqu'ils sont à l'état non ionisé. Cette forme étant beaucoup plus liposoluble. L'état d'ionisation dépend de la nature chimique du médicament (acide faible, base faible...), de son pK_a ainsi que du p^H du milieu environnant (Fig.4).

Acide	pH	Base
cromoglycate de sodium (pKa 2,0)	2	diazépam (pKa 3,3)
furosémide (pKa 3,9)	4	chlordiazépoxide (pKa 4,8)
sulfaméthoxazole (pKa 6,0)	6	triamtérène (pKa 6,1)
phénobarbital (pKa 7,2)	7,4	cimétidine (pKa 8)
pH physiologique		pH physiologique
phénytoïne (pKa 8,3)	8	morphine (pKa 8,0)
chlorthalidone (pKa 9,4)	10	amantadine (pKa 10,1)

Fig.4 : Influence du p^H du milieu sur l'état d'ionisation des médicaments. [33]

Tous ces paramètres sont gouvernés par l'équation de Henderson-Hasselbach dont la formule est la suivante:

Pour les médicaments acides :
$$pH = pka + \log \frac{[forme ionisée]}{[forme non ionisée]}$$

Pour les médicaments basiques :
$$pH = pka + \log \frac{[forme non ionisée]}{[forme ionisée]}$$

Ainsi un médicament de nature acide (ex : acide acétylsalicylique), sera faiblement ionisé à des valeurs de p^H proches de 2, tandis que la majorité sera sous forme non ionisée et bénéficiera d'une bonne résorption au niveau gastrique et duodéal. Au contraire, les médicaments sous forme de bases faibles (ex : morphine) seront ionisés en milieu gastrique (acide) et peu ionisés au niveau intestinal (moins acide) donc leur résorption sera meilleure au niveau de l'intestin grêle. [33]

Des expériences réalisées chez le rat ont enregistré une augmentation significative et dose dépendante (Fig.5) de l'acidité gastrique suite à l'administration d'une préparation à base de capsaïcine extraite de *Capsicum annum*.

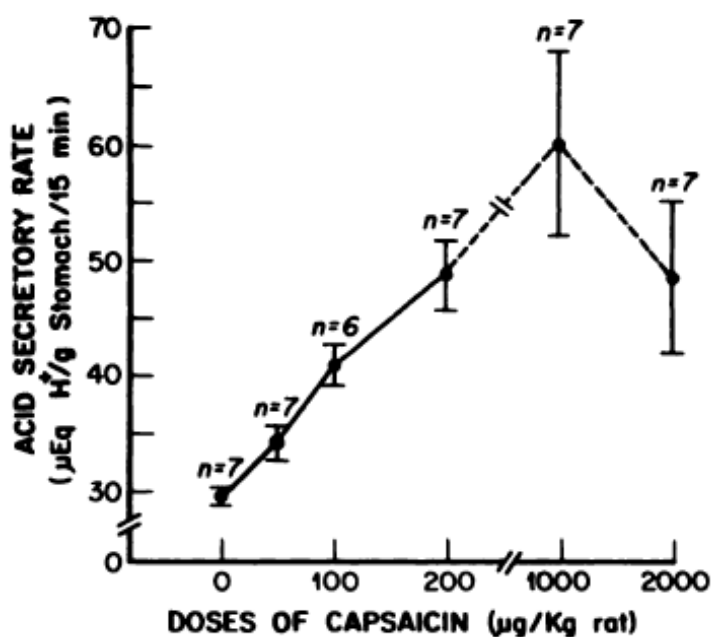


Fig. 5 : Degré de sécrétion acide en fonction de la dose de capsaïcine [34]

L'effet de la capsaïcine sur l'acidité gastrique a été expliqué par la stimulation de la libération d'histamine, d'acétyl-choline, et autres substances sécrétagogues.[34] ce mécanisme d'action est rarement examiné chez l'espèce humaine. Le seul cas évalué est celui de la plante *Tamarindus indica*, une espèce riche en acides organiques à l'état libre : acide tartrique, citrique, malique et nicotinique, qui diminuent le p^H GI et favorise l'absorption de l'aspirine. [35]

La modification du p^H GI suite à une prise de préparations à base de plantes peut déplacer l'équilibre chimique entre forme ionisée et forme non ionisée ce qui perturbe l'absorption et modifie la biodisponibilité de certains médicaments, notamment ceux dont l'absorption est p^H -dépendante : Ketoconazole, Itraconazole... [32]

III.1.1.2 Formation de barrière physique à l'absorption

Une bonne assimilation intestinale des médicaments exige une totale liberté de tout obstacle mécanique pouvant s'opposer à leur absorption. En plus de l'action du bol alimentaire, certains composés peuvent jouer ce rôle de barrière physique, c'est le cas de certaines plantes mucilagineuses : *Plantago ovata*... toutes riches en fibres solubles (ex :pectines), insolubles (ex :cellulose), alginates et polysaccharides (gomme à Guar, gomme arabique...). Ces fibres se trouvent sous formes de polymères très ramifiés, qui une fois au contact de l'eau, gonflent pour former un gel dont les mailles emprisonnent le médicament et empêchent son absorption le long du tractus intestinal. [5]

Des études cliniques réalisées en double aveugle, évaluant l'effet de la gomme à Guar, ont conclu qu'elle ralentit et diminue l'absorption de la digoxine, la pénicilline [36] et la metformine [37] en les captant par adsorption et séquestration. En 1990, un patient stabilisé sous Lithium, a commencé à utiliser une plante laxative riche en fibre (*Plantago ovata*) à raison de 2 cuillères par jour, la concentration plasmatique du Lithium a chuté de 48% pour revenir à la normale après un arrêt du traitement phytothérapeutique, d'où la nécessité de ne jamais associer ce type de plantes avec des médicaments dont la marge thérapeutique est étroite. [31]

III.1.1.3 Interaction lors du premier passage intestinal

III.1.1.3.1 Modification des systèmes de transport :

Plusieurs cellules du corps humain sont pourvues de moyens de défense vis-à-vis des substances cytotoxiques. Certains médicaments sont considérés en tant que nuisibles et se retrouvent expulsés hors du cytoplasme grâce aux transporteurs. Ces structures tapissent de part et d'autre la surface des entérocytes notamment au niveau de la bordure en brosse

Au niveau basal : transfert entre le sang et la cellule.

Au niveau apical : transfert entre la cellule et la lumière digestive (Fig.6).

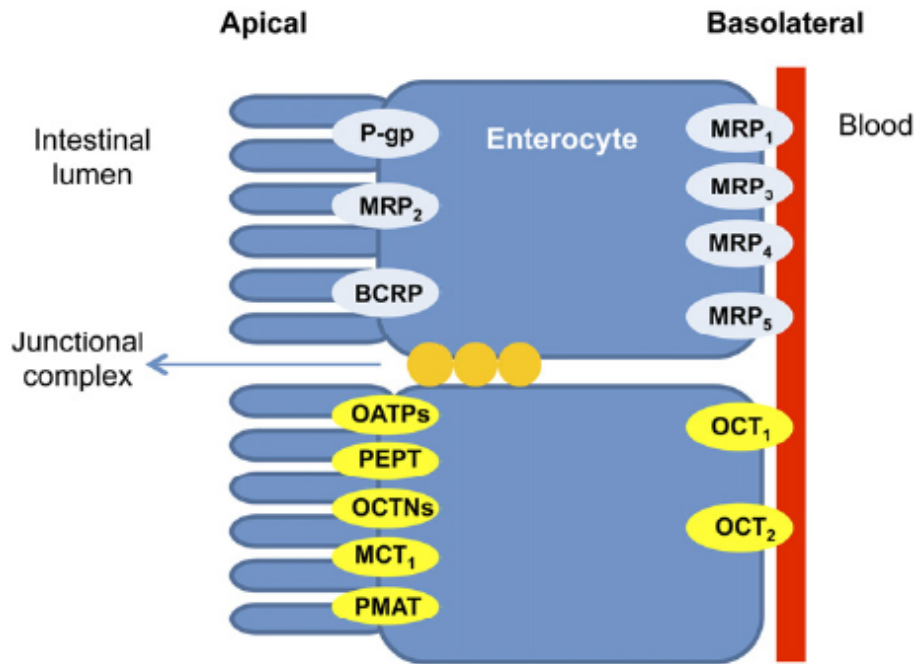


Fig .6 : localisation des transporteurs cellulaires [38]

La production de ces transporteurs est codée par le gène MDR1 et sont actuellement classés en 2 catégories :

1. Les transporteurs (ABC) ATP Binding Cassette d'efflux cellulaire :
P-gp, MRP₂, BCRP...
2. Les transporteurs Solute Carrier (SLC) chargés de l'influx et l'efflux cellulaire : OATPs, PEPT, OCT₁, 2, PMAT

Le transporteur le plus documenté à l'heure actuelle est la Glycoprotéine P (P-gp), cette pompe à efflux est chargée d'expulser les substances xénobiotiques dans le sens contraire au gradient de concentration en consommant de l'énergie fournie par l'hydrolyse d'ATP. [38]

L'activité de la P-gp peut être modulée sous l'action de certains composés issus des drogues végétales soit par inhibition ou induction.

- **L'inhibition de la P-gp :**

La capacité des drogues végétales à inhiber l'activité de la P-gp a été largement mentionnée dans la littérature, l'inhibition est un processus complexe et fait intervenir des mécanismes distincts.

L'inhibition compétitive : dans ce cas les composés phytochimiques substrats de la P-gp entrent en compétition sur le même site actif avec d'autres substrats synthétiques (médicaments). La compétition concerne 2 sites de liaison différents, l'un chargé de recevoir le substrat et le second assure le couplage avec la molécule d'ATP.

L'inhibition non compétitive : certains composants de PM exercent un effet inhibiteur de manière indirecte par blocage de l'hydrolyse d'ATP, d'autres inhibent le processus de transcription du gène MDR1. L'inhibition de la P-gp permet d'expliquer la cytotoxicité et les concentrations élevées en Doxorubicine après la consommation d'infusions de Romarin [39], ces plantes étant riches en Catéchines inhibent la P-gp augmentant l'absorption. Un autre exemple est celui de l'espèce *Curcuma longa* (curcumin) qui inhibe les facteurs de transcriptions notamment le NF-kB principal régulateur de l'expression du gène MDR1.[25] De la même manière les Flavonoïdes interfèrent avec certaines protéines kinases (Protéine kinase C, sérine thréonine kinase, AMP_c), l'inhibition de ces protéines diminue l'activité de la P-gp.[40] L'annexe IV rapporte une liste non exhaustive des composés d'origines végétales capables d'exercer l'effet inhibiteur sur les transporteurs membranaires.

- **L'induction de la P-gp :**

L'induction de la P-gp par des extraits de plantes découle d'un processus purement génétique, ce mécanisme met en jeu l'augmentation de la transcription du gène MDR1 en ARNm à l'origine d'une surexpression de la P-gp transmembranaire. Nombreux composés phytochimiques possèdent cette capacité d'induire la production de la P-gp dont la puissance est variable d'un composé à un autre (Fig.7).

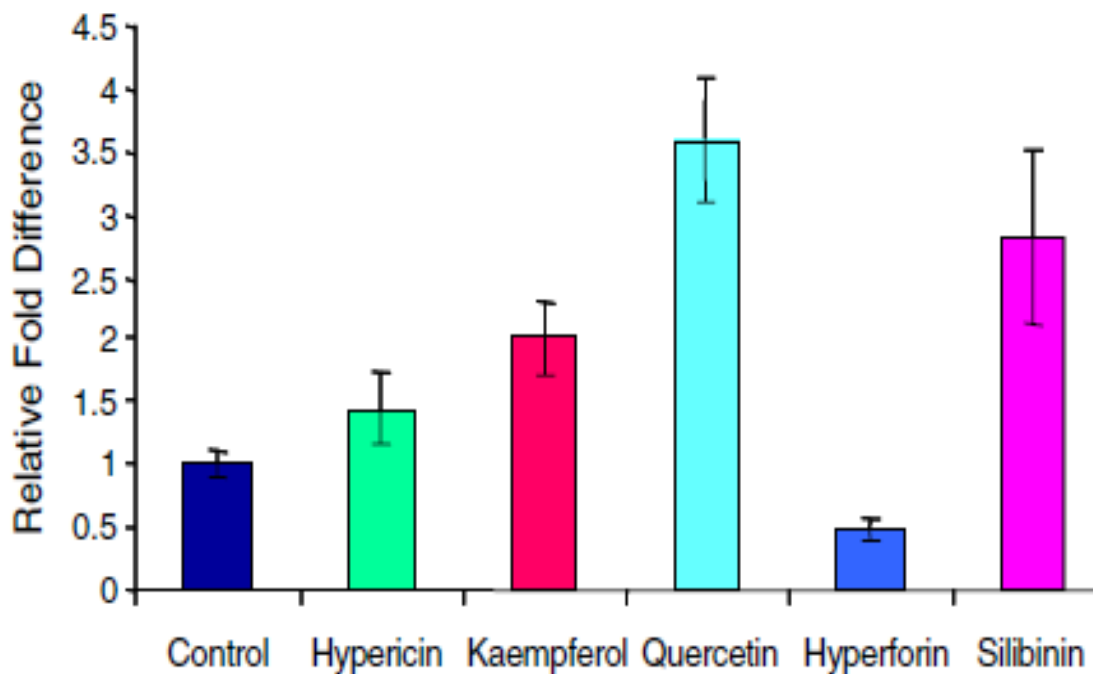


Fig.7 : Effets de certains composés extraits de plantes sur la production d'ARNm (P-gp) [41]

Ce mécanisme est rendu possible grâce à la contribution de certains récepteurs nucléaires notamment le Récepteur X Pregnane (PXR) et le Récepteur Constitutif des Androstanes (CAR). Les substances phyto-chimiques ont la capacité de se fixer et d'activer ces structures nucléaires déclenchant ainsi toute la chaîne de production de la P-gp. Les médicaments qui seraient pris en parallèle se retrouvent ainsi face à une activité accrue des transporteurs membranaires les expulsant hors du cytoplasme cellulaire vers la lumière intestinale.[41] Dans le but d'évaluer cet effet inducteur, des extraits du millepertuis ont été administrés à des volontaires sains (n=22) avec une dose de 600mg, à raison de 3fois/j pendant 16 jours, il s'est avéré que l'expression de la P-gp a quadruplé par rapport aux groupes témoins (Placebo). L'effet inducteur a disparu après 2 semaines de l'arrêt de la prise du millepertuis (Fig.8). [42]

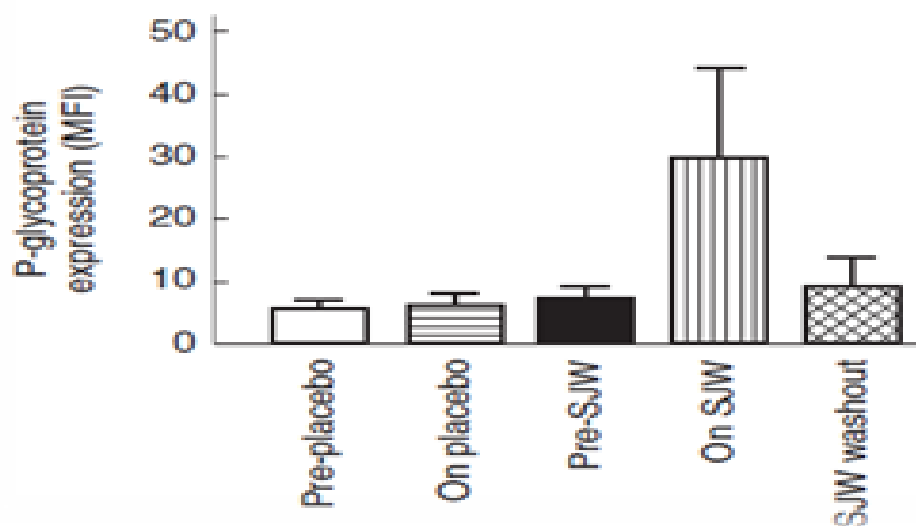


Fig.8 : Effet du millepertuis sur l'induction de la production de P-gp [42]

III.1.1.3.2 Modification du métabolisme intestinal

Le CYP P450 appartient à une famille d'enzymes qui assurent la majorité des biotransformations oxydatives. L'isoenzyme 3A4 constitue à lui seul 90% des CYP intestinaux.^[15] Vue leur proximité au niveau des entérocytes on note une synergie d'action entre la P-gp et le métabolisme intestinal présystémique (CYP). Les substances qui échappent à l'action de la P-gp sont oxydés par le CYP3A4 situé à l'intérieur de la cellule pour donner des métabolites qui eux aussi peuvent subir l'action de la Pgp qui les expulsent à nouveau dans la lumière intestinale. La Pgp est donc une porte de contrôle très bien positionnée pour pouvoir limiter l'absorption orale des médicaments et contrôler l'accès au métabolisme du CYP3A4. Cependant, il est difficile de déterminer la contribution de chaque mécanisme à part car la plupart des PM agissent à la fois sur la P-gp et sur le CYP3A4. Le millepertuis par exemple diminue la concentration plasmatique de la ciclosporine par un mécanisme d'induction à la fois du CYP3A4 et de la P-gp.^[43] L'alternance d'entrée et de sortie à plusieurs reprises ralentit le processus d'absorption, qui serait un événement indésirable si la rapidité d'action du médicament (ex :antalgiques) est fortement demandée (Fig.9).

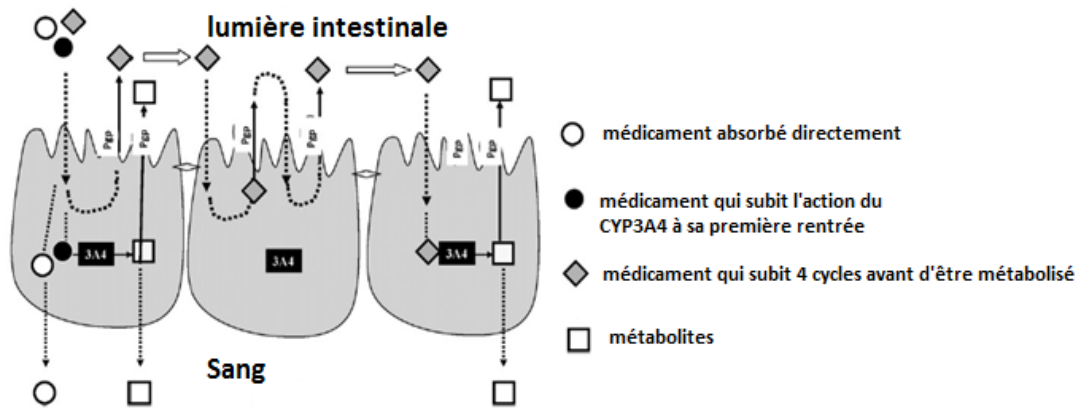


Fig.9 : Chevauchement d'action entre P-gp et CYP3A4 [38]

Le métabolisme intestinal peut aussi subir l'action des composés phytochimiques capables d'inhiber ou induire le CYP3A4. Ces mécanismes seront détaillés au cours de la partie du métabolisme hépatique vue que ce dernier est aussi assuré par le même isoenzyme (3A4).

III.1.2 Interactions agissant sur la distribution des médicaments

Une fois arrivées dans la circulation générale, les substances médicamenteuses circulent sous deux formes différentes. Une fraction inactive liée aux protéines plasmatiques et une seconde fraction libre, dissoute dans le plasma, qui est la seule capable de diffuser dans les organes cibles et exercer l'effet pharmacologique. L'interaction agissant sur l'étape de la distribution se produit lorsque 2 substrats entrent en compétition au niveau des sites de liaison sur les protéines plasmatiques, l'interaction va donc libérer le médicament de son transporteur augmentant ainsi la fraction libre et par conséquent la biodisponibilité. Ce mécanisme apparaît d'une grande importance pour les médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques, avec un risque accru

d'apparition d'EI. Jusqu'à présent aucune interaction plante/médicament impliquant ce mécanisme n'a été rapportée dans la littérature. Mais d'un point de vue théorique les substances phytochimiques peuvent agir sur certains transporteurs (BCRP, P-gp, MRP1...) et altèrent la distribution des médicaments vers certains tissus [15]. Le curcumin par exemple, inhibe la BCRP et favorise ainsi la pénétration de la sulfasalazine à travers la barrière hémato-encéphalique (Fig.10). [40] le mécanisme d'action par altération de la distribution est à garder en mémoire dans l'attente d'essais cliniques évalués chez l'espèce humaine

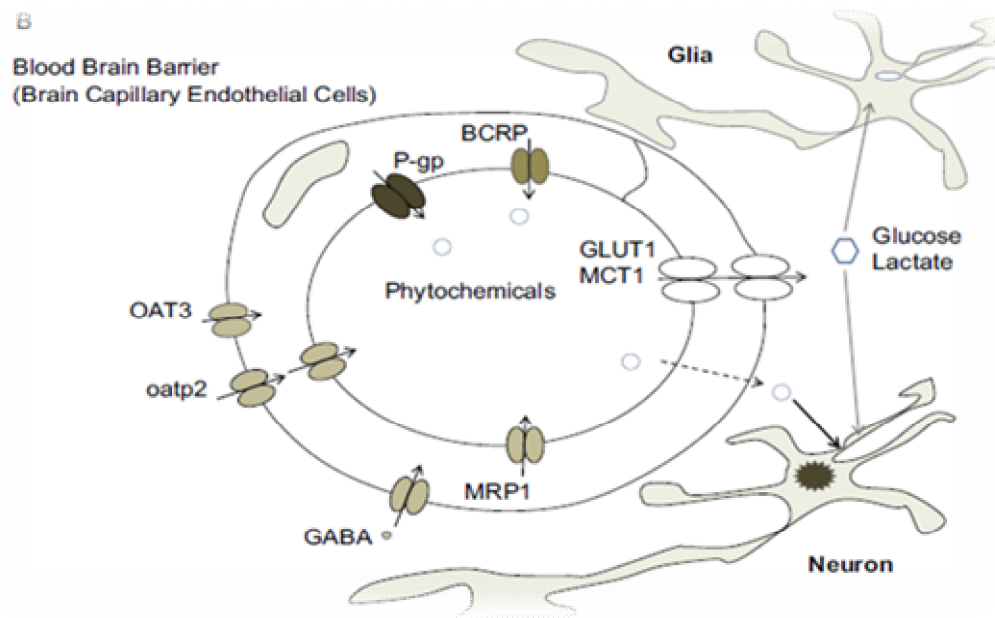


Fig. 10: Localisation des transporteurs au niveau des cellules endothéliales du cerveau [40]

III.1.3 Interaction agissant sur le métabolisme hépatique des médicaments

III.1.3.1 modification des réactions de la phase I :

Le métabolisme hépatique des médicaments débute le plus souvent avec des réactions d'oxydation dans le but de transformer les médicaments lipophiles en composés hydrosolubles, faciles à éliminer et sensibles aux réactions de la phase II. Cette opération s'effectue grâce à l'action des cytochromes hépatiques : 3A4, 2D6, 2C9, 2C19, 2E1 et 1A2. L'isoenzyme 3A4 constitue à lui seul 60% des CYP hépatiques et se charge du métabolisme de plus de 50% des médicaments connus aujourd'hui. L'action des composés phytochimiques sur le fonctionnement des CYP P450 constitue le mécanisme d'action le plus fréquent des interactions plante/médicament.[15,19]

•**L'inhibition du CYP P450** : les extraits de PM peuvent inhiber les CYP par 3 mécanismes différents.

L'inhibition compétitive : lorsque le médicament et les produits de la plante sont métabolisés par le même CYP.

Ex : le diallylsulfure de l'Ail est un inhibiteur compétitif du CYP2E1.

L'inhibition non compétitive : résulte de la liaison des constituants de la plante contenant des groupements électrophiles avec l'hème du CYP.

Ex : la Pipérine inhibe le CYP1A et 2A d'une manière non compétitive.

L'inhibition irréversible : correspond à la formation d'une liaison covalente avec les métabolites. La molécule oxydée par le CYP donne des composés intermédiaires (substrats suicides), qui provoquent une inactivation irréversible de l'enzyme.

Ex : le diallyl sulfone de l'Ail forme un complexe avec le CYP2E1 et provoque sa destruction. [25]

Pour un médicament actif administré par voie orale, l'inhibition du CYP3A4 conduit à une apparition probable des EI suite à un surdosage, alors que dans le cas d'un promédicament, l'inhibition conduit à une inefficacité du traitement car le médicament doit subir une métabolisation par le CYP3A4 afin de passer de la forme inactive à la forme active.

- **L'induction du CYP P450 :**

L'induction enzymatique est assurée par les récepteurs nucléaires (PXR, CAR, VDR) situés au niveau entérocytaires et hépatiques. Ce sont des structures régulatrices de la transcription de nombreux gènes y compris ceux codant pour les cytochromes. A titre d'exemple, le millepertuis est une plante largement utilisée pour traiter la dépression légère à modérée et dont les sommités fleuries abritent l'hyperforine, un puissant inducteur du PXR qui dépasse les capacités inductrices de la rifampicine (Fig.11).

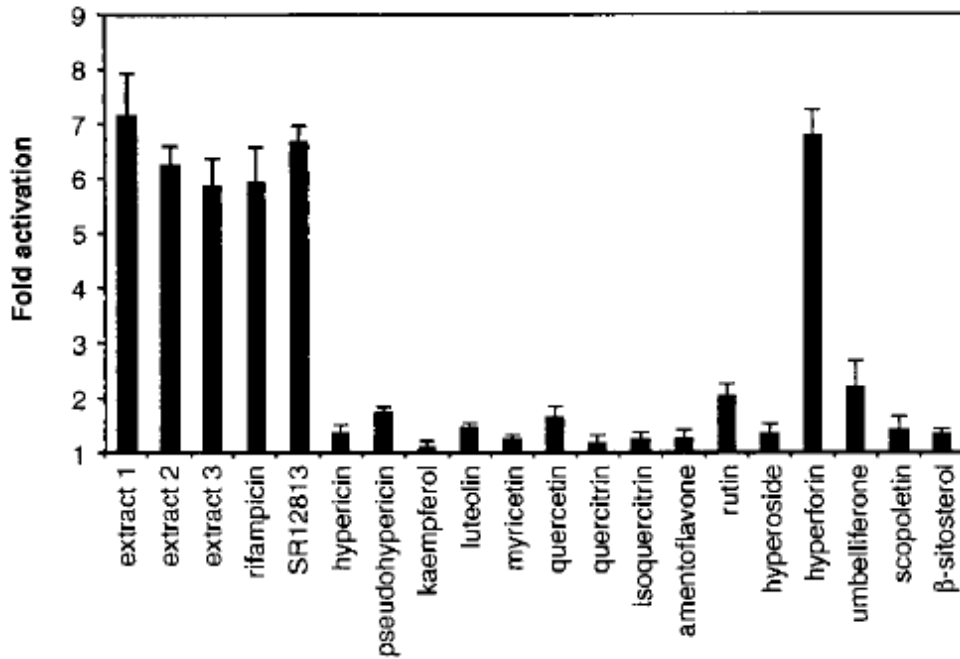


Fig.11 : Comparaison du pouvoir inducteur entre rifampicine et hyperforine. [44]

La liaison de l’hyperforine au PXR génère un complexe fonctionnel capable de se lier sur les gènes codant pour le CYP3A4 et 2B6 (Fig.12).

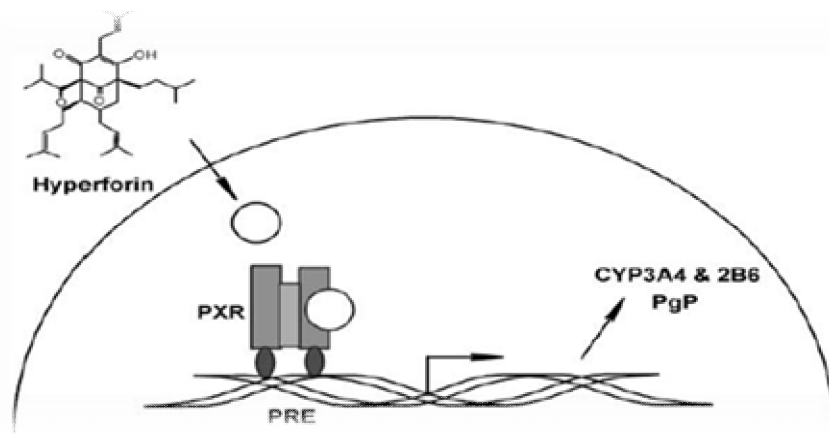


Fig.12 : Activation du PXR par la molécule d’hyperforine. [45]

Malheureusement, l'étude de l'interaction au cours du métabolisme hépatique s'oppose à des difficultés majeures notamment la complexité chimique des extraits utilisés où l'induction et l'inhibition peuvent coexister en même temps. A titre d'exemple le I3,II8-biapigénine est un inhibiteur du CYP3A4, 2C9 et 1A2, l'hypericine inhibe le CYP2C9, 2D6 et 3A4 tandis que l'hyperforine et l'umbelliférone induisent l'expression du CYP3A4, 2B6 et 2C19, alors que toutes ces substances existent en même temps dans les sommités fleuries du millepertuis. Il est quasiment impossible de faire le pronostic et déterminer quel mécanisme sera le plus prépondérant. [45]

III.1.3.2 modification des réactions de la phase II :

Au cours des réactions de la « phase II », les médicaments peuvent subir une conjugaison à une molécule d'acide glucuronique, de sulfates ou de glutathion, il s'agit de l'attachement de groupements polaires et ionisables aux métabolites de la « phase I » ou directement à la molécule d'origine. Certains composants de plantes peuvent altérer le bon fonctionnement des enzymes de la « phase II » notamment l'UDP-glucuronosyltransférase (UGT) et Sulfotransférase (SULT). Ainsi la Valériane et le Chardon-Marie sont capables d'inhiber l'UGT1A9, et 1A6, cependant les enzymes de la « phase II » ne semblent pas jouer un rôle significatif dans les interactions plante/médicament. [32] Toutefois, on assiste souvent à une action de grande ampleur vis-à-vis des enzymes métaboliques à la fois de la phase I et II. Les Polyphénols du thé vert (Catéchines), notamment l'Epigallocatechine-3-gallate (EGCG), largement médiatisés pour ses bienfaits, passe dans l'eau lors de la préparation de l'infusion et exercent un effet inhibiteur sur les CYP2A6, 2C9, 2E1, et 3A4 ainsi que sur l'UGT1A1, 1A4 et SULT, ceci peut perturber le métabolisme de certains médicaments qui seraient pris en parallèle. [46]

III.1.4 Interaction agissant sur l'élimination des médicaments :

L'excrétion des médicaments par le rein est similaire à l'absorption des médicaments dans le tractus GI, et obéit aux mêmes principes de liposolubilité, degré d'ionisation et pH urinaire. Les extraits de plantes ayant des propriétés diurétiques peuvent augmenter l'excrétion des médicaments, mais la plupart d'entre eux ne possèdent pas le même effet que le Furosémide et n'affectent pas le pH urinaire. De ce fait la possibilité d'une interaction plante/médicament de ce genre est rare. [15] La revue de la littérature scientifique n'apporte qu'un seul cas clinique d'une patiente stabilisée sous Lithium "1.1mmol/L" qui a utilisé un mélange de plantes amincissantes pendant une durée de 2 à 3 semaines. Il s'est avéré que cette préparation contenait certaines espèces végétales à propriétés diurétiques : *Equisetum arvense*, *Levisticum officinale*, *Arctostaphylos uva ursi* et *Juniperus communis*. La patiente est admise aux services d'urgence avec des signes de toxicité au Lithium notamment un état de vertige accompagné d'une sensation d'ivresse et somnolence excessive. La concentration plasmatique du Lithium dépassait "4.5mmol/L". La possibilité d'interaction a été évoquée mais les liens de causalité ne sont pas bien appuyés. De plus il est difficile de déterminer la plante responsable de l'effet observé. [47] L'annexe V rapporte une liste d'espèces végétales ayant ce pouvoir diurétique capables d'interagir avec d'autres médicaments par altération de la fonction rénale.

III.2 LES INTERACTIONS D'ORDRE PHARMACODYNAMIQUE :

Les interactions pharmacodynamiques se déroulent lorsque deux substances agissent sur le même récepteur, site d'action ou système physiologique. Selon le mécanisme d'action de chaque substance, on distingue soit un synergisme d'action avec addition ou potentialisation, soit un antagonisme lorsqu'une substance inhibe l'activité de l'autre. [9]

III.2.1 Synergie :

Des plantes ayant des propriétés sédatives, anticoagulantes, antihypertensives... peuvent s'influencer mutuellement avec des médicaments qui seraient pris pour le même but. Le cas le plus fréquent concerne les accidents de saignement survenus chez les patients qui combinent des médicaments anticoagulants avec des plantes riches en composés coumariniques, salicylates ou ayant des propriétés antiagrégantes. Ce cas peut être illustré par un rapport d'observation d'un patient traité à l'Ibuprofène de manière simultanée avec des extraits de *Ginkgo*. Une hémorragie intracérébrale fatale à été attribuée à l'addition des effets des deux traitements. Les hémorragies ne sont pas les seuls accidents enregistrés, l'interaction synergique peut occasionner des cas d'hypoglycémie, de sommeil prolongé, ou l'apparition de symptômes qui rappellent ceux du syndrome sérotoninergique. [48]

III.2.2 Antagonisme :

L'antagonisme est une situation dans laquelle les deux traitements administrés s'opposent dans leurs actions pharmacologiques. Ce mécanisme est rarement abordé dans les interactions plante/médicament et concerne surtout les médicaments antihypertenseurs. Ainsi la Réglisse, dont les racines sont très utilisées pour stimuler le sevrage tabagique et en tant que laxatif, provoque une augmentation de la pression artérielle accompagnée d'une rétention hydro-sodée et d'une perte excessive du potassium. L'action pharmacodynamique de la Réglisse peut antagoniser l'effet d'un traitement antihypertenseur. [49]

III.3 LES INCOMPATIBILITES PHYSICO-CHIMIQUES :

Ce mécanisme d'action correspond à la formation de complexes entre les molécules d'origine végétale et les principes actifs médicamenteux. Des antibiotiques tels que les Tétracyclines et les Fluoroquinolones ont la capacité de chélater le fer, calcium et Magnésium. De la même manière ces médicaments peuvent chélater certains suppléments à base de plantes, enrichis en cations di ou trivalents conduisant à la formation de complexes moléculaires volumineux et non résorbables. La diminution de l'absorption peut être à l'origine d'une émergence de résistance lors du traitement de certaines maladies telles que la tuberculose ou le SIDA. A titre indicatif, l'administration d'extraits de Fenouil (*Foeniculum vulgare*) chez le rat, a conduit à la réduction de la C_{Max} de la Ciprofloxacine d'une valeur de 83% et l'AUC de 48%, le mécanisme le plus probable est celui de la chélation de l'antibiotique avec des cations métalliques contenus dans l'extrait.[15] Les incompatibilités physico-chimiques ne sont pas limitées aux composés inorganiques, mais peuvent survenir aussi suite à des

réactions de complexation avec certains composés polyphénoliques. Vu le caractère purement chimique de ces réactions, leur déroulement peut survenir même à l'extérieur du corps. Certains patients ont pris l'habitude de dissoudre les comprimés dans des infusions de thé vert, boisson nationale par excellence. Les composés phénoliques du thé principalement des tannins ont le potentiel d'interagir avec des principes actifs médicamenteux via un mécanisme de complexation irréversible empêchant leur absorption intestinale. Ceci est rendu possible grâce aux groupements phénoliques libres (Fig.13). [46]

Ce mécanisme a été récemment évalué chez l'homme suite à un cas d'observation d'un patient traité au Sunitinib pour un carcinome rénal métastatique. L'évolution de la maladie était très bien contrôlée jusqu'au moment où le patient a commencé une consommation accrue du thé vert. L'apparition des signes d'échec thérapeutique ont incité le staff médical à procéder à un essai in vitro qui a démontré la formation d'un précipité due à une réaction de complexation entre Sunitinib et EGCG. Pour les grands buveurs de thé, il est important de savoir que les catéchines comme l'EGCG ont un $T_{Max}=1$ à 1.5h et une demi-vie d'environ 3 à 4 heures. Cette information aide à choisir le bon moment de la consommation de thé par rapport au moment de prise des médicaments. [50]

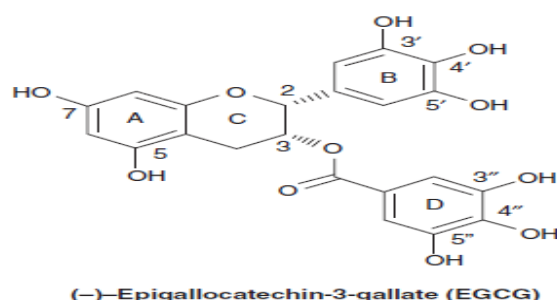


Fig.13 : Structure de l'EGCG avec les 8 groupements phénoliques libres. [46]



Chapitre IV
Les sujets à risque

IV.1 LA FEMME EN AGE DE PROCREER :

IV.1.1 l'échec de la contraception :

Les hormones contenues dans les pilules contraceptives doivent subir une métabolisation hépatique pour pouvoir être éliminées de l'organisme, si cette biotransformation devient trop rapide ou abondante, le risque d'avoir une grossesse inopinée s'accroît. L'échec de la contraception est souvent dû à l'apport exogène de certaines molécules (médicaments, composés d'origine végétale...) dotées d'un effet inducteur qui accélère l'élimination. Or, la femme se contente uniquement des recommandations médicales concernant les interactions médicamenteuses classiques et ignore complètement que certaines espèces de plantes sont susceptibles d'interagir avec la pilule. Nombreuses bases de données scientifiques rapportent des preuves cliniques de l'altération du traitement contraceptif. Le millepertuis, étant l'exemple le plus pointé des doigts en raison de ces capacités inductrices puissantes, sa co-administration avec l'association norethindrone /éthinyloestradiol diminue les concentrations plasmatiques, augmente la taille des follicules ovariens et assure le déroulement de l'ovulation, un événement confirmé par des taux de progestérone supérieurs à 3ng/L.^[51] Les femmes en âge de procréer non désireuses d'une grossesse inattendue doivent être averties que la prise du millepertuis peut réduire l'efficacité de leur contraception, notamment avec les pilules minidosées. Il est préférable d'arrêter toute thérapie traditionnelle ou bien faire appel à d'autres procédés de contraception (mécaniques) dans le cas où l'arrêt du traitement phytothérapeutique n'est pas envisagé. Inversement, le jus de pamplemousse ralentit la dégradation des hormones œstro-progestatives, et augmentent leur concentration plasmatiques de 137% favorisant le risque d'apparition des EI (phlébites, cancer du sein...).^[52]

IV.1.2 la femme enceinte :

Le recours à la phytothérapie au cours de la grossesse est une pratique largement répandue (36 à 45% des femmes enceintes), d'abord en raison de l'aspect naturel, qui donne une fausse illusion d'un usage sécurisé et aussi à cause du caractère agressif que présentent certains médicaments menaçant le fœtus d'effets tératogènes. Pour ces raisons les femmes enceintes utilisent des préparations à base de plantes pour traiter l'insuffisance veineuse, la dépression, le reflux gastro-œsophagien, la constipation et les vomissements, tandis que d'autres l'utilisent pour préparer les glandes mammaires pour une sécrétion abondante du lait. [16] Au cours de la grossesse, le corps de la femme subit des changements physiologiques afin de répondre aux exigences de l'unité foeto-maternelle (prise de poids, augmentation du volume plasmatique, changement hormonal, vomissements...), ces adaptations se répercutent essentiellement sur les différents paramètres pharmacocinétiques et font de la femme enceinte une personne prédisposée à développer des EI dus à une interaction médicamenteuse donnée. Cependant, pour des problèmes d'éthique, on ne dispose que peu d'études purement épidémiologiques permettant une compréhension assez limitée. A titre d'exemple, une étude réalisée à l'hôpital de Stavanger (Norvège), indique que 39.7% des 600 femmes participantes ont utilisé les PM durant le premier semestre de leur grossesse, et dont 16% de manière simultanée avec un traitement allopathique. A l'issue de cette étude 15 cas d'interactions plante/médicament ont été identifiés. Les plus fréquentes sont celles entre gingembres/antiacides et Chamomille/psychotropes.[53] Le danger que représentent ces produits phytochimiques pour la vie du fœtus réside dans le fait

que ces substances peuvent inhiber certains transporteurs (BCRP) situés au niveau de la membrane apicale du placenta favorisant l'exposition du fœtus aux médicaments. Ainsi les flavonoïdes (Genisteine) donnés à la femme enceinte peuvent inhiber la BCRP placentaire même à des concentrations minimales.^[40] Vue les différents risques que représente la phytothérapie pour la vie de la maman et son fœtus, il est conseillé d'avertir la femme enceinte d'éviter tout produit d'origine végétale notamment au cours du premier trimestre de la grossesse, période la plus délicate.

IV.2 LA FEMME EN PERIODE DE PRE ET POST-MENOPAUSE :

La phytothérapie représente un traitement alternatif largement utilisé par les femmes (67%) dès l'apparition des premiers symptômes de la ménopause et ceci malgré l'absence de preuves cliniques sur leur innocuité, ni leur efficacité. Les femmes consommatrices croient que ces plantes atténuent les bouffées de chaleurs, stimulent l'énergie et améliorent le sommeil, mais en dépit de leurs effets bénéfiques, les PM sont souvent impliquées dans plusieurs cas d'interactions. ^[32] L'annexe VI recense les différentes espèces végétales, accompagnées des indications en pré-ménopause ainsi que les interactions correspondantes.

IV.3 ENFANT ET NOURRISSON :

Les enfants sont des patients caractérisés par des spécificités particulières, ils ne doivent en aucun cas être considérés comme des adultes en modèle réduit, mais en tant qu'individu ayant ses propres paramètres pharmacocinétiques. L'absence d'interaction ou d'EI chez l'adulte ne garantit en aucun cas la sécurité de la phytothérapie en pédiatrie. Parmi les 1804 familles interviewées aux

services d'urgences pédiatriques (Toronto), 20% des parents affirment avoir donné à leurs enfants des traitements à base de plantes de façon concomitante avec les prescriptions médicales. 16% ont fait l'objet d'interactions plante/médicament suspectes. La probabilité d'interaction est d'autant plus élevée chez les enfants qui souffrent de maladies chroniques (asthme, maladies cardiaques...), des situations pathologiques qui nécessitent une polymédication variée. Malgré les efforts déployés dans la conception de nouvelles formes pharmaceutiques adaptées au besoin pédiatrique, le risque d'interaction reste toujours valable, ce qui impose une proscription absolue de la phytothérapie et faire de la santé de l'enfant une affaire des professionnels de la santé et non des parents. [75]

IV.4 LA PERSONNE AGEÉ :

La personne âgée représente une tranche de population chez laquelle le risque d'interaction est le plus élevé. [3] D'abord, le vieillissement est marqué souvent par des situations physiopathologiques particulières qui nécessitent une polymédication obligatoire. L'usage des PM vient donc s'ajouter à un profil pharmacologique très chargé, qui augmente le risque d'interaction en cas d'usage concomitant. Une étude réalisée à l'hôpital universitaire de Toronto a déterminée 11 cas d'interactions probables parmi les 195 malades participants, tous âgés de plus de 65 ans. De plus l'âge exerce une influence directe sur les processus pharmacocinétiques (absorption diminuée, motilité GI lente, diminution des capacités de détoxification), dont les conséquences peuvent être dramatiques.[76] A titre d'exemple, le ginseng inhibe le CYP2D6 chez les personnes âgées, alors qu'aucun effet n'a été observé chez les sujets jeunes. [77]

IV.5 LES PATIENTS EN PERIODE PERI-OPERATOIRE :

Avant tout acte chirurgical nécessitant une anesthésie locale ou générale, le patient est adressé à une courte visite pré-anesthésique destinée à mieux le connaître et à choisir la meilleure procédure d'anesthésie adaptée à son cas. La mission de l'anesthésiste se retrouve parfois face à des tâches supplémentaires difficiles, il s'agit de dépister les différentes interactions pouvant survenir au cours de la période périopératoire, tâche qui devient de plus en plus pénible lorsque certains traitements comme la phytothérapie ne sont pas spontanément révélés par le patient et demeurent ignorés à la fois de l'anesthésiste-réanimateur et de l'opérateur. Une récente étude épidémiologique indique que 22 à 60% des adultes interrogés poursuivent un traitement phytothérapeutique durant la période périopératoire, tandis que la prévalence en chirurgie pédiatrique atteint 12.8%. La prise de Valériane, Ginkgo, Ginseng, Millepertuis, Echinacée et Ephedra est une pratique fréquente chez 9% des consultants interrogés. Le recours à la phytothérapie prédispose le patient à plusieurs implications périopératoires :

- Des effets cardio-vasculaires.
- Risque de saignement ou d'hématome.
- Risque d'anesthésie prolongée.
- Risque de réveil intra-opératoire.
- Des effets immunologiques : risques de rejet de greffes, d'infection ou une mauvaise cicatrisation.

L'annexe VII résume l'ensemble des risques d'interaction au cours de la période périopératoire. Vue la gravité des risques encourus, l'examen médical ne doit pas se contenter uniquement sur une simple visite pré-anesthésique, mais il doit se renforcer par une consultation d'anesthésie réalisée à distance de l'intervention chirurgicale afin de pouvoir programmer une interruption de la phytothérapie plusieurs jours avant l'opération, respectant ainsi une période de rinçage suffisante. En plus l'anesthésiste est appelé à incorporer la question sur la phytothérapie au cours de son interrogatoire, forçant ainsi la déclaration d'être provoquée et non spontanée. [78]

IV.6 LES PATIENTS SOUS ANTICOAGULANTS :

Les anticoagulants oraux constituent l'arsenal thérapeutique de base dans le traitement et la prévention des pathologies thrombo-emboliques, notamment la fibrillation auriculaire ou après chirurgie orthopédique. Cependant, cette classe médicamenteuse est caractérisée par un intervalle thérapeutique étroit borné de part et d'autre par des risques majeurs d'hémorragie ou de thrombose. L'effet iatrogène devient de plus en plus abondant, lorsque les anticoagulants oraux sont co-administrés avec d'autres substances capables de modifier leur concentration plasmatique. Vue sa fourchette thérapeutique étroite, la warfarine représente le médicament le plus impliqué parmi toutes les interactions plante/médicament connues jusqu'à aujourd'hui. L'annexe VIII, résume la revue de la littérature scientifique concernant l'effet des PM sur la biodisponibilité des anticoagulants, à la fois d'un point de vue PK et PD. [81.83]

IV.7 LES PATIENTS ATTEINTS DU SIDA :

Souvent, les personnes vivantes avec le VIH se servent des PM afin de traiter l'infection virale, les infections opportunistes ou bien pour stimuler le système immunitaire. Ainsi, la prévalence d'usage aux Etats Unis est comprise entre 12 et 27% et atteint son maximum en Afrique (83% en Tanzanie), continent le plus touché par le SIDA. Les patients séropositifs au VIH ont une grande tendance à développer une interaction de type plante/médicament. Ce risque est expliqué par le fait que la majorité des PM utilisées ont un grand pouvoir d'interaction grâce à leurs capacités à moduler les points clés de la pharmacocinétique (CYP, transporteurs, récepteurs nucléaires), une réalité bien établie par des essais cliniques et des cas d'observations d'une grande pertinence. D'autres parts, les deux grands groupes d'Antirétroviraux (inhibiteur de protéase et inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse) sont tous substrat du CYP (3A4, 2B6, 2C9, 2C19 et 2D6) et la majorité d'entre eux possèdent une étroite marge thérapeutique. Seuls les inhibiteurs nucléosidiques échappent à cette règle vue que leur élimination s'effectue principalement au niveau rénal et ne sont pas concerné par l'interaction via le CYP P450. L'emploi de la phytothérapie diminue la concentration plasmatique des traitements antirétroviraux de plus de la moitié. Ainsi, le millepertuis réduit l'AUC de l'Indinavir de 57% (Fig.14), l'Ail exerce aussi le même effet sur le Saquinavir et réduit l'AUC de 51% et C_{Max} de 54%. [65,91] L'interaction aboutit le plus souvent à un échec thérapeutique et se complique d'avantage par l'apparition de résistance virale et dans d'autres cas on assiste à une majoration des effets toxiques des deux thérapies à la fois. L'annexe IX rapporte les cas d'interactions plante /anti-VIH citées dans la littérature.

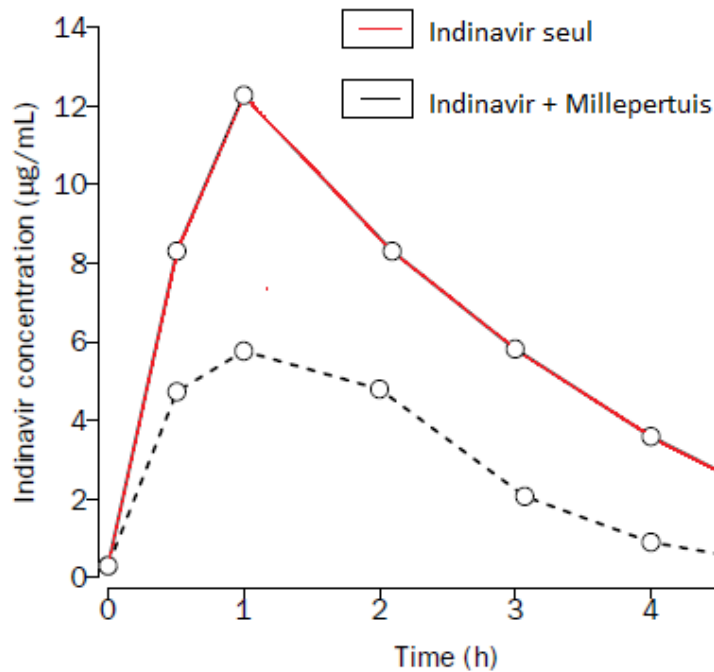


Fig.14 : Effet du Millepertuis sur la biodisponibilité de l'Indinavir [65]

Malheureusement, la plupart des études disponibles ne concernent que certaines plantes utilisées en Europe et Amérique du Nord et on note une rareté d'études consacrées aux PM purement africaine (*Hypoxis hemerocallidea*, *Sutherlandia frutescens*...). [92]

IV.8 LES PATIENTS ATTEINTS DU CANCER :

Le recours à la phytothérapie chez les malades cancéreux connaît un essor important. D'ailleurs un grand nombre d'entre eux (13 à 63%) les utilisent en même temps que le traitement chimiothérapique. Les raisons d'usage diffèrent d'un patient à un autre, certains sont satisfaits des vertus immunostimulantes tandis que d'autres recherchent l'atténuation des EI dus au traitement ou à la maladie elle-même. Les troubles du sommeil constituent un EI fréquent chez 75% des personnes atteintes du cancer. Ces malades ne font pas appel aux

médicaments hypnotiques par crainte d'une éventuelle pharmacodépendance et utilisent des PM ayant des propriétés sédatives : Valériane, Camomille, Passiflore et Millepertuis, d'autres utilisent la nigelle qui a prouvé son efficacité dans certains cancer tels que l'adénocarcinome pancréatique. [97] Selon l'INO de Rabat 35% des patients utilisent les préparations à base de plantes pour traiter certaines affections liées au cancer. L'analyse des résultats a déterminé l'usage de plus de 48 espèces végétales appartenant à 7 familles différentes. [4] Malheureusement, malgré les preuves d'efficacité, il s'est avéré que certaines PM peuvent interagir avec le traitement de la chimiothérapie pour diminuer son efficacité ou bien amplifier sa toxicité. Les médicaments de la chimiothérapie représentent la classe médicamenteuse la plus concernée par les interactions avec les plantes et dont la probabilité de survenue est la plus élevée. La gravité de la maladie obligent les oncologues à ignorer la balance bénéfique / risque et à administrer les médicaments à la dose tolérable la plus élevée et ceci malgré la marge thérapeutique étroite.

L'exemple le plus cité dans la littérature concerne l'usage du Millepertuis de façon simultanée avec l'Irinotecan ou l'Imatinib. L'usage du millepertuis est très fréquent en cancérologie car l'hyperforine (composé actif du millepertuis) est doté de propriétés antidépressives semblables à celle des Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS) et permet de combattre l'état anxieux dans lequel se retrouvent la majorité des patients. L'essai clinique a prouvé que l'usage de cette plante à une dose de 900mg/j, pendant 18 jours, diminue la concentration plasmatique du principal métabolite actif de l'Irinotecan (SN-38) de 42% (Fig.16) et diminue l' $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ de l'Imatinib de 32%. [69,98]

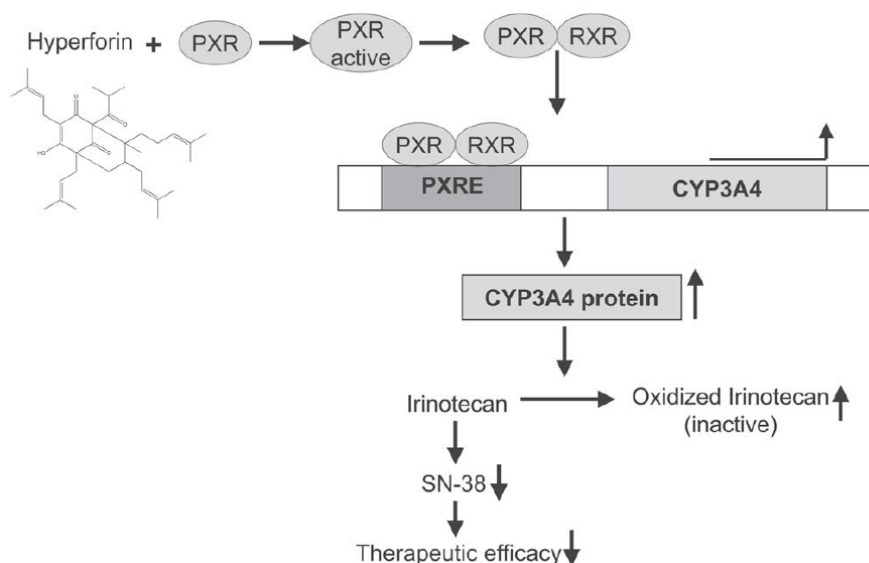



Fig.15 : Effet du l'hyperforine sur le métabolisme du l'Irinotecan. [99]

Malheureusement, dans la pratique quotidienne, les oncologues n'arrivent pas à détecter ce genre d'interaction car d'une part, les patients ne divulguent pas l'usage des PM de manière spontanée, et d'autre part il est difficile d'établir les liens de causalité car l'échec thérapeutique est un événement très fréquent en cancérologie. Le cas du millepertuis n'est pas unique, d'autres espèces végétales peuvent influencer le traitement anticancéreux de manière significative (voir annexe X). Une attention toute particulière devrait être portée par les oncologues, afin d'intégrer les questions concernant l'usage de la phytothérapie juste après un diagnostic confirmé de la maladie et adopter l'exemple de certains pays pionnier dans la gestion de la maladie cancéreuse : Angleterre, pays de Galles où les médecins offrent aux malades un ou plusieurs compléments alimentaires à base de PM, une pratique qui va permettre de mieux gérer le recours aux PM d'une manière sécuritaire et basée sur des preuves scientifiques indiscutables. [4]

Chapitre V
La lutte contre les interactions
plante /médicament :
recommandations et
conseils pratiques



V.1 ROLE DU PHARMACIEN :

Le pharmacien d'officine est le professionnel le mieux situé dans le système de santé publique pour faire face aux interactions plante / médicament. D'une part, son lieu de travail lui permet d'assurer une proximité permanente des patients et d'autre part, son cursus universitaire lui a permis d'acquérir certaines connaissances scientifiques qui regroupent à la fois une formation en disciplines de biologie végétale (botanique, pharmacognosie...) ainsi que les bases classiques des sciences du médicament. Néanmoins, l'interaction plante / médicament représente un sujet émergent pour les pharmaciens, d'ailleurs un bon nombre d'entre eux : 11.33% suggèrent aux patients des préparations à base de plantes en même temps que des médicaments conventionnels (antihypertenseurs, statines, contraceptifs oraux, aspirine,...), des associations susceptibles de développer des interactions indésirables. [103] Le pharmacien d'officine est appelé à effectuer une mise à jour continue de ses connaissances scientifiques et renforcer ses outils de travail (logiciels de détection des interactions, ouvrages de référence...) afin de pouvoir :

- Analyser toute prescription médicale reçue et signaler au patient tout cas suspect d'une éventuelle interaction.
- Prévenir le médecin traitant des interactions possibles, tout en évitant les conflits d'intérêt et mettre la santé du patient en tant que préoccupation majeure.

- Développer la capacité de prévision et détection des interactions en se basant sur des considérations théoriques comme le CYP3A4, la P-gp ou les expérimentations animales ou in vitro disponibles dans les différentes bases de données.
- Identifier les médicaments à risque (marge thérapeutique étroite, substrat du CYP...).
- Identifier les PM à risque notamment les modulateurs du CYP.
- Documenter et signaler tout événement indésirable enregistré.
- Sensibiliser les membres de l'équipe (employés).
- Veiller à établir une bonne communication patient-pharmacien et prendre l'habitude de poser des questions concernant l'usage de la phytothérapie.

V.2 ROLE DU MEDECIN :

Entre l'an 1995 et 2000, le nombre de médecin ayant suivi une formation spéciale en médecine naturelle a quasiment doublé en Allemagne pour atteindre 10800. [10] Cet intérêt consacré aux thérapies naturelles s'explique d'une part par un engouement du public qui ne cesse de demander des questions supplémentaires sur la phytothérapie et d'autre part pour remplir les lacunes du cursus universitaire. Une bonne formation en matière de médecine alternative permet aux médecins d'acquérir les connaissances de base pour pouvoir écouter, analyser, prendre des décisions et surtout savoir prescrire un produit phytothérapeutique tout en assurant une bonne gestion des risques. La relation médecin-malade bénéficie le plus souvent d'une grande confiance et peut être exploitée pour garantir une barrière préventive contre les interactions plante / médicament. Ainsi le rôle du médecin se résume dans les points suivants :

- Assurer une mise à jour continue des connaissances en matière de phytothérapie.
- Disposer d'un accès facile aux matériaux nécessaire pour se renseigner sur le sujet : sites internet, ouvrages de référence (Stockley's Herb-Drug Interactions...) et logiciels de prescription dotés de la capacité à détecter une interaction médicament-médicament et plante-médicament.
- Développer la capacité de prévoir les interactions sur la base des connaissances actuelles : prédiction qualitative.
- Améliorer la communication médecin-malade.
- Intégrer la question sur la prise des PM pendant l'interrogatoire, surtout chez les sujets à risque : révélation provoquée.
- Signaler tout cas d'interaction survenue au centre de pharmacovigilance.

V.3 ROLE DES CENTRES DE PHARMACOVIGILANCE :

La pharmacovigilance correspond à la science et les activités relatives à la détection, l'évaluation, la compréhension et la prévention des EI, des médicaments ou tout autre problème lié à l'usage des médicaments. Face aux progrès réalisés, la pharmacovigilance a vu son champ s'étendre à tous les produits de la santé, notamment les PM et l'apparition de la notion de phytovigilance. Le système de pharmacovigilance comprend à la fois un échelon national et un échelon international. Or, selon le programme de surveillance des médicaments de l'OMS, les centres nationaux de pharmacovigilance sont responsables de la collecte, le traitement et l'évaluation des rapports de cas des suspicions d'EI y compris ceux résultats d'une interaction plante / médicament. Une fois confirmé, les rapports sont envoyés à un centre collaborateur de l'OMS : Uppsala Monitoring Center, qui coordonne entre les centres de plus de 80 pays membres et partage la notification avec tout les organismes concernés par la sécurité des médicaments. Au Maroc, ce rôle est assuré par le centre de pharmacovigilance situé à Rabat, équipé depuis l'an 2000 d'une unité consacrée uniquement à la surveillance des EI dus à l'usage des PM ainsi que leur interaction avec les médicaments. [3.104] Cependant, ce système de surveillance est soumis à des contraintes qui limitent son rendement :

- Manque de déclaration.
- Difficultés de détermination botanique de l'espèce incriminée.
- Contrainte législative qui régit la vente des PM.
- Problèmes liés à la qualité des PM : adultération, contamination...

- Difficultés à établir l'imputabilité.
- Base des données modeste.
- Le rôle du centre national de pharmacovigilance dans la surveillance des interactions plante/médicament se résume dans les points suivants :
- Surveillance spontanée et active permettant une détection rapide des combinaisons à risque.
- Evaluation des infos enregistrées et mise en place d'enquête et d'expertise pour analyser les risques.
- Assurer un couplage pharmacoépidémiologique permettant de mieux évaluer et tester les rapports collectés.
- Déclencher l'alerte dès validation
- Assurer la communication et diffusion de l'info aux professionnels de la santé, académiciens (chercheurs, scientifiques), industriels, distributeurs, vendeurs, herboristes, guérisseurs et accoucheuses traditionnelles.
- La communication doit être en réseau, bien structurée, collaborative et adaptée à la situation locale et culturelle.
- Mettre en place des mesures de gestion des risques : précaution ou restriction d'emploi, retrait de produit...
- Organisation de meetings scientifiques traitant le sujet des interactions plante / médicament.
- Créer une banque de données informatisée et faciliter son accès aux différents maillons du système de santé national.

V.4 ROLE DES INDUSTRIES PHARMACEUTIQUES :

L'industrie pharmaceutique a des responsabilités éthiques et juridiques concernant la sécurité de leurs produits. Cependant, cette exigence ne concerne actuellement que les médicaments conventionnels dont la production obéit aux bonnes pratiques de fabrication. Les préparations à base de PM échappent à cette exigence car considérées à tort en tant que supplément alimentaire. Vue l'essor que connaît la phytothérapie, les firmes pharmaceutiques sont invitées à adopter une démarche préventive aux interactions plante / médicament par la réalisation d'essais cliniques semblables à ceux qui s'appliquent aux médicaments conventionnels en y incorporant une recherche des interactions plante /médicament, plante/CYP, plante/P-gp. Les résultats de cette phase se reflètent sur la qualité de l'étiquetage qui doit être complet et précis, mentionnant la possibilité d'interaction si elle existe. Malheureusement, la recherche dans ce domaine s'oppose à des problèmes éthiques concernant l'emploi de certaines méthodes ou techniques. De ce fait, toute recherche doit être menée conformément aux principes de la déclaration d'Helsinki qui garantit une plus grande sécurité aux individus participants. L'étude de la sécurité permet de gagner plus de confiance auprès des prescripteurs et faire de la production des préparations à base de plante un monopole propre à l'industrie pharmaceutique. Le rôle dans la prévention des interactions ne s'arrête pas à ce stade mais doit garder un certain niveau de surveillance post-commerciale, tout en collaborant avec les centres de pharmacovigilance. [3.6]

V.5 ROLE DU LEGISLATEUR :

La plupart des patients (60%) estiment que la sécurité des produits à base de plantes disponibles en officine est supervisée par une agence gouvernementale, avant qu'ils puissent être destinés à la commercialisation. [8] Malheureusement, cette idée ne concerne que certains produits commercialisés dans l'Union Européen. Ainsi, l'Allemagne occupe une position de leader dans la promulgation des lois régissant le domaine de la phytothérapie. Ces textes de lois bénéficient d'une mise à jour continue et restent attachés à toute nouveauté scientifique. De ce fait, dès l'apparition des premiers rapports de cas concernant l'interaction Millepertuis/ciclosporine, les autorités de santé allemandes obligent les fabricants des produits contenant plus de 200mg d'extrait de Millepertuis à signaler aux consommateurs la possibilité d'interaction sur l'étiquette. Un autre exemple est celui de l'Agence Européenne de Médecine (AEM), qui élabore des monographies concernant les PM et leurs risques, dont plus de 20 % contiennent des informations sur les interactions plante/médicament. [105] La situation aux Etats Unis est tout à fait différente et se caractérise par un contournement de la loi depuis l'année 1994. La "DSHEA" a réussi à faire élargir la définition du complément alimentaire à toutes les substances naturelles même si elles ne font pas partie de l'alimentation courante : vitamines, sels minéraux, PM... Tout produit se présente ainsi comme un complément alimentaire et peut être vendu librement et échappe aux contrôles de la Food and Drug Administration (FDA). [15] Au Maroc, la situation est beaucoup plus compliquée, les préparations à base de plante sont disponibles partout et sont largement médiatisés grâce à certaines émissions radiophoniques, tandis que le conseil en matière de phytothérapie n'est plus une affaire du médecin ou du pharmacien, mais plutôt de l'herboriste qui ne se contente pas uniquement de la vente simple mais pose un diagnostic

et délivre une prescription. Cette profession d'herboriste est réglementée par 3 textes de lois datant de 1923 et qui ne sont plus adaptés au contexte actuel. [12] Vue les risques d'usage des PM notamment ceux liés aux interactions, les autorités de santé doivent adopter un certain nombre de démarches législatives, seul comportement capable d'assurer la sécurité des consommateurs.

- Obliger les industries pharmaceutiques à respecter les mêmes exigences
- que celles adoptées pour la fabrication des médicaments : dossier d'AMM, BPF, inspection d'usine, essais de produits, test de falsification, étiquetage (nom du produit, dose, substances actives, durée d'usage, interactions avec les médicaments, sources, numéro de lot, nom et adresse du fabricant et bien évidemment une date de péremption).
- Mettre à jour les textes de lois qui organisent certaines professions (herboristes, accoucheuses traditionnelles...).
- Contrôler le contenu de certaines émissions radiophoniques qui traite le sujet de la phytothérapie et ceci à travers la Haute Autorité de la Communication Audiovisuelle (HACA).
- Lancer des campagnes de sensibilisation aux profits des consommateurs des PM via des émissions qui jouissent d'un bon audimat.
- Limiter la vente de certaines PM dites à risque au seul monopole du pharmacien.



Chapitre VI
Perspectives d'avenir

L'interaction plante-médicament n'est pas toujours indésirable, elle est parfois recherchée pour optimiser l'activité thérapeutique, augmenter l'exposition aux médicaments, réduire la fréquence des prises ou encore contrôler l'apparition des EI. Jusqu'à présent, il n'y a que quelques rares exemples d'interaction apportant des effets bénéfiques. On peut citer le cas du *Tripterygium wilfordii* qui augmente la concentration plasmatique de la ciclosporine de manière significative permettant de prolonger la survie des greffes. L'association à même permis de réduire la dose de la ciclosporine de 50% pour obtenir le même effet qu'avec la ciclosporine seule, ce qui peut être exploité pour réduire le cout du traitement. [15] Un autre exemple est celui du Chardon-Marie, *Silybum marianum* qui inhibe l'oxydation du paracétamol en N-acetyl-p-benzoquinone, produit responsable de la toxicité du Paracétamol. [30] La découverte de ces interactions nécessite de concentrer les études sur la pharmacocinétique des PM, et leur action sur les différentes enzymes métaboliques, tout en utilisant des substrats sondes spécifiques pour une enzyme donnée. Ex : dextromethorphan (2D6), Alprazolame (3A4).

Malheureusement, il est très difficile d'exploiter ce genre d'interaction surtout en cancérologie, toujours en raison du fameux problème du traitement chimiothérapique qui est l'absence de spécificité d'action. A titre d'exemple, l'extrait du Romarin inhibe l'efflux et provoque une accumulation intracellulaire du Doxorubicine et Vinblastine, mais cette action n'est pas spécifique aux cellules cancéreuses, et atteint aussi les cellules saines. [39]

La recherche pharmacologique a permis l'apparition d'autres perspectives, par la conception de nouveaux médicaments ayant un profil pharmacologique particulier. Ils ne sont pas métabolisés par le CYP, ni transportés par la P-gp. Ex : Enalapril, Ceci permet de contourner l'interaction avec les PM, mais leur inconvénient réside dans leur faible biodisponibilité.[5]

Enfin il est indispensable d'exploiter la révolution que connaît l'outil informatique afin de développer des applications et des sites internet qui permettent d'avoir un accès rapide à l'information exacte concernant l'interaction plante-médicament.

Chapitre VII
Les plantes les plus incriminées
dans les interactions
plante-médicament



Allium sativum / l'Ail / الثوم



Allium sativum [54]

Famille : Liliaceae

Partie utilisée : bulbe

Composition chimique :

Enzymes : Allinase, peroxidases, myrosinase, catalases, superoxide dismutases, arginases, lipases.

Composés volatils : **Alliine**, **allicine**, allylpropyl disulfide, diallyl disulfide, diallyl trisulfide, ajoene, vinylthiines, S-allylmercaptocysteine et S-methylmercaptocysteine. Terpènes, linalool et giraniol

Usage : expectorant, antispasmodique, antiseptique, bactériostatique, antiviral, antidiabétique, hypotensive, anthelminitique, antiathérosclérotique et hypolipémiant.

Interactions :

Principe actif du médicament	Substance végétale active/ doses / durée	Type de l'étude	Signes ou symptômes de l'interaction	Mécanismes possibles	Recommandations et commentaires	Réf
Chlorpropamide	Un mélange : Allium sativum + Momordica charantia	<u>Cas clinique</u> : ♀	-Hypoglycémie -↓ de la concentration plasmatique du chlorpropamide.	interaction PK	L'effet de l'Ail sur le chlorpropamide doit être réévalué en adoptant des essais cliniques bien établis. -les deux plantes utilisées possèdent un effet hypoglycémiant et il est difficile de retrancher et établir les liens de causalité avec une éventuelle interaction. -l'observation de ce cas ne fournit pas assez d'information sur le patient ni sur les doses des deux traitements adoptés.	[106]
Chlorzoxazone 500mg	huile d'Ail 500mg, 3×/j	<u>Essai clinique</u> : ouvert, randomisé séquentiel sur des volontaires sains âgés de 60 à 76 ans. N=12	↓ de la conversion du Chlorzoxazone en Hydrochlorzoxazone de 22%	inhibition du CYP2E1	Eviter la consommation d'Ail avec tout médicament substrat du CYP2E1.	[77]
Fluindione	Préparation à base d'Ail. 600mg/j, 12j	<u>Cas clinique</u> : ♀, 82 ans traité aux AVK (Fluindione) pour prévention des complications cardio-emboliques.	↑ de l'INR en dessus de la fourchette thérapeutique et reste instable pendant 2 semaines. -retour de l'INR à la normale après 4j de l'arrêt de la consommation d'ail.	-Inhibition enzymatique (CYP). -l'inhibition de la liaison du fluindione aux protéines plasmatiques est aussi évoquée.	L'association des AVK avec préparations à base de plantes est fortement contre indiquée en raison de la marge thérapeutique étroite menaçant d'accident hémorragiques graves.	[107]
Saquinavir 1200mg, 3×/j Les jours : 1 à 4, 22 à 25, 36 à 39.	Alliine une dose d'extrait d'ail équivalente à 4g d'ail/j	<u>Essai clinique</u> : séquentiel sur des Volontaires sains N=10	↓ de l'AUC _{8h} de 51% ↓ du C _{Max} de 54% Retour des paramètres PK à la normale après 10 jours de l'arrêt de la prise d'ail.	-Induction du CYP450 -l'effet prolongé de l'ail peut être du à des composés organosulfurés ayant une demie vie longue qui prolonge l'effet inducteur.	-Association contre indiquée : L'ail est largement utilisé par les patients séropositifs à l'HIV pour traiter l'hypercholestérolémie causée par les antirétroviraux, mais ignorent que cette pratique réduit l'effet du traitement principale de plus de la moitié.	[91]

Aloe vera / l'Aloe / هلام الصبار



Famille : Xanthorrhoeaceae

Partie utilisée : gel extrait des feuilles

Composition chimique : contient des mono et polysaccharides, glucomannane, tannins, stérols...

Usage : contre les brûlures, eczéma, psoriasis et autres affections de la peau.

Interactions :

Principe actif du médicament	Substance active végétale/ doses / durée	Type de l'étude	Signes ou symptômes de l'interaction	Mécanismes possibles	Recommandations et commentaires	Réf
Sevoflurane 0.5 à 1.3%	Extraits d'Aloe 4×/j, 2 semaines dose non déterminée	<u>Cas clinique :</u> ♀, 35 ans	Hémorragie intra-opératoire massive (5L).	-interaction PD : Les composés d'Aloe ↓ la synthèse de prostaglandine ce qui inhibe l'agrégation plaquettaire tandis que le sevoflurane inhibe la formation du Thromboxane A ₂ . -addition de l'effet antiagrégant plaquettaire	la gravité des risques encourus impose l'arrêt de tout usage de la phytothérapie 2 semaines avant l'intervention chirurgicale.	[80]

Angelica sinensis / l'Angélique / حشيشة الملاك الصينية

Famille : Umbelliferae

Partie utilisée : fruit, feuilles, rhizome et racines.

Composition chimique : plus de 20 composés coumariniques (furanocoumarine, angelicine, archangelicine, bergapten, Isoimperatorine, xanthotoxine, osthole, umbelliferones...), et des huiles volatiles (limonene, linalol, borneol).

Usage : antispasmodique, expectorant, carminatif, diurétique, anti-inflammatoire, et pour traiter la dysménorrhée, anémie et constipation.



Angelica sinensis [54]

Interactions:

Principe actif du médicament	Substance active végétale/ doses / durée	Type de l'étude	Signes ou symptômes de l'interaction	Mécanismes possibles	Recommandations et commentaires	Réf
Warfarine 5mg/j	Osthole furanocoumarine Acide ferulique 565mg, 2×/j	<u>Cas clinique :</u> ♀, 46 ans avec fibrillation auriculaire stabilisée sous Warfarine INR cible : {2-3}	↑de l'INR d'un facteur de 2 après la prise de l'Angélique. INR=4.9 -Retour de l'INR à la normale après un mois de l'arrêt de prise de la plante.	-interaction PD : La plante est riche en dérivés coumariniques ainsi que l'acide ferulique ayant des propriétés antiagrégante vis-à-vis des plaquettes.	Associations contre indiquée : effet additif et risque hémorragique.	[55]

Areca catechu / noix d'Arec / الحوض الهندي



Areca catechu
www.planillustrations.org

Famille : Arecaceae.

Partie utilisée : fruit.

Composition chimique : riche en Arecoline, une amine tertiaire ainsi que la guvacoline.

Usage : psychostimulante et euphorétique.

Interactions :

Principe actif du médicament	Substance active végétale/ doses / durée	Type de l'étude	Signes ou symptômes de l'interaction	Mécanismes possibles	Recommandations et commentaires	Réf
Fluphenazine 50mg/3semaines + Procyclidine 5mg/j	Arecoline 2 semaines	<u>Cas clinique:</u> ♂, 51 ans atteint de schizophrénie depuis 20 ans et stable sous neuroleptiques.	Apparition des symptômes extrapyramidaux : rigidité, bradykinésie, difficulté de mouvement.	-L' Arecoline est une amine tertiaire qui mime l'acétylcholine au niveau des récepteurs muscariniques et nicotiniques. -Antagonisme de l'effet de la procyclidine administrée en tant que anticholinergique.	Association contre indiquée, car elle annule l'effet protecteur de la procyclidine vis-à-vis des effets extrapyramidaux des neuroleptiques. En cas d'une interaction suspecte, rechercher une coloration rouge persistante des dents, un signe très fréquent chez les grands consommateurs du noix d'Arec	[108]
Flupenthixol 60mg/2semaines + Procyclidine 20mg/j		<u>Cas clinique:</u> ♂, 45 ans atteint de schizophrénie depuis 12 ans et stable sous neuroleptiques.				
Prednisolone 5-20 mg + Salbutamol 5mg, 4×/j		Arecoline Par inhalation avec un masque durant 2min 38.4mg/ml				

Camellia sinensis / Thé vert / الشاي الأخضر

- **Famille :** Theaceae.
- **Partie utilisée :** feuilles.
- **Composition chimique :** caféine, théophylline, theobromine, flavonoïdes, theaflavines, quercetin, kaempferol et tannins.
- **Usage :** stimulant, diurétique, astringent.
- **Interactions :**



www.planillustrations.org

Principe actif du médicament	Substance active végétale/ doses / durée	Type de l'étude	Signes ou symptômes de l'interaction	Mécanismes possibles	Recommandations et commentaires	Réf
Simvastatine 20mg/j	3 verres de thé /j	<u>Cas clinique :</u> ♂, 61 ans avec hypercholestérolémie.	Intolérance musculaires	inconnu	Association contre indiquée : risque d'atteinte musculaire et rhabdomyolyse imprévisible	[110]
Warfarine 7.5mg/j	Un gallon de thé/j 1 semaine avant l'admission à l'hôpital	<u>Cas clinique :</u> ♂, 44 ans avec valve mécanique INR cible : {2.5-3.5}	Chute de l'INR en dessous de l'intervalle thérapeutique. INR = 1.14 Retour à la normale après arrêt de la consommation du thé.	Le thé vert représente une source de vitamine K et antagonise l'effet de la warfarine.	La consommation du thé chez les patients traités sous anticoagulants peut les exposer à des accidents thrombo-emboliques.	[84]

Capsicum annum / piment / الفلفل الأحمر

Famille : solanacées

Partie utilisée : fruits

Composition chimique : Capsaïcinoïdes (capsaïcine, dihydrocapsaïcine, nordihydrocapsaïcine, homodihydrocapsaïcine et homocapsaïcine), caroténoïdes (capsanthin, capsorubin, carotène, lutéine), solanine et solasodine.

Usage : stimulant, antispasmodique, carminatif, diaphorétique, antiseptique et pour traiter les laryngites et flatulence.

Interactions:



Capsicum annum [54]

Principe actif du médicament	Substance active végétale/ doses / durée	Type de l'étude	Signes ou symptômes de l'interaction	Mécanismes possibles	Recommandations et commentaires	Réf
Aspirine 20mg/kg	Capsaïcine 100mg/kg puis 300mg/kg En dose uniques puis en usage prolongé.	Essai in vivo : Rats	Dose unique : 100 mg/kg : ↓ de la Bdo de l'acide salicylique de 44%. 300mg/kg : ↓ de la Bdo de 59% Usage prolongé (4semaines) : 100mg/kg : ↓ de la Bdo de 63% 300mg/kg : ↓ de la Bdo de 76% -l'aspirine se trouve à des concentrations indétectable dans le sang.	l'ingestion du piment diminue la biodisponibilité des médicaments oraux et ce, probablement à cause des effets gastro-intestinaux de la capsaïcine	Espacer la prise des médicaments de toutes préparations ou aliments contenant de la Capsaïcine.	[24]

Cassia senna / le Séné / السينا

Famille : Fabaceae

Partie utilisée : feuilles

Composition chimique : anthranoides (sennosides, danthron, aloe-emodine, sennidine A/B, rhéine).

Usage : laxatif

Interactions:



Cassia senna
www.plantillustrations.org

Principe actif du médicament	Substance active végétale/ doses / durée	Type de l'étude	Signes ou symptômes de l'interaction	Mécanismes possibles	Recommandations et commentaires	Réf
Digoxine Rhodamine Ketoprofène Propranolol Verapamil furosemide paracetamol	Sennosides A, B,C et D Rheine Danthron 20mg/ml	<u>Essai in vitro :</u> Cellules Caco-2	↑ de la perméabilité du furosémide. ↓ de la perméabilité de la Digoxine Propranolol, verapamil et paracetamol non affectés	La rhéine et danthron ouvrent les espaces intercellulaires.	Espacer d'au moins 2h de tout autre médicament. Les anthranoides n'affectent que l'absorption des médicaments ayant une faible perméabilité à travers la muqueuse intestinale.	[23]

Citrus paradisi / le pamplemousse / ليمون الجنة



Citrus paradisi
www.plantillustrations.org

Famille : Rutaceae

Partie utilisée : fruit

Composition chimique : furanocoumarines (bergamottine, epoxybergamottine et dihydrobergamottine), flavonoides et naringenine.

Usage : antioxydant, jus.

Interactions:

Principe actif du médicament	Substance active végétale/ doses / durée	Type de l'étude	Signes ou symptômes de l'interaction	Mécanismes possibles	Recommandations et commentaires	Réf
Ciclosporine 300mg	Flavonoides 250ml de jus	<u>Essai clinique :</u> Randomisé, séquentiel. 3 groupes N=14.: G1 : Ciclosporine + jus de pamplemousse. G2 : Ciclosporine + eau. G3: Ciclosporine + jus d'orange.	↑ de l'AUC _{0→∞} comparé par rapport à l'eau ou au jus d'orange. ↑ de l'AUC _{0→∞} est de plus de 50% chez 6 participants et dépasse 200% chez 2 autres.	Les flavonoides inhibent le CYP3A4.	Le jus de pamplemousse peut donner une alternative peu coûteuse pour réduire le cout du traitement à la ciclosporine.	[111]

Felodipine 10mg	Furanocoumarines : Bergamottine 6',7'-epoxybergamottine Et dihydrobergamottine. Flavonoïdes : Naringenine 250ml de jus	<u>Essai clinique :</u> Randomisé, croisé. N=10 <u>Essai in vitro :</u> Préparation microsomale contenant des CYP3A4 recombinés.	↑ de l'AUC _{0→∞} de la felodipine de 3 fois par rapport au contrôle. T _{1/2} inchangé.	Naringenine : Inhibition compétitive du CYP3A4. Bergamottine : Inhibition irréversible.	Faire attention avec certains jus commercial car la présence de pamplemousse n'est pas toujours mentionnée sur l'emballage.	[112]
Fluindione		<u>Cas clinique :</u> ♀, 48 ans avec INR stable (=2,6) hospitalisée pour hémorragie sur fibrome utérin qui a conduit à une hystérectomie. L'état du patient a nécessité une transfusion en urgence.	↑ de l'INR INR=11	Inhibition du CYP2D6 et 3A4.	La consommation de jus de pamplemousse doit être évitée chez les personnes sous traitement anticoagulant : risque hémorragique.	[90]
Statines : Atorvastatine 10mg/j Lovastatine 40mg/J Simvastatine 40mg/j	1 seul verre/j du jus de pamplemousse.	<u>Cas clinique :</u> ♂, 60 ans.	↑ de la concentration plasmatique de la simvastatine et lovastatine de 260% et celle de l'Atorvastatine de 80%.	Inhibition du CYP3A4.	Malgré le risque de rhabdomyolise, une consommation modérée de jus de pamplemousse peut assurer un effet bénéfique dans la prévention des maladies cardiaques.	[113]

Curcuma longa / curcuma / الخرقوم

Famille : zingiberaceae

Partie utilisée : rhizome

Composition chimique : curcuminoïdes,

Usage : anti-inflammatoire, anti-carcinogénique, antioxydant, antiallergique, hypocholestérolémique et hypoglycémiant.

Interactions:



Curcuma longa
www.plantillustrations.org

Principe actif du médicament	Substance active végétale/ doses / durée	Type de l'étude	Signes ou symptômes de l'interaction	Mécanismes possibles	Recommandations et commentaires	Réf
Talinolol 50mg pré/post	Extrait de curcumin 300mg/j, 6j	<u>Essai clinique</u> : volontaires sains en 2 périodes N=12	↓ de l'AUC _{0→∞} de 33% ↓ du C _{Max} de 28% ↑ de l'élimination de 54%	Le curcumin est métabolisé par le CYP1A pour donner : Vanilline, acide ferulique, et ferulol methane qui inhibent la P-gp et MRP2.	Aucun changement de la fréquence cardiaque ou de la pression sanguine. Association déconseillée Espacer la prise d'au moins 2h	[114]

Cyamopsis tetragonoloba / gomme de Guar / الغوار



Cyamopsis tetragonoloba
www.plantillustrations.org

Famille : Fabacée

Partie utilisée : la graine

Composition chimique : Gomme de Guar (composée principalement de galactomannane, une fibre végétale soluble et acalorique. Le galactomannane est un polymère linéaire composé d'une chaîne de monomères de mannose ((1,4)-beta- D-mannopyranose) auxquelles sont ramifiés par un pont 1-6 une unité de galactose).

Usage : laxatif

Interaction :

Principe actif du médicament	Substance active végétale/ doses / durée	Type de l'étude	Signes ou symptômes de l'interaction	Mécanismes possibles	Recommandations et commentaires	Réf
Digoxine 0.5mg/j	Gomme de Guar 5mg/j	<u>Essai clinique :</u> Randomisé, double aveugle contre placebo sur des volontaires sains N=10	-↓ de l'AUC de 15%	-Fixation de la digoxine sur la gomme de Guar	Le cholestérol plasmatique à la capacité de se fixer sur la digoxine réduisant son absorption, on peut poser l'hypothèse que la gomme de Guar exerce le même effet sur la digoxine.	[36]

<p>Metformine 1700mg Pré/post</p>	<p>Gomme de Guar 10mg/j</p>	<p><u>Essai clinique :</u> Volontaires sains N=6</p>	<p>↓ de l'absorption durant les 6 premières heures (↓ de 40%) ↓ de l'effet hypoglycémiant de la metformine Hyperglycémie post-prandiale ↓ du C_{Max} ↓ de l'AUC Prolongement du T_{Max}</p>	<p>La gomme de Guar agit comme un gel et ralentit la vidange gastrique et retarde l'absorption.</p>	<p>L'association affecte la bonne absorption de la metformine et donne un mauvais contrôle glycémique.</p>	<p>[37]</p>
<p>Phenoxy-methylpenicilline 3M-UI</p>	<p>Gomme de Guar 5mg/j</p>	<p><u>Essai clinique :</u> Randomisé, double aveugle contre placebo sur des volontaires sains N=10</p>	<p>-↓ de l'AUC de 25%</p>	<p>Effet sur la vidange gastrique :Effet mécanique.</p>	<p>Risque d'échec de l'antibiothérapie</p>	<p>[36]</p>

Echinaceae purpurea / l'Echinacée / الأرجوانية البرية

Famille : Asteraceae

Partie utilisée : rhizome et racines

Composition chimique : alkamides (isobutylamides), phenylpropanoïdes (echinacoside, verbascoside, caffeoylechinoside, acide chlorogénique et tartarique) et polysaccharides.

Usage : traitement de la syphilis, anti-toxine, antiviral, antibiotique, infection respiratoire et urinaire.

Interactions :



Echinacea purpurea
www.plantillustrations.org

Principe actif du médicament	Substance active végétale/ doses / durée	Type de l'étude	Signes ou symptômes de l'interaction	Mécanismes possibles	Recommandations et commentaires	Réf
Midazolam 0.05mg/kg IV Puis par VO	Extrait des racines 400mg, 4×/j, 8j	<u>Essai clinique</u> : séquentiel sur des volontaires sains, en 2 périodes N=12	↑ de l'élimination du Midazolam de 43% ↓ de l'AUC _{0→∞} de 23% ↑ de l'élimination oral de 50%	Induction du CYP3A	L'usage du Midazolam en tant que substrat sonde (substrat spécifique du 3A4) indique que l'échinacée est un modulateur puissant du métabolisme intestinal et hépatique. Il est préférable de proscrire son usage avec tout autre médicament substrat du CYP3A.	[115]

Eleutherococcus senticosus / Ginseng sibérien / عرق الحياة



Eleutherococcus senticosus [13]

Famille : Araliaceae

Partie utilisée : racines

Composition chimique : coumarines (eleutherosides B₁, 7-ethylumbelliferone), Lignanes (eleutherosides E, E2), phenylpropanoïdes, triterpénoïdes.

Usage : même usage que le ginseng asiatique

Interactions:

Principe actif du médicament	Substance active végétale/ doses / durée	Type de l'étude	Signes ou symptômes de l'interaction	Mécanismes possibles	Recommandations et commentaires	Réf
Digoxine	Eleutherosides dont la structure rappelle celles des hétérosides digitaliques Durée : plusieurs mois	<u>cas clinique:</u> ♂, 74 ans stabilisé sous digoxine depuis 10 ans	-Elevation des taux de digoxine sérique hors de l'intervalle stable : 0.9-2.2 nmol/L vers la valeur 5.2 nmol/L puis retour à la normale après arrêt du ginseng -absence de toxicité -ECG normal	L'auteur suppose qu'un élément du Ginseng (éleuterosides) à été converti en digoxine in vivo	l'interaction avec le ginseng est à garder en mémoire dans l'attente d'essai clinique bien établi, car malgré le taux élevé de digoxine 5.2nmol/L, le patient présente un ECG stabilisé. L'interaction peut être due à une interférence avec la technique de dosage sérique vue la ressemblance des structures chimiques entre digoxine et éleuthérosides.	[116]

Ginkgo biloba / Ginkgo / الجانكا



Famille : Ginkgoaceae

Partie utilisée : les feuilles.

Composition chimique : acides aminés, flavonoïdes, terpenoïdes (ginkgolides A, B, C, J, M, bilobalides), acide benzoïque, acide ginkgolique, polyprénols et 4'-O-méthoxyrydoxine (4'-MPN).

Usage : améliore la vigilance mentale, déficit cognitif, traite les maladies vasculaires périphériques et possède des propriétés antioxydantes

Interactions :

Principe actif médicamenteux	Substance végétale active / doses / durée	Type de l'étude	Signes ou symptômes de l'interaction	Mécanismes possibles	Recommandations et commentaires	Réf
Aspirine 325mg/j	Ginkgolides B 40mg, 2×/j, 1 semaine	<u>Cas clinique:</u> ♂, 70 ans traité à l'aspirine depuis 3 ans après une chirurgie de pontage aorto-coronarien.	Saignement spontané de l'iris dans la chambre antérieure de l'œil.	L'aspirine et les ginkgolides possèdent des propriétés inhibitrices vis-à-vis de l'agrégation plaquettaire : agonisme	L'examen ophtalmologique clinique, paraclinique et biologique exclut toute autre cause de saignement spontané. Le Ginkgo possède des propriétés anti-agrégante et il est préférable de le déconseiller en cas de prise de médicaments possédant les mêmes propriétés afin d'éviter tout risque d'accident hémorragique.	[56]
Efavirenz 600mg/j, 2 ans	Terpenoïdes Quelques mois	<u>Cas clinique:</u> ♂, 47 ans, séropositif au HIV1	-réduction de la concentration plasmatique de l'Efavirenz. -apparition de mutation dans le gène de la transcriptase inverse.	Les terpenoïdes induisent le CYP3A4 et la Pgp (action sur le PXR).	Un apport du Ginkgo peut conduire à un échec du traitement antiviral. Association déconseillée.	[57]
Ibuprofène 600mg/j, quelques semaines avant le décès du patient.	Ginkgolides B 40mg/j, 2 ans et demi pour traiter le vertige.	<u>Cas clinique:</u> ♂, 71 ans	-hémorragie intracérébrale fatale. -coma -mort	-interaction de type PD : addition des effets. -les ginkgolides B inhibent le facteur d'activation des plaquettes. -l'Ibuprofène inhibe la voie des thromboxanes.	une attention particulière devrait être accordée au risque potentiellement accru de complications hémorragiques, en particulier quand le Ginkgo est utilisé en association avec d'autres médicaments qui interfèrent avec le système de coagulation.	[48]

Midazolam 8mg : une dose le jour 1, puis une seconde dose après 4 semaines.	Terpènes Flavonoïdes 240mg/j, 4 semaines	<u>Essai clinique :</u> ouvert, monocentrique sur des volontaires sains, N=13	-↓ de l'AUC _{0→∞} de 34% -↓ du C _{Max} de 31%	Induction du CYP3A	Association déconseillée avec les médicaments substrats du CYP3A4.	[117]
Nifedipine VI : 2.5mg/ml/kg VO : 5mg/2.5ml/kg	Substance responsable de l'interaction encore inconnue	<u>Essai in vivo :</u> chez des Rats	-VI : aucun effet enregistré. -VO : ↑ du C _{Max} de 1.6× ↑ de l'AUC de 1.6× ↑ de la biodisponibilité de 2×	-l'extrait du ginkgo inhibe le CYP3A4	L'action du ginkgo se focalise sur la réduction de l'effet du premier passage intestinal. -Dans l'attente d'essai clinique chez l'homme, il est préférable de surveiller tout signe de surdosage	[118]
Omeprazole 40mg avant/après 12 jours de l'essai	Glycosides flavone Terpènes lactone 70mg/j, 2×/j, 12j	<u>Essai clinique :</u> ouvert, séquentiel sur des volontaires sains, N=18 les participants sont sélectionnés selon le génotype du CYP2C19.	-↓ de la concentration plasmatique de l'omeprazole. -↓ de la concentration plasmatique de l'omeprazole sulfone. -↑ de la concentration plasmatique du 5- hydroxyméprazole.	-Induction de l'hydroxylation par le CYP2C19 : l'induction est dépendante du génotype. -l'extrait du ginkgo n'altère pas la sulfoxidation de l'omeprazole.	-l'extrait du ginkgo peut réduire l'efficacité d'un traitement anti-ulcéreux cependant l'ampleur de l'interaction présente des variations inter-individuelle vis-à-vis du CYP2C19.	[119]
Risperidone 3mg/j, 3 ans	Flavonoïdes Terpenoïdes 160mg/j, 2 semaines	<u>Cas clinique:</u> ♂, 26 ans, traité pour une schizophrénie paranoïde au Risperidone.	Priapisme : érection persistante et douloureuse du pénis (> à 4 heures).	Interaction PK : -Le risperidone est métabolisé par le CYP3A4 et 2D6. Les 2 cytochromes sont inhibés par le Ginkgo ce qui augmente la concentration du risperidone et favorise l'apparition d'EI en tant qu'antagoniste α-adrénergique. Interaction PD : Le ginkgo possède des propriétés vasodilatatrices.	-la prise du Ginkgo biloba peut potentialiser les effets indésirables du Risperidone et de tout autres traitement antipsychotique ayant comme effet l'inhibition α-adrénergique.	[120]

<p>Talinolol Première dose (j1) : 100mg sans GB. Deuxième dose (j8) : 100mg avec dose unique du GB Dernière dose (j23) : 100mg</p>	<p>Quercetin, kaempferol isorhamnetine Dose unique : 120mg Usage prolongé : 120mg, 2×/j, 14j</p>	<p><u>Essai clinique</u> : ouvert, séquentiel en 3 phases sur des volontaires sains, N=10, ♂</p>	<p>Ginkgo biloba en dose unique : -Pas d'effet significatif Ginkgo biloba en usage répété : -↑ du C_{Max} de 36% -↑ de l'AUC_{0→24} de 26% -↑ de l'AUC_{0→∞} de 22%</p>	<p>-inhibition de la Pgp -le talinolol est un substrat de la MRP2, il est fort probable que le ginkgo exerce aussi un effet inhibiteur sur ce transporteur</p>	<p>Avertir les patients sur le risque potentiel de l'association talinolol-ginkgo.</p>	[121]
<p>Théophylline 10mg/kg le 6^{ème} jour par VO et IV</p>	<p>Extrait de G.biloba 10mg /kg, 5j ou 100mg/kg, 5j</p>	<p><u>Essai in vivo</u> : Rat</p>	<p>-A 10mg/kg : ↑ del'élimination de 30% ↓ de l'AUC_{0→24h} de 40% -A 100mg/kg : ↑ de l'élimination de 70%</p>	<p>Induction du CYP1A2</p>	<p>-l'effet du G.biloba est dose dépendant. -l'extrapolation des résultats chez l'homme est difficile à établir car les voies métaboliques de la théophylline chez le rat diffèrent de celles qui existent chez l'homme. -l'usage concomitant est déconseillé dans l'attente de preuves cliniques pertinentes.</p>	[122]
<p>Tolbutamide 125mg avant/après</p>	<p>Extrait de G.biloba 360mg/j, 28j</p>	<p><u>Essai clinique</u> : Volontaires sains, N=10</p>	<p>-↓ de l'AUC_{0→∞} de 16% Aucun changement concernant les autres paramètres pharmacocinétiques.</p>	<p>Induction du CYP2C9 -un effet pharmacodynamique du Ginkgo sur la concentration de glucose est soupçonné.</p>	<p>-réduction de l'effet hypoglycémiant du tolbutamide lors d'un usage prolongé d'extraits de G.biloba. -surveiller tout signe d'hyper-glycémie en cas d'associations.</p>	[58]

Trazodone 20mg, 2×/j	Flavonoïdes 80mg, 2×/j, 3j	<u>Cas clinique :</u> ♀, 80 ans, atteinte d'alzheimer. -aucun facteur de risque vasculaire -aucune autre comorbidité	-instabilité à la marche et somnolence suivie d'un coma de 6/15 à l'échelle de Glasgow	-Interaction PK : Induction du CYP3A4. -interaction PD : Les flavonoïdes possèdent des propriétés GABAergique.	Avertir le patient des effets néfastes de l'administration simultanée de trazodone et de Ginkgo.	[123]
Valproates + Phénytoïne	4'-MPN Le patient à utilisé sans avis médical une mixture de plantes dont le composant principal est le G.biloba. Depuis une année avant la mort	<u>Cas clinique :</u> ♂, 55 ans Crise fatale d'épilepsie et décès.	-L'autopsie révèle des concentrations plasmatiques sous-thérapeutiques des deux molécules anticonvulsivantes. -La cause de la mort à été attribuée à un accident cérébrovasculaire.	-Interaction PK : Induction du CYP2C19. -interaction PD : -Le 4'-MPN inhibe de façon indirecte l'activité du glutamate décarboxylase. -inhibition du PAF	L'usage du G.biloba doit être contre indiqué en usage concomitant avec un traitement anti-épileptique.	[124]
Warfarine Stable depuis 5 ans	Extrait de G.biloba 2 mois	<u>Cas clinique:</u> ♀, 78 ans porteuse d'un pacemaker	Hémorragie intracérébrale	l'effet anticoagulant de la warfarine s'ajoute à l'action antiagrégante du Ginkgo.	L'effet antiplaquettaire du Ginkgo impose aux cliniciens d'avertir leurs patients traités aux anticoagulants pour prévenir tout risque d'accident hémorragique.	[59]

Glycyrrhiza glabra / Réglisse / عرق سوس



Famille : leguminosae

Partie utilisée : racines et stolons

Composition chimique : Coumarines (Glycyrines, heniarine, liquocoumarine, umbelliferone et dérivés du 3-arylcoumarine), Flavonoïdes (glabrol, 3-hydroxyglabrol, liquiritine, liquiritigenine, liquoricone, liquiritine, liquoisoflavanone), terpénoïdes (acide glycyrrhizique, glycyrrhétinique et licorique).

Usage : expectorant, antispasmodique, anti-inflammatoire et laxatif.

Interactions :

Principe actif du médicament	Substance végétale active / doses / durée	Type de l'étude	Signes ou symptômes de l'interaction	Mécanismes possibles	Recommandations et commentaires	Réf
Anti-hypertenseurs	Acide glycyrrhétinique 150mg/j, 4semaines	<u>Essai clinique</u> : séquentiel en 3 périodes. Un groupe de volontaires sains (normotensifs) et un autre groupe de malades traités aux antihypertenseurs.	-syndrome de pseudo-hyperaldostéronisme -rétention hydro-sodée. -hypertension artérielle. -hypokaliémie. -les individus normotensifs ne présentent pas d'effets significatifs.	Inhibition du 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 (11 β -OHS) cette enzyme assure l'inactivation du cortisol en cortisone.	-les patients hypertendus présentent une certaine sensibilité vis-à-vis de l'action de la réglisse par rapport aux sujets normotensifs. -les effets du réglisse s'opposent à l'effet des médicaments antihypertenseur et \uparrow la pression artérielle, de plus la réglisse peut aussi aggraver l'hypokaliémie causée par certains traitements comme les diurétiques thiazidiques.	[49]

Enalapril 10mg/j	Glycyrrhizine 1 ans	<u>Cas clinique :</u> ♂, 77 ans atteint d'hypertension.	Pseudo-aldosteronisme Hypertension Hyperuricémie Constipation -Hypokaliémie sévère qui a nécessité une administration de potassium en urgence.	-Suppression du système rénine angiotensine-aldostérone. -inhibition du 11β-OHSD → activité mineralocorticoïde -effet laxatif inhibe l'absorption du potassium.	Risque d'échec thérapeutique et annulation des effets de l'enalapril. Conseiller les patients d'éviter le recours à la réglisse avec tout traitement antihypertenseur.	[125]
Hydrocortisone acétate Différentes concentrations : 0.1, 0.2, 0.3, 1, 3 et 10mg/ml	Acide glycyrrhétinique 20mg / ml	<u>Essai clinique :</u> Un groupe de volontaires sains et un autre groupe de malades avec psoriasis et eczéma. N=23	Potentialisation de la vasoconstriction cutanée à 10mg/kg d'hydrocortisone. L'acide glycyrrhétinique seul ne donne pas d'effet.	L'acide glycyrrhétinique empêche le métabolisme de l'hydrocortisone en une forme inactive en inhibant l'action de l'enzyme 11β-OHSD au niveau de la peau.	-risque de toxicité et faiblesse de la peau : sécheresse cutanée, vergetures, augmentation de la pilosité. -le même effet peut être observé sur d'autres sites où la 11β-OHSD est présente tel que les poumons d'où la nécessité de proscrire cette association chez les patients asthmatiques traités aux corticoïdes.	[126]
Prednisolone hemisuccinate 96µg/kg	Glycyrrhizine 50mg toutes les 8h	<u>Essai clinique :</u> N=6	↑ de l'AUC du prednisolone de 55%	Inhibition du 11β-OHSD par l'acide glycyrrhétinique.	Association contre indiquée, l'usage concomitant de corticoïdes et de réglisse à forte dose ou de manière prolongée peut augmenter les EI de la corticothérapie par addition des effets : Rétention d'eau et de sodium accompagnée d'une fuite de potassium.	[63]

Hypericum perforatum / millepertuis / حشيشة القلب



Hypericum perforatum [54]

Famille : Clusiaceae

Partie utilisée : les sommités fleuries séchées et récoltées au début de la floraison.

Composition chimique : anthraquinones (**Hypericine**, pseudohypericine, protohypericine...), phloroglucinoles (**hyperforine**, ac xanthones, bioflavones, umbelliférones et flavonoïdes.

Usage : dépression légère à modérée, anxiété, insomnie en plus d'un effet astringent.

Interactions :

Principe actif du médicament	Substance active végétale/ doses / durée	Type de l'étude	Signes ou symptômes de l'interaction	Mécanismes possibles	Recommandations et commentaires	Réf
Alprazolam 2mg	- Hyperforine - hypericine - pseudohypericine 300mg, 3×/j, 14j	<u>Essai clinique :</u> ouvert, parallèle sur volontaires sains N=12	-Aucun signe d'échec thérapeutique. -↓de l'AUC -↑de la clairance de l'Alprazolam -T _{1/2} ↓ de 12.4 à 6h	-induction du CYP 3A4 -pas d'effet sur le CYP2D6	-l'Alprazolam est entièrement métabolisé par le CYP3A4 et constitue un moyen utile pour l'évaluation de l'effet du millepertuis sur cette enzyme. -La prise du millepertuis à long terme provoque une induction du CYP3A4 qui métabolise à lui seul 50% des médicaments actuels, d'où la nécessité d'éviter sa prise avec des médicaments substrats du 3A4. -une dose unique ou un usage à cours terme n'ont aucun effet sur le CYP3A4. -surveiller un éventuel risque d'échec thérapeutique.	[127]

Amitriptylline 75mg, 2×/j	Hyperforine hypericine pseudohypericine 900mg, 1×/j, 16j	<u>Essai clinique</u> : monocentrique, ouvert dont les participants sont des malades traités à l'Amitriptylline. N=14	-↓ de l'AUC _{0→12} de l'Amitriptylline et de ses métabolites. -↓ significative de la concentratoïn plasmatique et urinaire de l'amitriptylline.	-L'Induction de la P-gp est le mécanisme le plus probable car d'une part l'amitriptylline est substrat de la P-gp et d'autre part l'excrétion urinaire est aussi diminuée et de ce faite la molécule ne passe pas dans la circulation mais elle est expulsée dans la lumière digestive.	-Le recours au millepertuis est souvent envisagé en automédication et peut être à l'origine d'un échec thérapeutique en diminuant la biodisponibilité de l'Amitriptylline -association à éviter.	[128]
Association anesthésique : Fentanyl: 1µg/kg Propofol :3mg/kg sevoflurane	-Hypericine -hyperforine -flavonoïdes -1000mg /j pendant 3 mois avant l'intervention chirurgicale.	<u>Cas clinique</u> : ♀, 21 ans, anesthésiée pour incision, drainage et marsupialisation d'un abcès de Bartholin.	-Retard de réveil après l'anesthésie. La patiente ne répond pas même après une stimulation douloureuse - réveil après 90min au lieu de 10min	Interaction PD : -effet IMAO -Interaction au niveau des récepteurs des neurotransmetteurs.	La patiente affirme qu'elle n'a pas pris des médicaments sédatifs pendant la période préopératoire. L'usage du millepertuis à forte dose pour traiter une dépression est la seule cause pouvant expliquer l'effet prolongé de l'anesthésie, vue l'interaction au niveau des récepteurs GABA. -nécessité d'intégrer la question sur l'usage de la phytothérapie durant l'examen pré-anesthésique pour prévenir tout risque d'accident neurologique possible.	[64]
Atorvastatine 10 à 40mg/j	-substance active non déterminée au cours de l'étude. -300mg, 2×/j, 12 semaines.	<u>Essai clinique</u> : ouvert, randomisé, séquentiel. -16 patients avec hypercholestérolémie traités à l'Atorvastatine	-↑ significative du cholestérol LDL (↑de 0.32mmol/l par rapport au groupe témoin) -↑ significative du cholestérol total. -pas de changement concernant les taux de cholestérol HDL et Triglycérides.	-induction du CYP 3A4 et de la P-gp	La combinaison entre millepertuis et atorvastatine provoque une réduction de l'activité antilipémiante de l'ordre de 30% ce qui exige une adaptation de la dose du médicament, mais ce type d'interaction reste difficile à détecter car l'hypercholestérolémie est souvent asymptomatique.	[70]

<p>Buspirone 30mg/j</p>	<p>Hypericine 2000mg, 3×/j, 2 mois</p>	<p><u>cas clinique:</u> ♀, 27 ans qui souffre de troubles anxieux et traitée au buspirone. Après avoir ressentie une certaine inefficacité elle a commencé une automédication au millepertuis tout en maintenant le traitement médical pendant 2 mois.</p>	<p>nervosité, agressivité, hyperactivité, insomnie, confusion et désorientation puis un changement dans les cordes vocales, ces symptômes rappel ceux du syndrome sérotoninergique. L'état revient à la normale une semaine après l'arrêt du millepertuis.</p>	<p>-Le Buspirone et le millepertuis agissent sur le même récepteur 5-HT_{1A} et donnent une stimulation excessive à l'origine de l'apparition du syndrome sérotoninergique.</p>	<p>-conseiller les patients d'éviter la prise du millepertuis avec tout médicament sérotoninergique.</p>	<p>[129]</p>
<p>Chlorzoxazone 500mg</p>	<p>Hyperforine 300mg, 3×/j, 28j</p>	<p><u>Essai clinique :</u> ouvert, randomisé séquentiel. -volontaires sains âgés de 60 à 76 ans. N=12</p>	<p>↑ du métabolisme du Chlorzoxazone en Hydrochlorzoxazone de 26% -la non homogénéité des résultats peut être due aux variabilités inter-individuelles</p>	<p>Le chlorzoxazone est substrat sonde du 2E1 Induction du CYP2E1</p>	<p>La prévention du risque d'interaction chez la personne âgée nécessite une attention particulière vue l'usage fréquent des médicaments, et des plantes en automédication ainsi que la régression des capacités métaboliques. -Eviter le millepertuis avec des substrat du 2E1.</p>	<p>[77]</p>
<p>Ciclosporine</p>	<p>Hyperforineh ypericine 300mg, 3×/j</p>	<p>L'interaction avec la cyclosporine est confirmée par différentes preuves cliniques, expérimentales ainsi que plusieurs cas témoins.</p>	<p>-chute des concentrations plasmatiques de la cyclosporine. (inefficacité) -Echec de l'immunosuppression accompagné d'un rejet cellulaire des greffes du cœur, rein et pancréas en l'absence de tout signe d'infection ou de néoplasie. -retour à la normale après arrêt du millepertuis et adaptation des doses de cyclosporine</p>	<p>Induction du CYP3A4 et de la P_{gp}</p>	<p>Tous les patients sous cyclosporine doivent être avertis des risques de rejet de greffes encourus avec la consommation du millepertuis notamment en cours de la phase de l'immunosuppression de maintien où la consultation médicale devient moins fréquente.</p>	<p>[43] [130]</p>

<p>Clopidogrel</p> <p>450mg</p>	<p>Hyperforine</p> <p>300mg, 3×/j, 14j</p>	<p><u>Essai clinique</u> : monocentrique N=6 qui présentent une résistance au Clopidogrel.</p>	<p>↑ de l'activité du CYT3A4 de 1.5 fois</p>	<p>L'hyperforine est un ligand du PXR à l'origine d'une surexpression des gènes qui codent pour l'enzyme CYP3A4.</p>	<p>Grace à son pouvoir inducteur puissant vis-à-vis du CYT3A4, le millepertuis peut améliorer l'efficacité des médicaments qui nécessitent une activation par le CYT3A4.</p>	<p>[131]</p>
<p>Contraceptifs oraux : Ethinyl estradiol 20µg Norethindrone 1mg, 3cycles</p>	<p>-Hypericine -hyperforine</p> <p>300mg, 3×/j, 2cycles</p>	<p><u>Essai clinique</u> : Volontaires sains</p> <p>Essai non-randomisé séquentiel en simple aveugle + placebo N=16</p>	<p>↓ significatives de la concentration plasmatique des deux principes actifs de l'ordre de 13 à 15%.</p> <p>↑ de l'élimination de l'association contraceptive</p> <p>Saignements intermenstruelles chez 56% chez les femmes sous millepertuis contre 31% sous placebo.</p> <p>Modification de la glaire cervicale -Croissance folliculaire importante. -Des signes d'ovulation chez 3 participantes.</p>	<p>Induction de la Pgp et du CYP3A4</p>	<p>L'association des contraceptifs oraux avec une prise du millepertuis représente un risque élevé d'avoir une grossesse indésirable.</p> <p>Si le recours au millepertuis est nécessaire Il est préférable d'utiliser une méthode de contraception alternative de préférence mécanique.</p>	<p>[51]</p>
<p>Contraceptifs oraux : Ethinylestradiol+ Dienogestrol</p>	<p>1700mg/j, 3mois</p>	<p><u>Cas clinique</u> : ♀, 36 ans qui souffre d'un état dépressif</p>	<p>Grossesse non planifiée</p>	<p>Induction de la Pgp et du CYP3A4</p>		<p>[132]</p>

Digoxine 0.2 à 0.3mg 3×/j	Hyperforine hypericine 900mg/ j,14 j	<u>Essai clinique :</u> Volontaires sains essai randomisé séquentiel n=96 + placebo	↓de l'AUC _{0→24h} de la digoxine de 24.8% ↓ du Cmax de 37%.	La digoxine est un substrat de la P-gp qui est induite par le millepertuis.	Le millepertuis exerce un effet inducteur puissant sur le transport (P-gp) de la digoxine et peut conduire à l'échec thérapeutique en diminuant l'effet inotrope d'où la nécessité d'éviter cette association ou de surveiller la digoxinémie en cas de prise simultanée. l'interaction est très bien confirmée par d'autres rapports de cas isolés.	[67]
Fexofenadine 60mg/j	Hyperforine hypericine	<u>Essai clinique :</u> Ouvert, séquentiel en 3 étapes sur des volontaires sains N=12 1)fexofenadine seule -----Rinçage----- 2) fexofenadine + millepertuis en dose unique 900mg -----Rinçage----- 3)fexofenadine+ millepertuis 300mg, 3fois/j pendant 15j	<u>En dose unique :</u> Le millepertuis augmente la C _{Max} de la fexofenadine de 45% et diminue la clairance orale de 20% <u>En usage prolongé :</u> Le millepertuis diminue la C _{Max} de 35% et augmente la clairance orale de 47%	<u>En dose unique :</u> -Inhibition de la Pgp -Augmentation de la biodisponibilité de la fexofenadine. <u>En usage prolongé :</u> -Induction de la Pgp -diminution de la biodisponibilité	La discordance des résultats entre dose unique et usage prolongé peut être expliquée par le fait que l'induction de la Pgp ne se fait pas d'une manière directe mais exige le passage par différentes étapes : activation du récepteur PXR, ARNm puis une surexpression de la P-gp au niveau des entérocytes alors que l'inhibition se fait de manière directe sans délai de latence.	[133]
Fluoxétine 60mg/j pdt 1 an	1 mois d'usage du millepertuis Dose non citée.	<u>Rapport de cas :</u> ♀, 28 ans, traitée à la fluoxétine pour une dépression.	La patiente est admise à l'hôpital avec crise d'épilepsie, convulsions, lenteur mentale et rhabdomyolyse grave suivie d'une insuffisance rénale légère.	-Stimulation excessive des récepteurs 5-HT _{1A} et 5-HT _{2A} , .l'hyperforine inhibe la recapture de la sérotonine, norepinephrine et dopamine.	Il s'agit d'une interaction pharmacodynamique par addition des effets sérotoninergiques du millepertuis et de la fluoxétine. -association contre indiquée, l'interaction peut conduire à l'apparition du syndôme sérotoninergiques avec leurs complications neurologiques graves.	[134]

<p>Gliclazide</p> <p>80mg/j</p>	<p>Hyperforine</p> <p>300mg, 3×/j pendant 15j</p>	<p><u>Essai clinique :</u> Ouvert, randomisé séquentiel sur des volontaires sains, N=21 ayant des génotypes différents du CYP2C9.</p>	<p>-↓ de l'AUC_{0→∞} de manière significative</p> <p>-↓ du C_{Max} de 22%</p> <p>-↓ du t_{1/2} de 10.3 à 8.7h</p>	<p>Induction du CYP2C9</p>	<p>L'association Gliclazide/millepertuis est à déconseiller : mauvais contrôle du diabète et favorise les complications.</p> <p>-le polymorphisme de l'enzyme CYT2C9 donne des réponses différentes.</p>	<p>[135]</p>
<p>Imatinib</p> <p>400mg seul au début de l'essai puis une deuxième prise après 15j de traitement au millepertuis</p>	<p>Hyperforine</p> <p>300mg, 3×/j pendant 2 semaines</p>	<p><u>Essai clinique :</u> Ouvert, randomisé, croisé sur des volontaires sains, N=10</p>	<p>-↓ de l'AUC_{0→∞} de 32%</p> <p>-↓ du C_{Max} de 29%</p> <p>-↓ du t_{1/2} de 21%</p> <p>-ces résultats sont équivalents à ceux obtenus avec une dose d'Imatinib de l'ordre de 272mg</p>	<p>-induction de la Pgp et du CYP3A4 à travers le PXR</p>	<p>-L'administration concomitante d'imatinib avec le millepertuis peut compromettre l'efficacité clinique de l'imatinib et favorise une résistance au traitement.</p> <p>-vue l'étroite corrélation entre l'efficacité thérapeutique et la concentration d'Imatinib, il est indispensable de demander au patient des informations sur l'utilisation des PM avant toute prescription.</p>	<p>[98]</p>
<p>Indinavir</p> <p>800mg 3×/j avant prise du millepertuis puis une deuxième prise le 16^{ème} jours de l'essai.</p>	<p>-Hypericine</p> <p>300mg, 3×/j pdt 2 semaines</p>	<p><u>Essai clinique :</u> Ouvert, randomisé, sur des volontaires sains, N=8</p>	<p>-↓ de l'AUC_{0→8} de 57%</p> <p>-↓ du C_{Max} de 12.3 à 8.9µg/mL</p>	<p>Induction du CYP3A4</p>	<p>-Le millepertuis doit être évité chez les patients séropositifs au VIH recevant l'indinavir car des concentrations basses en Indinavir représente une cause de résistance au traitement et d'échec thérapeutique.</p> <p>-D'autres inhibiteurs de protéase et de transcriptase inverse sont également métabolisés par le CYP3A4, il est raisonnable d'éviter également le millepertuis avec ces antirétroviraux en l'absence de données définitives.</p>	<p>[65]</p>

Methadone 80mg/j	Hyperforine hypericine 900mg/j pdt, 31j	4 patients d'âge moyen de 31 ans, recevant de la méthadone.	-↓ de la concentration plasmatique de la méthadone de 47%. - symptômes identiques à ceux d'un syndrome de sevrage en raison de baisse de la méthadonémie.	Induction du CYP3A4	-Risque d'arrêt du traitement suite à son inefficacité. -Arrêt immédiat du millepertuis	[138]
Midazolame VO : 5mg/j VI : 0.05mg/kg en perfusion 30min	- Hyperforine 300mg, 3×/j, 28j	<u>Essai clinique :</u> ouvert, randomisé séquentiel. -volontaires sains âgés de 60 à 76 ans. N=12	le millepertuis augmente le métabolisme du Midazolame de 141%.	Induction sélective et significative du CYP3A.	Le traitement au Midazolame peut devenir inefficace en association avec du millepertuis ou autre plantes à effet inducteur sur les enzymes métaboliques. En cas d'usage concomittant il est préférable d'ajuster la dose du midazolame.	[77]
Nefazodone 100mg, 2×/	Hyperforine hypericine 300mg, 3×/j	<u>Cas clinique :</u> ♀, 84 ans traitée et stabilisée pour une longue dépression et anxiété.	Apparition des symptômes de l'interaction 3 jours après le début du traitement au millepertuis : Nausées, vomissement, agitation, reflux gastro-oesophagien, tremblement : syndrome sérotoninergique.	-interaction de type pharmacodynamique -l'hypericine : →inhibe la monoamine oxydase A et B. →inhibe la recapture de la sérotonine →agoniste des récepteurs GABA-A -l'hyperforine : →inhibe la recapture de la sérotonine, dopamine et norepinephrine. →interagit avec les récepteurs GABA et glutamate.	-Les deux traitements exercent le même effet en inhibant la recapture de la sérotonine conduisant à l'induction du syndrome sérotoninergique, dont les résultats peuvent être fatals chez la personne âgée : complications cardiovasculaires, mort. -prescrire un antagoniste de la sérotonine en cas d'interaction : Cyproheptadine. -la patiente a décidé d'arrêter l'antidépresseur au profit du millepertuis : nécessité d'améliorer la communication médecin-malade	[139]

Nevirapine	Non déterminée	<u>Cas clinique</u> : 5 patients séropositifs au VIH-1 Age : 34 à 53 ans.	↓ de la biodisponibilité au Nevirapine ↑ de l'élimination de 35%	Induction de la P-gp	Tous les inhibiteurs de protéase et ITINN sont substrats de la Pgp, une utilisation concomitante avec le millepertuis peut conduire à une résistance voire un échec du traitement	[94]
Nifedipine 10mg	Hyperforine hypericine 900mg/j ,14 j	<u>Essai clinique</u> : volontaires sains N=12	↓ significatives de l'AUC _{0→24h} , l'AUC _{0→∞} , et du C _{Max} du nifedipine ↑ significatives de l'AUC _{0→24h} , l'AUC _{0→∞} , et du C _{Max} du dihydronifedipine (métabolite du nifedipine).	Induction du CYT3A4	Rechercher un signe d'hypertension en cas de prise simultanée Association contre indiquée	[140]
Omeprazole 20mg	Hyperforine hypericine 300mg, 3×/j, 14j	<u>Essai clinique</u> : volontaires sains, randomisé, croisé en 2 phases. N=12	↓ significatives de l'AUC _{0→∞} de 49.6% ↓ significatives du C _{Max} de 37.5%	induction du CYT2C19 : hydroxylation excessive de l'omeprazole induction du CYT3A4 :sulfoxydation excessive	Eviter de co-administrer l'oméprazole et des préparations de millepertuis en raison du risque potentiel d'interaction cliniquement significative. L'ampleur clinique de l'interaction est gouvernée par un polymorphisme génétique vis-à-vis du CYT2C19.	[141]
Paroxétine 40mg/j depuis 8 mois	Millepertuis en poudre 600mg/j	<u>Cas témoin</u> : ♀, 50 ans qui souffre de dépression chronique.	-nausée -faiblesse musculaire -fatigue -symptômes qui ressemblent à une intoxication aux benzodiazépines.	Le millepertuis exerce un effet inhibiteur de la monoamine oxydase	Généralement il est contre indiqué d'associer un ISRS avec un IMAO en raison des effets additifs qui menacent d'un syndrome sérotoninergique fatal.	[68]

<p>Prednisone 50mg/j la corticothérapie à durée 4 semaines à doses rapidement régressives.</p>	<p>la patiente reçoit du millepertuis pour des troubles de l'humeur.</p>	<p><u>Cas clinique :</u> ♀, 36 ans sous corticothérapie pour traiter une paralysie faciale.</p>	<p>-agitation -irritabilité -hyperactivité -désorganisation du comportement -humeur labile avec alternance d'euphorie, d'anxiété et de tristesse. -épisode maniaque</p>	<p>inconnu</p>	<p>Le millepertuis peut aggraver les effets indésirables de la corticothérapie et contribuer à l'apparition d'un épisode maniaque.</p> <p>L'interaction est improbable car la patiente affirme avoir pris d'autres substances capables d'induire des épisodes maniaques chez les personnes atteintes de troubles bipolaires : Cocaïne, alcool...</p>	<p>[66]</p>
<p>Quazepam 15mg/j</p>	<p>Hypericine 900mg/j, 14j</p>	<p><u>Essai clinique :</u> volontaires sains, randomisé, croisé en double aveugle. N=13</p>	<p>-la concentration plasmatique du Quazepam diminue après la prise du millepertuis. -↓ significative du C_{Max} et de l'AUC_{0→48}</p>	<p><u>Interaction PK :</u> Induction du CYP3A4 à travers le PXR.</p> <p><u>Interaction PD :</u> Le quazepam stimule le récepteur GABA tandis que le millepertuis l'inhibe, mais ce mécanisme est estimé improbable car l'effet hypnotique du médicament n'est pas altéré.</p>	<p>Risque d'échec thérapeutique</p>	<p>[142]</p>
<p>Rosuvastatine 10mg/j</p>	<p>Hyperforine 300mg, 3×/j la préparation utilisée contient d'autres PM: Romarin, Spirulina</p>	<p><u>Cas témoin :</u> ♂, 59 ans stabilisé sous Rosuvastatine.</p>	<p>Lors d'un examen de routine, l'analyse rapporte des résultats élevés du cholestérol total et cholestérol LDL.</p>	<p>la Rosuvastatine est principalement métabolisée par les CYP2C9 et 2C19.</p> <p>L'hyperforine est un ligand puissant du PXR induisant la production de CYP2C9 et CYP2C19</p>	<p>Les médecins doivent être conscients de l'interaction potentielle du millepertuis avec la rosuvastatine et d'autres statines et ne pas oublier de demander aux patients des informations concernant leur utilisation de suppléments à base de plantes, surtout si les niveaux de cholestérol LDL se sont élevés de façon inattendue.</p>	<p>[143]</p>

Sertraline 50mg/j	300mg, 3×/j	4 Cas témoin : âgés de 64 à 82ans	syndrome sérotoninergique : -Nausée -vomissement -vertige -maux de tête -anxiété -agitation -irritabilité	-interaction PD : L'hypericine et l'hyperforine inhibent la recapture de la sérotonine de la même manière que la sertraline.	-Risque de majoration des effets sérotoninergique. -Penser à prescrire un antagoniste en cas d'apparition des symptômes de l'interaction.	[139]
Simvastatine 10mg/j	300mg, 3×/j	<u>Essai clinique :</u> volontaires sains, croisé en double aveugle. N=13	-↓ significative de la concentration plasmatique du Simvastatine et son métabolite actif. -↓ significative de l'AUC _{0→24}	Induction du CYP3A4 qui donne des métabolites inactifs	-association à éviter en raison du risque d'échec du traitement hypolipémiant. -surveillance étroite des taux de cholestérol total et LDL en cas d'usage concomitant.	[144]
Tacrolimus 0.1mg/kg	Hypericine 300mg, 3×/j, 18j	<u>Essai clinique :</u> volontaires sains. N=10	-↓ significative de l'AUC de 34%. -↓ significative du C _{Max} -↑ de l'élimination du tacrolimus	Induction du Pgp et du CYP3A4.	-La baisse des concentrations du tacrolimus peut conduire un rejet d'organe en transplantation. -Association contre indiquée	[145]

Talinolol VO : 50mg IV : 30mg	300mg, 3×/j, 12j	<u>Essai clinique :</u> volontaires sains, randomisé, contrôlé. N=9	-↓ significative de l'AUC de 32%. -↓ significative de la biodisponibilité orale du talinolol de 25% -↑ de l'élimination (VO) du talinolol de 93% -les paramètres PK après administration par voie IV ne sont pas affectés	-Induction du Pgp	Surveillance étroite de tout signe d'hypertension artérielle. L'ampleur de l'induction semble être affectée par un polymorphisme du génotype MDR1	[146]
Théophylline	-Hypericine -Pseudohypericine 300mg, 3×/j, 2mois	<u>Cas témoin :</u> ♀, 42 ans, qui affirme être stabilisée sous théophylline 300mg. La dose devient insuffisante après une coadministration du millepertuis.	Inefficacité du traitement à la théophylline	-induction du CYP1A	-Dans l'attente d'études cliniques bien établies, il est préférable d'éviter d'associer les deux traitements à la fois.	[147]
Tibolone 2.5mg/j	-Hyperforine -hypericine 2000mg, 3×/j, 10 semaines	<u>Cas clinique :</u> ♀, 57 ans,	-hépatite avec cholestase prolongée :- ictère -lésions cutanées de grattage. -foie gonflé	-induction du CYP3A4	-Association contre indiquée	[148]
Verapamil	-Hyperforine 300mg, 3×/j, 14j	<u>Essai clinique :</u> volontaires sains, N=8	-↓ significative de l'AUC du R-verapamil de 78% -↓ significative de l'AUC du S-verapamil de 80% -↓ significative du C _{Max} (R) de 76% -↓ significative du C _{Max} du (S) de 78% ↓ significative de l'AUC des deux formes énantiomères du Norverapamil de 51 et 63% (métabolite actif du verapamil).	Induction du CYP3A4	-risque majeur d'échec thérapeutique	[149]

<p>Voriconazole 400mg en dose unique aux jours 1, 3 et 17 de l'essai</p>	<p>-Hypericine -hyperforine 300mg, 3×/j, 14j</p>	<p><u>Essai clinique :</u> Contrôlé, ouvert, sur des volontaires sains, N=16</p>	<p>↑ de l'AUC_{0→10h} du Voriconazole de 22% (après première administration du millepertuis). ↓ de l'AUC_{0→∞} de 59% ↑ de l'élimination du Voriconazole</p>	<p>-effet inhibiteur initial de courte durée inexpliqué. -effet inducteur après prise prolongée : -induction du CYP2C19 -induction du CYP3A4.</p>	<p>- l'administration concomitante de voriconazole et de millepertuis est contre indiquée en raison du risque d'échec du traitement antifongique.</p>	<p>[95]</p>
<p>Warfarine</p>	<p>-hyperforine 12.5mg 14j</p>	<p><u>Rapport de cas :</u> 7 observations isolées âgés de 23 à 31 ans stabilisés sous warfarine depuis des années.</p>	<p>-Saignements intermenstruels. -↓ de l'INR de manière significative.</p>	<p>Induction des CYP2C9 1A2 et 3A4</p>	<p>-l'utilisation combinée est non recommandée, risque de diminution de l'effet anticoagulant et thrombose. -surveillance de l'INR -ajuster la dose en cas d'usage concomitant et même après arrêt du millepertuis en raison de la persistance de l'effet inducteur.</p>	<p>[71]</p>
<p>Zolpidem 10mg au jour 1 puis une seconde dose le jour 14.</p>	<p>300mg, 3×/j, 14j</p>	<p><u>Essai clinique:</u> ouvert, contrôlé non randomisé sur des volontaires sains, N=14</p>	<p>↓ de l'AUC de 30%. ↓ du C_{Max} de 33.7%. ↑ de l'élimination du zolpidem de 48.2%.</p>	<p>Induction du CYP3A4 vue que la majeure partie du Zolpidem (61%) est métabolisée par le CYP3A4.</p>	<p>-l'utilisation combinée est déconseillée. -la réduction de la concentration plasmatique du Zolpidem provoque une diminution de son action pharmacodynamique en tant que sédatif et hypnotique.</p>	<p>[150]</p>

Lycium barbarum / le liciet / العرقد

Famille : solanacée

Partie utilisée : fruit et racines

Composition chimique : fruit: caroténoïdes (bêta-carotène, zéaxanthine, bêta-sitostérol, acide linoléique, bêtaine et polysaccharides, vitamines et acides aminés. Les racines : bêta-sitostérol, bêtaine).

Usage : diabète, troubles ophtalmiques, hypertension, dysfonctionnement érectil, et possède des propriétés anti-oxydante et anti-inflammatoire.

Interactions:



Principe actif du médicament	Substance végétale active / doses / durée	Type de l'étude	Signes ou symptômes de l'interaction	Mécanismes possibles	Recommandations et commentaires	Réf
Warfarine 18-19mg/j	Extrait de L.barbaratum 3 à 4 verres de l'infusion, 4j	<u>Cas clinique</u> : ♀, 61 ans, sous anticoagulant, et avec un INR stable : INR= {2-3}	↑ de l'INR à 4.1 Retour de l'INR à 2.4 après l'arrêt de l'extrait de plante. Aucun signe de saignement	Inhibition du CYP2C9	Un seul cas d'observation ne suffit pas pour proscrire l'usage du L.barbaratum chez les sujets sous anticoagulants, mais il est préférable d'éviter l'usage des PM vue la gravité des risques encourus, dans l'attente d'essai clinique établis chez l'homme	[88]

Matricaria chamomilla / camomille / البابونج



Famille : Asteraceae

Partie utilisée : fleurs

Composition chimique : coumarines (umbelliferone, heniarine), flavonoides (apigénine, apigétrine, apigénine, luteoline, quercétine, querciméridine, rutine et une mixture d'huiles essentielles.

Usage : carminatif, antispasmodique, sédatif, anti-inflammatoire, antiseptique, troubles GI, hémorroïdes, affection de la peau et inflammation du tractus GI et respiratoire.

Interactions:

Principe actif du médicament	Substance végétale active / doses / durée	Type de l'étude	Signes ou symptômes de l'interaction	Mécanismes possibles	Recommandations et commentaires	Réf
Warfarine 4mg, 3j/semaine 6mg, 4j/semaine	Lotion de camomille Une cuillère 4-5×/j Infusion de camomille 4-5 verres	<u>Rapport de cas :</u> ♀, 70 ans, qui porte une valve mitrale mécanique et sous anticoagulant, et avec un INR stable : INR= {2.5-3.5}	-ecchymoses -↑ de l'INR à 7.9 L'état critique du malade à nécessité une transfusion de sang et de plasma frais.	Interaction PD : La camomille est riche en coumarine	Association contre indiquée : risque de saignement	[89]

Medicago sativa / Alfalfa الفصفصة

Famille: fabacée

Partie utilisée : suc des feuilles et graines germées

Composition chimique :

Acides : lanique, malique, malonique, myristique, oxalique palmitique et quinique.

Alcaloïdes : stachydine, homostachydine et trigonelline.

Coumarines : medicagol

Isoflavonoïdes, saponines, acides aminés, canavanine et vitamines

Usage : arthrose, hypercholestérolémie, diabète, bactéricide, cardiotonique, diurétique, émétique, emménagogue et oestrogénique.

Source de vitamines : A, C, E, K et calcium, potassium, phosphates et fer

Interactions :



Medicago sativa
www.plantillustrations.org

Principe actif du médicament	Substance végétale active / doses / durée	Type de l'étude	Signes ou symptômes de l'interaction	Mécanismes possibles	Recommandations et commentaires	Réf
Azathioprine 50mg Cyclosporine 75mg	L-canavanine	<u>Rapport de cas :</u> ♀, 59 ans, recevant un rein (greffe) stable depuis 10 ans avec créatinine 1.1 à 1.4mg/dL	↑ des taux de créatinine à 2.9mg/dL	Immunostimulation L'Alfalfa active les Cellules T	Risque de rejet de greffes Association contre-indiquée	[151]

*Mentha piperita / Menthe poivrée / النعناع العبدى***Famille** : lamiaceae**Partie utilisée** : feuilles**Composition chimique** : menthol, menthone, cineole, isomenthone, neomenthol, piperitone, pulgone et limonene ainsi que les flavonoïdes : rutine, menthoside, luteoline, acide phenolique et lactones.**Usage** : carminatif, antiseptique, diaphorétique et antispasmodique.**Mentha piperita**

www.plantillustrations.org

Interactions :

Principe actif du médicament	Substance végétale active / doses / durée	Type de l'étude	Signes ou symptômes de l'interaction	Mécanismes possibles	Recommandations et commentaires	Réf
Nifedipine	Menthol Acétate de menthyle Palmitate d'ascorbyle	<u>Essai in vitro+in vivo</u>	↑ de l'AUC de la nifedipine de 140% ↑ du C _{Max} de 141%	Inhibition du CYP3A4	Discordance des résultats : le palmitate d'ascorbyle n'inhibe le 3A4 qu'in vitro.	[152]

Momordica charantia / la margose / القشاء المر

Famille : cucurbitaceae

Partie utilisée : fruit

Composition chimique : riches en acides aminés et certains acides gras.

Usage : effet antidiabétique bien établi.

Interactions :



Momordica charantia
www.plantillustrations.org

Principe actif du médicament	Substance végétale active / doses / durée	Type de l'étude	Signes ou symptômes de l'interaction	Mécanismes possibles	Recommandations et commentaires	Réf
Chlorpropamide	Extrait de Margose	<u>Cas clinique:</u> ♀, 40 ans, traitée au chlorpropamide mais toujours en hyperglycémie (>2mg/dL)	Une fois la margose est utilisée avec le chlorpropamide, la glycémie devient normale	inconnu	Risque d'hypoglycémie	[106]

Panax ginseng / Ginseng asiatique / عرق الحياة



Panax ginseng [54]

Famille : Araliaceae

Partie utilisée : racines

Composition chimique : ginsinoides (R_a, R_b, R_c, R_{g-1}), sesquiterpène, composés volatils...

Usage : thymoleptique, sédatif, émollient, stimulant, aphrodisiaque, énergisant. Améliore l'état dépressif, l'endurance et la concentration.

Interactions :

Principe actif du médicament	Substance active végétale/ doses / durée	Type de l'étude	Signes ou symptômes de l'interaction	Mécanismes possibles	Recommandations et commentaires	Réf
Albendazole 10mg/kg en IV	Ginsinoides R_{b1-2} et R_{g1} Triterpenoides 10mg/kg	<u>In vivo</u> : Rats	↑ de l'élimination intestinale de l'albendazole de 24%	Les triterpenoides induisent la Pgp et favorise l'élimination de l'albendazole	Conseiller le patient d'arrêter la prise du ginseng et l'éviter avec tout autre composé benzimidazolé.	[153]
Clomipramine 7.5mg/j	Ginsinoides 300mg/j, 2 semaines	<u>Rapport de cas</u> : ♀, 56 ans qui souffre de troubles dépressifs majeurs. (DSM-IV)	Episode maniaque Euphorie Hyperactivité	interaction PD possible	Association déconseillée.	[60]
Imatinib 400mg/j, depuis 7 ans	-Boisson énergisante à base de P.ginseng. -3 mois d'usage	<u>Rapport de cas</u> : ♂, 26 ans sous imatinib pour traiter une leucémie myéloïde chronique.	Hépatotoxicité grave.	-inhibition du CYP3A4 -inhibition de la Pgp	Ce cas souligne l'importance de la surveillance continue de la fonction hépatique même après plusieurs années de traitement stable à l'imatinib. Eviter le ginseng et tout autre supplément à base de plante qui peut interagir avec l'imatinib.	[154]

Lithium 1200mg/j	ginsinosides Extrait de P.ginseng 10j	<u>Rapport de cas :</u> ♀, 35 ans qui souffre d'épisodes dépressifs récurrents. La patiente a arrêté le traitement au Lithium et l'a enchainée avec un traitement phytothérapeutique à base de ginseng asiatique.	Episode maniaque avec euphorie et hyperactivité.	Interaction PD : Le ginseng possède une activité noradrenergique, dopaminergique, et sérotoninergique.	Recommander une utilisation prudente de la phytothérapie aux services de psychiatrie. Association contre indiquée.	[61]
Phenelzine 45mg/j	Ginsinosides	<u>Rapport de cas :</u> ♀, 42 avec une dépression chronique.	Apparition d'un épisode maniaque quelques jours après le début de la prise du Ginseng.	Les ginsinosides inhibent l'activité de la phosphodiesterase AMPc	Association contre indiquée	[155]
Warfarine	Ginsinosides 100mg/j	<u>Rapport de cas :</u> ♂, 47 ans avec une valve mécanique. INR cible : 3 à 4	↓ de l'INR à 1.5 Puis retour à 3 après 2 semaines de l'arrêt du ginseng.	plusieurs mécanismes possibles : -le ginseng contient la vitamine K -inhibition de la production des facteurs de la coagulation. -interaction avec le CYP3A4.	L'interaction peut causer un accident thromboembolique.	[62]

Passiflora incarnata / Passiflore / زهرة الالام

Famille : passifloraceae

Partie utilisée : feuilles

Composition chimique : alcaloïdes (harmane, harmol, harmine, harmalol et harmaline), et flavonoïdes (vitexine, apigénine, chrysin, luteoline, quercétin et kaempférol).

Usage : sédatif, hypnotique, antispasmodique, utilisé souvent avec la valériane pour améliorer le sommeil



Interactions :

Principe actif du médicament	Substance active végétale/ doses / durée	Type de l'étude	Signes ou symptômes de l'interaction	Mécanismes possibles	Recommandations et commentaires	Réf
Lorazepam 2mg/j	Passiflore 2 mois 380mg/j	<u>Rapport de cas :</u> ♂, 40 avec une dépression chronique.	Vertige, faiblesse musculaire, tremblement	Interaction PD : Synergie au niveau des récepteurs GABA	Association contre indiquée avec les benzodiazépines	[156]

Peumus boldus / Boldo / شجرة الكبد



Famille : Monimiaceae

Partie utilisée : feuilles

Composition chimique : alcaloïdes (isoquinoline, boldine, isoboldine, isocorydine, norisocoridine, laurolitsine, laurotetanine, reticuline, proaporphine, sinoacutine), flavonoïdes (flavonoles et autres glycosides), coumarines et tannins.

Usage : cholagogue, stimulant hépatique, sédatif, diurétique et antiseptique.

Interactions :

Principe actif du médicament	Substance active végétale/ doses / durée	Type de l'étude	Signes ou symptômes de l'interaction	Mécanismes possibles	Recommandations et commentaires	Réf
Warfarine 2mg/j	Dérivés coumariniques Boldo + fenugrec	<u>Rapport de cas :</u> ♀, 67 ans avec fibrillation auriculaire et un INR stable : INR= {2-3}	Lors d'une analyse de routine : INR= 3.4 La patiente à refusé l'arrêt des extraits de plantes. Réduction de la dose de la warfarine de 15% → retour de l'INR à la normale.	Addition des effets. Anticoagulation excessive	Instruire les patients des dangers des plantes riches en substances coumariniques et l'éventuel risque hémorragique.	[86]

Piper methysticum / Kava / حشيشة الكافا



Piper methysticum [54]

Famille : Piperaceae

Partie utilisée : rhizome

Composition chimique : kavalactones (kavapyrones, 2-pyrones, δ -lactones, kavain, dimethoxykavain, methisticine), Alcaloïdes : cepharadione A, flavokavains et flavonoides (pinostrobine, dimethoxyflavanone).

Usage : induit une relaxation, sommeil, lutte contre la fatigue, le kava est aussi utilisé contre les infections urinaires, l'asthme, la fièvre, gonorrhée et siphilis. Actuellement il est largement utilisé pour traiter l'anxiété, la dépression légère, la tension nerveuse, et certains symptômes de la ménopause.

Interactions :

Principe actif du médicament	Substance active végétale/ doses / durée	Type de l'étude	Signes ou symptômes de l'interaction	Mécanismes possibles	Recommandations et commentaires	Réf
Alprazolam	2-pyrones 3j	<u>Cas clinique :</u> ♂, 54 ans	Etat semi-comateux Désorientation léthargie	synergie entre 2-pyrones et alprazolam au niveau des récepteurs GABA.	Association contre indiquée avec toutes autres benzodiazépines vue qu'ils agissent sur les mêmes récepteurs GABA.	[77]
Levodopa 500mg/j	2-pyrones 150mg, 2×/j, 10j	<u>Cas clinique:</u> ♀, 76 ans, Parkinson	-signes d'antagonisme dopaminergique. -après 10j de la prise du Kava la patiente note une augmentation du nombre et durée des périodes "OFF"	Antagonisme dopaminergique	-faire attention aux effets indésirables extrapyramidaux du Kava surtout chez la personne âgée.	[73]
Paroxetine 30mg/j	une association Kava+Valériane 2mois	<u>Rapport de cas :</u> ♂, 44 ans L'interaction a obligé le patient à être hospitalisé à plusieurs reprises et à poursuivre des traitements sans succès. Seul l'arrêt de la prise de l'extrait de plantes à permis d'améliorer l'état du patient.	Fièvre, malaise, maux de tête, confusion, léthargie et ataxie.	Interaction PD	-Association déconseillée. -nécessité d'évoquer la question sur la médecine complémentaire durant le questionnaire, ceci permet de mieux guider le diagnostic, réduire la durée de la maladie et le cout du traitement.	[74]

Piper nigrum / le poivre noir / الإبزار

Famille : Piperaceae

Partie utilisée : baies

Composition chimique : alcaloïdes et alkylamides : piperine, piperittine, piperlongumine, pipernoraline, lignanes et piperoleïnes.

Usage : stimulant, carminatif, antiasthmatique, antioxydants, antimicrobiens, hépatoprotectif

Interactions :



Piper methysticum
www.plantillustrations.org

Principe actif du médicament	Substance active végétale/ doses / durée	Type de l'étude	Signes ou symptômes de l'interaction	Mécanismes possibles	Recommandations et commentaires	Réf
<p><u>β-lactames</u> amoxicilline 100mg/kg cefotaxime cefadroxile 10mg/kg</p>	<p>Piperine 10 et 20 mg/kg</p>	<p><u>Essai in vivo:</u> Rats</p>	<p>Piperine 10mg/kg : -↑ de la Cmax de l'amoxicilline de 90% et l'AUC de 66% -↑ de la Cmax du cefotaxime de 51% et l'AUC de 71%</p> <p>Piperine 20mg/kg : ↑ de la Cmax de l'amoxicilline de 124% et l'AUC de 107% -↑ de la Cmax du cefotaxime de 71% et l'AUC de 118%. -aucun changement pour le cefadroxil.</p>	<p>↓ le péristaltisme GI ce qui ↑ l'absorption</p>	<p>La pipérine améliore la biodisponibilité des antibiotiques appartenant au groupe des β-lactames, mais ce résultat est loin d'être exploitable car les doses de pipérine employées sont très élevées par rapport à la teneur de Piper nigrum.</p>	<p>[29]</p>

<p>Phénytoïne 150mg ou 200mg, 2×/j</p>	<p>Piperine 20mg</p>	<p><u>Essai clinique:</u> Volontaires épileptiques. Groupe1 : 150mg de phénytoïne Groupe2 : 200mg N=10</p>	<p>↑ de l'AUC_{0→12h} et du C_{Max} de manière significative chez le groupe 2</p>	<p>↓ le péristaltisme GI</p>	<p>Aucun signe de toxicité au phénytoïne, mais faire attention vue que les baies du piper nigrum sont largement employées dans la cuisine marocaine et peuvent amplifier l'effet d'un traitement antiepileptique.</p>	<p>[27]</p>
<p>Propranolol 40mg/j</p>	<p>Piperine 20mg/j, 7j</p>	<p><u>Essai clinique:</u> Volontaires épileptiques. N=6</p>	<p>↑ du C_{Max} et de l'AUC d'un facteur de 2 par rapport aux conditions de base.</p>		<p>Associations déconseillées.</p>	<p>[28]</p>
<p>Théophylline 150mg/j</p>	<p>Piperine 20mg/j, 7j</p>	<p><u>Essai clinique:</u> Volontaires épileptiques. N=6</p>	<p>↑ de l'AUC de 96% et du C_{Max} de 61%.</p>			<p>[28]</p>

Plantago ovata / Ispaghul / آدان الجدي**Famille :** plantaginaceae**Partie utilisée :** racines**Composition chimique :** alcaloïdes (monoterpène, boschniakine, plantagonine, indicainine), substances mucilagineuses : mucopolysaccharides et autres constituants :

Campesterol, b-sitosterol, stigmastérol, triterpènes et tanins.

Usage : utilisée surtout en tant que laxative.**Interactions :**

Plantago ovata
www.planallusions.org

Principe actif du médicament	Substance active végétale/ doses / durée	Type de l'étude	Signes ou symptômes de l'interaction	Mécanismes possibles	Recommandations et commentaires	Réf
Lithium 300mg, 3×/j	Non déterminée	<u>Rapport de cas :</u> ♂, 47 ans, avec une concentration de lithium stable =0.53 mmol/L	↓ de la concentration plasmatique du lithium à 0.4mmol/L	Effet laxatif diminue l'absorption du lithium	Risque d'échec thérapeutique	[31]

Trigonella foenum-graecum / Fenugrec / الحلبة



trigonella foenum-graecum

www.plantillustrations.org

Famille : Fabacées

Partie utilisée : graines

Composition chimique : alcaloïdes : (trigonelline, gentianine et carpaine), flavonoïdes (flavone et flavonol), saponines (tigogénin, neotigogénin, gitogénin, neogitogénin, smilagénin, sarsasapogénin, yuccagénin, fenugreekine, diosgénin, yamogénin et trigofénosides A–G). **+ Dérivés coumariniques**

Usage : laxative, nutritive, expectorante, émolliente, traitement de l’anorexie, dyspepsie, myalgie et ulcères.

Interactions médicamenteuses :

Principe actif du médicament	Substance active végétale/ doses / durée	Type de l'étude	Signes ou symptômes de l'interaction	Mécanismes possibles	Recommandations et commentaires	Réf
Warfarine 2mg/j	Dérivés coumariniques Fenugrec + boldo	<u>Rapport de cas :</u> ♀, 67 ans avec fibrillation auriculaire et un INR stable : INR= {2-3}	Lors d'une analyse de routine : INR= 3,4 La patiente a refusé l'arrêt des extraits de plantes. Réduction de la dose de la warfarine de 15% → retour de l'INR à la normale.	Addition des effets. Anticoagulation excessive	Instruire les patients des dangers des plantes riches en substances coumariniques et l'éventuel risque hémorragique.	[86]
Insuline	Graines de fenugrec 100g, 10j	<u>Essai clinique :</u> randomisé Les participants N=10 sont des sujets diabétiques type I	Diminution des taux de glucose de manière significative par rapport au groupe témoin (insuline seule).	Interaction PD : Le fenugrec diminue la glycémie par un mécanisme extra-pancréatique encore inconnu.	Association déconseillée : risque d'hypoglycémie par synergie d'action.	[157]

Salvia miltiorrhiza / la sauge rouge / المريمية



Salvia miltiorrhiza
www.plantillustrations.org

Famille : Lamiacée

Partie utilisée : racines

Composition chimique : Diterpenes, composés phénoliques, huiles essentielles, vitamine E, tanshinone IIA et cryptotanshinone

Usage : action stimulante sur la circulation sanguine. Elle améliore la circulation artérielle en dilatant les artères coronaires. Elle est donc indiquée en cas d'insuffisance coronarienne. Bien que la sauge rouge ne fasse pas baisser la tension artérielle, elle améliore la circulation dans l'ensemble de l'organisme.

Interactions :

Principe actif du médicament	Substance active végétale/ doses / durée	Type de l'étude	Signes ou symptômes de l'interaction	Mécanismes possibles	Recommandations et commentaires	Réf
Midazolame 15mg	Extrait de sauge rouge 1g, 3×/j	<u>Essai clinique :</u> Ouvert, séquentiel sur des volontaires sains. N=12	↑ de l'élimination de 35.4% ↓ du C _{Max} de 31.1% ↓ de l'AUC _{0→∞} de 27%	Induction du 3A4 Tanshinone IIA et cryptotanshinone induisent le PXR et CAR	Eviter la sauge rouge (Danshen) avec tout médicament substrat du CYP 3A4	[158]
Warfarine 2.5 à 3.5mg/j	Extrait de sauge rouge 1 mois	<u>Cas clinique :</u> ♀, 48 ans avec sténose mitrale et port de valve. INR stable : 1.5-3	Fièvre 38.5C° Paleur Fréquence cardiaque : >80b/min INR>5.62	↓ de l'élimination de la warfarine	L'état du patient a nécessité l'administration d'un concentré de plasma frais congelé. Association contre-indiquée : risque d'hémorragie.	[82]

Serenoa repens / Sabal / البلميط المنشاري



Serenoa repens
www.plantillustrations.org

Famille : Palmacée

Partie utilisée : Baies

Composition chimique : lipides, phytostérols, flavonoïdes et polysaccharides.

Usage : anti-inflammatoire, antispasmodique, diurétique et antiandrogène.

Interactions :

Principe actif du médicament	Substance active végétale/ doses / durée	Type de l'étude	Signes ou symptômes de l'interaction	Mécanismes possibles	Recommandations et commentaires	Réf
warfarine	Extrait des baies 30 à 50mg/j	<u>Cas clinique :</u> ♂, 71 ans INR stable : 0.9-1.2	Désordre de coagulation ↑ de l'INR à 2.1	La plante est riche en vitamine E, qui antagonise les effets de la vitamine K.	Risque de saignement en cas d'association.	[85]

Silybium marianum / Chardon-Marie / شوك الجمل

Famille : Asteraceae

Partie utilisée : fruit et feuilles

Composition chimique du fruit :

- une mixture de composés rassemblés sous le nom de silymarine (silybinine, silychristine, silydianine, silymonine, isosilychristine, isosilybinine, silandrine, silhermine, neosilyhermines A et B et silybiomères) et flavonoïdes : Quercetin, taxifoline et dehydrokaempferol.

Composition chimique des feuilles :

Flavonoïdes : Apigenin, luteolin et kaempferol et leurs glycosides, et autres constituants : β -sitosterol et glucosides triterpenes

Usage : le fruit sert à traiter les désordres hépatiques, biliaires ou de la rate, stimuler la production du lait, traiter les hémorroïdes.

Possède des propriétés hépatoprotectives, antioxydantes, les feuilles possèdent de plus un effet antimalarique et emménagogue.

Interactions :



Silybium marianum [54]

Principe actif du médicament	Substance active végétale/ doses / durée	Type de l'étude	Signes ou symptômes de l'interaction	Mécanismes possibles	Recommandations et commentaires	Réf
Métronidazole 400mg/j	Silybinine Silybine 140mg/j, 9j	<u>Essai clinique :</u> Volontaires sains, N=12	↓ de l'AUC _{0→48} du métronidazole de 28% ↓ de l'AUC _{0→48} de l'hydroxymétronidazole de 29% ↓ du C _{Max} du métronidazole de 29% ↓ de C _{Max} de l'hydroxymétronidazole de 20%. ↓ de l'excrétion urinaire	induction de la Pgp, du CYP3A4 et du CYP2C9	Association a déconseillé en raison du risque d'échec de l'antibiothérapie voire même l'apparition de complications : résistances	[96]

Tamarindus indica / Tamarin / تمر هندي

Tamarindus indica
www.plantillustrations.org

Famille : Palmacée

Partie utilisée : fruit

Composition chimique : riche en acides organiques: citrique, malique et nicotinique. .

Usage : anti-inflammatoire, antispasmodique, diurétique et antiandrogène.

Interactions :

Principe actif du médicament	Substance active végétale/ doses / durée	Type de l'étude	Signes ou symptômes de l'interaction	Mécanismes possibles	Recommandations et commentaires	Réf
Aspirine	Extrait des baies 30 à 50mg/j	<u>Essai clinique :</u> Volontaires sains. N=6	↑ du Cmax de 10 à 28.6mg/ml. ↑ de l'AUC0-6 de 14 à 86.5mg/ml.h ↑ du t1/2 de 1 à 1.5h	La composition de la plante riche en acides permet une chute du pH physiologique du tractus GI permettant de favoriser la forme non ionisée, liposoluble de l'aspirine et par conséquent une meilleure absorption.	Risque de surdosage.	[35]

Uncaria tomentosa / Griffes du chat / مخلب القط

Famille : Rubiaceae

Partie utilisée : écorce de la tige

Composition chimique : Alcaloïdes oxindole pentacycliques (POA), tétracycliques (TOA) dans un seul chémotype, glucosides triterpéniques, flavonoïdes et tanins dont l'épicatéchine et des proanthocyanines.

Usage : L'action antioxydante de la plante contribue à freiner la dégénérescence cellulaire qui se produit dans les maladies dégénératives chroniques.

Les affections comme le syndrome de la fatigue chronique et le sida, les maladies inflammatoires chroniques comme l'arthrite rhumatoïde et la rectocolite hémorragique y trouvent un précieux remède. La plante peut en outre prévenir le cancer du sein et réduire les effets secondaires de la chimiothérapie anticancéreuse.

Interactions :

Principe actif du médicament	Substance active végétale/ doses / durée	Type de l'étude	Signes ou symptômes de l'interaction	Mécanismes possibles	Recommandations et commentaires	Réf
Atazanavir Ritonavir Saquinavir	Doses inconnues	<u>Cas clinique :</u> ♀, 45 ans, séropositive au HIV avec cirrhose hépatique.	↑ du Cmax de la trithérapie antivirale	Inhibition du CYP3A4 Les 3 médicaments sont substrats du 3A4	Risque de toxicité.	[159]

Vaccinium macrocarpon / Canneberge / التوت البري

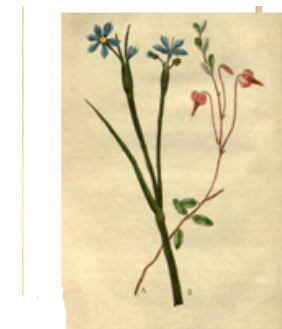
Famille : Ericacée

Partie utilisée : baie

Composition chimique : Tanins (catéchines, proanthocyanines et polyphénols), flavonoïdes et vitamine C.

Usage : la canneberge peut servir à prévenir la cystite et l'urétrite. Ses baies et son jus contribuent à désinfecter les voies urinaires. Ils servent de remèdes contre les troubles dus à une faible élimination urinaire comme l'hypertrophie de la prostate ou l'inflammation de la vessie.

Interactions :



Vaccinium macrocarpon
www.plantillustrations.org

Principe actif du médicament	Substance active végétale/ doses / durée	Type de l'étude	Signes ou symptômes de l'interaction	Mécanismes possibles	Recommandations et commentaires	Réf
warfarine	Dose inconnue 6 semaines	<u>Cas clinique :</u> ♂, 70 ans stabilisé sous warfarine.	Décès du patient suite à une hémorragie GI et péricardiale. INR >50	Inhibition du 2C9	Association contre indiquée : Hémorragie.	[87]

Valeriana officinalis / Valériane / الناردین الطبي



Valeriana officinalis
www.plantillustrations.org

Famille : valérianacée

Partie utilisée : racines et rhizomes frais

Composition chimique : alcaloïdes, valepotnates, huiles essentielles : acétate de bomyle et beta caryophylène.

Usage : sédatif, relaxant, antispasmodique.

Interactions :

Principe actif du médicament	Substance active végétale/ doses / durée	Type de l'étude	Signes ou symptômes de l'interaction	Mécanismes possibles	Recommandations et commentaires	Réf
Loperamide	Valériane + millepertuis 6mois	<u>Rapport de cas :</u> ♀, 39 ans traitée pour une dépression et de crise de migraine récurrente.	signes cliniques d'une intoxication aux opiacés. La patiente est admise aux services d'urgence pour délire aigu, désorientation, agitation, confusion et dilatation de la pupille sans réactivité.	Plusieurs mécanismes possibles : -effet du millepertuis : inhibition de la monoamine oxydase. -interaction entre valériane et millepertuis. -interaction entre Loperamide et millepertuis -interaction entre Loperamide et valériane.	Dans l'attente d'études cliniques bien établies retranchant entre les mécanismes possibles de ce cas témoins, il est recommandé d'éviter ces associations, vue la gravité des effets cliniques observés.	[137]
Lorazepam 2mg/j	Extrait de valériane 2 mois 300 mg/j	<u>Rapport de cas :</u> ♂, 40 avec une dépression chronique.	Vertige, faiblesse musculaire, tremblement	Interaction PD : Synergie au niveau des récepteurs GABA	Association contre indiquée avec les benzodiazépines	[156]

Zingiber officinale / gingembre / الزنجبيل

Famille : zingibéracée

Partie utilisée : rhizome

Composition chimique : gingérols, shogaols, oléorésines, phénols, huiles essentielles et dérivés sesquiterpéniques.

Usage : antivomitif, antiseptique, aphrodisiaque et pour traiter certains troubles digestifs et circulatoires

Interactions :



Zingiber officinale
www.plantillustrations.org

Principe actif du médicament	Substance active végétale/ doses / durée	Type de l'étude	Signes ou symptômes de l'interaction	Mécanismes possibles	Recommandations et commentaires	Réf
phenprocoumone	Gingerols Plusieurs semaines	<u>Cas clinique :</u> ♀, 76 ans. Avec valve, insuffisance auriculaire et ostéoporose. INR cible : 0.95 à 1.1	↑ de l'INR à 10	Le gingérol possède des propriétés antiagrégante. Action sur l'activité de la cyclooxygénase.	Nécessité de garder une surveillance régulière car ce cas a été identifié par simple hasard lors d'un contrôle de routine.	[160]



Conclusion

Nous avons vu durant cette étude bibliographique que la majorité des PM possèdent une activité pharmacologique donnée qui peut être exploitée pour traiter certaines maladies communes. Cependant, notre connaissance dans ce domaine est encore médiocre, et jusqu'aujourd'hui on ne peut garantir l'efficacité, ni la sécurité d'usage de la phytothérapie.

L'interaction plante / médicament constitue un nouveau problème de santé publique ayant ses propres particularités, qui malgré la gravité de ses risques reste encore mal connue à la fois des professionnels de la santé et du grand public.

L'interaction fait intervenir 3 éléments clés qui déterminent son ampleur et sa gravité, d'abord certains sont liés aux caractéristiques du médicament (marge thérapeutique, dose, posologie, durée, métabolisme...), les autres sont liés à la PM (composition, pouvoir inducteur ou inhibiteur, durée d'usage, dose...), tandis que le patient lui-même constitue le troisième élément qui vient alourdir et compliquer la compréhension des interactions plante / médicament. Chaque individu présente ses propres caractéristiques propres à lui (âge, sexe, polymorphisme, maladie...).

L'engouement que connaît la phytothérapie suscite la communauté scientifique à déployer plus d'efforts afin de mieux cerner ce sujet et garantir aux consommateurs une sécurité absolue en imposant les mêmes exigences que celles adoptées pour les médicaments conventionnels, notamment sur le plan réglementaire. Les PM ne doivent plus être considérées en tant que supplément alimentaire, leur vente doit être contrôlée et appuyée par une assurance de qualité, efficacité et sécurité. Une meilleure compréhension du sujet exige aussi l'orientation de la promotion de la recherche vers ce domaine et la réalisation d'essais cliniques bien conçus afin d'évaluer tout cas suspect d'une interaction plante / médicament et partager l'information avec tout les maillons du système de santé publique.



Annexe

The image shows a decorative rectangular frame with a dark red border. Inside the frame, the word "Annexe" is written in a red, cursive font. The bottom right corner of the frame is adorned with a complex, swirling pattern in shades of red, white, and black, resembling a stylized floral or scrollwork design.

Pays	Nombre de rapports
Les Etats Unis	307
Allemagne	116
Australie	92
Canada	72
Suisse	70
Royaume-Uni	64
Espagne	36
Suède	24
Nouvelle-Zélande	22
France	16
Pays-Bas	13
Irlande	8
Norvège	7
Danemark	6
Philippines	4
Afrique du sud	4
Autriche	4
Thaïlande	3
Belgique	3
Grèce	2
Scotland	1
Italie	1
Japan	1
Lituanie	1
Malaisie	1
Turquie	1
Yugoslavie	1
	1
	1

Annexe I : Nombre de rapport de cas d'interactions plante/médicament par pays (2012) [3]

Nom scientifique de la plante	Nombre de rapports
Hypericum perforatum	152
Citrus paradisi	112
Ginkgo Biloba	63
Cannabis sativa	62
Digitalis purpurea	39
Senna alexandrina	18
Vaccinium macrocarpon	18
Allium sativum	16
Linum usitatissimum	14
Ginseng *	13
Mentha piperita	12
Cimicifuga racemosa	11
Silybum marianum	10
Valeriana officinalis	10
Zingiber Officinale	10
Oenothera biennis	9
Serenoa repens	9
Echinacea purpurea	8
Glycine max	8
Panax ginseng	8

* type de Ginseng non spécifié

Annexe II : Liste des plantes responsables d'interactions avec nombre de rapports de cas signalés [3]

Augmentation du péristaltisme GI	Réf	Diminution du péristaltisme GI	Réf
Allium sativum	[30]	Piper nigrum	[27.28.29]
Aloe barbadensis	[13.15]	Amonum xanthioides	[25]
Capsicum annum	[24.25]	Byrsonima fagifolia	[25]
Cascara sagrada	[26]	Fructus aurantii immaturus	[32]
Cassia angustifolia	[13]	Geranium incanum	[25]
Cassia senna	[13]	Polygonum paleaceum	[32]
Cyperus articulatus	[25]	Radix paeoniae alba	[32]
Echinacea purpurea	[25]		
Foeniculum vulgare	[26]		
Ginkgo biloba	[25]		
Glycirrhiza glabra Hypericum	[26]		
perforatum	[25]		
Piper methysticum	[25]		
Plantago ovata	[31]		
Rhamnus frangula	[13]		
Rhamnus purshiana	[13]		
Rheum officinale	[13.26]		
Taraxacum officinale	[26]		
Zingiber officinale	[25]		
Croton tiglium			[25]
A faible dose :		A forte dose	
0-20µg/mL		> 40µg/mL	

Annexe III : Plantes capables d'agir sur la motilité GI

Nom du composé	Transporteur inhibé	Références
Allicine	P-gp	[5]
Apigénine	BCRP, MRP1,2	[40]
Biochanine A	P-gp,BCRP,MDR1	[40]
Cyanidine	Pgp, BCRP	[40]
Capsaïcine	P-gp	[5]
Cathéchines du thé	P-gp	[15]
Curcumine	P-gp, BCRP, MRP1	[40]
Daidzaine	BCRP, MRP1	[40]
Diosmine	P-gp	[5]
Flavonoïdes	P-gp	[32]
Furanocoumarines	P-gp	[32]
Genistéine	P-gp, BCRP, MRP1	[40]
Narigénine	P-gp, BCRP, MRP1	[40]
Quinidine	P-gp, BCRP, MRP1,2,4,5	[32]
Quercétine à forte d	P-gp, BCRP, MRP1,2,4,5	[40]
Reserpine	P-gp	[32]
Resveratrol	P-gp, BCRP, MRP1,4,5	[40]
Romarin (extrait)	P-gp	[40]
Silymarin	P-gp, BCRP, MRP1,4,5	[40]
Silychristine A,B	P-gp	[38]
Yohimbine	P-gp	[32]
Vincristine	P-gp	[32]
Vinblastine	P-gp	[32]

Annexe IV : Liste de certains composés phytochimiques inhibiteur de la P-gp

Nom scientifique des PM à effet diurétique
<i>Arctostaphylos uva ursi</i>
<i>Aristolochia fangchi</i>
<i>Asparagus officinalis</i>
<i>Averrhoa carambola</i>
<i>Callilepis laureola</i>
<i>Equisetum arvense</i>
<i>Glycyrrhiza glabra</i>
<i>Juniperus communis</i>
<i>Levisticum officinale</i>
<i>Medicago sativa</i>
<i>Morinda citrifolia</i>
<i>Petroselinum crispum</i>
<i>Pithecellobium lobatum</i>
<i>Rheum officinale</i>
<i>Solidago virgaurea</i>
<i>Taraxacum officinale</i>
<i>Urtica dioica</i>

Annexe V : Liste des plantes ayant des propriétés diurétiques et capables d'interagir avec des médicaments via l'altération de la fonction rénale [32.47]

Nom de la plante	Indication au cours de la ménopause	Interactions possibles
<i>Angelica sinensis</i>	Contient des substances oestrogéniques. Atténue les symptômes de la ménopause. [54]	-risque d'interactions avec les anticoagulants car riches en coumarines. [55]
<i>Arctium lappa</i>	Riches en lignanes : Arctiine ayant des propriétés oestro-géniques. [14]	Interactions théoriques avec des substrats du CYP3A4 et 2C19. [14]
<i>Cimicifuga racemosa</i>	Riche en Isoflavones phyto-oestrogènes : formononetine. [14]	-risque d'effet additif avec : agoniste d'oestrogène. -risque d'antagonisme avec certains médicaments : tamoxifène. [14]
<i>Ginkgo biloba</i>	Bouffée de chaleur Améliore les capacités de mémorisation. [54]	Aspirine [56] Efavirenz [57] Ibuprofène [48] Tolbutamide [58] Midazolam [58] Warfarine [59]
<i>Ginseng</i>	Bouffée de chaleur Mémoire Propriétés oestrogéniques. [54]	Clomipramine [60] Lithium [61] Warfarine [62]
<i>Glycyrrhiza glabra</i>	Acide glycyrrhétinique possède des propriétés oestrogéniques. [14]	Antihypertenseurs [49] Corticoïdes [63]
<i>Humulus lupulus</i>	Contient des composants à propriétés oestrogéniques : 6-prenylnaringenin et 8-prenylnaringenin. [14]	Agonistes/antagonistes oestrogéniques. [14]
<i>Hypericum perforatum</i>	Depression, insomnie. [54]	Anesthésiques [64] Antiviraux : Indinavir [65] Ciclosporine [43] contraceptifs oraux [51] corticoïdes [66] Digoxine [67] ISRS [68] Anticancéreux : Irinotecan [69] Statines [70] Warfarine [71]
<i>Linum usitatissimum</i>	Riche en Lignanes : enterolactone et enterodiol ayant des propriétés oestrogéniques. [14]	Anticoagulants. [14]
<i>Oenothera biennis</i>	Fatigue Œstrogène. [54]	AINS Anticoagulants et antiagrégants Phénothiazine. [14]
<i>Piper methysticum</i>	Anxiété, insomnie [54]	Alprazolame [72] Levodopa [73] Paroxétine [74]
<i>Trifolium pratense</i>	Phyto-oestrogènes : isoflavone. [54]	Risque d'interaction avec les anticoagulants vue la composition en coumarines, mais pas de preuves jusqu'à présent. [14]
<i>Vitex agnus castus</i>	Contient des phyto-oestrogènes [14]	-risque d'interaction avec des thérapies hormonales substitutives. -contient de la clerodane diterpene (agoniste de la dopamine) : Interactions théoriques avec certains agonistes /antagonistes de la dopamine. [14]

**Annexe VI : Interactions des médicaments avec les plantes utilisées
en pré et post-ménopause.**

X		Nom de la plante	Effets sur la période périopératoire	Recommandations
Risques intra-opératoires	Risques cardio-vasculaires	<i>Ephedra sinica</i>	- Ephedrine : propriétés sympatho-mimétiques directes et indirectes. + Halothane : risque de développer une arythmie ventriculaire intra-opératoire. ^[79]	-arrêter l'Ephedra au moins 24h avant l'acte chirurgical. ^[78]
	Risque de réveil intra-opératoire	<i>Panax ginseng</i>	La consommation du Ginseng est réputée booster l'énergie de manière excessive, et stimule le SNC. ^[79]	-Une ↑ de la dose du cocktail anesthésique est envisageable en cas d'association. -arrêter la prise du Ginseng au moins 7j avant l'acte chirurgical. ^[78]
	Risque d'hémorragie	<i>Aloe vera</i>	+ sevoflurane Risque de saignement abondant par addition des effets. ^[80]	Arrêter au moins 2 semaines avant l'opération. ^[80]
		<i>Allium sativum</i>	Inhibe l'agrégation de façon dose dépendante grâce à l'effet de l'Ajoene. ^[79]	Arrêter 7j avant l'intervention. ^[78]
		<i>Ginkgo biloba</i>	Les ginkgolides inhibent l'activation des plaquettes. ^[14]	Arrêter 36h avant l'intervention ^[78]
		<i>Panax ginseng</i>	Possède des propriétés antiagrégantes à cause des ginsinositides ^[14]	Arrêter au moins 24h avant l'intervention. ^[78]

Risques post-opératoires	Risque de rejet de greffes	<i>Echinacea purpurea</i>	Usage de courte durée : Effet immunostimulant, interaction possible avec les immunosuppresseurs.[79]	Pas de données disponibles sur la PK de l'Echinacée
		<i>Hypericum perforatum</i>	↓ la concentration plasmatique de la ciclosporine : rejet de greffes [43]	Arrêter au moins 5 jours avant l'opération [78]
	Risque d'hémorragie	<i>Echinacea purpurea</i>	Usage prolongé (> à 8 semaines) : Effet immunosuppresseur : mauvaise cicatrisation et risque d'infection opportunistes.[79]	Pas de données disponibles sur la PK de l'Echinacée
		<i>Hypericum perforatum</i>	+ anticoagulants : Risque d'hémorragie chez les patients qui nécessitent une anticoagulation post-opératoire.[71]	Le millepertuis est à éviter avant et après opération chirurgicale.[71]
	<i>Ginkgo biloba</i>	+ AINS Risque de saignement par addition des effets.[56]	Eviter l'usage avant et après chirurgie.	

Annexe VII : Les interactions plante / médicament : risques pré et post opératoires.

	Plantes médicinales	mécanismes
Interactions pharmacocinétiques	Aloe vera Cascara sagrada Rheum officinale [81]	Diminuent l'absorption de la Warfarine. [81]
	Plantes qui affectent les CYP 2C9 , 1A2, 3A4 et 2C19. [71] Hypericum perforatum [71] Vaccinium macrocarpon [87] Lycium barbarum [88]	La warfarine est métabolisée par le 2C9 surtout la forme S (forme la plus abondante) [71]
	Citrus paradisi	Certains composants du pamplemousse inhibent les CYP3A4 et 2D6. Risque de surdosage en Fluindione [90]
	Salvia miltiorrhiza	--interférence avec la cascade de la coagulation et affecte la thrombomoduline. [82]
Interactions pharmacodynamiques	Allium sativum Thymus vulgaris [83]	certaines PM agissent sur la flore bactérienne empêchant la synthèse de la vitamine K et réduisent ainsi la synthèse des facteurs vitamino-k dépendant. [83]
	Thé vert [84] Ginseng [62]	Apport en vitamine k
	Serenoa repense	Riche en vitamine E qui antagonise la Vitamine K [85].
	Tabebuia impetiginosa [83]	Interférence avec le cycle de la vitamine K (inhibition de la Vit-K epoxyde réductase) [83]
	Ginkgo biloba [59] Peumus boldus [86] Trigonella foenum-graecum [86] Capsicum frutescens [78] Scutellaria baicalensis [78] Tanacetum parthenium [78] Allium sativum [78] Zingiber officinale [78] Ginkgo biloba [78] Panax ginseng [78] Curcuma longa [78]	Interférence avec l'agrégation plaquettaire et addition des effets.
	Angelica sinensis [55] Aesculus hippocastanum [78] Anthoxanthum odoratum [78] Asperula odorata [78] Dypterix odorata [78] Galium triflorum [78] Matricaria chamomilla [89] Melilotus officinalis [78] Salvia miltiorrhiza [78] Trilisa odoratissima [78]	Plantes riches en coumarines
	Cimicifuga racemosa Spiraea ulmaria Populus spp Betula lenta Salix spp Gaultheria procumbens [78]	Plantes riches en salicylates : addition des effets

Annexe VIII : Listes de plantes capables d'interagir avec le traitement anticoagulant.

Plante médicinale	Usage chez les sidéens	Effets de l'interaction	Ref
<i>Allium sativum</i>	-Traiter l'hyperlipidémie induite par les ARV. -Antibiotique, -anthelminthique -antiviral et immunostimulant	Interaction PK : -↓ l'AUC du Saquinavir de 51% et ↓ du C _{Max} de 54% Interaction PD : -l'Ail donne des effets GI : brulure d'estomac, flatulence, nausées, vomissements et diarrhée si co-administrée avec des ARV qui causent les mêmes effets au niveau GI : Ritonavir	[91] [92]
<i>Camellia sinensis</i>	-Améliorer la vigilance et les performances cognitives -boisson	↑ de l'hépatotoxicité avec certains ARV	[93]
<i>Ginkgo biloba</i>	Traiter la démence et l'anxiété	↓ de la concentration de l'Efavirenz de 62%	[57]
<i>Harpagophytum procumbens</i>	Pour ses effets anti-inflammatoires	Inhibe le CYP3A4, 2C9 et 2C19 ce qui augmente la concentration plasmatique de certains ARV	[93]
<i>Hypericum perforatum</i>	Dépression, anxiété et insomnie.	Interaction avec le Traitement antiviral : -↓ de l'AUC de l'Indinavir de 57% -↑ de l'élimination du Nevirapine de 35% Interaction avec le traitement antifongique (infection opportuniste) : -↓ de l'AUC du Voriconazole de 59%	[65] [94] [95]
<i>Silybum marianum</i>	Traiter l'hépatotoxicité des ARV et cirrhose hépatique	-↓ de l'AUC du metronidazole de 28%	[96]

Annexe IX : Interactions des plantes médicinales avec le traitement anti-VIH.

Médicament anticancéreux	Plante médicinale	Effet de l'interaction	Réf
Docetaxel	<i>Hypericum perforatum</i>	L'hyperforine accélère le métabolisme du docetaxel à travers l'induction du CYP3A4. L'induction est d'un facteur de 7 par rapport au contrôle.	[100]
Doxorubicine	<i>Rosmarinus officinale</i>	↑ des effets toxique de la doxorubicine	[39]
Erlotinibe	Tout composé d'origine végétale capable de modifier le pH GI ou agir sur le CYP3A4		[101]
Etoposide	<i>Citrus paradisi</i>	↓ de l' $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ de l'Etoposide de 26%	[102]
Gefitinibe	<i>Hypericum perforatum</i>	↓ l' $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ du gefitinib	[101]
	<i>Citrus paradisi</i>	↑ l' $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ du gefitinibe	
	Tout composé d'origine végétale capable d'agir sur le CYP3A4		
Imatinib	<i>Hypericum perforatum</i>	↓ l' $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ de l'Imatinib de 32%	[98]
Irinotecan	<i>Hypericum perforatum</i>	↓ l' $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ du SN-38 de 42%	[69]
Sunitinib	<i>Camellia sinensis</i>	L'EGCG se complexe avec le Sunitinib	[50]
Vinblastine	<i>Rosmarinus officinalis</i>	↑ des effets toxiques	[39]

Annexe X : Effets de certaines PM sur les médicaments anticancéreux.



Résumés

RESUME

Titre : Les interactions Plante / Médicament.

Auteur : Farid LAOUISSI.

Rapporteur : PR SAMIR AHID.

Mots clés : Plantes médicinales, Médicaments, Interactions.

L'interaction plante/médicament est un cas particulier des interactions médicamenteuses qui représente aujourd'hui un problème de santé publique émergent. Il s'agit d'une réponse pharmacologique ou clinique suite à la co-administration simultanée de médicament conventionnels et de plantes médicinales, au-delà de ce qui est attendu des effets connus de chaque substance donnée individuellement. L'interaction est le plus souvent d'ordre pharmacocinétique et se manifeste par des modifications des processus par lesquels les médicaments sont absorbés, distribués, métabolisés puis éliminés. Ces modifications se répercutent essentiellement soit sur l'efficacité du traitement ou sur sa toxicité, notamment chez des personnes qui présentent un certains nombre de facteurs de risques (femmes enceinte, personnes âgées, patients en période péri-opératoire, patients atteints du cancer...). L'élaboration d'un guide regroupant l'ensemble des interactions plante/médicament répertoriée dans la littérature scientifique va permettre aux professionnels de la santé notamment les pharmaciens et les médecins de mieux connaître les risques encourus, afin de pouvoir profiter des vertus thérapeutiques des plantes médicinales tout en assurant une utilisation sécuritaire et bénéfique.

ABSTRACT

Title: Herb-Drug Interactions.

Author: Farid LAOUISSI.

Director of thesis: Samir AHID.

Keywords: Herbs, Drugs, Interactions.

The Herb-Drug interactions is a specific case of drug interactions that today represents an emerging public health problem. It can be defined as a pharmacological or clinical response the co-administration of a conventional medication and a herbal medicine beyond that which is expected from the known effects of each substance given individually. The interaction is most often pharmacokinetic and is manifested by process changes by which drugs are absorbed, distributed, metabolized and eliminated. These changes will primarily affect treatment efficacy or toxicity especially in people who have a number of risk factors (pregnancy, elderly, patients in perioperative period, cancer patients ...). The development of a guide containing all the herb-drug interactions listed in the scientific literature will allow healthcare professionals including pharmacists and physicians to better understand the risks involved, in order to enjoy the therapeutic benefits of herbal medicine, while ensuring safe and beneficial use.

ملخص

العنوان: التفاعلات بين الأدوية و الأعشاب الطبية

الكاتب: لعويسي فريد

المؤطر: الأستاذ سمير أحميد

الكلمات الرئيسية: دواء، أعشاب طبية، تفاعلات

تمثل التفاعلات بين الأعشاب الطبية و الأدوية الصيدلانية حالة خاصة من التفاعلات التي أصبحت تشكل اليوم مشكلة جديدة بالنسبة للصحة العمومية. يتعلق الأمر باستجابة دوائية أو سريرية ناتجة عن تناول الأدوية المألوفة و الأعشاب الطبية في آن واحد. إستجابة بعيدة كل البعد عن ما هو مألوف إذا تم تناول كل مادة على حدة. يتم هذا التفاعل في غالب الأمر على مستوى الحركية الدوائية و يتجلى في عدة تغييرات تحدث على طريقة إمتصاص الدواء، توزيعه، إستقلابه ثم إفرازه. هذه التغييرات تنعكس بشكل أساسي إما على فاعلية الدواء أو درجة سموميته، خصوصا لدى بعض الأشخاص اللذين لديهم بعض عوامل الخطر: حمل، شيخوخة، مرضى السرطان و بعض المرضى خلال فترة إجراء العملية الجراحية. وضع دليل يحتوي على جميع التفاعلات بين الأدوية و الأعشاب الطبية المدرجة في المؤلفات العلمية سيمكن أخصائيي القطاع الصحي خاصة الصيادلة و الأطباء على الإحاطة بالمخاطر المحتملة و إستغلال كل القدرات العلاجية للأعشاب الطبية مع ضمان إستخدامات آمنة و مفيدة



Bibliographie

The image shows a decorative rectangular frame with a dark red border. Inside the frame, the word "Bibliographie" is written in a red, cursive font. The bottom right corner of the frame is decorated with intricate, swirling patterns in shades of red, white, and black, resembling a stylized floral or scrollwork design.

- [1] **Bellakhdar J.** Plantes Médicinales au Maghreb et Soins de Base : Précis de Phytothérapie Moderne. CASABLANCA. Editions le Fenec, 2006, 385p
- [2] **Fugh-Berman A, Ernest E.** Herb-Drug Interactions: Review and Assessment of Report Reliability. *Br J Clin Pharmacol.* 2001;**52**(5):587-95
- [3] **Skalli S, Soulaymani Bencheikh R.** Safety Monitoring of Herb-Drug Interactions: A Component of Pharmacovigilance. *Drug Saf.* 2012;**35**(10):785-91
- [4] **Chebat A, Skalli S, Errihani H, Boulaamane L, Mokrim M, Mahfoud T, Soulaymani R, Kahouaji A.** Etude de la Prévalence des Effets Indésirables liés à l'Utilisation des Plantes Médicinales par les Patients de l'Institut National d'Oncologie Rabat, *Phytothé.* 2014;**12**(1) :25-32
- [5] **Colalto C.** Herbal Interactions on Absorption of Drugs: Mechanisms of Action and Clinical Risk Assessment. *Pharmacol Res.* 2010;**62**(3):207-27
- [6] Organisation Mondiale de la Santé. Principes Méthodologiques Généraux pour la Recherche et l'Evaluation Relative à la Médecine Traditionnelle, GENEVE, 2000, 79p.
- [7] Pharmacopée française 11^{ème} édition, accessible en ligne via l'adresse : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/db4888b0c367709470e4bb26a546fb46.pdf (Accès 03/2014)
- [8] **Tachijan A, Maria V, Jahangir A,** Use of Herbal Products and Potential Interactions in Patients with Cardiovascular Diseases. *J Am Coll Cardiol.* 2010;**55**(6): 515-2
- [9] **Brazier NC, Levine MA, M.A.H.** Understanding Drug-Herb Interactions, *Pharmacoepidemiol Drug Saf,* 2003;**12**:427-30
- [10] Organisation Mondiale de la Santé. Traditional Medicines. Accessible en ligne via : <http://who.int/mediacentre/factsheets/2003/fs134/en>).
- [11] **Zeggwagh AA, Lahlou Y, Bensliman Y.** Enquête sur les Aspects Toxicologiques de la Phytothérapie Utilisée par un Herboriste à Fes. *Pan Afr Med J.*2013;**14** :125

- [12] **Rhalem N, Khattabi A, Soulaymani R, Ouami L.** Etude Rétrospective des Intoxications par les Plantes au Maroc : Expérience du Centre Antipoison et de Pharmacovigilance du Maroc (1980-2008). *Toxicol Maroc*.2010;**5**:5
- [13] **Fugh-Berman A, Ernest E.** Herb-Drug Interactions. *Lancet*. 2000; **355**(9198):134-8
- [14] Williamson E, Driver S, Baxter K. Stockley's Herbal Medicines Interactions: A Guide to the Interactions of Herbal Medicines.*Pharmaceutical Press*. London 2009:423p
- [15] **Francis YW, Shiew-Mei H, Hall S.**Herbal Supplements–Drug Interactions Scientific and Regulatory Perspectives. *Francis & Taylor*.New-York2006; volume 162
- [16] **Skalli S, Zaid AH, Soulaymani R.** Drug Interactions with Herbal Medicines. *Ther Drug Monit*. 2007;**29**:679-86
- [17] **Harkey M, Henderson L, Giershwin E, Sterne J, Hackman R.** Variability in Commercial Ginseng Products: An Analyse of 25 Preparations. *The Am J Clin Nutr*. 2001;**73**(6):1101-6
- [18] **Yang L, Fan L, Zhao-Qian, Yan-Mei M, Dong Guo, Liu L, Liang P.** Effects of Allicin on CYP2C19 and CYP3A4 Activity in Healthy Volunteers with Different CYP2C19 Genotypes. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009;**65**(6):601-8
- [19] **Delgoda R,** Westlake A. herbal interactions involving cytochrome P450. *Toxicol Rev*.2004;**23**(4):239-49
- [20] **Gurley J, Stephanie F,** Gardner, Hubbard, Keith W, Brooks G, Yanyan C, Catharina Y. Cytochrome P450 Phenotypic ratios For Predicting Herb-Drug Interactions in Humans. *Clin Pharmacol Ther*. 2002;**72**(3):276-87
- [21] **Esther D, Byeongsong Oh, Phyllis N, Mullan B, Clarke S.** Cancer Patient Disclosure and Patient-Doctor Communication of Complementary and Alternative Medicine Use: A systematic Review. *The Oncologist*. 2012;**17**(11):1475-81
- [22] **Dilhuydi J-M.** L'attrait pour les Médecines Complémentaires et Alternatives en Cancérologie : Une Réalité que les Médecins ne Peuvent ni Ignorer ni Refuter. *Bull Cancer*. 2003;**90**(7) :623-8

- [23] **Laitinen L, Takala E, Vuorela H, Vuorela P, Kaukonen AM, Marvola M.** Anthranoides Laxatives Influence The Absorption of Poorly Pearmeable Drugs in Human Intestinal Cell Culture Model (Caco-2). *Eur J Pharma Biopharm.*2007;**66**(1):135-45
- [24] **Cruz L, Castaneda G, Navarette A.** Ingestion of Chilli pepper (*Capsicum annum*) Reduces Salicylates Bioavailability after Oral Aspirin Administration in the Rat. *Can J Physiol Pharmacol.* 1999;**77**:441-46
- [25] **Tarirai C, Viljoen A, Hamman J.** Herb-Drug Pharmacokinetic Interactions Reviewed. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2010;**6**(12):1515-38
- [26] **Vitalone A, Menniti F, Raschetti R, Renda F, Tartaglia L, Mazzanti G.** Surveillance of Suspected Adverse Reactions to Herbal Products Used as Laxatives. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012;**68**:231-38
- [27] **Pattanaik S, Debasish H, Prabhakar S, Parampreet K, Pandhi P.** Effect of Piperine on the Steady-State Pharmacokinetics of Phenytoin in Patients with Epilepsy. *Phytother Res.*2006;**20**:683-86
- [28] **Bano G, Raina R, Zutshi U, Bedi K, Johri R, Sharma S.** Effect of Piperine on **Bioavailability** and Pharmacokinetics of Propranolol and Theophylline in Healthy Volunteers. *Eur J Clin Pharmacol.* 1991;**41**:615-17
- [29] **Hiwale R, Dhuley J, Naik S.** Effect of Co-Administration of Piperine on Pharmacokinetics of β -lactam Antibiotics in Rats. *Indian J Exp Biol.* 2002;**40**:277-81
- [30] **Peter R, Gwilt, Cynthia L, Margaret A, Diane D, Grandjean, Ruddon, Donald L.** The Effect of Garlic Extract on Human Metabolism of Acetaminophen. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1994;**3**(2)155-60
- [31] **Perlman B.**Interaction Between Lithium Salts and Ispaghula Husk. *The Lancet.* 1990;**335**(8686):416
- [32] **Fasinu P, Bouic P, Rosenkranz B.** An Overview of the Evidence and Mechanisms of Herb-Drug Interactions. *Front Pharmacol.* 2012;**3**:69

- [33] **Clive P, Michael J, Morley C, Brian B, Hoffman.** Pharmacologie Intégrée. *DeBoeck University*.PARIS.1999:606p
- [34] **Liangchai L, Chuangchan C, Soontarane T.** Effect of Capsaicin on Gastric Acid Secretion and Mucosal Blood Flow in the Rat. *The J Nutr.* 1979;**109**:773-79
- [35] **Mustapha A, Yakasai IA, Aguye A.** Effect of Tamarindus indica L on Bioavailability of Aspirin in Healthy Human Volunteers. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.*1996; **21**(3):223-26
- [36] **Huupponen R, Seppalla P, Lisalo E.** Effect of Guar Gum, a Fibre Preparation, on Digoxin and Penicillin Absorption in Man. *Eur J Clin Pharmacol.*1984;**26**(2):279-81
- [37] **Gin H, Orgerie B, Aubertin J.** The Influence of Guar Gum on Absorption of Metformin from the Gut in Healthy Volunteers. *Horm Metabol.* 1989;**21**(2):81-83
- [38] **Estudante M, José G, Soveral G, Benet L.** Intestinal Drug Transporters: An Overview. *Adv Drug Deliv Rev.* 2013;**65**(10):1340-56
- [39] **Nabekura T, Yamaki T, Hiroi T, Ueno K, KItagawa S.** Inhibition of Anticancer Drug Efflux Transport P-Glycoprotein by Rosemary Phytochemicals. *Pharmacol Res.* 2010;**61**:259-63
- [40] **Yan L, Jezrael L, Reid G, Paxton J.** Interactions of Dietary Phytochemicals with ABC Transporters: Possible Implication for Drug Disposition and Multidrug Resistance in Cancer. *Drug Metab Rev.* 2010;**42**(4):590-611
- [41] **Dhananjay P, Ashim K.** MDR- and CYP3A4- Mediated Drug-Herbal Interactions. *Life Sci.* 2006;**78**(18):2131-45
- [42] **Hennessy M, Kelleher D, Spiers P, Barry M, Kavanagh P, Back D, Mulcahy F, Feely J.** St John's Wort Increases expression of P-Glycoprotein: Implications for Drug Interactions. *Br J Clin Pharmacol.*2002;**53**:75-82
- [43] **Ruschitzka F, Meier P, Turina M, Luscher T, Noll G.** Acute Heart Transplant Rejection due to Saint John's Wort. *The Lancet.* 2000;**355**(9203):548-9
- [44] **Moore L, Goodwin B, Stacey A, Wisely G, Serabjit, Timothy W.** St John's Wort Induces Hepatic Drug Metabolism Through Activation of the Pregnane X Receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000;**97**(13):7500-2

- [45] **Shufeng Z, Yihuai G, Wenqi J, Huang M, Anlong X, Paxton J.** Interaction of Herbs with Cytochrome P450. *Drug Metab Rev.* 2003;**35**(1):35-98
- [46] **Chung Y, Pan E.** The Effect of Green Tea Polyphenols on Drug Metabolism. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2012;**8**(6):677-89
- [47] **Pyevich D, Bogenschutz M, Herbal Diuretics and Lithium Toxicity.** *Am J Psychiatry.* 2001;**158**(8):1329
- [48] **Meisel C, Johne A, Roots I.** Fatal Intracerebral Masse Bleeding Associated with Ginkgo biloba and Ibuprofen. *Atherosclerosis.* 2003;**167**(2):367
- [49] Sigurjonsdottir HA, Manhem K, Axelson M, Wallerstedt S. Subjects with Essential Hypertension are More Sensitive to the Inhibition of 11 β -HSD by Licorice. *J Hum Hypertens.* 2003;**17**(2):125-31
- [50] **Jun G, Ben-Xu T, Yang L, Honge-Ze.** Interaction of Green Tea Polyphenol Epigallo-catechin-3-gallate with Sunitinib: Potential Risk of Diminished Sunitinib Bioavailability. *J Mol Med.* 2011;**89**(6):595-602
- [51] **Murphy P, Kern S, Stankzyc F, Westhoff L.** Interaction of St John's Wort with Oral Contraceptives: Effects on the Pharmacokinetics of Norethindrone and Ethinyl Estradiol, Ovarian Activity and Breakthrough Bleeding. *Contraception.* 2005;**71**(6):402-8
- [52] **Weber A, Jager R, Borner A, Klinger G, Vollanth R, Matthey K, Balogh A.** Can Grapefruit Juice Influence Ethinylestradiol Bioavailability? *Contraception.* 1996;**53**(1):41-47
- [53] **Nordeg H, Bayne K, Havnen G, Smestad B.** Use of Herbal Drugs during Pregnancy Among 600 Norwegian Women in Relation to Concurrent Use of Conventional Drugs and Pregnancy Outcome. *Complement Ther Clin Pract.* 2011;**17**(3):147-51
- [54] **Barnes J, Anderson L, Phillipson D.** Herbal Medicines. Third Edition. *Pharmaceutical Press.* London, 2007:690p
- [55] **Page R, Pharm D, Lawrence D,** Potentiation of Warfarin by Dong Quai. *Pharmacother.* 1999;**19**(7):870-76

- [56] **Rosenblat M, Mindel J.** Spontaneous Hyphema Associated with Ingestion of Ginkgo biloba Extract. *N Engl J Med.* 1997;**336**(15):1108
- [57] **Wiegman, Dirk J, Brinkman, Eric J.** Interaction of Ginkgo biloba with Efavirenz. *AIDS.* 2009;**23**(9):1181-85
- [58] **Uchida S, Yamada H, Xiao Dong L, Marrhuyama S, Ohmori Y.** Effects of Ginkgo biloba Extract on Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Tolbutamide and Midazolam in Healthy Volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2006;**46**(11):1290-98
- [59] **Mattethews MK.** Association of Ginkgo biloba with Intracerebral hemorrhage. *Neurology.* 1998;**50**(6):1933-4
- [60] **Vazquez I, Aguera F.** Herbal Products and Serious Side Effects:A Case of Ginseng-Induced Manic Episode. *Acta Psychiatr Scand.* 2002;**105**(1):76-78
- [61] **Ramos Y, Lastra I.** Manic Episode and Ginseng:Report of A Possible Case. *J Clin Psychopharmacol.* 1995;**115**(6):447-8
- [62] **Janetzky K, Morreale P.** Probable Interaction between Warfarin and Ginseng. *Am j Health-Syst Pharm.* 1997;**54**:692-3
- [63] **Chen MF, Shimada F, Kato H, Yano S, Kanaoka M.** Effect of Oral Administration of Glycyrrhizin on the Pharmacokinetics of Prednisolone. *Endocrino Jpn.* 1991;**38**(2):167-74
- [64] **Irefin S, Sprung S.** A Possible Cause of Cardiovascular Collapse During Anesthesia: Long-Term Use of St John's Wort. *J Clin Anesth.* 2000;**12**(6):498-9
- [65] **Piscitella S, Burstein A, Alfaro M, Falloun M.** Indinavir Concentration and St John's Wort. *The Lancet.* 2000;**355**(9203):547-8
- [66] **Saraga M, Zullino DF.** St John's Wort Corticosteroides, Cocaine, Alcohol...and a First Manic Episode. *Praxis.* 2005;**94**(23):987-9
- [67] **Mueller Sc, Uehleke B, Woehling H.** Effect of St John's Wort Dose and Preparations on the Pharmacokinetics of Digoxin. *Clin Pharmacol Ther.* 2004;**75**(6):546-57
- [68] **Gordon JB.** SSRIs and St John's Wort: Possible Toxicity? *Am Fam Physician.* 1997;**57**(5):950-3

- [69] **Mathijssen H, Verweij J, Loos J, Spareboom A.** Effect of St John's Wort On Irinotecan Metabolism. *J Natl Cancer Inst.* 2002;**94**(16):1247-9
- [70] **Andren L, Andreasson L, Eggertsen R.** Interaction between a Commercially Available St John's Wort Product (Movina) and Atorvastatine in Patients with Hypercholesterol. *Eur J Clin Pharmacol.* 2007;**63**(10):913-16
- [71] **Qun-Ying, Bergquist C, Gerde B.** Seven Cases of Decreased Effect of Warfarin during Concomitant traitement with St John's Wort. *The Lancet.* 2000;**355**:577
- [72] **Almeida J, Grimsley E.** Coma from the Health Food Store: Interaction between Kava and Alprazolam. *Annals of Internal Medicine.* 1996;**125**(11):940-1
- [73] **Chelosky S, Raffauf C, Jendroska K, Poewe W.** Kava and Dopamine Antagonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 1995;**58**(5):639-40
- [74] **Rubin D, Govern B, Kopelman R.** Back to Basics. *Am J Med.* 2006;**119**(6):482-3
- [75] **Johnston B, Vohra S.** Which Medications Used in Paediatric Practice Have Demonstrated Natural Health Product-Drug Interactions? Part A: Evidence-Based Answer and Summary. *Paediatr Child Health.* 2006;**11**(10):671
- [76] **Dergal JM, Gold JL, Laxer DA, Lee MS, Lanctot K, Freedman A.** Potential Interactions between Herbal Medicines and Conventional Drug Therapies Used by Older Adults Attending a Memory Clinic. *Drugs Aging.* 2002;**19**(11):879-86
- [77] **Gurley B.** Clinical Assessment of Effects of Botanical Supplementation on Cytochrome P450 Phenotypes in the Elderly. *Drugs Aging.* 2005;**22**(6):525-39
- [78] **Azevedo E, Pribitkin M.** Herbal Medicine and Surgery. *Semin Integr Med.* 2005;**3**:17-23
- [79] **Hodges P, Kam C.** The Peri-Operative Implications of Herbal Medicines. *Anaesthesia.* 2002;**57**(9):889-899
- [80] **Lee A, Tong P, Cindy S, Tony G, Lau A.** Possible Interaction Between Sevoflurane and Aloe vera. *Ann Pharmacother.* 2004;**38**(10):1651-4

- [81] **Nutescu EA, Shapiro N, Ibrahim S, West P.** Warfarin and Its Interactions with Foods, Herbs and Other Dietary Supplements. *Expert Opin Drug Saf.* 2006;**5**(3):433-51
- [82] **Cheuk M, Juliana C, John E, Sanderson E.** Chinese Herbs and Warfarin Potentiation by “Danshen”. *J Intern Med.* 1997;**241**(4):337-9
- [83] **Beikang G, Zhang Z, Zhong Z.** Updates on the Clinical Evidenced Herb-Warfarin Interactions. *Evid-based Compl Altern Med.* 2014;ID:957362,18p
- [84] **Taylor J, Wilt V.** Probable Antagonism of Warfarin by Green Tea. *Ann Pharmacother.* 1999;**33**(4):426-8
- [85] **Yue Q, Jansson K.** Herbal Drug Curbicin and Anticoagulant Effect with and Without Warfarin: Possibly Related to the Vitamin E Component. *J Am Geriatr Soc.* 2001;**49**(6):838
- [86] **Lambert J, Cormier J.** Potential Interaction between Warfarin and Boldo-Fenugreek. *Pharmacotherapy.* 2001;**21**(4):509-12
- [87] **Suvarna R, Pirmohammed M, Henderson L.** Possible Interaction between Warfarin and Cranberry Juice. *BMJ.* 2003;**327**(7429):1454
- [88] **Lam A, Elmer G, Mohutsky M.** Possible Interaction Between Warfarin and Lycium barbarum. *Ann Pharmacother.* 2001;**35**(10):1199-201
- [89] **Segal R, Pilote L.** Warfarin Interaction with Matricaria chamomilla. *CMAJ.* 2006;**174**(9):1281-2
- [90] **Desmard M, Hellman R, Plantefève G, Mentec H.** Severe overdose in vitamin K antagonist secondary to grapefruit juice absorption. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2009;**28**(10):897-9
- [91] **Piscitelli S, Burstein A, Welden N, Gallicano K, Falloon J.** The Effect of Garlic Supplements on the Pharmacokinetics of Saquinavir. *Clin Infect Dis.* 2002;**34**(2):234-8
- [92] **Lee L, Andrade A, Flexner C.** Interactions between Natural Health Products and Antiretroviral Drugs: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Effects. *Clin Infect Dis.* 2006;**43**(8):1052-9

- [93] **Piscitelli S, Rodvold K, Manjunath P.** Drug Interactions in Infectious Diseases. Third Edition. *Humana Press*.2011. 683p
- [94] **Maat M, Hoetelmans R, Math R, Van Gorp E, Meenhorst P, Mulder J, Beijnen J.** Drug Interaction Between St John's Wort and Nevirapine. *AIDS*. 2001;**15**(3):420-1
- [95] **Rengelshausen J, Banfield M, Riedel K, Burrehene J, Weiss J, Thomsen T.** Opposite Effects of Short-term and Long-term St John's Wort Intake on Voriconazole Pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther*. 2005;**78**(1):25-33
- [96] **Rajnarayana K, Reddy M, Vidyasagar J, Krishna D.** Study of the Influence of Silymarin Pretreatment on Metabolism and Disposition of Metronidazole. *Arzneimittelforschung*. 2004;**54**(2):109-13
- [97] **Giuseppina B, Cuzzolin L.** Safety and Efficacy of Phytomedicines in Cancer Prevention and Treatment. *Herbal Drugs:Ethnomedicine to Moderne Medicine*. 2009:207-20
- [98] **Frye R, Fitzgerald S, Lagattuta T, Hruska M, Egorin M.** Effect of St John's Wort on Imatinib Mesylate Pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther*. 2004;**76**(4):323-9
- [99] **Meijerman I, Beijnen J, Schellen J.** Herb-Drug Interactions in Oncology: Focus on Mechanisms of Induction. *The Oncologist*. 2006;**11**(7):742-5
- [100] **Goey A, Meijerman I, Rosing H, Marchetti S, Mergui M, Keessen M, Burgers J.** The Effects Of St John's Wort on the Pharmacokinetics of Docetaxel. *Clin Pharmacokinet*. 2014;**53**:103-10
- [101] **Shu-Feng Z.**Toxicology, Safety and Herb-Drug Interactions in Cancer Therapy. *Supportive Cancer Care with Chinese Medicine*. 2010;pp293-340
- [102] **Reif S, Marianne C, Nicolson C, Bisset D, Reid M.** Effect of Grapefruit Juice Intake on Etoposide Bioavailability. *Eur J Clin Pharmacol*. 2002;**58**(7):491-4
- [103] **Bacchini M, Cuzzolin L, Camerlengo T, Velo G, Benoni G.** Phytotherapeutic Compounds: The Consumer-Pharmacist Relationship. *Drug Saf*. 2008;**31**(5):427-7
- [104] Organisation Mondiale de la Santé. Pharmacovigilance des Plantes Médicinales. http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/trainingcourses/3PV_plantesmedicinales.pdf

- [105] **Steinhoff B.** Current Perspectives on Herb-Drug Interactions in the European Regulatory Landscape. *Planta Med.* 2012;**78**(13):1416-20
- [106] **Aslam M, Stockley I.** Interaction between Curry Ingredient (Karela) and Drug (Chlorpropamide). *Lancet.* 1979;1(8116):607
- [107] **Pathak A, Leger P, Bagheri H, Senard J, Boccalon H, Montastruc J.** Garlic Interaction with Fluindione. *Therapie.* 2003;**58**(4):380-1
- [108] **Hospital M, Denmark H,** Betel-nut Induced Extrapramidal Syndrome: An Unusual Drug Interaction. *Mov Disord.* 1989;**4**(4):330-33
- [109] **Taylor R, Jarad N, John L,** Conroy D, Barnes N. Betel nut Chewing and Asthma. *Lancet.* 1992;**339**:1134-36
- [110] **Rosenson R,** Warning: Green Tea May Affect Simvastatine Tolerability. *J Clin Lipid.* 2008;**2**(5):112-3
- [111] **Yee GC, Stanley DL, Pessa L, Dalla T, Beltz S, Ruiz J, Lowenthal D.** Effect of Grapefruit Juice on Blood Cyclosporin Concentration. *Lancet.* 1995;**345**(8955):955-6
- [112] **Bailey D, Dresser G, Kreeft J, Munoz C, Freeman D, Bend J.** Grapefruit-Felodipine Interaction: Effect of Unprocessed Fruit and Probable Active Ingredients. *Clin Pharmacol Ther.* 2000;**68**(5):468-77
- [113] **Jhonathan W, Joan M, Nicholas J.** Grapefruit Juice And Statins. *Am J Med.* 2015;**9343**(15):774
- [114] **Juan H, Terhaaq B, Cong Z, Bi-Kui Z, Rong-Hua Z, Feng W.** Unexpected Effect of Concomitantly Administred Curcumin on the Pharmacokinetics of Talinolol in Healthy Chinese Volunteers. *Eur J Clin Pharmacol.* 2007;**63**(7):663-8
- [115] **Gorski J, Huang S, Pinto A, Hamman M, Hilligoss J, Zaheer N, Desai M, Miller M, Hall S.** The Effect of Echinacea (Echinacea purpurea Root) on Cytochrome P450 Activity in Vivo. *Clin Pharmacol Ther.* 2004;**75**(1):89-100
- [116] **McRae S.** Elevated Serum Digoxin Levels in a Patient Taking Digoxin and Siberian Ginseng. *CMAJ.* 1996;**155**(3):293-5

- [117] **Robertson S, Davey R, Voell J, Formentini E, Alfaro R, Penzak S.** Effect of Ginkgo biloba Extract on Lopinavir, Midazolame, and Fexofenadine Pharmacokinetics in Healthy Subjects. *Cur Med Res Opin.* 2008;**24**(2):591-9
- [118] **Yoshioka M, Ohnishi N, Koishi T, Obata Y, Nakagawa M, Tagagi K, Takara K.** Study on Interactions between Functional Foods od Dietary Supplements and Medicine.IV.Effects of Ginkgo biloba on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Nifedipine in Healthy Volunteers. *Biol Pharm Bull.*2004;**27**(12):2006-9
- [119] **Yin O, Tomlinson B, Wayne M, Chow M.** Pharmacogenetics and Herb-Drug Interactions: Experience with Ginkgo biloba and Omeprazole. *Pharmacogenetics.* 2004;**14**(12):841-50
- [120] **Lin Y, Chu S, Tsai S.** Association between Priapism and Concurrent Use of Risperidone and Ginkgo biloba. *Mayo Clin Proc.* 2007;**(82)10**:1289-90
- [121] **Fan L, Tao G, Wang G, Zhang W, He Y, Li Q, Lei H, Jiang F, Hu D, Huang Y, Zhou H.** Effects of Ginkgo biloba Extract on the Pharmacokinetics of Talinolol in Healthy Chenese Volunteers. *Ann Pharmacother.* 2009;**43**(5):944-9
- [122] **Tang J, Sun J, Zhang Y, Li L, Cui F, He Z.** Herb-Drug Interactions: Effect of Ginkgo biloba Extract on the Pharmacokinetics of Theophylline in Rats. *Food Chem Toxicol.* 2007;**45**(12):2441-5
- [123] **Galluzzi S, Zanetti A, Binetti G, Trabucchi M, Frisoni G.** Coma in a Patient with Alzheimer's Disease Taking Low Dose Trazodone and Ginkgo biloba. *J Neurol Neurosurg Psychiatri.* 2000;**68**(5):679-80
- [124] **Granger S.** Ginkgo biloba Precipitating Epileptic Seizures. *Age Aging.* 2001;**30**(6):523-5
- [125] **Lida R, Otsuka Y, Matsumoto K, Kuriyama S, Hosoya T.** Pseudoaldosteronism Due to the Concurrent Use of Two Herbal Medicine Containing Glycyrrhizin: Interaction of Glycyrrhizin With Angiotensine-Converting Enzyme Inhibitor. *Clin Exp Nephrol.* 2006;**10**(2):131-5

- [126] **Greaves M.** Potentiation of Hydrocortisone Activity in Skin by Glycyrrhetic acid. *Lancet.* 1990;**336**(8719):876
- [127] **Markowitz J, Devane C, Boulton D, Carson S, Nahas Z, Risch S.** Effect of St John's Wort (*Hypericum perforatum*) on Cytochrome P450 2D6 and 3A4 Activity in Healthy Volunteers. *Life Sci.* 2000;**66**(9):133-9
- [128] **Johne A, Schmider J, Brockmoller J, Stadelman A, Stormer E, Bauer S, Scholler G,** Decreased Plasma Levels of Amitriptyline and its Metabolites on Medication with an Extract from St John's Wort (*Hypericum perforatum*). *J Clin Psychopharmacol.* 2002;**22**(1):46-54
- [129] **Dannawi M.** Possible Serotonine Syndrome after Combination of Buspirone and St John's Wort. *J Psychopharmacol.* 2002;**16**(4):401
- [130] **Bauer S, Stormer E, Johne A, Kruger H, Budde H, Neumayer H.** Alterations in Ciclosporin A Pharmacokinetics and Metabolism during Treatment with St John's Wort in Renal Transplant Patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2003;**55**(2):203-211
- [131] **Lau W, Carville D, Guyer K, Neer C, Bates E.** St John's Wort Enhances the Platelet Inhibitory Effect of Clopidogrel in Clopidogrel "Resistant" Healthy Volunteers. *J Am Coll Cardiol*;2005;**45**:382
- [132] **Schwarz U, Buschel B, Kirch W.** Unwanted Pregnancy on Self-Medication with St John's Wort Despite Hormonal Contraception. *Br J Clin Pharmacol.* 2003;**55**(1) 112-3
- [133] **Wang Z.** Effect of St John's Wort on the Pharmacokinetic of Fexofenadine. *Clin Pharmacol Ther.* 2002;**71**(6):414-20
- [134] **Bonneto N, Santelli L, Batisttin A.** Serotonin Syndrom and Rhabdomyolysis Induced by Concomitant Use of Triptans Fluoxetine and *Hypericum*. *Sephalalgia* 2007;**27**(12):1421-3
- [135] **Xu H, Williams K, Liao W, Murray M, Day R, McLachlan A.** Effects of St John's wort Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Gliclazide. *Br J Pharmacol.* 2008;**153**(7):1579-86

- [136] **Portoles A.** Effect of Hypericum perforatum on Ivabradine Pharmacokinetics in Healthy Volunteers: an Open-Label, Pharmacokinetic Interaction Clinical Trial. *J Clin Pharmacol.* 2006;**46**(10):1188-94
- [137] **Khawaja I, Marotta R, Lippmann S.** Herbal Medicines as a Factor in Delirium Word. *Am Psychiatric Assoc.* 1999;**50**(7):969-70
- [138] **Eich-Hochli, Oppliger R, Goloy K, Bauman P, Eap C.** Methadone Maintenance Traitement and St John's Wort: A Case Report. *Pharmacopsychiatr.* 2003;**36**(1):35-7
- [139] **Lantz M, Bchalter E, Giambanco V.** St John's Wort Antidepressant Drug Interactions in the Elderly. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 1999;**12**(1):7-10
- [140] **Wang X, Li J, Lu J, Chen X, Huang M, Chowbay, Zhou.** Rapid and Simultaneous Determination of Nifedipine in Human Plasma by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry: Application to a Clinical Herb-Drug Interaction Study. *J Chromatog B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2007;**852**(1-2):534-44
- [141] **Wang L, Zhou G, Zhu B, Wang J, Abdelaty A, Li T, Liu J, Yang T, Wang D, Zhou H.** St John's Wort Induces Both Cytochrome P4503A4 Catalysed Sulfoxidation and 2C19- Dependant Hydroxylation of Omeprazole. *Clin Pharmacol Ther.* 2004;**75**(3):191-7
- [142] **Kawaguchi A, Ohmori M, Tsuruokas S, Nishikik, Harada K, Miyamori I, Yamor K, Nakamura T, Masada M, Fujimura A.** Drug Interaction between St John's Wort and Quazepam. *Br J Clin Pharmacol.* 2004;**58**(4):403-10
- [143] **Gordon R, Becker D, Rader D.** Reduced Efficacy of Rosuvastatin by St John's Wort. *Am J Med.* 2009;**122**(2):e1-2
- [144] **Sugimoto K, Ohmori M, Tsuruoka S, Nishikik, Kawaguch A, Haradak, Arakawa M, Sakamoto K, Masada A, Miiyamori I, Fujmura A.** Different Effects of St John's on the Pharmacokinetics of Simvastatine and pravastatine. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;**70**(6):518-24
- [145] **Hebert M, Park J, Chen J, Akhtar S, Larson A.** Effect of St John's Wort (Hypericum perforatum) on Tacrolimus Pharmacokinetics in Healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2004;**44**(1):89-94

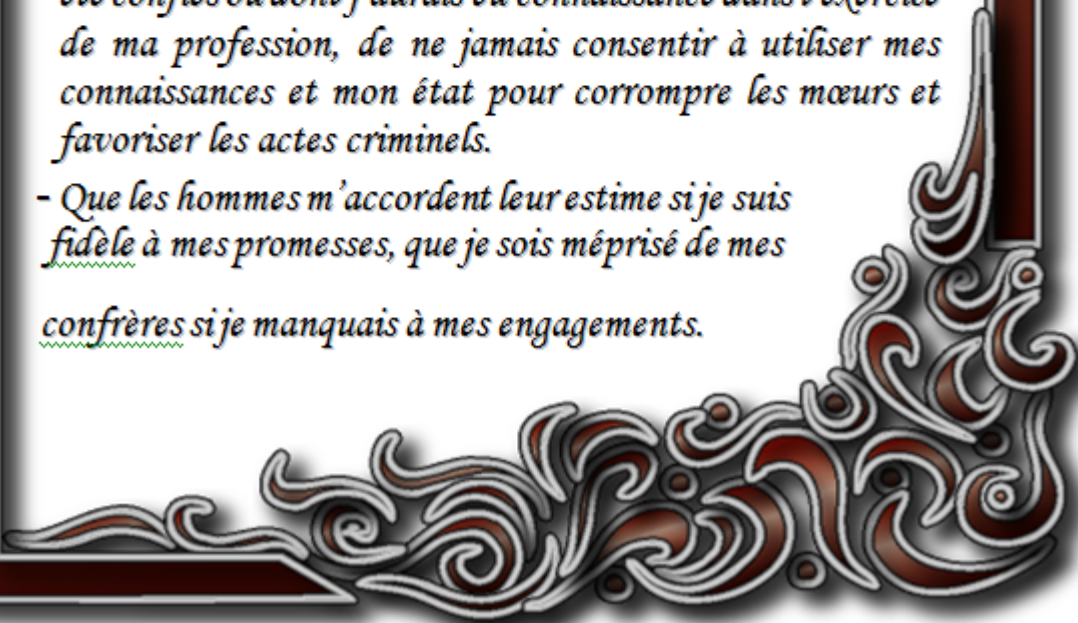
- [146] **Scharz U, Hanso H, Oertel R, Michlke S, Kuhlish E.** Induction of Intestinal P-Glycoprotein by St John's Wort Reduces the Oral Bioavailability of Talinolol. *Clin Pharmacol Ther.* 2007;**81**(5):669-78
- [147] **Nebel A, Schneider B, Baker R, Kroll D.** Potential Metabolic Interaction between St John's Wort and Theophylline. *Ann Pharmacother.* 1999;**33**(4):502
- [148] **Etogo A, Boemer F, Sempoux C, Geubel A.** Acute hepatitis with prolonged cholestasis and disappearance of interlobular bile ducts following tibolone and Hypericum perforatum (St. John's wort). Case of drug interaction ? *Acta Gastroenterol Belg.* 2008;**71**(1):36-8
- [149] **Tannergren C, Engman H, Kuntson 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. *Clin Pharmacol Ther.* 2004;**75**(4):298-309
- [150] **Hojo Y, Echizenya M, Ohkubu T, Shimizu T.** Drug Interaction between St John's Wort and Zolpidem in Healthy Subjects. *J Clin Pharmacol.* 2011;**36**(6):711-5
- [151] **Light T, Light J.** Acute Renal Transplant Rejection Possibly Related to Herbal Medication. *Am J Transplant.* 2003;**3**(12):1608-9
- [152] **Dresser G, Wachter V, Wang S.** Evaluations of Peppermint oil and Ascorbyl Palmitate as Inhibitors of Cytochrome P4503A4 Activity in Vitro and in Vivo. *Clin Pharmacol Ther.* 2002;**72**(3):247-55
- [153] **Merino G, Molina A, Garcia J, Pulido M, Prieto J, Alvarez A.** Ginseng Increases Intestinal Elimination of Albendazole Sulfoxidation in the Rat. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol.* 2003;**136**(1):9-15
- [154] **Belqi N, Bell K, Anauthaksi S, Atallah E.** Imatinib and Panax ginseng: A Potential Interaction Resulting in Liver Toxicity. *Ann Pharmacother.* 2010;**44**(5):926-8
- [155] **Shader R, Greenblatt D.** Phenelzine and Dream Machine-Ramblings and Reflections. *J Clin Psychopharmacol.* 1985;**5**(2):65
- [156] **Carrasco M, Vallejo R, Pardo-de-Santayana M, Peral D, Martin M.** Interactions of Valeriana officinalis L and Passiflora incarnata L in a Patient Treated with Lorazepam. *Phytother Res.* 2009;**23**(12):1795-6

- [157] **Akram E, Maryam E, Sokhteh M.** Effect of Fenugreek (*Trigonella foenum-graecum*) Seeds on Serum Parameters in Normal and Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Nutri Res.* 2007;27(11):728-733
- [158] **Qiu F, Wang G.** Effect of Danshen Extract on the Activity of CYP3A4 in Healthy Volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 2010;69(6):656-62
- [159] **Lopez G, Ribero P, Esteban M.** Interaction between Cat's Claw and Protease Inhibitors Atazanavir, Ritonavir and Saquinavir. *Eur J Clin Pharmacol* .2008;64(12):1235-6
- [160] **Kruth P, Prosie E, Fux R, Morike K, Geiter C.** Ginger-Associated Overanticoagulation by Phenprocoumon. *Ann Pharmacother.* 2004;38(2):257-60

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, 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 législation en vigueur aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne pas 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 méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*



جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

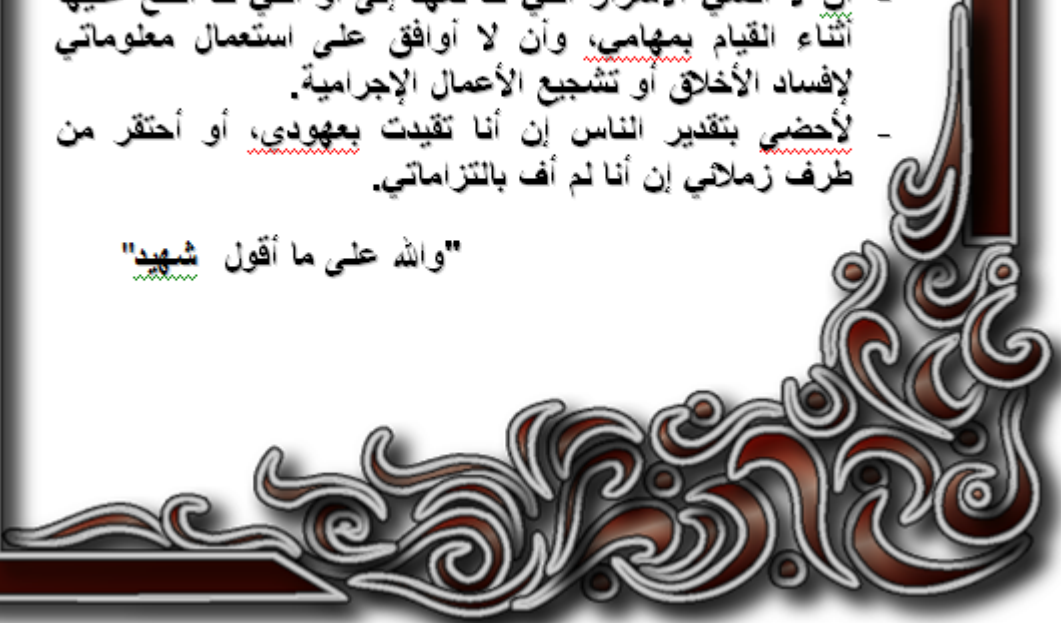
قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

أوصح بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا 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 إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضي بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"



جامعة محمد الخامس - الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 71

سنة: 2015

التفاعلات بين الأدوية والأعشاب الطبية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرف

السيد: فريد لعويبي

المزود في: 3 مارس 1983 بالدار البيضاء

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: التفاعلات - الدواء - الأعشاب الطبية.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد يحيى الشراح

أستاذ في علم الصيدلة

مشرف

السيد سمير أحميد

أستاذ في علم الصيدلة

أعضاء

السيدة: أمال تهيمو

أستاذة في طب الأطفال

السيدة: بشرى مداح

أستاذة في علم الصيدلة