

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE.

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD DAHLAB - BLIDA 1 -

FACULTE DE MEDECINE.

DEPARTEMENT DE PHARMACIE.



**PRINCIPALES INTERACTIONS ENTRE PLANTES
MEDICINALES ET MEDICAMENTS**

Thèse d'exercice de fin d'études
Présentée en vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie
Session : Septembre 2017.

Présentée par :

- AMRANI Amel Hiba.
- M'HAMEDI Besma Imen.

Devant le jury :

- Présidente de jury : **Dr. BENHAMIDA.S** -Maitre-assistant en pharmacologie
- Examinatrice : **Dr.ARAR.K** - Maitre assistante pharmacognosie
- Examineur : **Dr.DJELLOULIS** -Maitre-assistant en pharmacologie
- Promotrice : **Dr.MELIANIS-** Maitre –assistante en pharmacognosie

EXCELLENCE



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE.

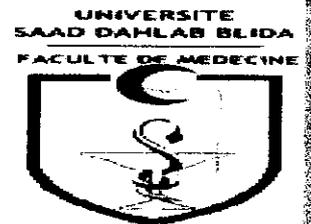
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD DAHLAB - BLIDA 1 -

FACULTE DE MEDECINE.

DEPARTEMENT DE PHARMACIE.



**PRINCIPALES INTERACTIONS ENTRE PLANTES
MEDICINALES ET MEDICAMENTS**

Thèse d'exercice de fin d'études
Présentée en vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie
Session : Septembre 2017.

Présentée par :

- AMRANI Amel Hiba.
- M'HAMED I Besma Imen.

Devant le jury :

- Présidente de jury : **Dr. BENHAMIDA S** - Maitre-assistante en pharmacologie
- Examinatrice : **Dr. ARARK** - Maitre assistante pharmacognosie
- Examineur : **Dr. DJELLOULIS** - Maitre-assistant en pharmacologie
- Promotrice : **Dr. MELIANIS** - Maitre -assistante en pharmacognosie

Remerciements

Nous tenons tout d'abord à remercier dieu le tout puissant et miséricordieux qui nous a données la force et la patience d'accomplir ce modeste travail.

Nos vifs remerciements vont également aux membres de jury pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail et de l'enrichir par leurs propositions.

Nos sincères remerciements aux docteur Meliani.s qui en tant que promotrice de mémoire pour l'inspiration, l'aide et le temps qu'elle a bien voulu nous consacrer et sans lui ce mémoire n'aurait jamais vu le jour

Nous souhaitons adresser nos remerciement les plus sincère aux personnes qui nous ont apportées leur aide et contribuées à l'élaboration de ce mémoire.

Les remerciements vont au corps professorat et administratif du département de pharmacie université de Blida.

On n'oublie pas nos parents et nos amis qui, par leurs prières et leurs encouragement, on a pu surmonter les obstacles.

Dédicace :

*Je remercie d'abord mon dieu le tout puissant qui m'a
donnée la capacité d'écrire et de réfléchir, la force de croire,
la patience d'aller jusqu'au bout du rêve et le bonheur de lever
mes mains vers le ciel et de dire « Ya kayoum »*

*Je dédie ce modeste travail à celle qui m'a donné la vie, le
symbole de tendresse, qui s'est sacrifié pour mon bonheur et
ma réussite, à la plus belle perle du monde Ma tendre
mère.*

A mes frères

A toute la famille

A mes très cher (e) s ami (e).

A tous ceux qui me sont chères

A tous ceux qui m'aiment

A tous ceux que j'aime

Je dédie ce travail

A tous

Dédicace :

*Avant toute chose nous remercions Allah le Tout Puissant de
nous avoir accordé*

La force et les moyens afin de pouvoir réaliser ce travail

A mes chers parents,

*Pour leur contribution, leur soutien et leur présence tout au
long de mes études et sans lesquels je ne serais pas là
aujourd'hui.*

*Merci pour tout ce que vous m'avez enseigné et l'amour que
vous m'avez apporté.*

*A mon cher époux pour sa disponibilité, son soutien moral
et surtout sa patience.*

A mes frères

A ma sœur

A ma chère amie (Raounak)

A tous ceux qui me sont chers

A toute ma famille

Je dédie ce travail

Liste des figures

Figure 01 : Structure moléculaire de l'acides benzoïque et de l'acide cinnamique	10
Figure 02 : Squelette d'un flavonol.....	10
Figure 03 : Structure du noyau de base de coumarine	12
Figure 04 : <i>Hypericum perforatum</i> L.	27
Figure 05 : <i>Alliums Sativum</i> L.....	23
Figure 06 : <i>Citrus grandis</i>	44
Figure 07 : <i>Camellia sinensis</i> L	49
Figure 08 : <i>Eleutherococcus senticosus</i>	55
Figure 09 : <i>Glycyrrhiza glabra</i> L	60
Figure 10 : Rhizomes de <i>Glycyrrhiza glabra</i>	61
Figure 11 : <i>Zingiber officinale</i> (Roscoe)	68
Figure 12 : <i>Echinacea purpurea</i>	73
Figure 13 : racine d'échinacée	74
Figure 14 : Histogramme relatif au pourcentage approximatif de l'efficacité de la phytothérapie.....	8
Figure 15 : histogramme relatif au pourcentage approximatif à la vente des médicaments à base de plantes au niveau des officines	86
Figure 16 : histogramme relatif approximatif au pourcentage de sur quoi se base leur vente	87
Figure 17 : histogramme relatif au pourcentage de la catégorie des gens préférant la phytothérapie	88
Figure 18 : histogramme relatif approximatif représentant le sexe des gens qui utilisent la phytothérapie.....	89
Figure 19 : histogramme relatif au pourcentage approximatif de l'attitude des pharmaciens devant la vente des médicaments à base de plantes	90
Figure 20 : histogramme relatif au pourcentage approximatif de la connaissance des patients des interactions plante-médicament	91
Figure 21 : histogramme relatif à la connaissance des pharmaciens des interactions plante-médicament... ..	92

Figure 22 : histogramme relatif au pourcentage approximatif des pharmaciens qui ont déjà confronté ce type d'interactions93

Figure 23 : histogramme relatif au degré de gravité de l'interaction plante-médicament ... 94

Liste des tableaux

Tableau I : Modes d'obtention des tisanes	5
Tableau II : comparaison des interactions mentionnées dans les notices des phytomédicaments et les interactions théoriques	24
Tableau III : Phytomédicaments	81

Table des Matières

Liste des figures	I
Liste des tableaux	II
Liste des abréviations	III
Introduction	1
Chapitre I : Généralités sur la phytothérapie	2
I.1. Définition de plante médicinale	3
I.3. Définition de drogue végétale	3
I.4. Utilisation des plantes medicinales	4
I.5. Définition de médicament à base de plante	4
I.6. Formes d'utilisation des plantes medicinales	5
I.7. Risque et effet indésirables de la phytothérapie.....	6
I.8. La place de la phytothérapie en Algérie	7
Chapitre II : Principaux principes actifs contenus dans les végétaux	8
II.1. Définition de principe actif contenu dans les végétaux	9
II.2. Les différents principes actifs issus des plantes médicinale	9
II.2.1. Polyphénols	9
II.2.1.1. Acides phénoliques	9
II.2.1.2. Flavonoïdes	10
II.2.1.3. Anthocyanes	11
II.2.1.4. Tanins	11
II.2.1.5. Lignines	11
II.2.1.6. Coumarines	12
II.2.2. Alcaloïdes	12
II.2.3. Polysaccharides.....	12
II.2.4. Glycosides	13
II.2.4.1. Glycosides cardiotoniques	13
II.2.5. Glucosinolates	14
II.2.4.2. Glycosides anthracéniques	14
II.2.6. Terpènes	14
II.2.6.1. Huiles essentielles	15
II.2.6.2. Iridoïdes	15

II.2.6.3. Saponosides	15
II.2.6.4. Résines	15
II.2.6.5. Les huiles fixes	16
Chapitre III : Les interactions médicamenteuses	17
III.1. Devenir du médicament dans l'organisme.....	18
III.1.1. Résorption	18
III.1.2. Distribution	19
III.1.3. Le métabolisme	19
III.1.4. L'élimination	22
III.2.5. Les interactions médicamenteuses	23
III.2.5.1. Les interactions pharmacodynamiques	23
III.2.5.2. Les interactions pharmacocinétiques	23
Chapitre IV: Les principales interactions plantent –médicaments	26
-Millepertuis	27
-L'ail	38
-Pamplemousse	44
-Thé	49
-Eleuthérocoque	55
-Réglisse	60
-Gingembre	68
-Echinacée	73
Partie pratique	78
I. Matériel et méthodes	79
I.1. L'enquête	79
I.2. Le questionnaire	79
II. Résultats.....	81
II.1. L'enquête.....	81
II.2. Résultats du questionnaire et analyses.....	84
III. Discussions.....	95
III.1. Résultats de comparaison entre les données des notices et les données théoriques	95
III.2. Résultats du questionnaire.....	96
IV. Les difficultés rencontrées.....	97

Conclusion.....	98
Références Bibliographiques	99
Annexes	122
Résumé	125

Liste des abréviations :

ADP : Adénosine diphosphate

AGE : Aged garlic extract

ASC : Air sous la courbe

Ca⁺ : calcium

Cyp : Cytochrome

ECGC : Epigallocatechine-3-gallate

HDL : high density lipoprotein

LDL : Low density lipoprotein

Na⁺ : Sodium

NADPH : Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate hydroxydase

P-gp : Glycoprotéine p

Introduction :

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

Mais l'usage des plantes n'est pas sans dangers : elles peuvent générer des effets secondaires, présenter des contre-indications et des précautions d'emploi, et lorsque les plantes médicinales et les médicaments sont utilisés conjointement, ils peuvent interagir à l'intérieur du corps et provoquer des changements dans le mode d'action des plantes et/ou des médicaments, ce genre de changement est appelé **une interaction plante-médicament**.

Ces interactions peuvent avoir un impact sur la santé du patient et l'efficacité des traitements.

Lorsque l'on consomme des médicaments, ceux-ci entrent en contact avec tout ce que l'on a ingéré. Aliments, suppléments ou plantes médicinales peuvent donc modifier la façon dont les médicaments sont absorbés, métabolisés, distribués et éliminés. Chacune de ces interactions possibles peut augmenter ou diminuer leur efficacité, leurs effets secondaires ou leur durée d'action ; et pour ceux-ci il est très difficile de prévoir les innombrables interactions possibles entre les médicaments et les plantes médicinales, d'autant plus que chaque plante médicinale se compose de centaines de substances.

Ce manuscrit a pour objectif de traiter quelles sont les principales plantes médicinales qui interagissent avec la prise de certains médicaments et comment ces derniers sont-ils affectés ? Aussi d'évaluer les connaissances du pharmacien algérien et de vérifier la conformité des données sur les notices de certains phytomédicaments vendus en officine sur les éventuelles interactions plante médicament.

Pour atteindre cet objectif ce travail a été divisé en deux parties : théorique et pratique ; la première est consacrée surtout pour la mise en évidence des principales interactions plantes-médicaments après avoir traité des généralités sur la phytothérapie et sur les mécanismes d'interactions médicamenteuses ; la deuxième partie traite les données d'une enquête menée au niveau de quarante (40) pharmacies et les résultats du questionnaire destiné aux pharmaciens d'officine.

Chapitre I :

Généralités sur la phytothérapie

I.1. Définition de la phytothérapie

Le mot "phytothérapie" se compose étymologiquement de deux racines grecques : *phuton* et *therapeia* qui signifient respectivement "plante" et "traitement".

La phytothérapie peut donc se définir comme étant une discipline destinée à prévenir et à traiter certains troubles fonctionnels et/ou certains états pathologiques au moyen de plantes, de parties de plantes ou de préparations à base de plantes (Wichtl M., Anton R,2003).

La phytothérapie n'est pas une thérapeutique inoffensive, certaines plantes médicinales sont toxiques, d'autres peuvent avoir des effets secondaires cumulatifs. La connaissance des plantes et le respect de leurs indications sont fondamentaux pour une pratique phytothérapeutique sûre (Grosmond, 2001).

I.2. Définition de plante médicinale

D'après la Xème édition de la Pharmacopée française, les plantes médicinales " des drogues végétales qui peuvent être utilisées entières ou sous forme d'une partie de plante et qui possèdent des propriétés médicamenteuses".

Ces plantes médicinales peuvent également avoir des usages alimentaires, condimentaires ou hygiéniques.

En d'autres termes nous pouvons dire qu'une plante médicinale est une plante dont au moins un des organes, par exemple la feuille ou l'écorce, possède des vertus curatives lorsqu'il est utilisé à un certain dosage et d'une manière précise. (Debuigne G. 1974).

La Liste des plantes médicinales fait partie intégrante de la Pharmacopée française Xème édition. Elle se présente sous forme de tableaux et est structurée en 2 parties : Liste A "Plantes médicinales utilisées traditionnellement" et Liste B "Plantes médicinales utilisées traditionnellement en l'état ou sous forme de préparation dont les effets indésirables potentiels sont supérieurs au bénéfice thérapeutique attendu". (AFSSAPS ; 2011)

I.3. Définition de drogue végétale

La IVème édition de la Pharmacopée européenne nous donne une définition précise des Drogues végétales : "Les drogues végétales sont essentiellement des plantes, parties de plantes ou algues, champignons, lichens, entiers, fragmentés ou coupés, utilisés en l'état, soit

le plus souvent sous forme desséchée, soit à l'état frais. Certains exsudats n'ayant pas subi de traitements spécifiques sont également considérés comme des drogues végétales.

Les drogues végétales doivent être définies avec précision par la dénomination scientifique universelle selon le système binominal (genre, espèce, variété, auteur)."

La drogue est donc la partie de la plante la plus riche en principe actif ; elle est issue de plantes fraîches ou desséchées, et utilisée à des fins thérapeutiques. (Agence du médicament.,1998)

I.4. Utilisation des plantes médicinales

Pendant longtemps, les plantes ont été utilisées uniquement en nature, sous forme de tisanes ou de poudres, maintenant, il existe de nombreuses formes d'utilisation des plantes médicinales. De plus en plus les plantes sont utilisées en mélange. Pour ces préparations, des règles de bonnes pratiques officinales ont été instaurées. De nombreux paramètres sont à respecter comme le nombre de plantes, les associations possibles, la saveur, ou encore le goût qui devra être adapté au client. (Bézanger-Beauquesne L., et al ;1986).

I.5. Définition de médicament à base de plante

Les médicaments à base de plantes répondent à la définition du journal officiel de la république algérienne n°44, et relèvent donc de la réglementation générale du médicament

Art .4.- les dispositions de l'article170 de la loi n°85-05 du 16 février 1985 sont modifiées et complétées comme suit :

Art.170.- on entend par médicament, au sens de la présente loi :

" toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques."

Les médicaments à base de plantes sont des médicaments dont les principes actifs sont exclusivement des drogues végétales et/ou des préparations à base de drogue(s) végétale(s) (Jamet J.-F., 1998).

végétales [...] généralement à l'état sec ». Ils sont obtenus en utilisant de l'éthanol ou un mélange d'eau et d'éthanol. (Ph. Européenne,2014)

- Les teintures sont obtenues par l'action dissolvante de l'éthanol sur des plantes sèches, tandis que les alcoolatures (ou teintures mères) sont obtenues par action dissolvante de l'éthanol sur des plantes fraîches. Quant aux alcoolats, ils sont obtenus en distillant de l'éthanol en présence de substances aromatiques. (Gagnon A.C,et al ;2010)

- Les macérats glycéринés sont élaborés à partir des bourgeons, des jeunes pousses, des racines les plus fines et d'autres tissus végétaux, broyés à l'état frais et mis à macérer dans un mélange d'eau, d'éthanol et de glycérine. (Gagnon A.C,et al ;2010)

Enfin, pour obtenir une suspension intégrale de plantes fraîches, il faut congeler les plantes dans l'azote liquide, moins de 24 heures après leur récolte, puis les broyer finement et les mettre en suspension dans l'éthanol à 30°. Ce procédé permet de préserver l'intégralité des principes actifs des plantes (Gagnon A.C,et al ;2010)

I.7. Risques et effets indésirables de la phytothérapie

Le premier risque est l'intoxication. Ce genre de problème suite à une prise de végétaux est toujours possible, même après un contrôle des plantes. En effet un produit peut être mal utilisé par le patient, sur une trop longue période ou avec une mauvaise indication. L'exemple fréquent est le régime amincissant par les plantes. La patiente qui se traite augmente volontairement ses posologies en pensant obtenir une hausse de l'efficacité du traitement. (Moreau B.,2003)

Le traitement par les plantes peut aussi conduire à une interaction avec certains médicaments. Citons l'exemple connu du Millepertuis (*Hypericum perforatum* L.) qui est utilisé pour traiter la dépression légère à modérée et qui est un puissant inducteur enzymatique, donc tout médicament à marge thérapeutique étroite ne doit pas lui être associé sous peine de voir diminuer son efficacité. (Busse W.2000)

Autre risque qui n'est pas à exclure : la falsification des plantes médicinales, volontaire ou involontaire, elle peut entraîner des conséquences sérieuses pour l'utilisateur. Une des principales causes de falsification des plantes médicinales est leur coût. C'est le cas

du Safran (*Crocus sativus* L.) dont on extrait une épice. Celle-ci, onéreuse, est souvent remplacée par une autre semblable (Busse W.2000)

Les substitutions accidentelles peuvent résulter d'une confusion à cause d'une ressemblance entre les plantes confondues ou à cause de noms voisins. (ANSM 2007)

L'adultération des produits qui est un terme utilisé pour faire état de l'ajout intentionnel de substances non déclarées dans un produit à base de plantes. Il revêt différentes formes. La première se traduit par l'ajout de composés aux drogues en question afin d'augmenter le poids final du produit en y incorporant de la matière comme par exemple du plomb. Certaines formes d'adultération posent réellement des risques pour la santé. C'est le cas lors de l'ajout de médicaments non déclarés aux produits à base de plantes : amphétamines, stupéfiants, barbituriques, corticostéroïdes et autres antibiotiques (Busse W.2000).

I.8. La place de la phytothérapie en Algérie :

En Algérie les plantes occupent une place importante dans la médecine traditionnelle, qui elle même est largement employée dans les divers domaines de la santé.

Les herboristes sont partout sans aucune formation spécialisée ou connaissance scientifique sur la phytothérapie, des plantes et des mélanges pour toutes les maladies : diabète, rhumatisme, obésité et même les maladies incurables.

Des chiffres recueillis auprès du Centre national du registre de commerce, montrent qu'à fin 2009, l'Algérie comptait 1.926 vendeurs spécialisés dans la vente d'herbes médicinales, dont 1.393 sédentaires et 533 ambulants.

La capitale en abritait, à elle seule, le plus grand nombre avec 199 magasins, suivie de la wilaya de Sétif (107), Bechar (100) et El Oued avec 60 magasins. (Publication officielle du Centre Anti Poison d'Alger Ministère de la santé) .

Chapitre II :
Principaux principes actifs contenus
dans les végétaux

II.1. Définition de principe actif contenu dans les végétaux

C'est une molécule présentant un intérêt thérapeutique curatif ou préventif pour l'homme ou l'animale, elle est issue de plantes fraîches ou séchées, nous pouvons citer comme des parties utilisées: les racines, écorces, sommités fleuries, feuilles, fleurs, fruits, ou encore les graines (BENGHANOU, 2012).

II.2. Les différents principes actifs issus des plantes médicinales

Les plantes contiennent des métabolites secondaires peuvent être considérées comme des substances indirectement essentielles à la vie des plantes par contre aux métabolites primaires qu'ils sont les principales dans le développement et la croissance de la plante ;

- ❖ **Les métabolites primaires**, tels que les glucides, les acides aminés, les protéines et les lipides, sont les acteurs des réactions nécessaires à la vie des végétaux : photosynthèse, respiration, et absorption des nutriments.
- ❖ **Les métabolites secondaires**, ne semblent pas avoir d'importance à l'échelle de la cellule végétale, mais jouent un rôle prépondérant dans l'adaptation des végétaux à leur environnement, notamment grâce à leur pouvoir antioxydant qui les protège des radicaux libres produits au cours de la photosynthèse (caroténoïdes, flavonoïdes), à leur capacité d'attirer des agents de pollinisation, et à leur intervention dans l'éloignement des herbivores et des insectes ravageurs (alcaloïdes). (Yarnell, 2007)

II.2.1. Polyphénols :

Les polyphénols ou composés phénoliques forment une grande classe de produits chimiques, ils sont des composés photochimiques polyhydroxylés et comprenant au moins un noyau aromatique à 6 carbones. Ils subdivisent en sous classe principales; les acides phénols, les flavonoïdes, les lignines, les tanins....elles ont un rôle principale à la vie de plante, à la défense contre les pathogènes; principalement les moisissures et les bactéries phytopathogènes et la protection contre les rayonnements UV; sachant que tous les composés phénoliques absorbent les rayonnements solaires (SARNI-MANCHADO et CHEYNIER, 2006).

III.2.1.1. Acides phénoliques :

Les phénols ou les acides phénoliques sont des petites molécules constituées d'un noyau benzénique et au moins d'un groupe hydroxyle, elles peuvent être estérifiées, étherifiées et liées à des sucres sous forme d'hétérosides, ces phénols sont solubles dans les solvants polaires, leur biosynthèse dérive de l'acide benzoïque et de l'acide cinnamique (WICHTL et ANTON, 2009).

Les phénols possèdent des activités anti-inflammatoires, antiseptiques et analgésiques (médicament d'aspirine dérivée de l'acide salicylique) (ISERIN et al, 2001).

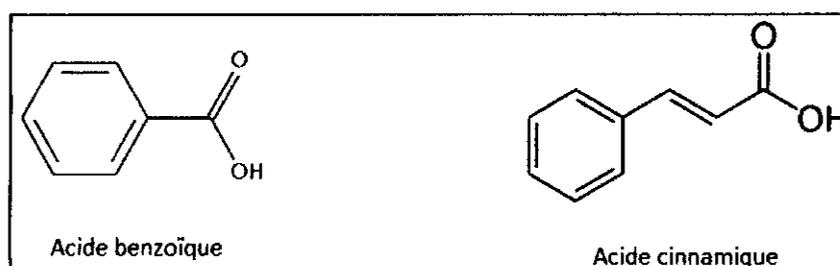


Figure 01 : Structure moléculaire de l'acides benzoïque et de l'acide cinnamique

(WICHTL et ANTON, 2001).

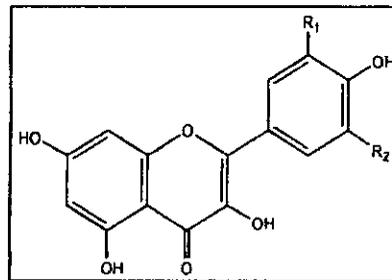
II.2.1.2. Flavonoïdes :

Terme en latin ; flavus= jaune. Ont une structure de C6-C3-C6 à poids moléculaire faible, ils peuvent être considérés parmi les agents responsables des couleurs de plante à côté des chlorophylles et caroténoïdes (WICHTL et ANTON, 2009).

Les flavonoïdes ont des sous-groupes caractérisés contenant deux ou plusieurs cycles aromatiques, ils existent sous forme libre dite aglycone ou sous forme d'hétérosides. (HELLER et FORKMANN, 1993).

Les flavonoïdes sont utilisés pour traiter les symptômes en rapport avec l'insuffisance veinolympatique traitement des signes fonctionnels liés à la crise hémorroïdaire (Bruneton, 1999). Ils peuvent être exploités de plusieurs manières dans l'industrie cosmétique et alimentaire (jus de citron) et de l'industrie pharmaceutique (les fleurs de trèfle rouge traitent

les rhumes et la grippe en réduisant les sécrétions nasales), comme certains flavonoïdes ont aussi des propriétés anti-inflammatoires et antivirales (ISERIN et al. 2001).



**Figure 02 : Squelette d'un flavonol
(BRUNETON, 1999)**

II.2.1.3. Anthocyanes :

Les anthocyanes sont des pigments responsables de la coloration bleue, rouge, violette, rose ou pourpre des fleurs et des fruits. Ils possèdent des propriétés anti-inflammatoires, antioxydantes, et vasoprotectrices. En effet, ils diminuent la perméabilité des capillaires sanguins et augmentent leurs résistances. (Yarnell, 2007)

II.2.1.4. Tanins :

Tanin est un terme provient d'une pratique ancienne qui utilisait des extraits de plantes pour tanner les peaux d'animaux (HOPKINS, 2003). On distingue deux catégories :

Les tanins condensés, polymères d'unités flavonoïdes reliées par des liaisons fortes de carbone, non hydrolysable mais peuvent être oxydées par les acides forts libérant des anthocyanidines (HOPKINS, 2003). Les tanins hydrolysables, polymères à base de glucose dont un radical hydroxyle forme une liaison d'ester avec l'acide gallique ou ellagique (HOPKINS, 2003).

Les plantes riches en tanins sont utilisées pour retendre les tissus souples et pour réparer les tissus endommagés par un eczéma ou une brûlure, elles rendent les selles plus liquides, facilitant ainsi le transit intestinal (ISERIN et al, 2001)

II.2.1.5. Lignines :

Composés qui s'accumulent au niveau des parois cellulaires (tissus sclérenchymes ou le noyau des fruits), au niveau de sève brute qu'ils permettent la rigidité des fibres, ils sont le

résultat d'association de trois unités phénoliques de base dénommées monolignols de caractère hydrophobe (SARNI-MANCHADO et CHEYNIER, 2006).

II.2.1.6. Coumarines :

Les coumarines, de différents types, se trouvent dans nombreux organes et possèdent des propriétés très diverses. Certaines coumarines contribuent à fluidifier le sang alors que d'autres, soignent les affections cutanées. (NKHILI, 2009)

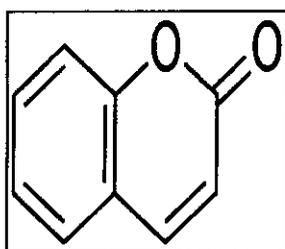


Figure 03 : Structure du noyau de base de coumarine (COWAN, 1999).

II.2.2. Alcaloïdes

Ce sont des substances organiques azotées d'origine végétale, de caractère alcalin et de structure complexe (noyau hétérocyclique), on les trouve dans plusieurs familles des plantes, la plupart des alcaloïdes sont solubles dans l'eau et l'alcool et ont un goût amer et certains sont fortement toxiques (WICHTL et ANTON, 2009).

Certains alcaloïdes sont utilisés comme moyen de défense contre les infections microbiennes (nicotine, caféine, morphine, lupinine) (HOPKINS, 2003). Et certains ont une activité anticancéreuse (vincristine et la vinblastine) (ISERIN et al., 2001).

II.2.3. Polysaccharides

Les polysaccharides sont des complexes de carbonate d'origine végétale et fongique. Leurs propriétés sont nombreuses, ils sont notamment capables de (Yarnell, 2007) :

- Former un gel hydrocolloïde, appelé mucilage ou gomme.
- Réduire la triglycémie en diminuant la synthèse hépatique d'acide gras.

- Stimuler le renouvellement et la synthèse des acides biliaires.
- Ralentir le transit digestif, limiter le remplissage gastrique et augmenter la satiété.
- Réguler la flore intestinale.
- Réduire les réponses insulino-dépendantes en retardant l'absorption du glucose.
- Hydrater la peau.
- Protéger la muqueuse gastrique et œsophagienne de l'acidité en formant un pansement.
- Lutter localement et modérément contre l'inflammation cutanée et digestive.
- Stimuler la production de mucus des appareils respiratoires et urinaires.
- Lutter contre la toux.
- Renforcer le système immunitaire en stimulant l'immunité à médiation cellulaire.

Ainsi, les plantes médicinales riches en polysaccharides comme la réglisse (*Glycyrrhiza glabra*), et l'échinacée (*Echinacea* spp), sont surtout utilisées lors d'affections gastro-intestinales et respiratoires, ou pour stimuler le système immunitaire. Aucune toxicité n'a été rapportée. La formation d'un gel hydrocolloïde peut très rarement être responsable d'obstruction intestinale mécanique. Ils peuvent également retarder l'absorption de certains médicaments comme la digoxine. (Yarnell, 2007)

II.2.4. Glycosides :

Les glycosides, aussi appelés hétérosides, sont des molécules complexes composées d'un ose (monosaccharide ou oligosaccharide) et d'une autre molécule non glucidique, appelée aglycone ; les deux étant reliées par une liaison glucosidique. Cette liaison, fragile, est hydrolysée par les enzymes gastro-intestinales présentes dans le tractus digestif de la majorité des animaux. L'aglycone ainsi libéré est absorbé au niveau du gros intestin, il est ensuite métabolisé par le foie avant d'être distribué à l'ensemble de l'organisme. (Yarnell, 2007)

Les propriétés des glycosides sont intimement liées à l'aglycone spécifique qu'ils possèdent. (Yarnell, 2007) .

II.2.4.1. Glycosides cardiotoniques :

Les aglycones des glycosides cardiotoniques ont tous une structure stéroïdienne qui leur confère la capacité d'inhiber les pompes Na^+/K^+ ATPase. Ces pompes étant surtout concentrées dans les myocytes cardiaques, l'effet de ces glycosides est principalement observé au niveau du cœur. Ainsi, lorsque les myocytes cardiaques sont stimulés, la sortie de sodium et l'entrée de potassium sont limitées. La concentration extracellulaire de sodium devient alors insuffisante pour permettre le fonctionnement des pompes $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$, et le calcium reste piégé dans la cellule. La concentration intracellulaire en calcium augmente, et la contractilité myocardique s'améliore. Outre cette action inotrope positive, les glycosides cardiotoniques ont une action chronotrope négative et dromotrope négative, permettant respectivement de diminuer la fréquence cardiaque, et de limiter la vitesse de conduction. Tous ces effets, combinés à leur capacité à réduire la résorption du sodium au niveau des tubules rénaux et d'induire une vasoconstriction modérée, font des glycosides cardiotoniques, d'excellentes molécules utilisables en cas d'insuffisance cardiaque ou d'arythmies auriculaires. (Yarnell, 2007)

II.2.4.2. Glycosides anthracéniques

Dérivés de l'anthracène (ou anthraquinone), ces glycosides sont hydrolysés au niveau du côlon où ils deviennent actifs. Ils sont principalement utilisés pour leur effet laxatif résultant de la stimulation des sécrétions hydroélectrolytiques et de l'augmentation du péristaltisme. Ce sont aussi des molécules anti-inflammatoires et antifongiques. (Yarnell, 2007)

II .2.5. Glucosinolates

Les glucosinolates sont des hétérosides soufrés. Leur hydrolyse permet la libération d'aglycones, dérivés d'acides aminés, tels que les indoles, les thiocyanates et les isiothiocyanates, qui sont traditionnellement utilisés en topique comme rubéfiants. Appliqués localement, ils induisent une sensation de chaleur, un rougissement de la peau suite à la dilation des capillaires dermiques, et un soulagement de l'inflammation des tissus adjacents. Des propriétés antinéoplasiques leur sont également conférées. (Yarnell, 2007)

II.2.6. Terpènes :

Les terpènes sont des molécules de faible poids moléculaire, volatiles, dérivés de l'isoprène (C₅H₈), et entrant dans la composition des huiles essentielles. Leur classement est basé sur le nombre d'unités isoprène qu'ils contiennent. Leur absorption par voie cutanéo-muqueuse étant importante et rapide, ils doivent être administrés à faible dose. (Yarnell, 2007)

II.2.6.1. Huiles essentielles :

Ce sont des molécules à noyau aromatique et caractère volatil offrant à la plante une odeur caractéristique et on les trouve dans les organes sécréteurs (ISERIN et al, 2001).

Jouent un rôle de protection des plantes contre un excès de lumière et attirer les insectes pollinisateurs (Dunstan et al, 2013).

Ils sont utilisées pour soigner des maladies inflammatoires telles que les allergies, eczéma, favorise l'expulsion des gaz intestinales comme les fleurs frais ou séchées de plante "camomille" (ISERIN et al., 2001).

II.2.6.2. Iridoïdes :

Les iridoïdes sont des monoterpénoïdes cycliques dont le goût amer en fait d'excellents stimulants gastro-intestinaux, indiqués lors d'atonie gastro-intestinale, en particulier en cas de dyspepsie ou d'hypochlorhydrie. Toutefois, il convient d'être prudent car lorsqu'ils sont administrés en excès, les iridoïdes peuvent conduire à une hyperactivité gastro-intestinale (ulcères duodénaux, reflux gastrique et hyperchlorhydrie). Les iridoïdes possèdent également des propriétés antibactériennes. (Yarnell, 2007)

II.2.6.3. Saponosides :

Principaux constituants de nombreuses plantes médicinales (Saponaire officinale), les saponines doivent leur nom au fait que, comme le savon. Les saponines existent sous deux formes, les stéroïdes et les triterpénoïdes, ils ont un effet sur l'activité hormonale (Catier et Roux, 2007 ; Hensel, 2008)

II.2.6.4. Résines

Les résines sont des molécules complexes, généralement composées d'un mélange de diterpénoïdes et de triterpénoïdes, elles contiennent également une fraction volatile constituée de monoterpénoïdes et de sesquiterpénoïdes. Leurs propriétés médicales sont très variées, mais la plupart favorisent la cicatrisation des plaies et possèdent une action antibactérienne. Ainsi, une étude (Khmel'nitskii et al., 2002) a montré que l'application topique de résine de pin sur des plaies et des brûlures, active l'immunité locale, normalise l'hémodynamique de la plaie et stimule son épithélialisation. (Yarnell, 2007)

II.2.6.5. Les huiles fixes

Ce sont des lipides présents dans toutes les plantes, spécialement dans les graines, contenant des acides gras saturés, mono insaturés ou polyinsaturés. Ils sont vitaux pour la croissance et la santé, la formation des membranes cellulaires et le fonctionnement sain des systèmes immunitaire et cardiovasculaire. Dans chaque cellule, particulièrement du système nerveux, existent deux acides gras essentiels, l'acide linoléique (présent dans les graines de lin), que le corps ne peut pas synthétiser et qui doivent être apportés par l'alimentation. Dans le corps l'acide linoléique est transformé en acide gamma-linolénique. Les allergies atopiques – eczéma, asthme-et d'autres problèmes immunitaires sont liés à l'absence de l'enzyme responsable de cette transformation. L'huile de graines de bourrache et l'huile d'onagre contenant de l'acide gamma-linolénique sont très utiles pour le traitement de ce genre de problèmes. (<http://www.maplante.com>)

Chapitre III :
Les interactions médicamenteuses

III.1. Devenir du médicament dans l'organisme

Pour mieux comprendre les interactions médicamenteuses, il est important de connaître le fonctionnement de la pharmacocinétique d'un médicament. (Moulin, 2002)

La pharmacocinétique d'un médicament dans l'organisme comporte quatre étapes : la résorption, la distribution, la biotransformation (métabolisme) et l'élimination (le Moniteur, 2013)

III.1.1. Résorption

La résorption est le passage d'un médicament dans la circulation générale à partir de son lieu d'administration. Le terme d'absorption doit être réservé à la résorption après une administration par voie orale. Dans ce cas, l'absorption se situe nécessairement après les phénomènes de désagrégation et de dissolution de la forme galénique au niveau du tube digestif, aboutissant à la libération du principe actif. (le Moniteur, 2013)

Cette absorption s'évalue par la biodisponibilité, c'est-à-dire la fraction de la dose du médicament administrée qui atteint la circulation générale et la vitesse à laquelle celle-ci est atteinte (Aiache 2008)

III.1.1.1. Facteurs pouvant modifier la résorption :

Certains facteurs physiopathologiques ou exogènes peuvent modifier la résorption des médicaments.

➤ Facteurs physiopathologiques :

L'âge, l'activité physique, la grossesse, la diarrhée, l'insuffisance cardiaque.....peuvent modifier la résorption. (le Moniteur, 2013)

➤ Facteurs exogènes :

- Alimentation : le jus de pamplemousse peut augmenter de façon importante l'absorption de certains médicaments (simvastatine, immunosuppresseurs ...), entraînant un risque de majoration de la fréquence et de la gravité de leurs effets indésirables.

- Médicaments associés : des interactions médicamenteuses peuvent se produire lors de l'administration simultanée de plusieurs médicaments. (le Moniteur, 2013)

III.1.2. Distribution

Les médicaments ayant franchi la barrière intestinale sont pris en charge par la veine porte qui les conduit jusqu'au foie. Après un séjour au niveau hépatique, ils rejoignent la circulation générale via la veine hépatique, ou retournent vers le tube digestif via le canal cholédoque: c'est le cycle entéro-hépatique.

Certaines molécules traversent donc plusieurs fois la barrière intestinale et séjournent plusieurs fois au niveau hépatique, leur métabolisation est alors d'autant plus importante. Le sang est le véhicule des médicaments à travers tout l'organisme et permet de les acheminer jusqu'aux tissus cibles. Ils sont transportés sous deux formes : une forme libre, dissous dans le plasma et une forme liée, fixés aux protéines plasmatiques.

Notons que la fraction libre, dissoute dans le plasma, est nécessairement hydrosoluble et constitue la fraction diffusible vers les cellules cibles : c'est la forme active de la molécule. En revanche, la fraction liée, liposoluble, est non diffusible et inactive.

Les caractéristiques physico-chimiques de la molécule conditionnent le ratio fraction libre/fraction liée ; les états « lié » ou « libre » d'une molécule sont réversibles et en équilibre l'un par rapport à l'autre. De même le passage de la fraction active du sang vers le tissu cible est réversible, et la concentration plasmatique de cette forme active conditionne son entrée dans le tissu cible ou sa sortie.

Notons également que l'affinité tissulaire, la vascularisation et le volume tissulaire sont autant de facteurs dont dépend la quantité de médicament présente dans les différents tissus de l'organisme. Enfin, une molécule pénètre dans de nombreux tissus de l'organisme, sans y exercer nécessairement son activité. Ces tissus, qui ne font que stocker la molécule, sont des « sites de stockage », (Dangoumau J. *et al.*, 2006).

III.1.3. Le métabolisme :

Le métabolisme est la transformation du médicament en un ou plusieurs composés appelés métabolites, qui peuvent être actifs ou inactifs. Cette transformation peut se faire dans de nombreux organes principalement dans le foie, via les enzymes des microsomes. Elle

concerne surtout les molécules liposolubles qui ont besoin d'être transformées en molécules hydrosolubles afin d'être éliminées par l'urine ou la bile (Bideau, 2011).

Le métabolisme se fait en deux phases :

-Phase I : une oxydation dans les microsomes hépatiques elle consomme le NADPH et de l'O₂ moléculaire et implique le CYP450, il peut aussi y avoir une réaction de réduction (moins fréquemment) au niveau hépatique et intestinal via la flore bactérienne. Une réaction d'hydrolyse intervient également avec ouverture et fermeture des cycles, celle-ci se fait au niveau du foie et des différents tissus.

Finalemment, les dérivés formés possèdent des groupements :-OH – NH₂-COOH

-Phase II : une conjugaison qui est un transfert sur les groupements –OH-NH₂ -COOH obtenus de la réaction précédente, d'un composé comme l'acide D-glucuronique donnant la glucuronconjugaison ou encore d'un sulfate donnant sulfaconjugaison (Moulin, 2002)

III.1.3.1. Le système CYP450

Les cytochromes P450 sont essentiels pour effectuer des biotransformations de substances endogènes et exogènes : ils détoxifient l'organisme des molécules étrangères à celui-ci (=xénobiotiques) en les oxydant. Ils interviennent par exemple dans la conversion du cholestérol en androgènes, dans la synthèse ou la dégradation des prostaglandines et d'autres acides gras, dans la conversion des vitamines en leur forme active ou dans le métabolisme du cholestérol en acides biliaires. Ils interviennent également dans la biotransformation des xénobiotiques comme les médicaments et les polluants. La variété des propriétés catalytiques provient de la variété de la partie protéique du cytochrome P450 (LAMOTTE, Géraldine ;2002).

Il existe donc différents isoformes, leur nom provient de la famille, de la sous famille et du gène auquel ils appartiennent et permet de les classer.

Classification des cytochromes (faculté de médecine Pierre et Marie Curie ,2013)



Ces enzymes sont présentes en grande quantité dans les hépatocytes, dans les entérocytes de l'intestin grêle, et en plus faible quantité dans d'autres tissus comme le rein, le poumon, le cerveau, la peau.

Les cytochromes les plus souvent impliqués dans le métabolisme des xénobiotiques sont les CYP 1A2, CYP 2A6, CYP 2B6, CYP 2C9, CYP 2D6, CYP 2E1, et le CYP 3A. Ces enzymes représentent plus de 90% de toutes les enzymes P450. Les deux cytochromes les plus abondants sont le CYP 3A et le CYP 2C. (LIN, J.H et al ;2001).

Ce polymorphisme va avoir des conséquences notamment sur le devenir du médicament dans l'organisme. La population va être divisée en deux types de métaboliseurs:

- **les métaboliseurs lents** qui vont métaboliser les médicaments plus lentement, provoquant un risque d'apparition des effets secondaires ou dans le cas de l'utilisation d'une prodrogue (substance dont la transformation aboutit à un produit actif), une inefficacité de celle-ci.
- **Les métaboliseurs rapides** qui vont éliminer les médicaments beaucoup plus vite entraînant une diminution de leur efficacité, voir une inefficacité. Pour les prodrogues, elles seront très vite métabolisées entraînant la survenue d'effets secondaires.

Quel que soit le type de métaboliseurs, il est donc recommandé d'adapter les posologies lors de la prise des médicaments (Mathis, 2012).

III.1.3.2. La glycoprotéine P :

La glycoprotéine-P (p-gp) est une pompe d'efflux qui rejette les xénobiotiques notamment les médicaments hors de la cellule, elle est codée par le gène MDR-1 contenu sur le

chromosome 15. Dans notre organisme elle est présente au niveau des cellules du tube digestif proximal, des cellules de l'intestin, des trophoblastes du placenta, des cellules de la barrière hémato-encéphalique, des lymphocytes et des cellules hémato-testiculaires, cette glycoprotéine entraîne une diminution de l'absorption des xénobiotiques et favorise leur élimination.

L'expression et la fonction de la P-gp sont sous l'influence de grande variation interindividuelle, ceci par un polymorphisme génétique du gène MDR-1. Ces variations ont un impact sur l'absorption et la distribution des médicaments. Pour les personnes ayant un faible taux P-gp, les substrats vont alors avoir une absorption plus importante. Il a été montré que certains substrats et inhibiteurs du CYP3A4 sont les mêmes que ceux de la P-gp, cela s'explique par le fait que le gène codant pour le cyp3A4 et sur le même chromosome que le gène MDR-1. (Bideau, 2011).

III.1.4. L'élimination

Une drogue utilisable comme médicament doit nécessairement être rapidement éliminée par l'organisme (si non, il y a risque d'accumulation). Le pourcentage d'élimination d'un médicament est donc un paramètre important qui permet de régler la posologie (pour une concentration optimale du médicament).

L'élimination peut se faire par divers émonctoires (essentiellement rein et foie, accessoirement poumon), sous forme active ou sous forme inactive et le plus souvent en solution (urine, bile), parfois sous forme mal soluble (Fèces) ou à l'état de gaz (CO₂) ou de vapeur (Moulin, 2002 ; Dipin et al., 2005).

III.1.4.1. Élimination rénale

La voie rénale est la voie d'excrétion principale, donc, la plupart des molécules sont éliminées dans les urines soit sous forme inchangées, soit sous forme de produits de dégradation. Le plus souvent les médicaments ou leurs métabolismes ont une masse moléculaire bien inférieure à 5000 mol/l et sont de ce fait filtrés par le glomérule.

Une réaction active est également observée pour quelques molécules entre autres des cations ou anions qui sont secrétés dans la lumière du tubule par des systèmes de transport spécifiques.

Selon le pH urinaire et la structure chimique, des molécules filtrées peuvent également être réabsorbées.(Herlin et Faure, 2007).

L'âge, les interactions médicamenteuses et l'insuffisance rénale diminueront l'élimination des médicaments principalement excrétés par voie rénale (Herlin et Faure, 2007).

III.1.4.2. Elimination hépatique

Les médicaments éliminés principalement par la bile sont secrétés activement par les hépatocytes dans les canalicules biliaires. Pour cela, la molécule à excréter doit être polaire et avoir un poids moléculaire élevé. (Saint-Maurice, 2004).

III.1.4.3. Autres voies d'élimination

Ces autres voies sont secondaires. Le principe actif peut être excrété dans la salive, la sueur, le lait, certains médicaments volatiles peuvent être excrétés par les poumons (exemple : anesthésique généraux volatiles) (Saint-Maurice, 2004 ; Herlin et Faure, 2007).

III.2.5. Les interactions médicamenteuses

Une interaction médicamenteuse est une modification cliniquement significative, observée *in vivo*, des effets attendus d'un médicament. Il existe deux types d'interactions : les interactions pharmacodynamiques et les interactions pharmacocinétiques (Le moniteur hospitalier, 2011).

III.2.5.1. Les interactions pharmacodynamiques

Une interaction pharmacodynamique se situe au niveau de l'action du médicament sur l'organisme. Ces interactions ne touchent pas la concentration plasmatique du médicament, elles se font par un mécanisme d'action pharmacologique. Elles sont parfois recherchées en thérapeutique comme avec le phénomène de synergie, qui est utilisé lors d'une addition de deux médicaments antihypertenseurs pour potentialiser leur effet. Le phénomène d'antagonisme entre deux mécanismes, peut aussi être utilisé pour limiter les effets secondaires du premier médicament (Le moniteur hospitalier, 2011)

III.2.5.2. Les interactions pharmacocinétiques

Une interaction pharmacocinétique provient de l'action de l'organisme sur le médicament, et a pour conséquence la modification de la concentration plasmatique du médicament. Elles affectent une ou plusieurs phases du cheminement du médicament (l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination). Il est donc important de bien connaître la nature de ces interactions afin de pouvoir adapter les posologies ou encore changer de médicament si nécessaire (Le moniteur hospitalier, 2011) .

Il existe différents types d'interactions pharmacocinétiques qui sont récapitulées dans le Tableau II.

Tableau II: Les différentes interactions pharmacocinétiques des médicaments (Mathis, 2012)

Modifications pharmacocinétiques	Conséquences sur la pharmacocinétique du médicament
Au niveau de l'absorption des médicaments	
Variation du pH gastrique	Les alcalinisants de même que les inhibiteurs de la sécrétion acide favorisent l'ionisation des médicaments acides faibles et diminuent de ce fait leur résorption digestive.
Adsorption ou «effet pansement»	Le «film protecteur» s'oppose à la résorption de certains médicaments.
Complexation	Cette interaction survient lorsque la substance active forme avec une autre substance dite complexante (ou chélatrice) un complexe non résorbable de gros poids moléculaire. Exemple : interaction des sels de calcium avec les tétracyclines.
Vidange gastrique	Modification de la vitesse d'absorption des médicaments.
Transit intestinal	Modification de l'absorption des médicaments.
Au niveau de la distribution des médicaments	
Taux de liaison et affinité pour les protéines plasmatiques	L'interaction la plus habituelle à ce niveau s'explique par une défixation du médicament sur les protéines plasmatiques. Le produit qui a la plus forte affinité se fixe prioritairement ce qui entraîne une augmentation de la forme libre active du médicament qui a la plus faible affinité.

Au niveau du métabolisme des médicaments

Réaction de phase I : oxydation (CYP450)	Le métabolisme des médicaments joue un rôle déterminant dans l'élimination des médicaments lipophiles en les rendant hydrosolubles et en les conjuguant pour permettre leur excrétion urinaire et biliaire.
---	---

Réaction de phase II : conjugaison	Influence de médicament inhibiteur ou d'inducteur des enzymes impliquées dans cette conjugaison.
---	--

Au niveau de l'élimination des médicaments

Filtration glomérulaire	La défixation du médicament des protéines plasmatiques. Le produit qui a la plus forte affinité se fixe prioritairement ce qui entraîne une augmentation de la forme libre active du médicament qui a la plus faible affinité.
--------------------------------	--

Réabsorption tubulaire	Elle est variable selon le pH des urines. Un médicament qui alcalinise les urines diminue l'ionisation des médicaments basiques ce qui provoque une augmentation de leur réabsorption. L'inverse est vrai pour les acides faibles.
-------------------------------	--

Sécrétion tubulaire	Il peut y avoir une compétition au niveau des mécanismes de transport actif.
----------------------------	--

Chapitre IV:
Les principales interactions plantes –
médicaments

1-Millepertuis



Figure 4 : *Hypericum perforatum* L.
(www.remedes-de-grand-mere.com)

I. Classification (MARTINON V. 2000)

Nom latin : *Hypericum perforatum* L.

Famille : hypericaceae

II. Généralités

II.1. Etymologie et historique :

Le binôme latin du millepertuis est *Hypericum perforatum* L. selon la nomenclature scientifique binaire utilisée de nos jours.

En français, le « millepertuis » doit son appellation aux minuscules perforations foliaires, donnant l'impression que les feuilles sont criblées quand on les regarde à la lumière.

On notera que l'origine du mot « pertuis » vient du vieux français « pertuiser » qui signifie percer (Garnier G. *et al.* 1961).

Pour le nom scientifique latin de la plante, *Hypericum* vient des mots grecs « hyper »

(au-dessus) et « eikon » (image, statue). En effet, le millepertuis était utilisé à l'époque pour se protéger des pouvoirs maléfiques en suspendant la plante au-dessus des représentations de dieux d'où le nom vernaculaire également de « chasse diable » (Linde K. 2009).

II.2. Description botanique :

Le millepertuis est une plante herbacée, vivace, à tige dressée et qui mesure jusqu'à 80 centimètres de haut (Morel, 2005).

-Sa tige est anguleuse, rameuse et glabre. Elle présente deux côtes longitudinales qui permettent de distinguer cette plante des autres espèces d'*Hypericum* (Busser, 2005 et Pharmacopée européenne, 2008).

-Ses feuilles sont petites (15 à 30 millimètres de long), ovales-oblongues, opposées, sessiles, non stipulées et ponctuées de noir sur les bords. Les ponctuations sont en réalité des poches sécrétrices d'hypéricine. A leur surface, les feuilles présentent de nombreuses petites poches à essence translucides, qui par transparence semble être des petites perforations ou « pertuis » qui justifient le nom de la plante. Le limbe est vert foncé (Bruneton, 1999)

-La plante possède des fleurs jaune vif, hermaphrodites, se présentant en grappes corymbiformes au sommet de la tige. Les fleurs possèdent 5 sépales verts, lancéolés, 5 pétales jaune orangé légèrement asymétriques. Les sépales et les pétales sont ponctués de poches sécrétrices noires sur les bords. Elles possèdent de nombreuses étamines jaune orangé soudées en 3 faisceaux, 3 styles rouge foncé qui surmontent 3 carpelles (Bruneton, 1999)

-Le fruit est une capsule ovoïde brune et sèche septicide à trois loges qui s'ouvre par 3 valves. Les graines sont dépourvues d'albumen (Busser, 2005).

-Le millepertuis fleurit de juin à septembre (Busser, 2005).

-L'*Hypericum perforatum* est originaire de l'Europe, de l'Asie occidentale et de l'Afrique du Nord. La plante pousse désormais également en Amérique du Nord et du Sud ainsi qu'en Australie (Lawvere *et al*, 2005).

II.3. La drogue :

La partie employée est la sommité fleurie séchée entière ou fragmentée et récoltée pendant la floraison. La sommité fleurie est inscrite à la Pharmacopée européenne (Pharmacopée Européenne, 2008).

II.4. Composition chimique du millepertuis

Les constituants les plus intéressants de la drogue sont :

II.4.1. Composés phénoliques

II.4.2. Tanins et proanthocyanidols

Les tanins (4 à 10%) sont les dérivés de la condensation du catéchol et de l'épicatéchol (Iteipmai, 1998). Ils sont présents dans les parties aériennes (Bruneton, 2002).

Les proanthocyanidols sont les dimères [B-2] et oligomères du catéchol et de l'épicatéchol (Bruneton, 2009). Ils sont également présents dans les parties aériennes (Bruneton, 2002).

II.4.3. Dérivés prénylés du phloroglucinol

Les dérivés prénylés du phloroglucinol (2 à 5%) se concentrent à maturité dans les fleurs et les fruits. Il s'agit de **l'hyperforine** (2 à 5%), de l'adhyperforine (0,2 à 1,8%) et de l'hydroperoxycadiforine. Ils sont instables à la lumière, se dégradent en dérivés rouge (Bruneton, 2009).

II.4.4. Flavonoïdes

Les flavonoïdes sont abondants (2 à 4%). Il s'agit de l'hypéroside, du rutoside ou rutine, du quercétol, du quercitroside ou quercitrine, de l'isoquercitroside ou isoquercitrine, de l'astilboside, du miquelianoside et de bisflavonoïdes. Ceux-ci sont concentrés dans les fleurs (0,1 à 0,5%), il s'agit de la C-3-C-8'' biapigénine (0,01 à 0,05%) et de la C-3'-C-8'' biapigénine ou amentoflavone (0,1 à 0,5%) (Bruneton, 2009).

II.4.5. Naphtodianthrones :

Les naphtodianthrones (0,06 à 0,30%) sont les pigments responsables de la coloration du suc dans les ponctuations noirâtres des feuilles et des fleurs (au bord des pétales). Leur concentration varie selon la partie de la plante considérée (1,8% dans les fleurs sèches). Il s'agit de **l'hypéricine** (qui est biogénétiquement dérivée de l'émodol-anthrone), de la pseudohypéricine et dans la plante fraîche, de la protohypéricine et de la pseudoprotohypéricine. La concentration de pseudohypéricine serait 2 à 3 fois plus importante que celle de l'hypéricine. (Iteipmai, 1998)

II.4.6. Huiles essentielles

Les huiles essentielles contiennent principalement :

- des hydrocarbures, comme le 2-méthyl-octane et les n-nonanes,
- des alcools aliphatiques
- des monoterpènes comme l' α -pinène, ... (Morel, 2005).

-L'huile essentielle de millepertuis contient également des triterpènes et des stérols (Bruneton, 2009).

-Elle est riche en pinène, ce qui lui confère des propriétés cicatrisantes (Zahlka, 2005).

-Le millepertuis présente des canaux sécréteurs dans les tiges et les racines, ainsi que des poches sécrétrices d'huile essentielle dans les feuilles et les fleurs.

-L'huile essentielle est localisée également dans la cuticule des fruits (Iteipmai, 1998).

II.5. Activité :

II.5.1. Dans la dépression :

Bien que le millepertuis a fait l'objet d'études scientifiques approfondies dans les deux dernières décennies, il subsiste encore beaucoup de questions en suspens concernant sa pharmacologie et son mécanisme d'action dans l'activité antidépressive. Plusieurs composants du millepertuis pourraient par synergie contribuer à cette action. Les études *in vivo* permettent de comprendre comment les constituants du millepertuis exercent leur action pharmacologique antidépressive. Ils agissent sur les neuromédiateurs par inhibition de la recapture neuronale, du catabolisme des monoamines et du blocage de certains récepteurs

L'hyperforine est actuellement la molécule principale responsable de l'effet antidépresseur du millepertuis (Bruneton, 2009).

L'hyperforine, à des concentrations nanomolaires, inhibe la recapture des amines neuromédiatrices (sérotonine, dopamine et noradrénaline) au niveau des synapses (Bruneton, 2002).

L'administration répétée d'hyperforine modifie la densité des récepteurs adrénergiques et sérotoninergiques corticaux (Bruneton, 2002).

Cependant les extraits sans hyperforine peuvent inhiber les systèmes de recapture de façon faible à modérée. Cet effet pourrait être dû aux oligomères de procyanidines (Linde, 2009).

Les extraits de millepertuis améliorent les symptômes de la dépression légère à modérée, de façon plus importante que le placebo chez les adultes. Les extraits hydroalcooliques et méthanoliques de millepertuis ainsi que les antidépresseurs standards améliorent de façon similaire les symptômes de la dépression légère à modérée chez les adultes. Chez les patients présentant une dépression majeure, les extraits de millepertuis montrent un bénéfice mineur par rapport au placebo. Les extraits de millepertuis, les anciens et nouveaux antidépresseurs ont montré une efficacité similaire chez les patients ayant une dépression majeure. Le millepertuis ne semble pas induire de bénéfice chez les patients ayant une dépression prolongée (Linde *et al*, 2005).

Le millepertuis est aussi utilisé, pour ses propriétés anti-inflammatoires, antioxydantes, antimicrobiennes, cicatrisantes, adoucissantes et antiprurigineuses (SOSA, S et PACE, R et al., 2007), en applications locales pour soulager les brûlures superficielles, les irritations, rougeurs en cas de dermatite atopique, plaies de la peau, piqûres d'insectes, crevasses, gerçures, écorchures, érythèmes fessiers et solaires. En gargarisme, on l'utilise comme antalgique dans les affections de la cavité buccale et du pharynx (FLEURENTIN, JACQUES., 2007).

III. Interaction plante-médicament

III.1. Mécanisme d'interaction :

III.1.1. Action du millepertuis sur le cytochrome 3A4 :

Le midazolam est utilisé comme substrat « modèle », sachant qu'il est presque totalement métabolisé par le CYP3A4. Une dose unique de millepertuis n'a eu aucune

influence, alors que dans divers essais sur des volontaires sains, un traitement chronique jusqu'à 60 jours avec une dose de 900 mg/j a provoqué une modification de la pharmacocinétique par l'induction du CYP3A4 (diminution de la biodisponibilité et augmentation de la clairance systémique du midazolam) .

(Kober M. *et al.* 2008)

Dresser *et al.* 2003 ont mené une étude chez 21 volontaires et ont observé qu'un traitement préalable de 12 jours par millepertuis réduit la biodisponibilité du midazolam de 50% ainsi qu'une diminution de la Cmax de 53% et une augmentation de la clairance systémique de 44% . (Dresser G.K. *et al.* 2003)

Plusieurs auteurs ont conclu à partir de leurs résultats que l'induction dans l'intestin grêle est plus importante que l'induction hépatique. En effet, ces auteurs ont étudié l'effet du millepertuis sur le CYP3A4, où l'administration par voie orale affecte beaucoup plus le métabolisme du midazolam que par voie intraveineuse. Ce qui suggère que la plante agit principalement via le CYP3A4 de l'intestin et non hépatique. (Wang Z. *et al.* 2001 et Dresser G.K. *et al.* 2003)

III.1.2. Action du millepertuis sur les autres cytochromes

L'utilisation de médicaments comme l'alprazolam et le midazolam substrats du CYP3A4, la caféine pour CYP1A2, la chlorzoxazone pour CYP2E1, Le dextrométhorphan et la débrisoquine pour CYP2D6, le tolbutamide pour CYP2C9, et l'oméprazole pour le CYP2C19, ont permis de démontrer par un certain nombre d'essais cliniques que le millepertuis est un inducteur du *CYP3A4 / CYP2E1, et CYP2C19*, et sans effet sur le *CYP1A2, CYP2D6, ou CYP2C9* (Izzo A.A., Ernst E. 2009). Cependant quelques exceptions existent et certains auteurs ont également suggéré que le Millepertuis peut induire le *CYP1A2* chez les femmes. (Chen Y. *et al.* 2003).

Bien que de nombreux auteurs aient étudié le potentiel inducteur du millepertuis sur les cytochromes, Obach a cherché à déterminer son **potentiel inhibiteur**. En effet, en 2000, il a testé l'action de divers composants du millepertuis sur les isoenzymes du CYP P450, et a pu identifier plusieurs inhibiteurs comme l'hyperforine, l'hypéricine. Parmi ces cytochromes, c'est le CYP2D6 qui s'est montré le plus sensible (Obach R.S. 2000).

III.1.3. Action sur la glycoprotéine P

Il a été démontré que le millepertuis abaisse la concentration plasmatique des substrats connus de la glycoprotéine P, comprenant la digoxine, la fexofénadine et le

talinolol. L'effet pharmacocinétique sur ces substrats a été associé à une augmentation de l'expression de l'ARNm MDR1 ainsi que des taux de glycoprotéine P dans la muqueuse intestinale humaine (Schwarz U.I. *et al.* 2007).

Cependant en 2002, Wang *et al.* publient des résultats contrastés dans une autre étude clinique. Pour les auteurs, une dose unique de 900 mg administré en association avec La fexofénadine inhiberait la Pgp intestinale (augmentation de la Cmax de 45% et diminution de la clairance orale de 20%), alors qu'un traitement au long cours (300 mg trois fois par jour pendant 14 jours) provoquerait une induction de la Pgp (diminution de 35% de la Cmax et augmentation de 47% de la clairance orale) (Wang Z. *et al.* 2002).

IV. Les principales interactions

Le millepertuis présente deux types d'interactions principales :

Il peut potentialiser l'effet des autres antidépresseurs et antimigraineux (triptans) et induire un syndrome sérotoninergique (agitation, tremblement, sueur, etc.). Il ne faut donc en aucun cas l'associer avec un autre antidépresseur (notamment les ISRS) : interactions pharmacodynamiques.

Il peut accélérer le métabolisme via la voie des cytochromes, de certains médicaments provoquant ainsi la réduction de leur efficacité : interactions pharmacocinétiques.

IV.1. Interactions pharmacocinétiques

1) Les immunosuppresseurs

- *ciclosporine, tacrolimus*

L'importance des interactions entre le millepertuis et les immunosuppresseurs est particulièrement pertinente dans le cas des transplantés cardiaques, rénaux, hépatiques stabilisés par la ciclosporine ou le tacrolimus où de graves conséquences ont eu lieu. Une diminution significative des quantités de ciclosporine dans le sang a été détectée lors de la prise concomitante de millepertuis, des rejets aigus de greffe ont été constatés chez des patients traités par la ciclosporine et le millepertuis. Les effets sur la ciclosporine et le tacrolimus pourraient être dus à l'induction du CYP 3A4 et à l'induction de la glycoprotéine P. (Borrelli F., Izzo A. 2009).

2) *Les médicaments du système cardiovasculaire*

- *Les AVK*

Les AntiVitamines K sont des anticoagulants oraux antagonistes de la vitamine K. Ils agissent sur le foie pour inhiber la synthèse des facteurs II, VII, IX et X de la coagulation et les protéines C et S anticoagulantes par inhibition compétitive de l'époxyde réductase.

Un essai clinique chez 12 sujets sains de sexe masculin a montré que le millepertuis accélère le métabolisme des deux énantiomères : *S-warfarine* et *R-warfarine*, qui à leur tour, entraînent une réduction significative de l'effet pharmacologique de l'AVK avec une diminution significative de l'INR de 21%. L'augmentation de la dose de warfarine ou l'arrêt du millepertuis ont abouti à un retour aux valeurs cibles de l'INR. Le métabolisme de ses deux énantiomères est pris en charge par les différents cytochromes, susceptible d'être modulée par la prise concomitante d'autres substrats du cytochrome. (Jiang X. *et al.*2004).

- *Les antagonistes des canaux calciques (inhibiteur calcique)*

La nifédipine, et le vérapamil sont des antagonistes des canaux calcique s,principalement métabolisés par le CYP3A4. (Russo E. *et al.* 2013). L'administration répétée de millepertuis réduit bien l'absorption intestinale(biodisponibilité) Du R et S vérapamil par induction du CYP3A4, très probablement dans l'intestin (Tannergren C. *et al.* 2004).

3) *Les contraceptifs oraux*

Plusieurs études cliniques ont été menées afin d'évaluer les effets du millepertuis sur l'efficacité des contraceptifs oraux. Une incidence plus élevée d'épisodes hémorragiques intra cycliques suite à l'administration concomitante de millepertuis et de contraceptifs oraux a été constatée. Elles ont montré que le millepertuis augmente la clairance des composants de la pilule par voie orale et diminue les concentrations plasmatiques du contraceptif (Borrelli F., Izzo A.A. 2009).

4) *Médicaments antirétroviraux*

- indinavir, névirapine

Les médicaments antirétroviraux, largement utilisés pour traiter les infections à VIH, incluent :

- ✓ Les inhibiteurs de protéase tels que l'indinavir.
- ✓ Des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse tels que la névirapine.

Une étude clinique menée chez huit volontaires sains a montré une forte réduction de la concentration plasmatique de l'indinavir (substrat du CYP3A4 et de la Pgp) chez six d'entre eux. Le millepertuis réduit en moyenne de moitié l'aire sous la courbe (57%) ainsi que 81% des concentrations résiduelles (après 8h) lors de l'association au millepertuis. Cet essai clinique montre qu'une telle exposition peut conduire à l'apparition de résistance et mener à l'échec du traitement (Piscitelli S.C. *et al.* 2000).

5) *Les anticancéreux (antinéoplasiques)*

- *Imatinib, irinotecan*

Certains groupes de recherche ont une approche différente sur l'utilisation simultanée de millepertuis et des anticancéreux. Au lieu de se focaliser sur les problèmes graves résultant d'une interaction, ils considèrent que le millepertuis peut potentiellement réduire la toxicité des médicaments de chimiothérapie. (Hu Z.P. *et al.* 2006).

6) *Les médicaments du SNC*

- *Les médicaments utilisés dans les addictions*

La méthadone est utilisée dans le traitement substitutif des toxicomanes à l'héroïne. Elle est principalement métabolisée par le CYP 3A4, lui-même induit par le millepertuis. Dans un rapport de cas, le millepertuis a réduit la concentration de méthadone chez quatre patients (Izzo A.A., Ernst E. 2009).

- *Les benzodiazépines*

Dans les études cliniques, le millepertuis a montré une réduction de l'efficacité des benzodiazépines, en raison de l'induction du CYP450 3A4. En effet, un certain nombre d'essais cliniques ont montré que le millepertuis diminue les taux plasmatiques et augmente la clairance orale de l'alprazolam, du midazolam et du quazépam chez des volontaires sains (Borrelli F., Izzo A.A. 2009).

- *Les médicaments antidépresseurs (Antidépresseurs tricycliques) (amitriptyline)*

L'interaction possible entre l'amitriptyline (antidépresseur tricyclique) qui peut être utilisé dans la dépression et le millepertuis a été évaluée dans une étude clinique incluant 12 patients déprimés. Les volontaires ont été traités par amitriptyline (75 mg 2 fois par jour) durant deux semaines puis en association avec le millepertuis (300 mg 3 fois par jour) pendant deux autres semaines. Au terme de l'étude ils ont conclu que le millepertuis a significativement diminué l'ASC de 22% pour l'amitriptyline et de 41% pour la nortriptyline (son métabolite), ainsi que les concentrations plasmatiques (John A. *et al.* 2002). L'amitriptyline est principalement métabolisé par le CYP2D6 mais aussi par les CYP3A4, CYP2C19 et CYP1A2 (Hansten P.D., Horn J.R. 2014)

7) Les médicaments de la sphère respiratoire

La Fexofénadine est un antihistaminique sédatif (récepteur H1). Elle est expérimentalement utilisée en tant que substrat modèle de la P-glycoprotéine. En comparaison avec la théophylline, deux essais cliniques montrent clairement que le millepertuis affecte la pharmacocinétique de la fexofénadine. Les chercheurs supposent une induction de la PGP pendant une période minimum de deux semaines et une inhibition à court terme (une dose unique) (Wang Z. *et al.* 2002).

8/ Les médicaments du transit gastro-intestinal

Les auteurs concluent donc que le millepertuis induit à la fois une sulfoxydation catalysée par le CYP3A4 et une hydroxylation de l'oméprazole dépendante du CYP2C19 (Wang L.S. *et al.* 2004)

8) Les hypoglycémiantes oraux

- *Antidiabétiques oraux (Gliclazide, Tolbutamide) :*

Le CYP 2C9 est le principal cytochrome responsable du métabolisme du gliclazide. Une étude contrôlée a été réalisée sur 21 sujets sains. Ils ont tous reçu l'hypoglycémiant seul ou pendant 15 jours de traitement avec le millepertuis. L'étude a révélé que le millepertuis via le CYP2C9 et ou par la P-gp a considérablement modifié la pharmacocinétique du gliclazide, marqué par une diminution de l'ASC, de la Cmax, et d'une augmentation de la clairance. (Xu H. *et al.* 2008).

Le Tolbutamide est un sulfamide hypoglycémiant substrat du CYP 2C9, utilisé dans le traitement du diabète de type II. Des essais cliniques ont montré que le traitement par millepertuis ne modifie pas les paramètres pharmacocinétiques du tolbutamide comme l'ASC,

la Cmax et la clairance mais provoque tout de même une hypoglycémie (Russo E. *et al.* 2013)
En conclusion, les diabétiques recevant cette combinaison doivent étroitement surveiller les manifestations possibles de diminution de l'efficacité de l'antidiabétique.

IV.2. Interaction pharmacodynamique

- *Les médicaments antidépresseurs*

Les Inhibiteurs de recapture de la sérotonine (ISRS) sont une classe d'antidépresseurs utilisés dans le traitement de la dépression, de l'anxiété, des troubles de la personnalité. Ils inhibent sélectivement la recapture neuronale de sérotonine, conduisant à une augmentation des niveaux du neurotransmetteur disponible pour lier les récepteurs postsynaptiques sérotoninergiques. Une préoccupation majeure est associée à l'utilisation du millepertuis, par son action inhibitrice de la recapture de la sérotonine (IRS) présumée, conduisant à un risque potentiellement mortel suite à une stimulation sérotoninergique excessive.

Le syndrome sérotoninergique est caractérisé par au moins trois des éléments suivants:

confusion, agitation, hyperréflexie, sueurs, frissons, tremblements, nausées, diarrhée, incoordination, fièvre, coma, bouffées de chaleur, ou rhabdomyolyse (Bédry R., Sudre E. 2009).

Des rapports de cas ont montré que le millepertuis interagit avec la paroxétine, la sertraline, la venlafaxine, et en résulte des symptômes d'un syndrome sérotoninergique central. Les symptômes caractéristiques observés comprennent des perturbations de l'état mental, des tremblements, des troubles gastro-intestinaux, des maux de tête, des myalgies, et une agitation motrice (Izzo A.A., Ernst E. 2009).

2-L'ail

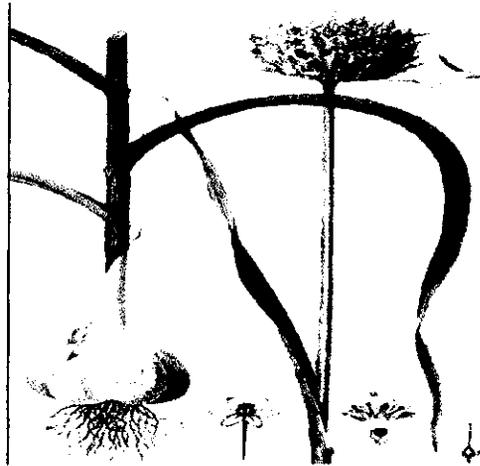


Figure 5 : Alliums Sativum L.

<http://e-dition.net/ail-allium-sativum-l/>

I. Classification:

-**Nom Latin:** *Allium Sativum L.*

-**Famille :** Amaryllidacées

-**Nom arabe :** الثوم

Classification des Angiospermes selon APG III

[.http://herbierfrance.free.fr/Classification%20Cronquist.htm](http://herbierfrance.free.fr/Classification%20Cronquist.htm)

II. Généralités

II.1. Etymologie et historique :

Allium vient du celtique *all*, qui se désigne comme une saveur brûlante, âcre en raison de sa saveur piquante et *sativum* signifie cultiver, planter du latin *sérère* et de *orum*, les moissons, les récoltes, les semences (Deboise, 2001).

Allium sativum désigne le nom de l'ail cultivé en latin. Il peut se retrouver sous le nom d'ail commun, d'ail blanc, d'ail cultivé. En anglais, l'ail se traduit sous le nom de garlic (Goetz and Ghédira, 2012).

L'utilisation d'ail a été mentionnée dans le papyrus d'Ebers, Puis il fût utilisé par les Grecs, les Romains et les Egyptiens (Fischer, 1995).

II.2. Description botanique

Il s'agit d'une plante herbacée, vivace par l'intermédiaire d'un bulbe ou « tête d'ail» (DELAVEAU, Pierre Ail.,1982).

Son odeur est forte et piquante (GARNIER Gabriel. ; et al,1961).

- Sa tige est creuse et peut atteindre 50 cm de hauteur (GIRRE, Loïc .,1980).

- Ses feuilles sont linéaires, engainantes à limbe allongé, plat, étroit, atténué, en pointe.

- Les feuilles renversées et tombantes naissent toutes du bulbe. Elles sont de plus en plus longues et emboîtées les unes dans les autres, pouvant atteindre le milieu de la tige (GARNIER Gabriel.;et al ,1961).

- La tige se termine par des fleurs blanchâtres ou rosées, largement pédonculées, groupées, mêlées à des bulbilles en ombelles simples terminales, renfermées avant la floraison dans une spathe membraneuse, munie d'une pointe très longue et ne persistant pas (BRUNETON, Jean ;1999).

- Le bulbe entier est composé d'une dizaine de caïeux (bulbilles) improprement appelés « gousses », insérés sur un axe aplati portant des restes membraneux de feuilles.

- Les feuilles extérieures forment une enveloppe particulière à chacun des caïeux nés à leur aisselle.

- Les caïeux sont blanchâtres ou rosés, ovoïdes, oblongs, comprimés latéralement et un peu arqués. Ils forment une masse charnue enveloppée d'une tunique propre, plus ou moins résistante et cartilagineuse.

- L'ail est originaire d'Asie Centrale (ANONYME Théra ;1991) (GARNIER Gabriel ., et al ; 1961). De là, il passera en Egypte puis dans le bassin méditerranéen. Aujourd'hui, sa culture est largement répandue en Europe. Il croît sans intervention humaine en Sicile, en Espagne, en Egypte et en Algérie (DAIF, Nadia ;1993)(GIRRE, Loïc ;1980).

II.3. La drogue :

C'est le bulbe ou « tête d'ail», Le bulbe entier est composé d'une dizaine de caïeux (bulbilles) improprement appelés« gousses ». (BRUNETON, Jean1999)

II.4. Composition chimique

- Le bulbe contient (AOUADI R., et al., 2000) :

Manganèse-cuivre- zinc - aluminium- brome -chlore

L'ail contient également des biocatalyseurs : hormones sexuelles mâles et femelles, des lectines, des prostaglandines, oxydases, peroxydases (tyrosinase, catalase), des vitamines (vitamine A, vitamines B1, B2, B6, vitamine P et vitamine C), des acides gras, des glycolipides, des phospholipides, des anthocyanines, des flavonoïdes, de l'acide phénolique et des acides aminés essentiels (BRUNETON, Jean, 1987) L'huile essentielle contient de l'allicine, des sulfides, des diallyles, divers ferments, de la vitamine A1, B1, B2 et du nicotylamide (SCHAUENBERG, Paul, 1977).

II.5. Activité :

II.5.1. Antiagrégant plaquettaire :

Le constituant majoritaire de l'ail ayant des effets antiplaquettaires est l'Allicine (Mikaili et al., 2013). L'ail a une action sur la fibrinolyse, il supprime le système de coagulation et régule la formation de thrombine. L'ail a un rôle bénéfique dans la prévention des formations de thrombus dans les maladies cardiovasculaires. L'extrait d'ail peut inhiber l'action de l'adénosine diphosphate (ADP), ayant alors le même mécanisme d'action que les antiagrégants plaquettaires comme le Plavix® (clopidogrel). En effet, l'administration d'ail pulvérisé chez les sujets âgés, contribue au maintien de l'élasticité de leurs artères (Goetz and Ghédira., 2012).

L'huile d'ail limite l'accumulation des plaquettes sanguines responsable de la thrombose. Cette accumulation des plaquettes est due à une enzyme (la thromboxane synthétase) qui produit le thromboxane A2, l'agent de l'agrégation plaquettaire. Or les substances de l'ail inhibent la formation des thromboxanes. Cependant, la consommation d'huile d'ail à forte dose affecte le niveau des paramètres hématologiques comme le taux d'érythrocytes, d'hémoglobines et de plaquettes. (Mikaili et al., 2013).

II.5.2. Hypotenseur :

L'action anti hypertensive est principalement réalisée par l'AGE (Aged garlic extract) puisque celui-ci permet une diminution de la pression artérielle au niveau systolique et diastolique, et également une bradycardie par activation de la voie cholinergique. Contrairement à l'ail frais qui n'agit pas sur les battements cardiaques. Dans une étude in

in vitro avec une administration intraveineuse, l'ail produit une hypotension et des effets bradycardisants réversibles à dose dépendants.

L'AGE agit sur le stress oxydatif, inhibe l'oxyde nitrique et l'activité de la NADPH oxydase ainsi que le remodelage vasculaire. L'allicine diminue quant à elle, la pression intraoculaire. (Mikaili et al., 2013).

II.5.3. Activité hypocholestérolémiante :

L'ail agit sur la cholestérolémie en augmentant le bon cholestérol soit le HDL et en diminuant le LDL. Il réduit le métabolisme lipidique, l'athérogénèse aussi bien in vitro que in vivo (Goetz and Ghédira, 2012). Il y a une diminution significative de l'activité de l'enzyme HMG-coA-réductase avec un effet sur le niveau de l'hydroxydase du cholestérol et des autres enzymes comme l'enzyme de l'acide gras et dans les enzymes du métabolisme des pentoses phosphate.

II.5.4. Autres utilisations :

- antiseptique intestinal (- DAIF, Nadia ; 1993)
- antifongique (WICHTL Max, ANTON Robert. ; 2003)
- propriétés expectorantes (SCHAUENBERG, Paul. ; 1977).
- hypoglycémiant (GIRRE, Loïc. ; 2001)

III. Interaction plante-médicament

III.1. Mécanisme d'interaction de la plante

III.1.1. Effets sur les isoenzymes du cytochrome P450

Les études animales (sur rats) suggèrent que l'ail inhibe le CYP2E1 (Wargovich MJ.,2006) et induit le CYP2C9. (Foster BC ,et al. ; 2001)

Cependant, dans les études cliniques, l'ail et ses constituants ne semblent pas affecter les isoenzymes du cytochrome P450 de façon cliniquement pertinente.

III.1.2. Effets sur la glycoprotéine P

Induction de la PGP intestinale indépendamment de l'effet sur le CYP3A4 intestinal et hépatique. (Hajda J, et al. ;2010) (Patel J, et al . ;2004)

IV. Les principales interactions :

IV.1. Interactions pharmacodynamiques

- Antiagrégants plaquettaires (aspirine et ticlopidine) :

Augmentation du risque de saignements par addition d'effets antiagrégants. (Elmer GW, et al. ;2007)

Mécanisme d'action : l'ail semble posséder des propriétés antiagrégantes (Cavagnaro PF, et al ;2007 , Steiner M, Li W ;2001) qui pourraient s'additionner à l'effet des médicaments antiagrégants.

- Anticoagulants (AVK et héparines) :

Augmentation du risque de saignements par addition d'effets. (Elmer GW, et al ;2007)

Il existe plusieurs rapports de cas d'augmentation de l'INR par addition d'effet après prise d'ail chez des patients stabilisés sous warfarine. (Ernst E ;2000) (Izzo AA, Ernst E ;2001) Cependant des études sur patients également stables sous warfarine n'ont pas montré de modification de l'INR après prise d'ail. (Macan H, et al 2006) (Shalansky S, et al ;2006)

Mécanisme probable de l'interaction : les propriétés antiagrégantes de l'ail ont mené, dans plusieurs cas documentés, à des saignements spontanés en l'absence d'anticoagulants. (Heck AM, Dewitt BA, Lukes AL2000)(Fugh-Berman A ;2000) Cet effet pourrait donc augmenter le risque de saignements des anticoagulants mais sans augmentation de l'INR.

- Médicaments antihypertenseurs :

Risque d'hypotension par addition d'effets. (Barnes J, et al ;2007)(Fujisawa H ;2009)

Mécanisme d'action : addition d'effets hypotenseurs.

IV.2. Interaction pharmacocinétique :

- Inhibiteurs de protéases

Dans une étude sur sujets sains, la prise d'ail sur une longue période a diminué de façon significative les taux plasmatiques de saquinavir (Fujita K-I, 2001)

Mécanisme probable de l'interaction : induction de l'isoenzyme 3A4 du système enzymatique CYP450, isoenzyme par laquelle est métabolisé le saquinavir. (Gallicano K, Foster B, 2003) Étant donné que le métabolisme du saquinavir met en jeu la glycoprotéine P, une induction de cette protéine par l'ail est également envisageable. Plusieurs études *in vitro*

montrent une modification des activités des protéines d'efflux hépatiques et de l'activité de l'isoenzyme 3A4 par l'ail. (Berginc K, 2010) (Greenblatt DJ, et al ;2006)

- *Médicaments anticancéreux*

Possible diminution des concentrations plasmatiques de certains anticancéreux métabolisés par le CYP3A4. (Meijerman I, et al :2006)

Mécanisme probable de l'interaction : induction du CYP3A4

- *Isoniazide*

Des recherches animales suggèrent que l'extrait aqueux d'ail peut réduire les taux d'isoniazide de 65%. L'ail réduit à la fois la concentration maximale (Cmax) et l'aire sous la courbe (AUC) mais n'affecte pas la demi-vie plasmatique. (Dhamija P, et al ; 2006)

Mécanisme probable de l'interaction : inhibition de l'absorption intestinale de l'isoniazide par l'ail.

3-Pamplemousse

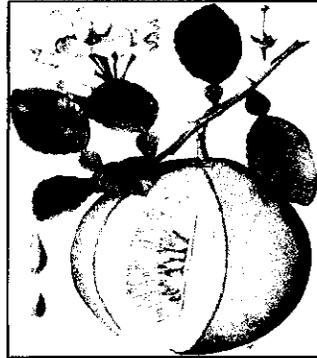


Figure 06: Citrus grandis

<http://www.larousse.fr>

I. Classification

Nom latin : *Citrus grandis/ Citrus maxima*

Famille : Rutacées

II. Généralités

II.1. Etymologie et historique

➤ *Pamplemousse ou pomélo?*

Contrairement à ce que l'on croit habituellement, le fruit que nous retrouvons avec plaisir au petit-déjeuner n'est pas le **pamplemousse**, mais le **pomélo**.

http://www.passeportsante.net/fr/Nutrition/EncyclopedieAliments/Fiche.aspx?doc=pamplemousse_nu

Le pomelo est, quand à lui, le fruit du pomelo ou *Citrus paradisi*, (Centre National de Ressources Textuelles et Lexicales). En effet, le *Citrus paradisi* a pour nom commun, le nom du fruit qu'il porte, c'est-à-dire pomelo, (Tela-Botanica).

C'est un arbre fruitier issu d'une mutation du pamplemoussier vrai, *Citrus maxima*, ou de son croisement avec l'oranger, *Citrus sinensis*. Dans le respect des règles botaniques on devrait écrire alors, *Citrus x paradisi*, (Encyclopédia universalis, 1999).

Le « véritable » pamplemousse est plutôt rare en Occident et est surtout cultivé dans les pays tropicaux tels que la Thaïlande, le Vietnam, le sud de la Chine, la Malaisie et l'Indonésie. C'est un fruit de couleur verdâtre à l'écorce (peau) épaisse. Il est plus gros que le fruit que nous connaissons et contient de 16 à 18 quartiers remplis de pépins. Il peut avoir la forme d'une poire, bien que ce ne soit pas toujours le cas .

Les nombreuses dénominations associées à ces arbres et leurs fruits ne facilitent pas leur distinction. Il apparaît, en effet, que derrière le terme « pamplemousse », les consommateurs regroupent à la fois le pamplemousse vrai et le pomelo, (Centre National de Ressources Textuelles et Lexicales).

II.2. Description botanique

Le fruit de pamplemousse est arrondi et en forme de poire. Il peut peser plusieurs kilos et son diamètre avoisine les 20 centimètres. Il a une couleur plutôt jaune-vert à la différence du pomelo que nous consommons.

La couche superficielle du fruit correspond à l'écorce du fruit. Chez les agrumes, cette écorce est appelée péricarpe. Sous cette première couche, il y a l'albédo : c'est la fine couche blanche que l'on découvre lorsque l'on épluche le fruit. Enfin la chair, appelée pulpe est la partie interne du fruit ; elle contient le jus et les pépins. (Mabberley D.J., 1997)

II.3. La drogue

Le pamplemousse ne figure pas dans les listes des plantes médicinales de la Pharmacopée française.

II.4. Composition chimique

Le jus de pamplemousse contient principalement des furanocoumarines (bergamottine, bergaptène, etc.) et des flavonoïdes (naringine, etc.). Le zeste est quant à lui riche en composés volatils tel que le limonène. Les nombreuses recherches dans la littérature nous permettent de considérer que les effets exercés par le jus de pamplemousse sur le cytochrome P450 sont majoritairement dus aux furanocoumarines et non à la naringine (Williamson, 2013)

II.5. Activité :

Le jus de pamplemousse fait partie des trois jus stars que l'on prend généralement au réveil, moment privilégié pour la prise de médicaments. Riche en potassium et vitamine C, il est revendiqué comme ayant des vertus anticancéreuses et protectrices du système cardiovasculaire par ses propriétés antioxydantes (. Institut des nutraceutiques et des aliments fonctionnels ;2011).

III. Interaction plante-médicament

III.1. Mécanisme de l'interaction :

III.1.1. Action sur le cytochrome P450 :

L'ingestion du jus de pamplemousse conduit à une diminution sélective de l'expression des CYP3A4 et CYP 3A5 au niveau des entérocytes avec comme conséquence une augmentation de la biodisponibilité des substances administrées.

Il semblerait qu'une ou plusieurs substances du jus de pamplemousse entraînent une dégradation intracellulaire rapide de l'enzyme CYP3A4 intestinale par inhibition suicide irréversible.

Le jus de pamplemousse inhibe également l'enzyme CYP1A2 *in vitro*, mais pas *in vivo*. L'action du jus de pamplemousse se situe au niveau de la barrière intestinale, où l'expression de ce cytochrome est faible.

Un phénomène d'inhibition compétitive interviendrait également mais il serait mineur (BAILEY,2003). Ce mécanisme d'interaction qui fait intervenir le CYP 3A4 est le plus important dans l'interaction jus de pamplemousse médicaments. (MERTENS-TALCOTT, et al ;2006).

III.1.2. Action sur la glycoprotéine P (P-gp)

Il est vraisemblable que le jus de pamplemousse inhibe la P-gp en permettant une augmentation de la biodisponibilité des médicaments substrats et agissent en synergie avec le CYP 3A4 (LOHEZIC-LE DEVEHAT, et al ;2002). Les flavonoïdes ont été proposés comme les molécules responsables de cette inhibition (SEDEN, K, et al. ;2010).

La question de l'importance du rôle de la P-gp dans l'interaction jus de pamplemousse médicament est complexe et reste encore à élucider.

IV. Les principales interactions

IV.1. Interaction pharmacocinétiques

- féلودipine

Cette interaction concerne la féلودipine, mais également l'ensemble des médicaments métabolisés par le CYP 3A4, c'est à dire 60 % des médicaments administrés par voie orale, (Flanagan D., 2005).

En 1998, Bailey et son équipe, (Bailey D.G. *et al.*, 1998), avait montré que le jus de pamplemousse diminuait le métabolisme de la féلودipine par un mécanisme de down-regulation de l'expression du cytochrome P450 3A4 au niveau des entérocytes de l'intestin grêle. La diminution du métabolisme de la féلودipine induisait une diminution de sa dégradation et donc une augmentation de sa fraction libre de sa concentration sérique, d'où un accroissement de son activité anti-hypertensive.

Cette thèse, d'une inhibition par down regulation sélective du jus de pamplemousse sur les cytochromes P 450 3A4 intestinaux fut reprise par Uwe Fuhr, la même année, (Fuhr U., 1998). Il indiquait que l'ensemble des médicaments affecté par la prise de jus de pamplemousse avait la particularité d'être métabolisé par les CYP 3A4 intestinaux, lors de la phase I de biotransformation. Il avait été observé, pour ces médicaments, une augmentation de leur concentration plasmatique sans modification de leur demi-vie. Ceci aurait indiqué que le jus de pamplemousse inhibait leur métabolisation intestinale, sans interférer sur la métabolisation hépatique.

Levêque, (Levêque D. *et al.*, 2001), quand à lui, avait expliqué l'action du jus de pamplemousse par une « inhibition suicide » du jus de pamplemousse vis-à-vis du CYP 3A4, entraînant sa destruction.

Ces auteurs avaient également remarqué une notion de variation interindividuelle dans l'action du jus de pamplemousse, selon l'expression « de base » du CYP 3A4 : plus un individu possédait une quantité importante de CYP 3A4, plus le jus de pamplemousse pouvait y exercer son activité, (Bailey D.G. *et al.*, 1998) (Fuhr U., 1998) (Levêque D. *et al.*, 2001)

Il semblerait qu'un seul verre de jus de pamplemousse suffise à diminuer la métabolisation de la féلودipine, (Bailey D.G. *et al.*, 1998).

L'effet serait maximal lors d'une absorption concomitante ou proche (dans l'heure suivante) de l'administration du médicament, (Fuhr U., 1998).

- Autres interaction :

L'AFSSaPS précise la liste des médicaments dont la biodisponibilité peut être altérée en cas d'ingestion de jus de pamplemousse et qualifie le niveau de cette interaction.

La prise de jus de pamplemousse est alors :

- déconseillée avec l'aliskiren, par risque de diminution de l'activité de cet anti-hypertenseur ;
- à prendre en compte avec la lercanidipine, du fait d'un risque de majoration de la survenue d'œdèmes par augmentation des concentrations sanguines de lercanidipine ;
- à prendre en compte avec le vérapamil par risque de survenue d'effets indésirables par diminution du métabolisme du vérapamil.
- déconseillée avec l'ivabradine, par risque d'augmentation des concentrations plasmatiques d'ivabradine et de majoration de ses effets indésirables
- à prendre en compte avec l'atorvastatine, par risque d'augmentation des concentrations sérique d'atorvastatine ;
- déconseillée avec la simvastatine, par risque d'augmentation des concentrations sérique de simvastatine et donc de survenue de ;
- à prendre en compte avec la buspirone, par risque de majoration des concentrations sériques et augmentation des effets indésirables de la buspirone ;
- déconseillée avec la carbamazépine, par risque d'augmentation des effets indésirables ;
- déconseillée avec le cisapride, à cause du risque de torsade de pointe qui pourrait être engendré par une augmentation de la biodisponibilité du cisapride ;
- déconseillée avec l'halofantrine, à cause du risque de torsade de pointe en cas de diminution du métabolisme de l'halofantrine ;
- déconseillée avec certains immunosuppresseurs (ciclosporine, évérolimus, sirolimus, tacrolimus), par risque d'augmentation de leur biodisponibilité et par conséquent de leurs effets indésirable. (AFSSaPS, 2011c)

4-Thé

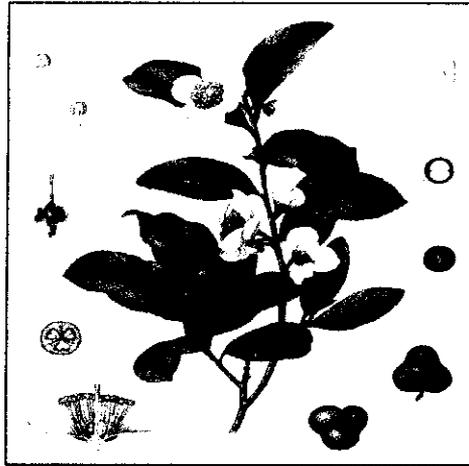


Figure 07 : *Camellia sinensis* L.

Figure 07 : <http://www.wikiwand.com>

I. Classification

Nom latin : *Camellia sinensis* L.

Famille : Théacées

Nom arabe : الشاي

(Bruneton J. ;2002)

II . Généralités

II.1. Etymologie et historique :

La légende chinoise la plus célèbre est celle de l'empereur Shen Nong ,il expérimenta sur lui-même les différentes actions des plantes figurant dans la « Materia Medica de Shen Nong ». C'est ainsi qu'il découvrit les effets bénéfiques du thé, capable de le désintoxiquer de nombreuses plantes qu'il avait utilisées lors de ses expérimentations. (WANG LING ;2006)

II.2. Description botanique :

Le théier, *Camelia sinensis*, est un petit arbre rameux, aux feuilles persistantes (BALENTINED.A,etal ,2000)à l'état

sauvage et selon les variétés, il peut atteindre 5 à 15 m de hauteur.

Il porte des fleurs blanches à sépales légèrement soudés à la base, à 5 pétales et à nombreuses étamines jaune clair

Le fruit est une petite capsule pluriloculaire arrondie : une coque dure qui renferme des graines rondes et brunes de 4 à 15 mm de diamètre.

La feuille du théier

(BALENTINED.A,etal ,2000),courtement pétiolée, possède un limbe ovale, acuminé et denté .

Les dents sont composées d'une sorte de coussinet portant une petite pointe noire recourbée en forme de griffe. Les nervures secondaires s'anastomosent en arc sur les bords du limbe.

Les poils tecteurs, abondants sur la face inférieure du limbe des feuilles jeunes, sont rares chez les feuilles âgées.

Originaire des forêts asiatiques pluvieuses, le théier est actuellement cultivé dans 36 pays tropicaux et semi-tropicaux (FAO ;2012)

II .3. La drogue

Selon la Pharmacopée Française (Pharmacopée française, Xe édition):

« La partie utilisée du thé noir est constituée par la feuille jeune, fermentée, soumise à une dessiccation rapide à chaud, puis séchée, de *Camellia sinensis* L ... »

« La partie utilisée du thé vert est constituée par la feuille, jeune, non fermentée, soumise à une dessiccation rapide à chaud, puis séchée, de *Camellia sinensis* L ... »

II.4. composition chimique

Parmi les principaux constituants de la feuille de thé, on retrouve:

- Les polyphénols : il s'agit d'une classe très vaste, regroupant plusieurs familles chimiques.
 - les flavonoïdes : flavanols (= catéchines) et flavonols ;
 - les acides-phénols ;

- les tanins.
- Les bases xanthiques :
 - la caféine, la plus représentée dans la feuille de thé .
 - la théophylline et la théobromine, en concentrations nettement inférieures.
- Les acides aminés :
 - Au nombre de 19 dont la théanine, principal acide aminé du thé.
- Des protéines;
- Des acides aminés ;
- Des glucides.

En quantité moins abondante, on retrouve également :

- Des vitamines ;
- Des composés minéraux : fluor, potassium, aluminium...
- Des composés aromatiques. (J. Bruneton. 2009)

II.5. Activité :

On attribue les modes d'actions suivants au thé (GUILLAUME G (Dr) et al.,1986):

- il supprime la soif
- il dissipe les glaires
- il facilite la digestion
- il favorise la miction
- il neutralise les toxiques

III. Interaction plante-médicament

III.1. Mécanisme d'interaction :

III.1.2. Effets sur les isoenzymes du cytochrome P450

Certaines études *in vitro* et *in vivo* (animales) montrent un effet inhibiteur du thé, et en particulier de l'EGCG (épigallocatechine-3-gallate) du thé vert, sur les isoenzymes de la sous-famille des CYP3A(Choi JS, Burm JP ;2009) ainsi qu'un effet inducteur sur le CYP1A. (Netsch MI, et al ;2066)

III.1.3. Effets sur la glycoprotéine P

Plusieurs études animales (sur rats) montrent un effet inhibiteur de la PGP par l'EGCG(épigallocatechine-3-gallate).(Choi JS, Burm JP. Et al ;2009)

IV. Les principales interactions

IV.1.Interactions pharmacodynamiques

- *Antiagrégants plaquettaires*

Des études à la fois *in vivo* et *in vitro* montrent l'action des catéchines du thé sur l'agrégation plaquettaire.(Kang W-S,et al ;1999) (Babu PV, Liu D ;2008) Les catéchines pourraient inhiber de façon dose dépendante les différents stimulus induisant l'agrégation plaquettaire chez l'homme et l'animal sans modification des paramètres de coagulation (TCA, TP, TQ) ce qui suggère que l'effet anti-thrombotique des catéchines est dû à une action anti-agrégante et non anticoagulante.

D'autres études animales ont trouvé que la prise orale de fortes de doses de catéchines du thé,et en particulier d'EGCG, inhibent l'agrégation plaquettaire induite par l'acide arachidonique et la production de thromboxane A2 et prostaglandines D2.(Son D-J,et al ;2004)

Par ailleurs, il existe des études *in vitro* montrant que les flavonoïdes et flavonols du thé inhibent l'agrégation plaquettaire.(Nardini M,et al ;2007)

- *Médicaments hépatotoxiques :*

La consommation d'extraits de thé vert a été associée à plusieurs cas d'hépatotoxicité. (Verhelst X, et al ;2009)

Une revue de littérature sur des publications datant de 1999 à 2008 conclue à une relation entre la consommation de thé vert et les atteintes hépatiques. Il semblerait que cet effet soit dû à l'EGCG ou ses métabolites qui, dans certaines conditions relatives aux métabolismes des patients, pourraient induire un stress oxydant au niveau hépatique. Dans certains cas, la toxicité a été due à l'utilisation concomitante de thé vert et d'autres médicaments hépatotoxiques.(Mazzanti G,et al ;2009)

Des études animales montrent que la consommation de fortes doses orales d'EGCG ont des effets hépatotoxiques. (Schmidt M,et al ;2005)

IV.2. Interaction pharmacocinétique

- *Fer (Tardyferon®) :*

Samman S *et al.* ont mis en évidence une diminution significative de l'absorption du fer chez 10 femmes consommant avec leur repas un extrait de thé vert contenant 37 mg de catéchines (Samman S *et al.*, 2001).

Les tanins présents dans le thé vert forment un complexe insoluble avec le fer et empêchent ainsi son absorption (Williamson E *et al.*, 2013).

Les patients supplémentés en fer pour une carence martiale doivent s'abstenir de consommer du thé vert au cours des repas et dans l'heure suivant ceux-ci.

IV.3. Interactions dues à la présence de caféine dans le thé

- *Antipsychotiques (Clozapine) :*

Dans une étude sur volontaires sains, la consommation de caféine augmente les effets et la toxicité de la clozapine. Étant donné que le thé contient également de la caféine, il est possible qu'il ait les mêmes effets. (Hagg S, Spigset O, *et al.* ;2000)

Dans une autre étude chez des patients hospitalisés, des doses de caféine allant de 400 à 1000 mg par jour semblent pouvoir augmenter les taux sanguins de clozapine. (Raaska K, *et al.* ;2004)

IV.4. Les interactions dont le mécanisme est inconnu

- *Anticoagulants (warfarine) :*

Il existe un cas clinique de diminution d'INR chez un patient sous warfarine et consommant de grandes quantités de thé vert (de 2 à 4 litres par jour pendant une semaine). Cette interaction a été attribuée à la présence de vitamine K dans le thé. (Taylor JR, Wilt VM. ;1999)

Cependant, bien que les extraits de thé (thé vert ou noir) contiennent en effet de grande quantité de vitamine K1, la forme liquide du thé n'en contient que de faibles quantités. (Booth SL, *et al.* ;1995) L'origine de cette interaction n'est donc pas claire.

- *Inhibiteurs du protéasome, bortezomib*

Des études préliminaires *in vitro* et *in vivo* (animales) montrent que les polyphénols du thé vert tels que l'EGCG interagissent avec le bortezomib (et, éventuellement les autres inhibiteurs du protéasome) en bloquant l'inhibition du protéasome, empêchant ainsi l'induction de la mort cellulaire dans certaines lignées cellulaires de myélome .(Golden ED,et al ;2009)

5-Eleuthérocoque

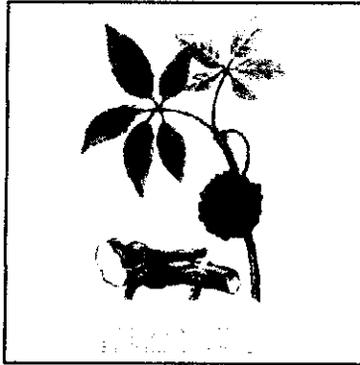


Figure 08 : *Eleutherococcus senticosus*

<http://eveilnissa.com/combattre-la-fatigue-par-les-plantes/>

I. Classification

Nom latin : *Eleutherococcus senticosus*

Famille : Araliacées

Selon APG III (Angiosperms Phylogeny Group) émise en 2009

II. Généralités

II.1. Etymologie et historique

Le terme " éléuthérocoque " vient du grec " eleutheros " qui veut dire libre et du grec " kokkos " qui veut dire graine (DAVYDOV M. , KRIKORIAN A. D ;2000)

II.2. Description botanique

L'espèce *Eleutherococcus senticosus* ou le Ginseng sibérien est un arbuste épineux élancé mesurant généralement 2 à 3 mètres de haut et pouvant aller plus rarement jusqu'à 6 mètres.

Les rameaux jeunes sont recouverts de soies fines et lignifiées formant des épines (*senticosus* en latin) orientées vers le bas. Les rameaux âgés, quant à eux, sont glabres.

L'écorce présente sur les tiges et branches de l'arbuste (d'un diamètre de 4 à 6 cm) est de couleur grisâtre à marron-grisâtre (WICHTL M., ANTON R., 2003)

Les feuilles sont alternes, composées, palmées, formées de cinq (parfois 3) folioles elliptiques ou oblongues et présentent un pétiole finement épineux de 3 à 12 cm.

La floraison de l'éléuthérocoque a lieu au mois de juillet.

Les fleurs terminales réunies en ombelle simple présentent une couleur différente selon leur sexe. Les fleurs femelles sont jaunâtres à la partie terminale alors que les fleurs mâles sont d'une couleur bleu-violet. Des fleurs hermaphrodites jaunâtres sont également présentes. Le calice, glabre, est représenté par cinq petites dents (WICHTL M., ANTON R., ;2003)

Le fruit issu d'un ovaire à 5 carpelles est une drupe indéhiscente dont le diamètre peut atteindre 1 cm et qui contient généralement 5 graines. Ces drupes non soudées entre elles sont associées en grappes (WICHTL M., ANTON R., ;2003)

Le fruit atteint sa maturité au mois de septembre.

Le genre *Eleutherococcus* se rencontre principalement dans l'Extrême-Orient (Sud-Est de la Russie, Nord et Centre de la Chine). On retrouve cependant certaines espèces dans des régions des Etats-Unis et du Canada (*Eleutherococcus pentaphyllus* notamment) qui ont été introduites mais qui n'ont pas d'utilité thérapeutique (Plants Profile for *Eleutherococcus pentaphyllus* (ginseng)).

II.3. La drogue

les organes souterrains , L'éleuthérocoque possède une monographie à la Pharmacopée européenne VIIIème édition pour ses organes souterrains entiers, séchés ou coupés.

Elle est cependant inscrite sur la liste A des plantes médicinales mais n'entre pas dans la liste des plantes dont la vente relève du monopole pharmaceutique. A ce titre, elle peut être utilisée pour des usages alimentaires (en tant que complément alimentaire) (*Arrêté du 24 juin 2014*)

II.4. Composition chimique

Brekhman en 1968 et 1976 a étudié de façon précise la composition des organes souterrains constituant la drogue d'éleuthérocoque. Il en ressort une composition très diversifiée, représentant des structures chimiques très différentes (HUANG L., et al ;2011).

Les " éléuthérosides ", constituent les principaux hétérosides de la plante même si parfois la structure n'est pas hétérosidique (éléuthéroside B4). Les hétérosides sont des molécules issues d'une condensation entre une molécule osidique (ose) et une molécule non osidique appelée " génine ". Chez l'éleuthérocoque, la partie génine est très variable.

Ainsi, nous pouvons répertorier deux grands groupes "d'éléuthérosides" selon la structure de la génine :

-les "éléuthérosides" dont la génine est un dérivé phénolique,

-les "éleuthérosides" dont la génine est un triterpène (DAVYDOV M., KRIKORIAN A. D. ;2000).

II.5. Activité :

✓ Activité protectrice contre le stress

Les effets "anti-stress" ont été décrits dans une dizaine d'études depuis les années 60 et 70. Ces études ont démontré que la drogue d'éleuthérocoque agissait contre différentes molécules chimiques ou des facteurs physiques (comme les radiations ionisantes), tous reconnus comme étant des facteurs de stress, au sens large du terme, aux effets néfastes sur l'organisme (European Medicines Agency).

✓ Action sur la fatigue et les performances physiques

Une étude a mis en évidence les effets d'un extrait aqueux de la drogue sur des souris soumises à des tests de nage forcée. Ils ont étudié le temps de nage et les niveaux de corticostérone sanguine.

Cette étude a conclu que l'éleuthéroside E contribue à la diminution de la fatigue et à la diminution des niveaux de corticostérone.

(KIMURA Y., SUMIYOSHI M. ; 2004).

D'autres études ont mis en évidence le rôle prépondérant de l'éleuthéroside E contre la fatigue.

(YAN-LIN S., LIN-DE L., 2011).

L'Organisation mondiale de la santé reconnaît la racine d'éleuthérocoque, après un examen de données cliniques, comme étant " un tonique capable d'augmenter les capacités mentales et physiques dans les cas de fatigue, de faiblesse générale de l'organisme et au cours des convalescences ". Elle mentionne également son usage, en médecine traditionnelle chinoise contre " l'arthrose (rhumatismes), l'insomnie et le sommeil perturbé ". D'autres usages sont répertoriés mais ne s'appuient sur aucun fondement scientifique. L'effet carminatif contre les troubles gastriques aigus ou chroniques, l'effet diurétique et régulateur de la tension artérielle sont ainsi évoqués (WHO Monographs on Selected Medicinal Plants).

III . Interactions plante – médicaments

III.1.Mécanisme d'interaction

III.1.2.Effets sur les isoenzymes du cytochrome P450:

Aucun effet n'est observé sur le 3A4 ni sur le 2D6 : des études sur des volontaires sains utilisant des substrats témoins (le dextrométorphane pour le CYP 2D6 et l'alprazolam pour le CYP 3A4) ne montrent pas de modification significative de la pharmacocinétique de ces substrats par *E. senticosus*.

E. senticosus provoque une inhibition du 1A2 et 2C9 : des études *in vitro* et *in vivo* montrent une inhibition des CYP 1A2 et 2C9. Des interactions pharmacocinétiques sont donc possibles avec les substrats de ces isoenzymes (DONOVAN, JL,et al ;2003) (HARKEY, MR, et al ;2001).

III.1.3. Effet sur la glycoprotéine P :

Il a été rapporté que cette plante inhiberait de façon non compétitive, la glycoprotéine P. Il a été observé une augmentation de la digoxine, substrat de celle-ci, après addition d'éléuthérocoque, d'une manière non concentration dépendante (TAKAHASHI, T, et al ;2010).

IV. Les principales interactions

IV.1. Interactions pharmacocinétiques

- *les médicaments métabolisés par le CYP 1A2 et 2C9 :*

Une augmentation des concentrations plasmatiques de certains médicaments pourraient être observées.

Des études expérimentales *in vitro* et sur des modèles animaux suggèrent que les extraits de Ginseng sibérien inhibent le CYP 1A2 et le 2C9 (HARKEY, MR, et al ;2001). Des interactions seraient donc possibles avec les médicaments substrats du CYP 1A2 tels que la clozapine, la fluvoxamine, l'halopéridol, l'imipramine, l'olanzapine, la théophylline, le zomitrptan et pour le CYP 2C9 tels que l'amitriptylline, le diazépam, le vérapamil.

Il est conseillé au patient, en cas d'association une surveillance clinique et/ou biologique des signes de surdosage.

- *Interaction avec la digoxine*

L'éléuthérocoque affecterait la précision des dosages en digoxine, faussant ainsi les résultats car la structure chimique de ses éléuthérosides serait proche de celles des glycosides

cardiotoniques (Sweetman SC. Martindale). En cas d'élévation inexpliquée de la digoxinémie, il est nécessaire de questionner le patient sur une prise éventuelle d'éléuthérocoque.

Devant ces incertitudes, il est conseillé aux patients, en cas d'association de réaliser une surveillance clinique et/ou biologique des signes de surdosage en digoxine.

6-Réglisse



Figure 09 : *Glycyrrhiza glabra* L.

<http://glassonion.it/estate-e-pelle-sensibile/>

I.classification

Nom latin : *Glycyrrhiza glabra* L.

Famille : Fabacées

Nom arabe : عرق السوس

II. Généralités

II.1. Etymologie et historique

L'étymologie de son nom botanique nous renseigne sur ses propriétés. En grec, *Glykyrrhidza* ou *glycyrrhiza* se décompose en *glycys-* et *-rhidza* qui signifient respectivement « doux, sucre » et « racine ». Le nom du genre, *glabra*, dérive du latin *glaber* qui signifie « glabre » et se rapporte à la gousse imberbe.

La lettre L. est un hommage à Linné, nom du botaniste suédois ayant décrit cette espèce. Elle a été nommée ainsi en raison de la saveur sucrée de son bois. (COUPLAN, 2000 - FERRARI, 1984 - GARNIER, 1961)

II.2. Description botanique

Il s'agit d'une plante herbacée ou arbrisseau vivace atteignant environ un mètre de hauteur, à tige dressée, striée longitudinalement et creuse. (Wichtl M. et Anton R. ;2003) (Fournier P.V. et Boisvert C. ;2010)

- Les feuilles sont ovales et vertes vives recouvertes de poils sécréteurs collants. (Wichtl M. et Anton R. ;2003)

- Les fleurs sont en grappes et généralement de petites tailles, de teinte bleue pâle à lilas souvent tachées de blanc jaunâtre. (Wichtl M. et Anton R. ;2003) (Fournier P.V. et Boisvert C. ;2010)

- Le fruit de *Glycyrrhiza glabra* L. contient environ 5 graines. Les graines font 2 à 4 millimètres de diamètre et sont de couleur brune. (Wichtl M. et Anton R. ;2003)

- Les bâtons de réglisse trouvés en pharmacie ou dans le commerce sont donc les rhizomes, l'appareil souterrain de la plante, qui a été lavé et brossé pour éliminer la terre. Ces mêmes bâtons peuvent être réduits en poudre qui sera de couleur jaune clair légèrement grisâtre. (Pharmacopée française ;9^{ème} édition 1976)

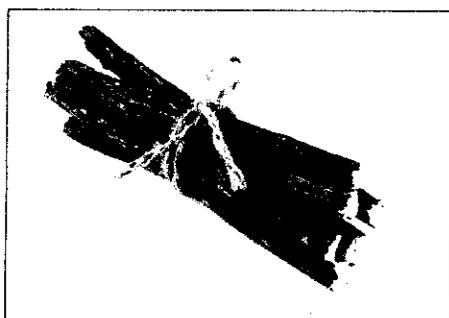


Figure 10: Rhizomes de *Glycyrrhiza glabra*

<https://www.altheaprovence.com/blog/reglisse-glycyrrhiza-glabra/>

- La réglisse est initialement originaire d'Asie et du Caucase, mais aujourd'hui on la retrouve sur le pourtour du bassin méditerranéen.

II.3. La drogue :

Ce sont les racines et stolons qui ont un intérêt thérapeutique.(BOULLARD, 1997).

II.4. Composition chimique de la racine :

Environ quatre cents molécules ont été décrites comme constituants des racines de *Glycyrrhiza glabra* L. Cette composition chimique varie selon la nature de la drogue, l'écotype et la variété.

D'une façon générale, la drogue renferme :

- Eau : 48 % pour la racine fraîche et 8 % pour la racine sèche.
- Matières minérales (cendres) : 2 à 6 % de fer, manganèse, zinc, baryum .

- Glucides : 20 a 30 % d'amidon, 1,3 a 3 % de glucose, 2,5 % de glucose, du mannitol, et des polysaccharides comme glycyrrhizane GA.

- Lipides : 0,5 a 1 %.

- Résines : 5 à 14 %.

- Composes volatils aromatiques : environ 0,04 a 0,06 % d'anethole, estragole, géranol, acides aliphatiques, aldéhydes, cétones, alcools et hydrocarbures, qui sont responsables de l'arome de la réglisse.

-Coumarines : herniarine, umbelliferone, glycocoumarine, licopyranocoumarine,

- Phytosterols : glizestrone, stigmastérol, β -sitostérol.

- Asparagine (2 a 4 %), gommés, albumine, pectine, cire, lignine, acides amines. (Ghedira K., Goetz P, 2010)

Les principes actifs de la réglisse appartiennent à deux familles chimiques :

- Les saponosides triterpéniques,

- Les flavonoïdes. (Jacob C.,1988)

II.4.1. Les saponosides :

Chez *Glycyrrhiza glabra* L., les génies sont de type terpénique. Une vingtaine de saponosides a été dénombrée dont le plus connu est la glycyrrhizine. Ces saponosides représentent 2 à 15 % de la composition chimique de la drogue. (Jacob C.,1988)

II.4.2. La Glycyrrhizine :

La glycyrrhizine, aussi appelée acide glycyrrhizique, est un saponoside triterpénique pentacyclique monodesmoside. La glycyrrhizine possède un pouvoir sucrant 50 fois supérieur à celui du sucre de canne d'ou son utilisation en tant qu'édulcorant. (Bruneton, J.,2009)

La glycyrrhizine agit ainsi par l'intermédiaire de son aglycone. L'hydrolyse peut s'effectuer par l'acide sulfurique mais aussi par la flore intestinale. En effet, après une administration orale à des doses thérapeutiques, la glycyrrhizine est totalement hydrolysée par la flore intestinale en acide glycyrrhétique qui est entièrement absorbé par le tractus gastro intestinal.

La glycyrrhizine est donc une prodrogue naturelle. (Wichtl, A., 2003)

II.4.3. Les flavonoïdes :

Chez *Glycyrrhiza glabra* L., les flavonoïdes représentent environ 0,65 à 2 % de la composition chimique de la drogue. Ils se divisent en plusieurs groupes selon leur structure chimique. Ces groupes sont :

- les flavanones : le liquiritoside et le liquiritine,
- les chalcones : l'isoliquiritoside, l'isoliquiritine, le licuroside, le neolicuroside,
- les flavanolols : 3-hydroxyglabrol,
- les flavanones isoprenylées : le prenyllicolavone A,
- les isoflavones : le glabrone, le formononetine,
- les isoflavanes : le glabridine (pyrano-isoflavane), licoricidine, hispaglabridines A et B.

Le liquiritoside et l'isoliquiritoside confèrent à la réglisse ses propriétés antispasmodiques dans le traitement et la prévention des ulcères gastriques. Ces deux composés majoritaires sont en partie hydrolysés au cours du séchage en liquiritigénine et isoliquiritigénine. (Bruneton, J., 2009)

II.5. Activité :

✓ Propriétés antitussive :

Les principes actifs responsables des activités antitussives sont les saponosides, avec en chef de file, la glycyrrhizine, mais également l'acide glycyrrhétic. Quant à l'activité expectorante, celle-ci est essentiellement due à l'activité de la glycyrrhizine (CAPASSO, 2003).

Les mucilages de la réglisse sont des émoullients naturels utilisés pour les maux de gorge. Ces mucilages apportent un effet adoucissant aux préparations mucolytiques et expectorantes dans le traitement de l'asthme, des laryngites et des bronchites (BRUNETON, 1999)

✓ Propriétés digestives

La réglisse a été longtemps employée pour adoucir toutes les fonctions digestives telles que l'aérophagie, les gastrites, l'ulcère de l'estomac et du duodénum, les spasmes digestifs, la constipation spasmodique et les colites. (Bruneton, J., 2009)

✓ Propriétés antiulcéreuses :

La réglisse possède des propriétés antiulcéreuses qui agissent sur plusieurs fronts :

- La réglisse inhibe la sécrétion de gastrine. Cette dernière est une hormone sécrétée par le pyllore, le duodénum, le jéjunum et le pancréas, elle stimule la sécrétion d'acide dans le fundus gastrique. Son inhibition permet de diminuer la sécrétion d'acide. (Ghedira K., 2010)
- La réglisse bloque le métabolisme des prostaglandines entraînant l'apparition de prostaglandines protectrices de la muqueuse gastrique.

Ces prostaglandines augmentent l'épaisseur de la couche de mucus, stimulent la production de bicarbonate, et provoquent la vasodilatation des micro-vaisseaux de la muqueuse. Ceci améliore l'apport de nutriments aux endroits endommagés de la muqueuse alors que l'enrichissement du suc gastrique en bicarbonate contribue à neutraliser localement l'acidité gastrique, pour optimiser les conditions de réparation des tissus. (Gilian Pocock and C. D. Richards, 2004)

- La réglisse a une action sur *Helicobacter pylori*.

Cette bactérie vit dans l'estomac et le duodénum, Sa présence provoque systématiquement une gastrite et peut favoriser l'apparition d'ulcère ainsi que de cancer gastrique et duodénal. L'extrait sec aqueux de réglisse et des polysaccharides exerce une cytoprotection de la muqueuse gastrique en empêchant *Helicobacter pylori* de s'y fixer. De plus, des études récentes ont montré que la glycyrrhizine inhibe la croissance de *Helicobacter pylori* à raison de 79,3 % pour une dose inférieure ou égale à 50 mg/L, même sur les souches résistantes à la clarithromycine et à l'amoxicilline. (Ghedira K., 2010)

Toutes ces propriétés ont été attribuées à l'acide glycyrrhétinique, aglycone de la glycyrrhizine. Cependant cette molécule n'est plus utilisée aujourd'hui pour cette indication en raison de l'importance de ses effets indésirables : apparition d'œdèmes, hypokaliémie et augmentation de la pression artérielle. (Bruneton, J., 2009)

✓ Propriétés antispasmodiques :

La réglisse possède une activité antispasmodique. La glycyrrhizine diminue la contractilité des muscles lisses, aussi bien des bronches (comme vu précédemment) que des intestins. Cette sédation de la réglisse sur la motricité intestinale justifie son emploi en cas de diarrhées et de péristaltismes intestinaux trop importants. (Wichtl, A., 2003)

Des flavonoïdes présents dans la réglisse apporteraient eux aussi leur propriété antispasmodique. L'isoliquiritigénine permet la relaxation du muscle lisse. Dans la cellule, la GMPc (guanosine monophosphate cyclique) provoque le détachement de la myosine avec l'actine, d'où une relaxation musculaire. L'isoliquiritigénine agit à ce niveau, en augmentant la formation et en inhibant la destruction de GMPc, afin d'entraîner cette relaxation musculaire.

La réglisse possède ainsi des propriétés antispasmodiques sur les muscles lisses des bronches, des intestins mais aussi sur la vessie et les reins. (Cael D., 2009)

✓ Propriétés laxatives :

La réglisse renforce l'action laxative des drogues anthraquinoniques. La glycyrrhizine possède un effet surfactant agissant au niveau digestif et permettant une hydratation accrue du bol alimentaire. Ces drogues anthraquinoniques peuvent alors être plus faiblement dosées. La réglisse est ainsi un laxatif doux. (Wichtl, A., 2003)

✓ Propriétés anti-inflammatoires :

L'acide glycyrrhétic inhibe la production de cytokines pro-inflammatoire TNF- α , les interleukines IL-6, IL-10 et IL-12. Il est une des rares molécules à posséder une action inhibitrice sur l'IL-18 au niveau du foie. (Yoshida T., et al ;2007)

• Propriétés hypertensives :

La réglisse possède des propriétés hypertensives quand elle est consommée en forte quantité. En effet, l'acide glycyrrhétic inhibe une enzyme provoquant un pseudoaldostéronisme responsable de cette activité.

La maladie d'Addison est une maladie endocrinienne caractérisée par un défaut de sécrétion des hormones surrénaliennes. Elle se traduit par une hypotension artérielle, une hyperpigmentation cutanée et une asthénie. La réglisse a montré des effets positifs sur cette maladie. (Yvon Berland B.D., 2003)

• Autres utilisations

- Propriétés hypocholestérolémiantes (Maurya S., Raj K., Srivastava A., 2009)
- Propriétés anti-thrombotiques (Zhan C., Yang J., 2006)

III. Interaction plante-médicament :

III.1. Mécanisme d'interaction :

III.1.1. Effets sur les CYP P450 :

La consommation prolongée d'extrait de réglisse ou de glycyrrhizine semble induire de façon significative les CYP 3A4 et, dans une moindre mesure le 1A2 et 2C9 intestinaux chez la souris. Il semble que la glycyrrhizine soit la molécule responsable de cet effet. (PAOLINI, M, et al ;1998).

III.1.2. Effets sur la glycoprotéine P

Certaines études semblent montrer que la réglisse inhibe la PGP (Sato T, Watanabe Y, et al ;2009)(Yao HW, Fu XY, Xie QD, et al ;2009).

III.2. Les mécanismes d'action de la toxicité :

L'intoxication par la glycyrrhizine entraîne un pseudo-aldostéronisme primaire. La glycyrrhizine n'a pas d'activité mineralocorticoïde directe. Son affinité pour les récepteurs mineralocorticoïde est dix mille fois plus faible que celle de l'aldostérone. Son action s'effectue par le biais d'une inhibition enzymatique. (Payen C. ; 2009)

La glycyrrhizine et son aglycone l'acide glycyrrhétique inhibe l'activité de l'enzyme 11- β -hydroxystéroïde déshydrogénase hépatique et rénale de type II. Cette dernière catalyse l'oxydation du cortisol (actif sur le récepteur aux mineralocorticoïde) en cortisone (inactif sur ce récepteur). (Bruneton, J., 2005)

L'inhibition de cette enzyme est donc responsable d'une augmentation de cortisol actif dans le rein. Or, celui-ci a des effets mineralocorticoïde importants. Le cortisol en excès entre en compétition avec l'aldostérone pour la fixation sur les récepteurs mineralocorticoïdes. (Zenone T., Blanc Q., 2009)

L'activation permanente des récepteurs de type I de l'aldostérone par le cortisol est à l'origine d'un pseudoaldostéronisme et d'un hypermineralocorticisme. Le syndrome qui en résulte est appelé excès apparent de mineralocorticoïdes (EAM). Ces patients présentent un portrait clinique de l'hyper-aldostéronisme, mais possèdent des niveaux d'aldostérone et d'activité rénine plasmatique bas du fait d'une freination globale du système rénine-angiotensine-aldostérone plasmatique. (Sigurjonsdottir HA, A.M., et al ;2006)

IV. Les Principales interactions

IV.1. Interactions pharmacodynamiques

- *Médicaments antihypertenseurs*

Il existe plusieurs publications de rapports de cas d'hypertension sévère apparaissant chez des patients consommant de façon régulière des quantités importantes de réglisses. (Templin C, et al ;2009) L'augmentation de la pression artérielle et des taux sanguins de cortisone est proportionnelle au taux d'acide glycyrrhizique ingéré.

Mécanisme probable de l'interaction la réglisse (et en particulier l'acide glycyrrhizique) inhibe la 11 β hydroxystéroïde déshydrogénase de type 2 rénale, diminuant ainsi la conversion du cortisol en cortisone inactive au niveau rénal. Le cortisol ayant une affinité égale à celle de l'aldostérone pour les récepteurs mineralocorticoïdes de la partie distale des tubules rénaux, il

provoque, en excès, une rétention hydrosodée et une augmentation de l'excrétion urinaire de potassium. (Janse A, van Iersel M, et al ;2005)

La consommation excessive de réglisse peut donc avoir des effets mineralocorticoïdes avec hypertension, alcalose et hypokaliémie.(van den Bosch AE,et al ; 2005 Ces effets s'opposent à ceux des médicaments antihypertenseurs. De plus, la déplétion potassique provoquée peut avoir des effets additifs aux diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse .

- Corticostéroïdes

Plusieurs rapports de cas décrivent une hypokaliémie suite à la consommation de quantités importantes de réglisse.

Il existe plusieurs études cliniques montrant un effet inhibiteur de l'acide glycyrrhizique sur la 11 β hydroxystéroïde déshydrogénase de type 2 conduisant entre autres à une hypokaliémie.

Mécanisme probable de l'interaction : augmentation de l'excrétion urinaire de potassium par inhibition de la 11 β hydroxystéroïde déshydrogénase et donc addition d'effets avec les médicaments corticoïdes. (Yorgun H, Aksoy H, et al ;2010)

7-Gingembre



**Figure 11 : *Zingiber officinale* (Roscoe)
(Gigon, 2012)**

I. Classification:

Nom latin : *Zingiber officinale* (Roscoe)

Famille : Zingibéracées

Nom arabe : زنجبيل

(Faivre et al., 2006 ; Gigon, 2012)

II. Généralités :

II.1. Etymologie et historique

Le gingembre entrait dans la composition des techniques de momification pratiquées dans l'Égypte antique. Cette plante condimentaire et médicinale depuis plus de 3000 ans est originaire de l'Inde. De là, le gingembre s'est ensuite rapidement répandu grâce à son commerce à partir de toute l'Asie du Sud-Est, jusqu'en Afrique de l'Ouest et aux Caraïbes. Cette épice orientale a probablement traversé la première fois la mer méditerranée grâce aux Phéniciens pour gagner l'Europe durant l'Empire romain dès le 1er siècle (Gigon, 2012). Le gingembre est une des plus anciennes plantes connues par le peuple, et il est aussi l'une des premières épices orientales (Singh et al., 2008). Plusieurs revues ont été publiées dans la littérature à propos de cette plante, ce qui peut refléter la popularité de son utilisation comme une épice et une plante médicinale (Ali et al., 2008)

II.2. Description botanique du gingembre :

Le gingembre est une plante vivace tropicale herbacée, à port de roseau, qui mesure jusqu'à 3 m de haut (Faivre et al., 2006).

La partie souterraine utilisée est le rhizome, celui-ci se divise dans un seul plan et il est constitué de tubercules globuleux ramifiés (Gigon, 2012). Le rhizome est noueux et parfumé, peau beige pâle, chair jaune pâle juteuse et parfumée. Il devient de plus en plus fibreux avec l'âge, couvert de feuilles écailleuses et pourvu à sa partie inférieure de racines cylindriques.

Ses feuilles sont persistantes bisériées, longues, étroites, lancéolées, pointues et longues de 20 cm. Elle possède deux sortes de tiges : tiges hautes stériles servant à l'assimilation chlorophyllienne et des tiges plus courtes (20 cm environ) portant des fleurs irrégulières en épi.

L'inflorescence est en courts épis axillaires très serrés, à tige couverte d'écailles, entourée de spadice dense : grosses bractées vert jaune cireuses, superposées. Elle a des fleurs parfumées blanc jaune, avec des traînées rouges sur les lèvres. La floraison a lieu entre les mois d'août et novembre. Ses fruits sont des capsules trivalves contenant des graines noires (Faivre et al., 2006).

-Le gingembre est principalement cultivé en Inde et dans tout le Sud-est asiatique, notamment en Chine, en Indonésie et aux Philippines, mais aussi en Afrique tropicale (Nigeria). Sa répartition géographique concerne toute l'Asie, les Caraïbes, l'Afrique et le Brésil, mais plus de 50 % de sa production mondiale provient de l'Inde et de la Chine (Gigon, 2012).

II.2. La drogue

Des études phytochimiques innombrables ont montré que le rhizome du gingembre renferme une grande variété de composés biologiques actifs. (Wilson et al., 2013)

II.3. Composition chimique :

Le rhizome, très riche en amidon (60 %), renferme des protéines, des graisses de types acides oléique et linoléique (10 %), de l'huile essentielle (à raison de 10 à 25 mL/kg de rhizome), un complexe oléorésineux (qui contient des composés non volatils) et une enzyme, la zingibaine (Gigon, 2012)

L'odeur du gingembre dépend principalement de son huile volatile, dont le rendement varie de 1 % à 3 %. Plus de 50 composants de l'huile ont été caractérisés et ceux-ci sont principalement des composés mono terpéniques [β -phellandrène, (+)-camphène, cinéole, géraniol, curcumène, citral, terpinéol, bornéol] et sesquiterpéniques [α -zingibérène (30-70

%), β - sesquiphellandène (15-20 %), β -bisabolène (10-15 %), (E-E)- α - farnésène, ar-curcumène, zingibérol]. (Langner et al., 1998 ; Evans, 2009).

L'âcreté du gingembre frais est due principalement aux gingérols, qui sont une série homologue de phénols dont le plus abondant est le [6]-gingérol. L'âcreté du gingembre sec résulte principalement de shogaols (Par exemple, le [6]-shogaol), qui sont des formes déshydratées des gingérols, les shogaols sont formées à partir du gingérol correspondant au cours du traitement thermique (Wohlmuth et al., 2005), ou de stockage (Corrigan, 1997).

II.4. Activité :

✓ Activité au niveau gastrique :

- Stomachique par stimulation de la muqueuse gastrique.
- Augmente le flux salivaire.
- Activation de la protection cellulaire de l'épithélium gastrique par le zingibérène.

De nombreuses études cliniques montreraient une activité sur le mal des transports (250 mg 2 h avant le départ), les états nauséux postopératoires et les vomissements de la grossesse (1 g par jour). (Faivre et al., 2006)

✓ Action sur l'intestin :

Augmente le tonus de la musculature intestinale et le péristaltisme carminatif, antispasmodique intestinal. La poudre de gingembre (à la dose d'environ 2 g) augmente le flux salivaire. (Faivre et al., 2006)

✓ Action hépatobiliaire

Biliosécréteur (6-gingérol) antiémétique. L'activité antiémétique serait due aux shogaols et gingérols par action sur les récepteurs D2 et 5HT. Les gingérols : cholagogues, hépatoprotecteurs . (Faivre et al., 2006)

✓ Action antilipémique et anti athéromateuse :

Abaissement du cholestérol sérique et hépatique et triglycéridémie (extrait aqueux). Il se pourrait que, grâce à l'extrait de gingembre, les esters de cholestérol de la plaque aortique athéromateuse soient transformés en cholestérol libre et soient transportés par l'HDL vers le foie où a lieu leur catabolisme. Dans le même temps, l'index d'athérogénéité passe de 4,7 à

1,2. Par ailleurs, le rapport cholestérol/phospholipide connu pour sa relation avec l'athérosclérose est réduit de 24,7 % par ce traitement. (Faivre et al., 2006)

✓ Action anti-inflammatoire :

L'extrait aqueux de racine de gingembre agit sur l'acide arachidonique in vitro.

Inhibition de la biosynthèse des prostaglandines et leucotriènes (gingérol, diarylheptanoïdes). Les gingérols inhiberaient la synthèse des prostaglandines et des leucotriènes augmentant ainsi l'aspect antiulcéreux et anti-inflammatoire. Le zingibérène fait preuve d'une activité antiulcéreuse équivalente à celle du misoprostol. (Faivre et al., 2006)

✓ Action sur le sang :

Effet antipyrétique, Action antiagrégant plaquettaire. (Faivre et al., 2006)

✓ Action sur le cœur et les artères :

Gingérol et shogaol : abaissement de la pression artérielle. Effet cardiotonique par action inotrope positive chez le cobaye du 6-, 8- et 10-gingérol. Expérimentalement (surtout chez les rongeurs), l'oléorésine et en particulier l'époxyabdénédial inhibe la synthèse du cholestérol (à l'instar des statines) en inhibant une enzyme, la HMG CoA réductase agissant sur la synthèse des stérols par la voie des mévalonates. (Faivre et al., 2006)

✓ Activité anticancéreuse

Le 6-zingérol et le zingérone ont une activité antimittotique en cultures cellulaires. L'extrait hydro-alcoolique de rhizome stimule la production des cytokines IL1 et IL6 et le GM-CSF ou Granulocyte- Macrophage Colony-Stimulating Factor, impliqué dans l'hématopoïèse et l'activité des macrophages. (Faivre et al., 2006)

III. Interaction plante-médicament

III.1. Mécanisme de l'interaction

Il n'existe actuellement pas d'études montrant un effet du gingembre sur les cytochromes ou la glycoprotéine P.

IV. les principales interactions :

IV.1. Interactions pharmacodynamiques :

- *Antiagrégants plaquettaires, anticoagulants*

Il existe un rapport de cas décrivant une augmentation de l'INR (>10) avec épistaxis chez une femme stabilisée sous AVK, quelques semaines après avoir commencé la consommation quotidienne de gingembre. L'INR est revenu à la normale après l'arrêt du

gingembre et l'administration de vitamine K.(Krüth P, Brosi E, Fux R et al ;2004) Un cas similaire a été décrit avec de la warfarine chez une femme de 76 ans ayant commencé la consommation de gingembre (racine de gingembre et thé au gingembre) pour soigner des douleurs gastriques. Son INR est passé de 2 à 7 avec saignements gingivaux et hématurie.(Lesho EP, Saullo L, Udvari-Nagy S ;2004)

De plus, dans une étude clinique sur des patients sous warfarine consommant différents types de suppléments naturels, il a été montré une augmentation statistiquement significative du nombre de saignements rapportés chez les patients consommant du gingembre et de la warfarine mais sans augmentation de l'INR.(Shalansky S, Lynd L,et al ;2007)

Plusieurs autres études *in vitro* et *in vivo* démontrent que le gingembre diminue l'agrégation plaquettaire par inhibition de la thromboxane synthase. Il existe donc un risque théorique d'augmentation du risque de saignement en cas d'association.(Al-Qattan KK,et al ;2002) (Young HY,et al ;2006)

- *Médicaments antidiabétiques et insuline :*

Des études montrent une possible augmentation des taux d'insuline après la prise de gingembre, et donc possible addition d'effet avec les médicaments antidiabétiques pouvant en conséquence provoquer des hypoglycémies.(Akhani SP,et al ;2004)

- *Inhibiteurs calciques :*

Certaines études cliniques suggèrent que le gingembre pourrait avoir une action hypotensive et des effets inhibiteurs des canaux calciques (Ghayur MN, Gilani AH. ; 2005)

8- Echinacée

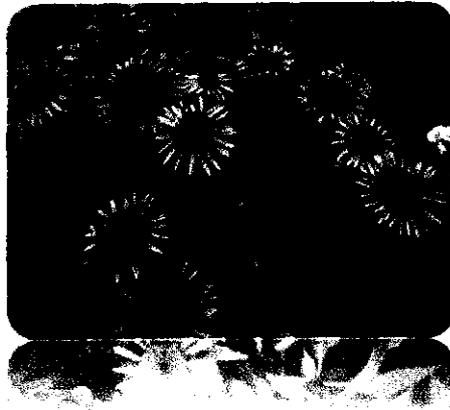


Figure 12 : Echinacea purpurea

<https://www.plantes-shopping.fr/articles/echinacea-purpurea-pica-bella-2029.html>

I. Classification

Nom latin : *Echinacea purpurea*

Famille : Astéracées

(Hippocratus. J Morel) .

II. Généralités ;

II.1. Etymologie et historique

Cette plante trouve son origine dans le sud des Etats-Unis. Les indiens l'utilisaient pour guérir les plaies infectées et les morsures de serpent. Selon les cas, ils broyaient la plante fraîche, pour l'appliquer localement. (Hippocratus. J Morel) .

II.2. Description botanique

L'Echinacée est une plante vivace herbacée à tiges dressées, jusqu'à 180 cm de hauteur. Les fleurs sont pourpres, tubulées et réunies en boule. L'Echinacée a pour origine les forêts rocheuses claires, les fourrés et les prairies de la partie centrale de l'Amérique du Nord (INSTITUT EUROPEEN DES SUBSTANCES VEGETALES, 2012)

II.3. La drogue

La racine et les parties aériennes de l'échinacée sont utilisées en phytothérapie. (Ghedira K, et al ;2006)



Figure 13 : racine d'échinacée

<https://www.altheaprovence.com/blog/systeme-immunitaire-echinacee/>

II.4. Composition chimique

II.4.1. Les polysaccharides :

L'Echinacée contient des polysaccharides (BRUNETON ,1999) et des peptidoglycanes primaires et secondaires:

- glucurono-arabinogalactanes,
- arabinorhamnogalactane (WICHTL et ANTON, 2001),
- fucogalactoxyloglucane,
- glucuronoarabinoxylane,
- arabinogalactane (BARRET, 2003).

Ces molécules sont immunostimulantes de l'immunité innée et acquise (BENSON *et al.*, 2010), antioxydantes, pro-inflammatoires, antibactériennes et antivirales (WICHTL et ANTON, 2001).

Les polysaccharides, hydrosolubles, sont présents en grande quantité dans les racines et en plus faible quantité dans les parties aériennes d'*Echinacea purpurea* (FAIVRE, 2012).

II.4.2. Les alkylamides :

Les alkylamides présents dans l'Echinacée sont : (BRUNETON, 1999, FAIVRE, 2010) (INSTITUT EUROPEEN DES SUBSTANCES VEGETALES, 2012)

- Isobutylamides des acides polyényniques (acide undéca – 2, 4 – diène – 8, 10 - diynoïque) et d'acides polyéniques (acides dodéca - 2, 4, 8, 10 - tétraénoïque = échinacéine)
- Dérivés de l'acide linoléique. (WICHTL et ANTON, 2001 et BARRET, 2003)

II.4.3 Les acides phénols :

Les acides phénols de l'Echinacée sont des dérivés de l'acide caféique (BRUNETON, 1999) :

- Dérivés de l'acide caféique et de l'acide quinique : l'**acide chlorogénique** (ou acide 5-cafféoylquinique) et la **cynarine** (ou acide 1,3-dicafféoylquinique).
- Dérivé de l'acide caféique et de l'acide tartrique : l'**acide cichorique** (ou acide 2,3-dicafféoyltartrique) est abondant chez *E.purpurea* (INSTITUT EUROPEEN DES SUBSTANCES VEGETALES, 2012 et WICHTL et ANTON, 2001)

II.5. Activité :

L'Echinacea est utilisée pour la stimulation des défenses immunitaires et permet une immunomodulation ; en prévention et traitement du rhume et des autres infections respiratoires hautes : l'Echinacée semble diminuer, modestement, dans de nombreuses études les symptômes, la sévérité et la durée du rhume (WILLIAMSON, E, et al ;2009).

III. Interaction plante –médicament

III.1. Mécanisme de l'interaction

De nombreuses études de pharmacocinétiques ont été réalisées avec *E. purpurea*.

III.1.2. Effets sur les CYP 2D6, 1A2, 2C9 et 2C19

Des études *in vitro*, n'utilisant pas de substrats témoins suggèrent que *E. purpurea* ne modifie pas de façon significative l'activité de l'isoenzyme 2D6 (YALE, SH et GLURICH, I ;2005) (HELLUN, BH, HU, Z et NILSEN, OG. ;2007). Ces données sont appuyées par des études cliniques.

Une étude sur des volontaires sains a évalué les effets de la racine de *E. purpurea* sur l'activité des isoenzymes du CYP 1A2, 2C9, 2D6, et CYP 3A4 en utilisant comme substrats témoins respectivement la caféine, le tolbutamide, le dextrométorphan et le midazolam. Les résultats de cette étude montrent une inhibition du CYP 1A2 par *E. purpurea* mais pas d'action significative sur les CYP 2D6 et 2C9 (GORSKI, JC et al ; 2004). De même, une autre étude sur des volontaires sains ne montre pas d'effets significatifs de l'Echinacée pourpre sur l'activité des CYP 2D6, 2E1 et 3A4 (GURLEY, BJ et al. ; 2004).

III.1.3.Effets sur le CYP 3A4

Les effets sur le CYP 3A4 sont moins clairs : certains extraits d'*E. purpurea* inhibent le CYP 3A4 de façon modeste à minime alors que d'autres provoquent à la fois une inhibition et une induction du CYP 3A4. Ces différents résultats sont probablement dus au fait que le CYP 3A est modulé sélectivement : **l'Echinacée pourpre semble inhiber l'activité du CYP3A intestinal et induire le CYP 3A hépatique** (GORSKI, JC et al ; 2004). Plusieurs hypothèses permettent d'expliquer ce phénomène : l'inhibition peut être due à un constituant qui ne serait pas toujours présent dans les différents extraits (évite l'inhibition hépatique) ; le constituant responsable de l'induction pourrait être rapidement absorbé (évite l'induction intestinale).

III.1.4.Effet sur la P-gp

Une étude récente semble montrer une faible inhibition de la glycoprotéine P *in vitro* (WILLIAMSON, E, et al ;2009).Cependant aucune autre étude clinique ne vient appuyer ces données.

IV. Les principales interactions ;

IV.1.Interaction pharmacodynamique :

- *Médicaments immunosuppresseurs (ciclosporine, méthotrexate):*

Cette association correspond à un antagonisme pharmacodynamique théorique. Aucune étude clinique ne mentionne cette interaction, mais sur la base de son activité immunomodulatrice documentée, par mesure de précaution, l'échinacée doit être utilisée avec prudence chez les patients traités par immunosuppresseurs (Barnes J, et al ;2005).

IV.2. Interaction pharmacocinétique :

- *Pour les médicaments métabolisés par le CYP 1A2 :*

Une augmentation des concentrations plasmatiques est observée par inhibition enzymatique. Cela concernerait par exemple la clozapine, le ropinirol, la tacrine, l'olanzapine, substrats de cette isoenzyme. (GORSKI, JC et al. ;2004).

Une étude plus récente, également sur sujets sains ne montre pas de différence significative de l'activité du CYP 1A2 par l'Echinacée pourpre (GURLEY, BJ et al ;2004). L'interaction est donc possible mais d'autres études seraient nécessaires pour pouvoir conclure. Il est à conseiller au patient en cas d'association, une surveillance clinique et/ou biologique des signes de surdosage.

- *Pour les médicaments métabolisés par le CYP 3A4 :*

On observe une modification des concentrations plasmatiques. Comme nous l'avons vu dans les études précédentes, l'activité du cytochrome 3A4, dans le cas du midazolam est modulée sélectivement par l'Echinacée pourpre qui inhibe son activité intestinale et induit son activité hépatique (GORSKI, JC et al. ;2004).

En théorie, l'Echinacée pourpre pourrait donc modifier les concentrations plasmatiques de médicaments substrats du CYP 3A4 comme la ciclosporine, le diltiazem, l'indinavir, le triazolam.

Des études récentes semblent cependant démontrer qu'il n'existe pas d'interaction entre l'Echinacée pourpre et les inhibiteurs de protéase qui sont pourtant métabolisés par le CYP 3A4 (PENZAK, SR, et al ;2010).

L'impact clinique de cette interaction n'est pas encore élucidé. Cependant une interaction théorique reste possible. Il faudrait conseiller au patient, en cas d'association, une surveillance clinique et/ou biologique des signes de sur ou sous dosage.

Partie Pratique :

Certaines plantes ou phytomédicaments peuvent interagir avec la prise du médicament et avoir un impact sur la santé et l'efficacité du traitement.

Pour étudier ce problème en Algérie, une enquête s'est menée à la recherche des phytomédicaments vendus en officine contenant au moins une des plantes responsable de principales interactions avec les médicaments de synthèse, et en deuxième lieu un questionnaire a été destiné aux pharmaciens officinaux à fin d'évaluer leurs connaissances sur la phytothérapie et sur les interactions entre les plantes médicinales et les médicaments.

❖ **Objectifs :**

-Evaluer les connaissances du pharmacien algérien et vérifier la conformité des données sur les notices de certains phytomédicament vendus en officine sur éventuelles interactions plante médicament.

-Désensibiliser le personnel de santé.

-Mieux informer et sensibiliser les usages des risques que peut comporter une utilisation irrationnelle des plantes médicinales avec les médicaments.

I. Matériel et méthodes :

I.1. L'enquête :

-Elle a été faite dans deux wilayas : Djelfa, Blida, au niveau de 40 pharmaciens d'officines.

-Un inventaire a été fait à la recherche des phytomédicaments contenant au moins une plante susceptible d'interagir avec les médicaments de synthèse.

-Une comparaison entre les données mentionnées sur les notices de ces phytomédicaments avec les données bibliographiques et vérification de la conformité ou non des deux.

I.2. Le questionnaire :

-40 pharmaciens ont été interrogés.

Il est à noter que le nombre des pharmaciens programmé était 60 pharmaciens, vu la difficulté de déplacement, l'absentéisme de certains pharmaciens, l'occupation d'autres, et le refus de quelques-uns de répondre aux questions, on n'a pas pu arriver au nombre souhaité.

-Le questionnaire est composé de 12 questions qui ont été posées à l'ensemble des pharmaciens pour avoir une idée générale sur les principales interactions entre les plantes médicinales et les médicaments.

Le questionnaire comprend : 11 questions à choix simple et multiple et une question ouverte.

-La 8ème et la 9ème question contiennent une 2ème partie ouverte.

-Traitement des données : Les données récoltées ont été représentées sous forme d'histogrammes pour représenter les résultats de l'ensemble des pharmaciens de la région du centre.

La fiche de questionnaire distribuée aux pharmaciens d'officines est présente en annexe .

II. Résultats :

II.1. L'enquête : Le tableau suivant comporte les phytomédicaments retrouvés, ils sont en nombre de 10 et une comparaison entre les données sur leurs notices et les données bibliographiques.

Tableau III : des phytomédicaments

Nom commercial du phytomédicament	Nom de la plante responsable de l'interaction	quantité de la plante	Indications de phytomédicament	Interactions mentionnées sur la notice	Interactions théoriques
Phy lait	Ail	50mg	Lactation insuffisante	- pas d'interaction mentionnée sur la notice.	-augmentation du risque de saignements par addition d'effets antiagrégants. -augmentation du risque de saignements par addition d'effets anticoagulant. -risque d'hypotension par addition d'effets - possible diminution des concentrations plasmatiques de certains anticancéreux métabolisés par le CYP3A4. -Addition d'effet hypotenseur.
Echi vit	Echinacée	10mg	-Tonifiant de système immunitaire. - les infections chroniques virales et bactériennes. -traitement préventif et curatif contre les états de grippe et de rhume.	Pour Echi vit : avec les médicaments immunosuppresseurs (cyclosporine, corticostéroïdes).	-Médicaments immunosuppresseurs (ciclosporine, méthotrexate): antagonisme d'action

			-traitement de soutien chez les enfants souffrants d'infection récurrentes, notamment celles de l'oreille.		
- SOOTHE X -Vomiteb	Gingembre	0,25mg 10mg	-SOOTHEX : Pour soulager les symptômes du rhume comme la toux, les maux et la sécheresse de la gorge, l'enrouement ou la perte de voix. et dans le cas de bronchite. -VOMITEB; Nausées matinales de la femme enceinte, nausées et vomissement chez l'enfant et l'adulte, Remontées acides, Mal de transports, Vomissement induit par la prise de certains médicaments.	Soothex : peut avoir des interactions avec les hypoglycémiantes. -vomiteb : aucune interaction mentionnée.	- Antiagrégants plaquettaires, anticoagulants : possible augmentation du risque de saignement par addition d'effets. - Médicaments antidiabétiques et insuline : augmentation du risque d'hypoglycémie par addition d'effet.
-Zecuf -Zeal SF - Bronchone t sans sucre	Reglisse	50mg 40mg 20mg	-ZECUF ; Traitement des différents forme de toux ; irritative, saisonnière, productive, allergique. Les infections respiratoires ; pharyngite, laryngite, bronchite, début de coqueluche, angine ainsi que le hoquet persistant. -Zeal SF : soulage tous types de toux, décongestionne les voies respiratoires	-Zecuf : aucune interaction mentionnée. -Zeal SF : pas d'interaction mentionnée	-La prise concomitante de médicaments hypokaliémiantes et de réglisse peut provoquer une aggravation de la perte potassique. - Les diurétiques non épargneurs potassiques, les diurétiques thiazidiques, ne doivent pas être associés. - la cortisone et ses dérivés sont à éviter. La glycyrrhizine augmente la concentration plasmatique des corticostéroïdes en diminuant leur

			<p>irrites par les infections bactérienne et virales.</p> <p>-BRONCHONET sans sucre : traitement de la toux : allergiques, asthmatiques, sèches, plus la toux de fumeur, l'irritation et les infections bénignes des voies respiratoires.</p>	<p>-Broncho net sans sucre : aucune interaction mentionnée</p>	<p>métabolisme.</p> <p>- Les contraceptifs oraux peuvent augmenter la susceptibilité de la glycyrrhizine et accroître les effets indésirables liés à la prise excessive de réglisse</p>
Procalmil	Millepertuis	250mg	<p>-traditionnellement utilisé dans les manifestations dépressives légères et transitoires.</p>	<p>-avec les mdts anticoagulants oraux.</p> <p>-ciclosporine, tacrolimus.</p> <p>- antirétroviraux inhibiteurs de protéase.</p> <p>-inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse.</p> <p>-Irinotécan.</p> <p>- les anticonvulsivants.</p> <p>- digoxine</p> <p>-théophylline.</p> <p>-phénytoïne.</p> <p>-contraceptifs oraux.</p> <p>- antidépresseurs</p> <p>- antimigraineux (triptans).</p>	<p>-interaction avec la carbamazépine</p> <p>- Interaction avec la ciclosporine</p> <p>- Interaction avec les anticancéreux : irinotécan</p> <p>- Interaction avec la digoxine.</p> <p>- Interaction avec les anticoagulants oraux.</p> <p>- Interaction avec les antiviraux</p> <p>- Interaction avec les antiviraux.</p> <p>-Interaction avec les contraceptifs oraux.</p> <p>-Interaction avec les hypocholestérolémiants</p> <p>- Interaction avec le midazolam (BZD).</p> <p>-avec les IRSS.</p> <p>- Interactions avec les triptans. (antimigraineux).</p> <p>- Interactions avec les antidépresseurs tricycliques.</p> <p>-interactions avec les inhibiteurs de la monoamine oxydase.</p>

Vigor	Eleutherococque	(16,5-19,5)mg	-utilisé traditionnellement comme tonique ou fortifiant en cas de faiblesse et de fatigue	Aucune interaction mentionnée	-les médicaments métabolisés par le CYP 1A2 et 2C9. -avec la digoxine.
- Arkogélule-camiline	Thé	390mg 200mg	-Pour Arkogélule-camiline : traditionnellement utilisé dans les asthénies fonctionnelles, comme adjuvant des régimes amaigrissants.	- aucune interaction mentionnée	-avec le fer alimentaire. -avec les antidépresseurs. -avec les antibiotiques.

II.2. Résultats du questionnaire et analyses :

Question 1 : La phytothérapie est-elle ?

- efficace
- d'efficacité moyenne
- inefficace
- autre.....

	Efficace	Efficacité moyenne	Inefficace	Autre	Total
Nombre	16	20	04	00	40
Pourcentage	40%	50%	10%	00%	100%

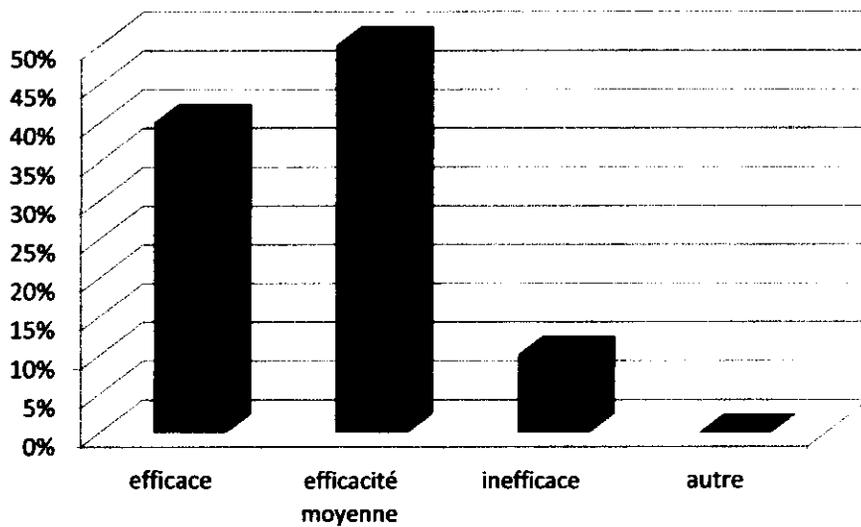


Figure13 : Histogramme relatif au pourcentage approximatif de l'efficacité de la phytothérapie.

Commentaire : la majorité des pharmaciens interrogés prouvent que la phytothérapie a une efficacité moyenne.

Question 2 : Vous vendez des médicaments à base de plante au niveau de votre officine ?

- oui beaucoup
- en petite quantité -rarement
- non.

	Oui beaucoup	En petite quantité	Rarement	Non	Total
Nombre	2	30	8	00	40
pourcentage	5%	75%	20%	00%	100%

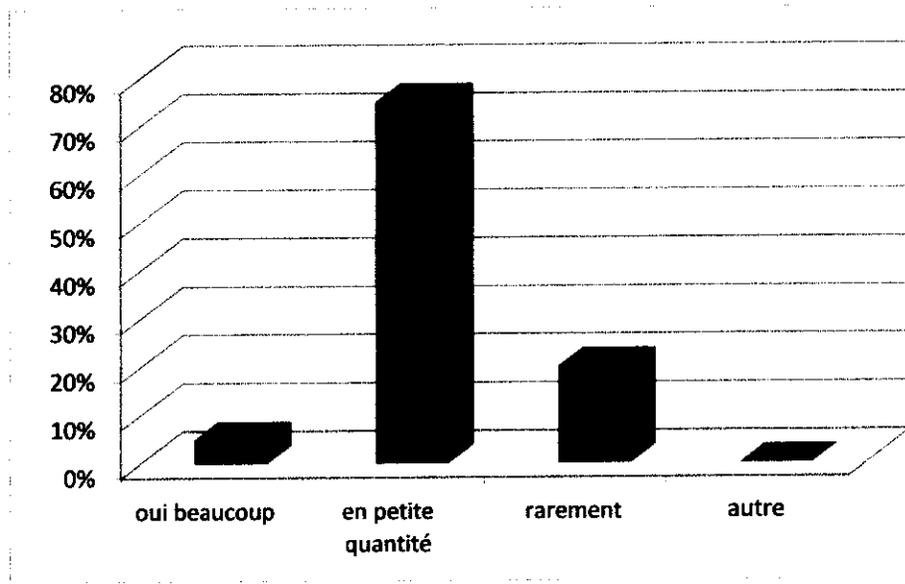


Figure 14 : histogramme relatif au pourcentage approximatif à la vente des médicaments à base de plantes au niveau des officines.

Commentaire :75% des pharmaciens ont déclaré que la vente des médicaments à base de plantes est en petite quantité .

Question3 : Si oui , leur vente est basée surtout sur :

- prescriptions
- demande de la clientèle
- le conseil du pharmacien -autre.....

	prescription	Demande de la clientèle	Le conseil du pharmacien	Autre	Total
Nombre	16	16	08	00	40
pourcentage	40%	40%	20%	00%	100%

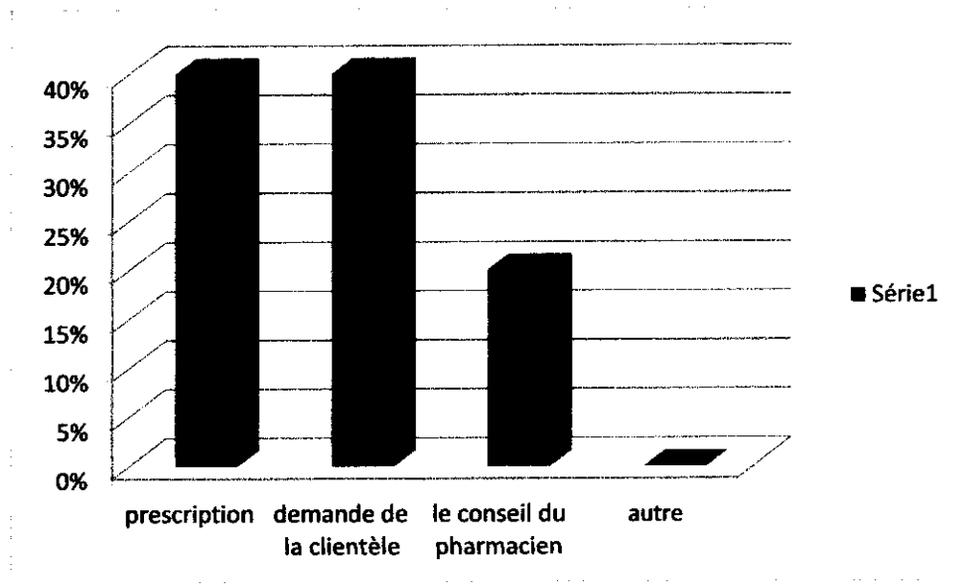


Figure 15: histogramme relatif approximatif au pourcentage de sur quoi se base leur vente

Commentaire : la majorité des pharmaciens 80% déclarent qu'ils vendent leur médicaments à base de plantes surtout sur prescription ou bien sur demande de la clientèle, et que 20% d'eux seulement déclarent qu'ils se vendent suivant le conseil du pharmacien .

Question4 : Quelle catégorie de gens préfère la phytothérapie ?

-sujets âgés

-jeunes

	Sujets âgés	jeunes	total
Nombre des pharmaciens	38	2	40
Pourcentage	95%	5%	100%

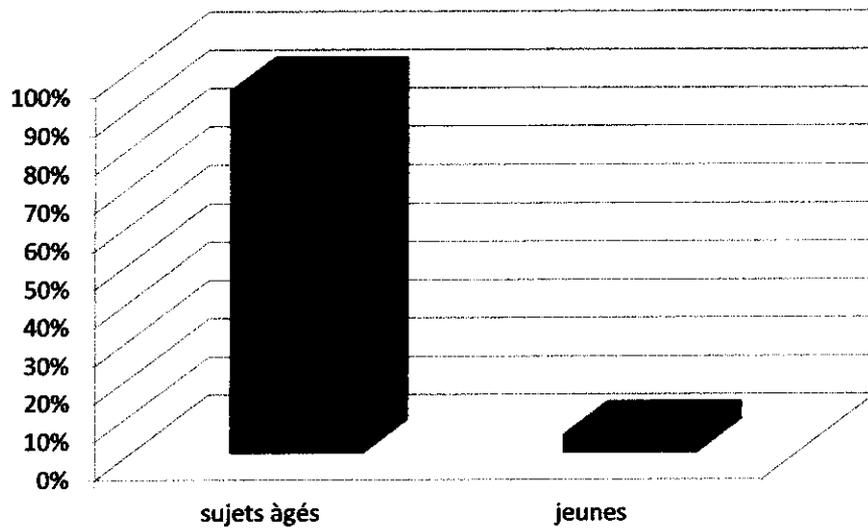


Figure 16 : histogramme relatif au pourcentage de la catégorie des gens préférant la phytothérapie.

Commentaire : la majorité des pharmaciens 95% déclarent que la catégorie des gens qui préfèrent la phytothérapie sont les sujets âgés.

Question 5: le plus souvent, sont de sexe :

- masculin
- féminin

	Masculin	féminin	Total
Nombre	10	30	40
Pourcentage	25%	75%	100%

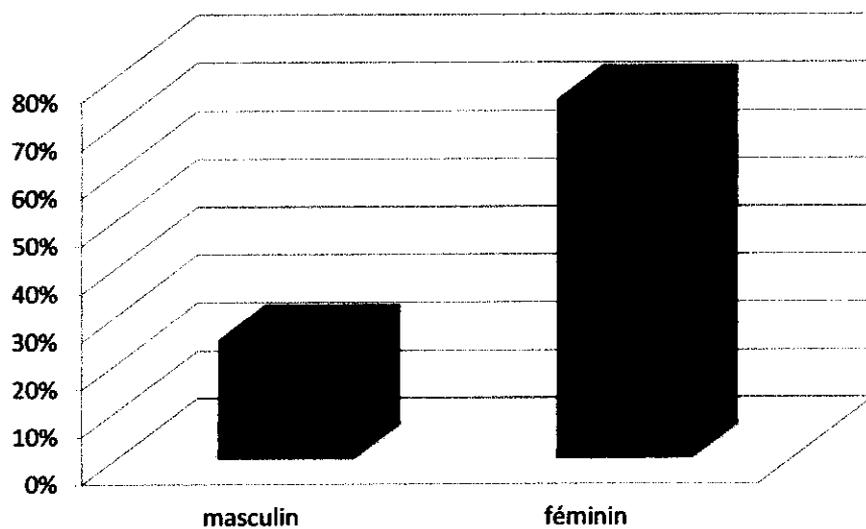


Figure 17: histogramme relatif approximatif représentant le sexe des gens qui utilisent la phytothérapie.

Commentaire : 75% des gens qui utilisent la phytothérapie sont de sexe féminin et 25% sont de sexe masculin

Question 6 : Quand les patients viennent demander un médicament à base de plantes médicinales, quelle est votre attitude ?

-servir ce médicament directement.

-interroger le malade s'il est sous traitement pharmacologique afin d'éviter toute interaction médicamenteuse

	Servir le mdt directement	Interroger le malade	Total
Nombre	16	24	40
Pourcentage	40%	60%	100%

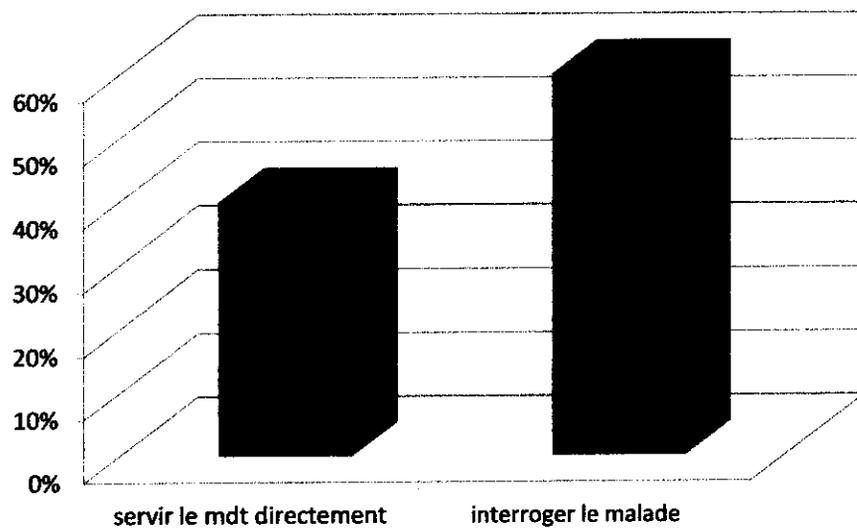


Figure 18 : histogramme relatif au pourcentage approximatif de l'attitude des pharmaciens devant la vente des médicaments à base de plantes.

Commentaire: 60% des pharmaciens interrogent le malade s'il est sous traitement pharmacologique et 40% d'eux servent le médicament directement.

Question7 : Est-ce que les patients sont au courant de ces interactions : plante-médicament ?

-oui

-non

	oui	Non	Total
Nombre	2	38	40
pourcentage	5%	95%	100%

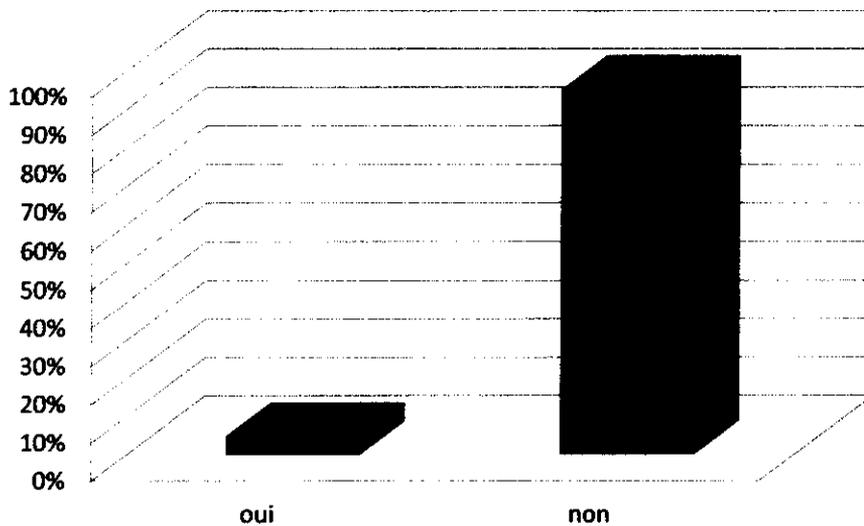


Figure 19 : histogramme relatif au pourcentage approximatif de la connaissance des patients des interactions plante-médicament.

Commentaire : la majorité des patients ne sont pas au courant des interactions plante-médicament

Question8 : connaissez-vous des exemples d'interactions entre les plantes médicinales et les médicaments ?

-oui

-non

	Oui	Non	Total
Nombre	32	8	40
Pourcentage	80%	20%	100%

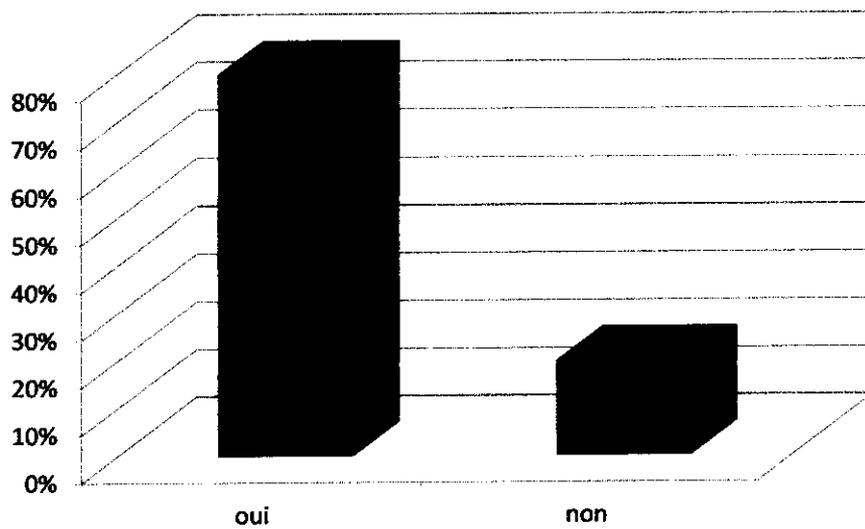


Figure 20: histogramme relatif à la connaissance des pharmaciens des interactions plante-médicament.

Commentaire : 80% des pharmaciens sont au courant des interactions médicament-plante alors que 20% ne connaissent pas ce type d'interactions.

Question 9 : Avez-vous déjà confronté un cas d'interactions : plante-médicament ?

-oui

-non

	Oui	Non	Total
Nombre	2	38	40
Pourcentage	5%	95%	100%

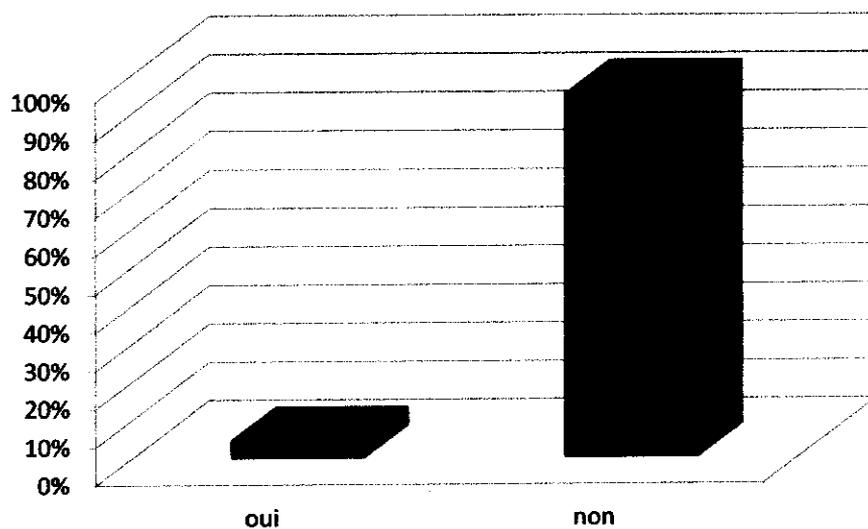


Figure 21: histogramme relatif au pourcentage approximatif des pharmaciens qui ont déjà confronté ce type d'interactions.

Commentaire : l'ensemble des pharmaciens déclarent qu'ils n'ont pas confronté un cas d'interaction

Question 10 : Si oui, Quelle était votre attitude ?

- signaler
- Agir (traiter la symptomatologie)
- Ignorer

	Signaler	Agir	Ignorer	Total
Nombre	—	—	—	2
Pourcentage	—	—	—	100%

Commentaire: les pharmaciens interrogés ne répondent pas à cette question

Question 11 : à votre avis, ces interactions sont de quel degré de gravité :

- élevé
- moyen
- faible

	Élevé	Moyen	Faible	Total
Nombre	00	20	20	40
Pourcentage	00	50%	50%	100%

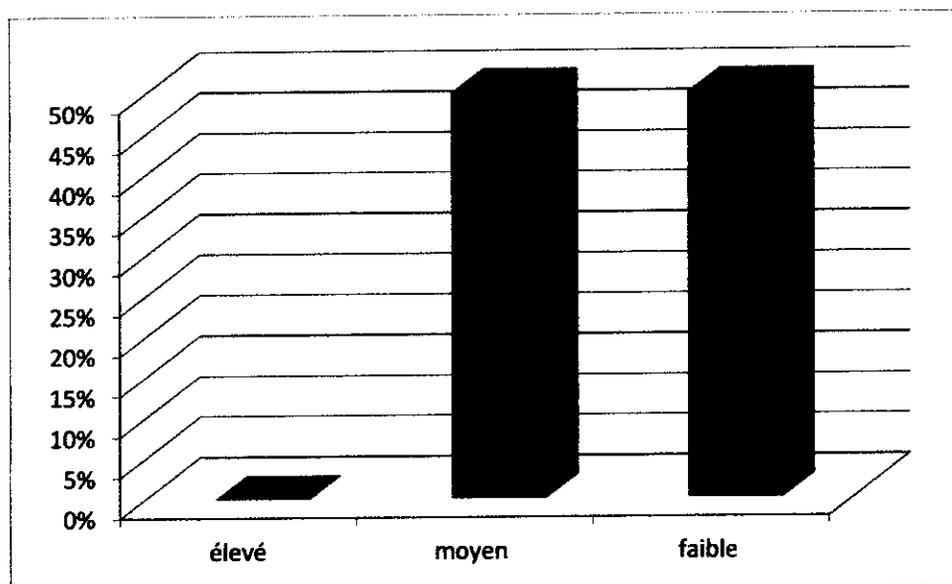


Figure 22 : histogramme relatif au degré de gravité de l'interaction plante-médicament.

Commentaire: les pharmaciens déclarent que le degré de gravité de l'interaction est de moyen à faible.

III. Discussions :

III.1. Résultats de comparaison entre les données des notices et les données théoriques :

D'après le tableau, on remarque un manque des informations sur les notices pour la plupart des phytomédicaments étudiés:

- Le Phylait qui contient l'ail dans sa composition,
- Le Vomiteb qui contient le gingembre à dose de 10mg,
- Le phytomédicament Vigor à base d'éléuthérocoque (16,5-19,5mg) ;
- Le phytomédicament Arkogéllule Camiline (390mg) qui contient le thé dans sa Composition.

Aussi pour les phytomédicaments suivants qui contiennent la réglisse dans leurs compositions ; Zecuf (50 mg), Zeal SF (40mg), Broncho net sans sucre (20 mg).

Ceux-ci peuvent causer de grands problèmes sur la santé du malade, des contrôles rigoureux et une complémentation des données doivent avoir lieu.

Pour les autres phytomédicaments étudiés, les informations sur les interactions entres plantes-Médicaments sont insuffisantes :

- Le phytomédicament SOOTHEX contenant le gingembre à dose de (0,25mg) dans sa composition ; ce dernier peut avoir des interactions avec les anticoagulants en plus de ses éventuelles interactions avec les hypoglycémiantes, mais ceux-ci n'a été pas mentionnée sur la notice.

Ceux-ci peuvent être expliqués par le pourcentage minime de la plante qui entre dans la composition de ce phytomédicament.

Une conformité des données mentionnées sur la notice et les données bibliographiques a été constaté pour les deux phytomédicaments suivants :

Le phytomédicament PROCALMIL contient le millepertuis dans sa composition, Echi vit contenant l'échinacée dans sa composition.

- ❖ Les interactions médicamenteuses citées théoriquement et absentes dans les notices peuvent être négligées par le fabricant vu le pourcentage minime de la plante qui entre dans la composition de son phytomédicament au point qu'elle n'arrive pas à causer ces interactions ou bien que celles-ci sont masquées dans le phytomédicament en présence d'autres composants.

III.2 . Résultats du questionnaire :

Les résultats de notre enquête indiquent que tous les pharmaciens possèdent des médicaments à base de plantes au niveau de leurs officines mais ils déclarent que leur vente est en petite quantité vu leur efficacité moyenne et leur utilisation limiter aux sujets âgés de sexe

féminin ainsi que leur absence en tant que conseillés dont la vente est basée surtout sur la prescription médicale et la demande de la clientèle.

Selon les pharmaciens, les usagers de la phytothérapie ignore la présence d'interaction entre les plantes médicinales et les médicaments et malgré cela 40% d'eux déclarent qu'ils servent directement les médicaments à base de plantes sans interroger le patient s'il est sous un autre traitement médicamenteux ou non.

✗ Alors que 80% des pharmaciens interrogés sont au courant de ces interactions plantes médicinales et médicaments et nous ont même élucidés quelques des exemples tel que :

- La prise de l'ail en cas d'hypotension (chute de la tension artérielle).
- La prise de la cannelle au cours de la période de menstruation (risque hémorragiques).
- Le ginkgo ne doit pas être pris avec les anticoagulants ou l'aspirine (risque hémorragique).
- Les plantes laxatives avec l'anti diarrhéique.
- L'ergotamine avec les macrolides.

⊥ La quasi-totalité des pharmaciens interrogés n'ont jamais confronté un cas d'interaction plante-médicament ce qui explique leur culture limitée dans ce domaine de phytothérapie (ce qui explique aussi leur absence en tant que conseillés).

Et malgré cela, ils déclarent que le degré de gravité qui peut se poser entre un phytomédicament- un médicament va de moyen à faible.

IV. Les difficultés rencontrées :

- Réarrangement anarchique des phytomédicaments sur les étagères de l'officine
- ✗ Absence des pharmaciens au niveau des officines, ce qui a ralenti notre enquête. *qu'on*
- Et ceux qui ont répondu au questionnaire ils ont négligé quelques questions.
- Certains ont perdu le questionnaire.

Conclusion :

Les interactions plante médicaments constituent l'un de multiples problèmes que peut causer l'utilisation anarchique de la phytothérapie.

Le pharmacien d'aujourd'hui, dans son rôle de professionnel de santé de proximité doit avoir des connaissances sur les éventuelles interactions lors de la prise concomitante du médicament avec les plantes médicinales, et il doit jouer un rôle clé dans la prise en charge du patient consommant ou ayant l'intention de consommer des produits à base de plante.

Les phytomédicaments vendus en officine doivent répondre à des données des notices bien expliqués pour que le personnel de santé et même le patient peuvent comprendre l'indication, contre-indication et les interactions avec d'autres médicaments de ce phytomédicament ce qui explique son importance. Pour pallier aux problèmes générés de l'utilisation anarchique des médicaments à base de plantes, on propose ces suggestions:

-organisation de journées de formation afin d'améliorer la culture de la phytothérapie chez le personnel de la santé (médecins, pharmaciens).

-développer le sujet de la phytothérapie à travers les médias, tel que la radio par des spécialistes de domaine qui expliquent aux gens le vrai usage médical des plantes, et qui les incitent à éviter l'usage traditionnel des plantes.

-sensibiliser les gens par la distribution de dépliants expliquant l'utilité de la phytothérapie ainsi que les éventuelles interactions qui peuvent provoquer les plantes en association avec les médicaments de synthèse.

-Contrôler la vente libre de ces plantes et ces produits.

Références Bibliographiques :

1. AFSSaPS – 2011c – Interactions Médicamenteuses – Thésaurus des Interactions Médicamenteuses - [http://www.afssaps.fr/Dossiers-thematiques/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/\(offset\)/0](http://www.afssaps.fr/Dossiers-thematiques/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/(offset)/0) –
2. Agritrade. Note de synthèse 2011 : secteur du thé, 03 novembre 2011.
<http://agritrade.cta.int/fr>
3. Aiache J.-M., Beyssac E., Cardot J.-M., Hoffart V., Renoux R. *Initiation à la connaissance du médicament*, coll. Abrégés, 5ème édition, Ed. Masson, 2008.
4. Akhani SP, Vishwakarma SL, Goyal RK. Anti-diabetic activity of Zingiber officinale in streptozotocin-induced type I diabetic rats. *J Pharm Pharmacol* 2004; 56:101-5.
5. Ali BH, Blunden G, Tanira MO, Nemmar A. Some phytochemical, pharmacological and toxicological properties of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe): review of recent research. *Food Chem Toxicol*, 2008 ; 46(2) : 409-20.
6. Al-Qattan KK, Al-Swan SM et al. The use of ginger (*Zingiber officinale* Rosc.) as a potential anti-inflammatory and antithrombotic agent. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2002 Dec; 67(6): 475-8.
7. ANONYME Thérapie : toujours d'actualité: *l'Ail Monit. Pharm. Lab.*, 1991, 1942,23-24
8. Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à la sécurité d'emploi des préparations de thé vert. *Maisons-Alfort*, le 17 décembre 2012. Saisine n°2012-SA-0212.
9. Babu PV, Liu D. Green tea catechins and cardiovascular health: an update. *Curr Med Chem* 2008 ; 15 (18) : 1840-50

10. BAILEY, D.G, BEND, J.R et DRESSER, G.K. "Bergamottine, lime juice, and redwine as inhibitor of cytochrome P450 3A4 activity : comparaison with grapefruit juice". *Clinical Pharmacology Therapeutics*. 2003, Vol. 73, pp. 529-537.
11. Bailey D.G., Malcolm J., Arnold O., Spence J.D. – 1998 - Grapefruit juice-drug interactions – *Journal of Clinical Pharmacology* – Volume 246 – p.101-102
12. BALENTINE D.A., WISEMAN Sheila A., BOUWENS Lisbeth C.M., MALVY D. Chimie des flavonoïdes du thé, *Cah. Nutr. Diét.*, 2000, vol. 35, supplément 1, p. 1S13- 1S21.
13. BANERJEE B, CHAUDHURI T.C. *Therapeutic Effects of Tea*. Enfield : Science Publishers, Inc., 2005, iv-206 p.
14. -Barnes J, Anderson LA, Phillipson JD. *Herbal Medicines*. Third edition. London: Pharmaceutical Press, 20721p
15. BARNES J, ANDERSON LA, GIBBONS S et PHILLIPSON JD (2005). Echinacea species (*Echinacea angustifolia*(DC.) Hell., *Echinacea pallida*(Nutt.) Nutt., *Echinacea purpurea*(L.) Moench): a review of their chemistry, Pharmacology and clinical properties. *J. Pharm. Pharmacol.*, 57(8), 929-954.
16. BARRET B (2003). Medicinal properties of *Echinacea*: acritical, review. *Phytomedicine*, 10(1), 66-86.
17. Baureithel K.H., Buter K.B., Engesser A., Burkard W., Schaffner W., (1997), Inhibition of benzodiazepine binding in vitro by amentoflavone, a constituent of various species of hypericum. *Pharmaceutica Acta Helveticae*, 72, 153-157.
18. Bedry R., Sudre E., (2009), Le syndrome sérotoninergique, *Le Praticien en Anesthésie Réanimation*, 13(4), 278-282.

20. BENSON JM, POKORNY AJ, RHULE A, WENNER CA, KANDHI V, CECH NB *et al.* (2010). *Echinacea purpurea* extracts modulate murine dendritic cell fate and function. *Food. Chem. Toxicol.*, 48(5), 1170-1177
21. Berginc K, Tronteli J, Kristl A. The influences of Aged Garlic Extract on the Uptake of Saquinavir and Darunavir into HepG2 Cells and Rat Liver Slices. *Drug Metabolism and Pharmacokinetic* 2010; 25 (3): 307-313
22. Bideau C. Le pamplemousse : Ses caractéristiques et son rôle dans les interactions médicamenteuses. Thèse pour le diplôme de Docteur en Pharmacie, Université de Poitiers ; 2011.
23. Bielenberg, J. and R. Krausse, *Action bactéricide de l'acide glycyrrhétinique sur Helicobacter pylori*. *Phytotherapie* 2004 ; 2(2): p. 37-39.
24. Bonkovsky HL. Hepatotoxicity associated with supplements containing Chinese green tea (*Camellia sinensis*). *Ann Intern Med* 2006;144:68-71.
25. Booth SL, Madabushi HT, Davidson KW, et al. Tea and coffee brews are not dietary sources of vitamin K-1 (phylloquinone). *J Am Diet Assoc.* 1995 ; 95, 82-3
26. BORCHERS AT, KEEN CL, STERN JS et GERSHWIN ME (2000). Inflammation and Native American medicine: the role of botanicals. *Am. J. Clin. Nutr.*, 72(2), 339-347.
27. Botineau M., *Botanique systématique et appliquée des plantes à fleur*, Ed Tec & Doc /Lavoisier, 2010.
28. BOULLARD B. *Dictionnaire: Plantes et champignons*. Paris : ESTEM, 1997, 875p
29. Bransgrove LL. Interaction between warfarin and a vitamin K-containing nutritional supplement: a case report. *J Herb Pharmacother.* 2001 ;1, 85-9.
30. Bruneton J., *Les données de l'évaluation*. Paris, Editions Tec & Doc, 2002, 81-96.

31. Bruneton J., *Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales*, Paris, 4^{ème} édition, Editions Tec & Doc, 2009.
32. Bruneton J., *Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales*. Paris, Editions Tec & Doc, 1999, 3e édition, 440-445.
33. Bruneton, J., *Plantes toxiques : végétaux dangereux pour l'Homme et les animaux*. 3eme edition revue et augmentee. Paris : Editions Tec & Doc ; Cachan : Editions Medicales internationales, 2005. 618 p.
34. BUDZINSKI, JW, FOSTER, BC et al, VANDEHOEK et. "An in vitro evaluation of human cytochrome P450 3A4 inhibition by selected commercial herbalextracts and tinctures.". *Phytomedicine*. 2000, 7, pp. 273-282.
35. Busser, C. et E., *Les plantes des Vosges Médecine et traditions populaires*. Strasbourg, La Nuée Bleue, 2005, 160-162.
36. Butterweck V., (2003), Mechanism of action of St John's wort in depression: What is known? *CNS Drugs*, 17, 539-562.
37. Butterweck V., Nahrstedt A., Evans J., Hufeisen S., Rauser L., Savage J. *et al.* (2002), In vitro receptor screening of pure constituents of St John's Wort reveals novel interactions with a number of GPCRs, *Psychopharmacology*, 162 (2), 193-202.
38. Cael D., *Contribution à l'étude de la réglisse (Glycyrrhiza glabra) : ses utilisations thérapeutiques et alimentaires*. 2009. Th. Pharmacie : Nancy 1, Henri Poincare. p. 122.
39. CANTELLI-FORTI, G, MAFFEI, F et HRELIA, P et al. "Interaction of licorice on glycyrrhizin pharmacokinetics. *Environ Health Perspect.*". 1994. 102(Suppl 9), pp. 65-69.
40. CAPASSO F. *et al.* *Phytotherapy : a quick reference to herbal medicine*. Berlin : Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2003, 424p.

41. Cavagnaro PF, Camargo A, Galmarini CR, et al. Effect of cooking on garlic (*Allium sativum* L.) anti platelet activity and thiosulfinates content. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2007; 55 (4): 1280-1288
42. Charles DJ. Ginger. In: Charles DJ. *Antioxidant Properties of Spices, Herbs and Other Sources* . New York: Springer Science+Business Media ; 2013 : 335-45.
43. Chatterjee S.S., Bhattacharya SK., Wonnemann M., Singer A., Muller WE., (1998)Hyperforin as possible antidepressant component of Hypericum extracts, *Life Sciences*, 63,499-510.
44. CHEVALLIER A. *Encyclopédie des plantes médicinales*. Paris : Larousse, 2001.
45. Choi JS, Burm JP. Effects of oral epigallocatechin gallate on the pharmacokinetics of nicardipine in rats.*ArchPharmRes*. 2009;32(12):1721
46. Chung JH, Choi DH, Choi JS. Effects of oral epigallocatechin gallate on the oral pharmacokinetics of verapamil in rats. *Biopharm Drug Dispos*. 2009;30(2):90-3.
47. Classification des Angiospermes selon Cronquist
<http://herbierfrance.free.fr/Classification%20Cronquist.htm>
48. Créte P., *Précis de botanique-Systématique des angiospermes*. Paris, Masson, 1965, tome 2, 182-183.
49. Dangoumau J., Moore N., Molimard M., FourierReglat A., Latry K., Haramburu F., Miremont-Salame G., Titier K. – 2006 – *Pharmacologie Générale – Université Victor Segalen Bordeaux 2*
50. DAIF, Nadia L'ail, *Allium sativum* L. (Liliacées) : de la tradition à ses perspectives en thérapeutique Moderne Th. : Pharm. : Nancy 1 : 1993 ; 12., 104 f.
51. Deboise, D. L'ail, histoire, culture, chimie, actions pharmacologiques, utilisations.

Thèse : Pharmacie : Lille : 2001.

52. De Bonneval P., Manuel pratique de l'herboriste. Saint-Vincent-sur-Jabron, Présence, 1990, 166-167.
53. DELAVEAU, Pierre Ail: *Allium sativum* L. (Liliacées) Actual. Pharm., 1982, 184, 67-68
54. De Maat M.M., Hoetelmans R.M., Math t RA, van Gorp EC, Meenhorst PL, MulderJW. *et al.* (2001), Drug interaction between St John's wort and nevirapine, *AIDS*, 15(3), 420-421.
55. Dhamija P, Malhotra S, Pandhi P. Effect of oral administration of crude aqueous extract of garlic on Pharmacokinetic parameters of isoniazid and rifampicin in rabbits. *Pharmacology* 2006; 77:100-4.
56. Diepvens K, Kovacs EM, Vogels N et al. Metabolic effects of green tea and of phases of weightloss. *PhysiolBehav.* 2006 ; 87, 185-91.
57. Dipin T .J., Spruill W.J.,Wade E.W.,Blouin R.A.,Pruemer J.M . 2005. Concepts in clinical pharmacokinetics. 4 eme edition. American Society Health System Pharmacists. INC. Pp: 111.
58. DONOVAN, JL, DEVANE, CL et CHAVIN, KD et al. "Siberian Ginseng (*Eleutherococcus senticosus*) : effects on CYP 2D6 and CYP 3A4 Activity in Normal Volunteers.". *Drug Metab. Dispos.* 2003, 31, pp. 519-522.
59. DUKE J. Han book of medicinal spices. Florida: CRC Press, 2003, 348p.
TANG W. et EISENBRAND G. Chinese drugs of plant origin. Berlin: Springer-Verlag ; 1992, 1056p.
60. Elinav E, Chajek-Shaul T. Licoriceconsumption causings evere hypokalemic paralysis. *Mayo Clin Proc* 2003;78:767-8

biba.ph89@gmail.com

hichabaka@gmail.com

Résumé

Les plantes médicinales sont importantes pour la recherche pharmacologique et l'élaboration des médicaments, et l'utilisation des plantes en phytothérapie est très ancienne et connaît actuellement un grand intérêt auprès de la population algérienne.

Mais il faut éviter de tomber dans une interaction plante-médicament quand l'utilisation est conjointe avec les médicaments, les deux peuvent interagir à l'intérieur du corps et provoquer des changements dans le mode d'action des plantes et/ou des médicaments.

Les principales plantes causant ce problème majeur sont :

- Le Millepertuis qui peut interagir avec les antidépresseurs et les anticancéreux et les antiviraux.
- L'Ail dont l'utilisation avec les antihypertenseurs peut causer un risque d'hypotension par addition d'effet.
- Eleuthérocoque avec la digoxine.
- L'Échinacée : interactions avec les immunosuppresseurs.
- La Réglisse a des interactions avec les hypokaliémants, les diurétiques et la cortisone.
- Le Gingembre avec les antiagrégants, les anticoagulants et les antidiabétiques.
- La Pamplemousse avec les antihypertenseurs et les immunosuppresseurs.
- Le Thé peut chélater le fer alimentaire et interagir avec les antibiotiques et les antidépresseurs.

Un questionnaire destiné aux pharmaciens a été établi à fin de vérifier les connaissances des pharmaciens et des vendeurs en officine sur les éventuelles interactions entre les plantes et les médicaments, de sensibiliser le personnel de santé de ce risque d'interaction.

Aussi une comparaison entre les données bibliographiques et les données sur les notices des phytomédicaments a été faite ; et elle a révélé un manque ou une insuffisance des données sur les éventuelles interactions : médicament de synthèse et phytomédicament

Mots clés :

Phytomédicaments, plantes médicinales, interactions plante-médicament, Phytothérapie.

Abstract:

Medicinal plants are important for pharmacological research and development of medicines, and the use of plants in herbal medicine is very old and is experiencing a great interest among the Algerian population. But he must avoid falling into a plant-drug interaction when the use is joint with drugs, both can interact inside the body and cause changes in the mode of action of plants and medicines.

The main plants causing this major problem are:

- the wort, which can interact with antidepressants and the anticancer and antiviral drugs.
- garlic including use with antihypertensive drugs can cause a risk of hypotension by addition of effect.
- Eleuterococcus with digoxin.
- Echinacea: interactions with immunosuppressive drugs.
- Licorice has interactions with the hypokaliémants, diuretics and cortisone. ...
- The ginger with the antiplatelet, anticoagulant and the anti-diabetic drugs.
- The grapefruit with antihypertensive drugs and immunosuppressants.
- Tea may chelate iron food and interact with antibiotics and antidepressants.

- A questionnaire for pharmacists has been established at end of test knowledge of pharmacists and salesmen in dispensary on possible interactions between plants and drugs, awareness of this risk health interaction. Also a comparison between the bibliographic data and the data records of the plant medicines were made; and she revealed a lack or a lack of data on potential interactions: drug synthesis and cockle.

Key words: phytomedicine, medicinal plant, plant-drug interaction, phytotherapy.