



HAL
open science

Phytothérapie : précautions d'emploi avant une délivrance à l'officine

Joffrey Charpentier

► **To cite this version:**

Joffrey Charpentier. Phytothérapie : précautions d'emploi avant une délivrance à l'officine. Sciences pharmaceutiques. 2022. hal-04042776

HAL Id: hal-04042776

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-04042776>

Submitted on 23 Mar 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



**UNIVERSITÉ
DE LORRAINE**

**BIBLIOTHÈQUES
UNIVERSITAIRES**

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact bibliothèque : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr
(Cette adresse ne permet pas de contacter les auteurs)

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



UNIVERSITÉ
DE LORRAINE



FACULTÉ
DE PHARMACIE

UNIVERSITE DE LORRAINE

2022

FACULTE DE PHARMACIE

THESE

Présentée et soutenue publiquement

le 14 octobre 2022 sur un sujet dédié à :

Phytothérapie : précautions d'emploi avant une délivrance à l'officine

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Joffrey CHARPENTIER

né le 10 janvier 1995 à Epinal

Membres du jury :

Président : Mme. Dominique Laurain-Mattar, Professeur de Pharmacognosie

Directeur : Mme. Dominique Laurain-Mattar, Professeur de Pharmacognosie

Juges : Mme. Rosella Spina, Maître de conférences en Pharmacognosie

Mme. Carole Prenat, Pharmacien

M. Olivier Bazard, Pharmacien

SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens

De coopérer avec les autres professionnels de santé

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

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

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2022-2023

DOYEN

Raphaël DUVAL

Vice-Doyen

Julien PERRIN

Directrice des études

Marie SOCHA

Conseil de la Pédagogie

Président, Luc FERRARI

Vice-Présidence - vacant

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Présidente, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Igor CLAROT

Vice-Président, Raphaël DUVAL

Commission de la Recherche

Présidente, Caroline GAUCHER

Chargés de Mission

Communication

Aline BONTEMPS

Innovation pédagogique

Alexandrine LAMBERT

Référente ADE

Virginie PICHON

Référente dotation sur projet (DSP)

Marie-Paule SAUDER

Référent vie associative

Arnaud PALLOTTA

Responsabilités

Filière Officine

Caroline PERRIN-SARRADO

Julien GRAVOULET

Filière Industrie

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Filière Hôpital

Béatrice DEMORE

Marie SOCHA

Pharma Plus ENSIC

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Pharma Plus ENSAIA

Xavier BELLANGER

Pharma Plus ENSGSI

Igor CLAROT

Cellule de Formation Continue et Individuelle

Luc FERRARI

Commission d'agrément des maîtres de stage

François DUPUIS

ERASMUS

Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Francine PAULUS

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Pierre LEROY

Philippe MAINCENT

Claude VIGNERON

Patrick MENU

PROFESSEURS HONORAIRES

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Jean-Claude BLOCK
 Pierre DIXNEUF
 Chantal FINANCE
 Marie-Madeleine GALTEAU
 Thérèse GIRARD
 Pierre LABRUDE
 Vincent LOPPINET
 Patricik MENU
 Alain NICOLAS
 Janine SCHWARTZBROD
 Louis SCHWARTZBROD

Monique ALBERT
 Mariette BEAUD
 Emmanuelle BENOIT
 François BONNEAUX
 Gérald CATAU
 Jean-Claude CHEVIN
 Jocelyne COLLOMB
 Bernard DANGIEN
 Dominique DECOLIN
 Marie-Claude FUZELLIER
 Françoise HINZELIN
 Marie-Hélène LIVERTOUX
 Bernard MIGNOT
 Blandine MOREAU
 Dominique NOTTER
 Francine PAULUS
 Christine PERDICAKIS
 Marie-France POCHON
 Anne ROVEL
 Gabriel TROCKLE
 Maria WELLMAN-ROUSSEAU
 Colette ZINUTTI

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
 Annie PAVIS

ENSEIGNANTS

Section CNU

*

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	<i>Thérapie cellulaire</i>
Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
Alexandre HARLE	82	<i>Biologie cellulaire oncologique</i>
Jean-Louis MERLIN	82	<i>Biologie cellulaire</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique et Epidémiologie</i>

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Ariane BOUDIER	85	<i>Chimie Physique</i>
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	<i>Pharmacologie</i>
Igor CLAROT	85	<i>Chimie analytique</i>
Joël DUCOURNEAU	85	<i>Biophysique, Acoustique, Audioprothèse</i>
Raphaël DUVAL	87	<i>Microbiologie clinique</i>
Béatrice FAIVRE	87	<i>Hématologie, Biologie cellulaire</i>
Luc FERRARI	86	<i>Toxicologie</i>
Pascale FRIANT-MICHEL	85	<i>Mathématiques, Physique</i>
Christophe GANTZER	87	<i>Microbiologie</i>
Caroline GAUCHER ^H	86	<i>Chimie physique, Pharmacologie</i>
Frédéric JORAND	87	<i>Eau, Santé, Environnement</i>
Isabelle LARTAUD	86	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	87	<i>Biochimie</i>

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Anne SAPIN-MINET	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Bertrand RIHN	87	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Pauline GILSON	82	<i>Biologie cellulaire oncologique</i>
Caroline LAROYE	82	<i>Biothérapie</i>
Julien PERRIN ^H	82	<i>Hématologie biologique</i>
Loïc REPPPEL	82	<i>Biothérapie</i>
Marie SOCHA	81	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES

Xavier BELLANGER ^H	87	<i>Parasitologie, Mycologie médicale</i>
Isabelle BERTRAND ^H	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN ^H	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Cédric BOURA ^H	86	<i>Physiologie</i>
Sandrine CAPIZZI	87	<i>Parasitologie</i>
Antoine CAROF	85	<i>Informatique</i>
Frédérique CHANGEY	87	<i>Microbiologie</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Natacha DREUMONT ^H	87	<i>Biochimie générale, Biochimie clinique</i>
Florence DUMARCAY ^H	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François DUPUIS ^H	86	<i>Pharmacologie</i>
Reine EL OMAR	86	<i>Physiologie</i>
Adil FAIZ	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Anthony GANDIN	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Stéphane GIBAUD ^H	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Jérémy GOUYON	85	<i>Chimie analytique</i>
Thierry HUMBERT	86	<i>Chimie organique</i>
Olivier JOUBERT ^H	86	<i>Toxicologie, Sécurité sanitaire</i>

ENSEIGNANTS (suite)

Section CNU

*

Discipline d'enseignement

Alexandrine LAMBERT	85	<i>Informatique, Biostatistiques</i>
Julie LEONHARD ^H	86/01	<i>Droit en Santé</i>
Balbine MAILLOU	85	<i>Biophysique, Acoustique, Audioprothèse</i>
Christophe MERLIN ^H	87	<i>Microbiologie environnementale</i>
Maxime MOURER ^H	86	<i>Chimie organique</i>
Coumba NDIAYE	86	<i>Epidémiologie et Santé publique</i>
Arnaud PALLOTTA	85	<i>Bioanalyse du médicament</i>
Marianne PARENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Caroline PERRIN-SARRADO	86	<i>Pharmacologie</i>
Virginie PICHON	85	<i>Biophysique</i>
Sophie PINEL ^H	85	<i>Informatique en Santé (e-santé)</i>
Franceline REYNAUD	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Marie-Paule SAUDER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Guillaume SAUTREY	85	<i>Chimie analytique</i>
Rosella SPINA	86	<i>Pharmacognosie</i>
Sabrina TOUCHET	86	<i>Pharmacochimie</i>
Mihayl VARBANOV	87	<i>Immuno-Virologie</i>

Marie-Noëlle VAULTIER ^H	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Emilie VELOT ^H	86	<i>Physiologie-Physiopathologie humaines</i>
Mohamed ZAIYOU ^H	87	<i>Biochimie et Biologie moléculaire</i>

PROFESSEUR ASSOCIE

Julien GRAVOULET	86	<i>Pharmacie clinique</i>
------------------	----	---------------------------

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD	11	<i>Anglais</i>
--------------------	----	----------------

^H Maître de conférences titulaire HDR

* Disciplines du Conseil National des Universités :

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

REMERCIEMENTS :

Madame le Professeur Dominique Laurain-Mattar, merci d'avoir accepté la direction de cette thèse, d'avoir pris le temps de relire et corriger ce travail. Merci également de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse.

Madame le Docteur Rosella Spina, merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury et d'y apporter votre expertise en tant que maître de conférences en pharmacognosie.

Madame le Docteur Carole Prenat, je suis honoré de votre présence à ce jury de thèse qui sonne comme une bonne conclusion de mon stage entamé dans votre officine lors de ma 6^{ème} année, merci pour ces 6 mois formateurs et pour votre bienveillance !

Monsieur le Docteur Olivier Bazard, merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury malgré un emploi du temps toujours très chargé. Je tiens à vous remercier pour votre gentillesse et vos conseils lors de ces quelques mois de remplacement effectués dans votre officine à la sortie de ma 6^{ème} année, qui m'ont permis de prendre pleinement confiance dans mes fonctions de pharmacien.

Papa, Maman, si aujourd'hui j'en suis là c'est en partie grâce à vous, grâce à votre éducation bienveillante et aux valeurs que vous m'avez transmises. Je peux affirmer sans aucun doute, être fier d'avoir des parents comme vous, même si je ne réponds pas toujours aux messages et que je donne parfois difficilement des nouvelles je pense tout de même à vous, merci pour tout. Je vous aime !

Lulu, même si ces dernières années la distance fait que l'on se voit moins, je n'en oublie pas pour autant toutes ces années d'enfance et d'adolescence remplies de rires, d'embrouilles et de complicité ! Je suis fier de toi ma Lulu, je t'aime !

Elie, Cécile, Jackie et Mathieu, merci pour votre accueil et tous ces bons moments partagés et pour tous ceux à venir.

Morgan, Florian, Gulute, Billy, depuis Girancourt je suis fier qu'on ait réussi à garder cette amitié datant (quasiment pour tous) de l'école primaire, et j'espère qu'elle durera encore de nombreuses années ! Merci les gros !

Clément, Gab's, Simon, une amitié née au lycée, renforcée après quelques années dingues en coloc' et conservée jusqu'à aujourd'hui et pour encore longtemps je l'espère, merci à vous !

Mathieu, Fab, Antoine, Nico, Julien, Marie, Babeth, merci pour ces années de fac incroyables, je pense qu'elles resteront parmi nos meilleures années vécues et nos meilleurs souvenirs. A ces TP difficiles, à ces sorties et ce baptême mémorable, à ces soirées UEFA, à ces pool-party au manoir, à cette éloquence sans faille et ce parcours semé d'embûches et à nos organisatrices de voyages qui parfois tentaient de nous responsabiliser, MERCI !

Mention spéciale à vous **Schir et Margot**, une amitié sur le tard mais qui je l'espère continuera !

Elo, une rencontre floue au week-end d'intégration, qui finalement s'est soldée par nous deux ensemble aujourd'hui depuis presque 7 ans. Toutes ces années à deux ont été une chance pour moi (je ne parle pas que des cours que tu me donnais lorsque je suivais ta trace), grâce à ces moments de joie quotidienne, de rire permanent, d'engueulade rarement, et surtout d'un amour qui ne change pas et d'une complicité dont nous avons le secret. Fusion de la procrastination et de la détermination, du doute et de la force tranquille, de l'impulsion et de la pondération, du manque de tonus et d'une énergie débordante, bref un parfait mélange qui nous ressemble. Je suis extrêmement fier de toi, de nous, j'ai hâte d'entamer une nouvelle page de notre histoire et qu'elle ne s'arrête jamais. Je t'aime infiniment !

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS
EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT
ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR
AUTEUR ».

Table des matières

INTRODUCTION	1
I) LA PHYTOTHERAPIE ET L'OFFICINE	2
A. Rappels historiques	2
1. L'Antiquité	2
2. Le Moyen âge.....	6
3. La Renaissance.....	7
B. La pharmacopée aujourd'hui	8
1. Généralités	8
2. Liste A.....	9
3. Liste B.....	9
4. Les plantes médicinales	10
5. Les huiles essentielles.....	10
5.1 Extraction par distillation sèche.....	11
5.2 Extraction via distillation par entraînement à la vapeur	12
5.3 Extraction par expression à froid.....	13
5.4 Autres méthodes d'extraction.....	13
C. Place de la phytothérapie dans la médication des Français :	14
D. Le principe de phytovigilance :	15
1. La pharmacovigilance :	15
2. La matériovigilance.....	16
3. La nutrivigilance	17
4. La cosmétovigilance.....	18
5. La toxicovigilance	18
6. L'addictovigilance	19
II) PHYTOTHÉRAPIE ET PRECAUTION D'EMPLOI	20
PARTIE 1 : LES PLANTES	20
A. L'Aubépine	22
1. Description :	22
2. Composition chimique	22
3. Propriétés pharmacologiques.....	23
4. Indications.....	24

5.	Interactions et précaution d'emploi.....	24
6.	Conclusion pour le pharmacien d'officine	25
B.	La Passiflore.....	26
1.	Description.....	26
2.	Composition chimique.....	26
3.	Propriétés pharmacologiques.....	27
4.	Indications.....	28
5.	Interactions et précaution d'emploi.....	28
6.	Conclusion pour le pharmacien d'officine	29
C.	La Valériane	30
1.	Description.....	30
2.	Composition chimique.....	30
3.	Propriétés pharmacologiques.....	31
4.	Indications.....	32
5.	Interactions et précaution d'emploi.....	32
6.	Conclusion pour le pharmacien d'officine	33
D.	Le Ginseng	33
1.	Description.....	33
2.	Composition chimique.....	34
3.	Propriétés pharmacologiques.....	35
4.	Indications.....	35
5.	Interactions et précaution d'emploi.....	36
6.	Conclusion pour le pharmacien d'officine	36
E.	Le Guarana.....	37
1.	Description.....	37
2.	Composition chimique.....	37
3.	Propriétés pharmacologiques.....	38
4.	Indications.....	39
5.	Interactions et précaution d'emploi.....	39
6.	Conclusion pour le pharmacien d'officine	40
F.	Le Gingembre.....	41
1.	Description.....	41
2.	Composition chimique.....	41
3.	Propriétés pharmacologiques.....	42
4.	Indications.....	43
5.	Interactions et précaution d'emploi.....	43

6.	Conclusion pour le pharmacien d'officine	44
G.	Le Ginkgo	44
1.	Description	44
2.	Composition chimique	45
3.	Propriétés pharmacologiques.....	45
4.	Indications	46
5.	Interactions et précaution d'emploi.....	47
6.	Conclusion pour le pharmacien d'officine	47
H.	Le marronnier d'Inde	48
1.	Description	48
2.	Composition chimique	48
3.	Propriétés pharmacologiques.....	49
4.	Indications	50
5.	Interactions et précaution d'emploi.....	50
6.	Conclusion pour le pharmacien d'officine	50
I.	La Vigne rouge	51
1.	Description	51
2.	Composition chimique	52
3.	Propriétés pharmacologiques.....	52
4.	Indications	53
5.	Interactions et précaution d'emploi.....	53
6.	Conclusion pour le pharmacien d'officine	54
PARTIE 2 : LES HUILES ESSENTIELLES		55
A.	L'Eucalyptus globuleux	59
1.	Présentation.....	59
2.	Composition chimique et molécules d'intérêt.....	59
3.	Usages médicaux	60
4.	Interactions et précaution d'emploi.....	60
5.	Autres chémotypes	61
-	L'Eucalyptus citronné	61
-	L'Eucalyptus radié.....	61
6.	Conclusion pour le pharmacien d'officine	61
B.	Lavande aspic	62
1.	Présentation.....	62
2.	Composition chimique et molécules d'intérêt.....	62
3.	Usages médicaux	63

4.	Interactions et précautions d'emploi	63
5.	Autres chémotypes	63
-	Lavande officinale	63
-	Lavandin super	64
6.	Conclusion pour le pharmacien d'officine	64
C.	La menthe poivrée.....	65
1.	Présentation.....	65
2.	Composition chimique et molécules d'intérêt.....	65
3.	Usages médicaux	66
4.	Interactions et précautions d'emploi	66
5.	Autres chémotypes	67
-	Menthe verte	67
-	Menthe citronnée/bergamote	67
6.	Conclusion pour le pharmacien d'officine	68
D.	Tea tree / Arbre à thé	68
1.	Présentation.....	68
2.	Composition chimique et molécules d'intérêt.....	69
3.	Usages médicaux	69
4.	Interactions et précaution d'emploi.....	70
5.	Autres chémotypes	70
6.	Conclusion pour le pharmacien d'officine	70
E.	Gaulthérie couchée.....	71
1.	Présentation.....	71
2.	Composition et molécules d'intérêt	71
3.	Usages médicaux	72
4.	Interactions et précautions d'emploi	72
5.	Autres chémotypes	73
6.	Conclusion pour le pharmacien d'officine	73
F.	Giroflier	74
1.	Présentation.....	74
2.	Composition et molécules d'intérêt	74
3.	Usages médicaux	75
4.	Interactions et précaution d'emploi.....	75
5.	Autres chémotypes	76
6.	Conclusion pour le pharmacien d'officine	76
	Conclusion.....	78

TABLE DES FIGURES :

FIGURE 1: TABLETTE SUMERIENNE DE NIPPUR 2200 AVANT JC (2).....	2
FIGURE 2 : PAPYRUS D'EBERS (3)	3
FIGURE 3 : ILLUSTRATION D'UNE EDITION D' « HISTOIRE DES PLANTES » DU XVIIEME SIECLE (5). 4	4
FIGURE 4 : « DE MATERIA MEDICA » RETRANSCRIPTION DE 1761 (5).....	5
FIGURE 5 : JARDIN DE SIMPLES DE DAOULAS (6)	6
FIGURE 6 : METHODE DE DISTILLATION SECHE (12).....	11
FIGURE 7: SCHEMA DE LA METHODE PAR ENTRAINEMENT A LA VAPEUR (14)	12
FIGURE 8 : PHOTO D'UN PLANT D'AUBEPINE (CRATAEGUS MONOGYNA) (29).....	22
FIGURE 9 : STUCTURE CHIMIQUE DE LA PROCYANIDINE (32).....	23
FIGURE 10 : STRUCTURE CHIMIQUE DE LA VITEXINE (33).....	23
FIGURE 11 : FLEUR DE PASSIFLORE (PASSIFLORA INCARNATA) (38)	26
FIGURE 12 : STRUCTURE CHIMIQUE DU MALTOL (40)	27
FIGURE 13 : STRUCTURE CHIMIQUE DE L'ISOVITEXINE (41)	27
FIGURE 14 : PLANT DE VALERIANE (46)	30
FIGURE 15 : STRUCTURE CHIMIQUE DE L'ACIDE VALERENIQUE (48).....	31
FIGURE 16 : DESSIN D'UN PLANT DE PANAX GINSENG (51)	33
FIGURE 17 : STRUCTURE CHIMIQUE DU GINSENOSE RH2 (52).....	34
FIGURE 18 : PHOTO DE PLANTS ET FRUITS DE PAULLINIA CUPANA (58).....	37
FIGURE 19 : STRUCTURE CHIMIQUE DE LA CAFEINE OU 1, 3,7 TRIMETHYLXANTHINE (59).....	38
FIGURE 20 : STRUCTURE CHIMIQUE DE LA THEOBROMINE OU 3, 7 DIMETHYLXANTHINE (60)	38
FIGURE 21 : SCHEMA D'UN PLANT DE ZINGIBER OFFICINALE (65).....	41
FIGURE 22 : STRUCTURE CHIMIQUE DU GINGEROL (66)	42
FIGURE 23 : FEUILLES ET OVULES DE GINKGO BILOBA (70).....	44
FIGURE 24 : STRUCTURE CHIMIQUE DES DIFFERENTS GINKGOLIDES ISOLES (71)	45
FIGURE 25 : FEUILLES ET FRUITS DU MARRONNIER D'INDE (75)	48
FIGURE 26 : STRUCTURE CHIMIQUE DE L'ESCULOSIDE (76)	49
FIGURE 27 : PLANT DE VIGNE ROUGE (79).....	51
FIGURE 28 : STRUCTURE CHIMIQUE DU RESVERATROL (80)	52
FIGURE 29 : STRUCTURE CHIMIQUE DU 1,8 CINEOLE (90)	59
FIGURE 30 : STRUCTURE CHIMIQUE DU LINALOL (95).....	62
FIGURE 31 : STRUCTURE CHIMIQUE DU MENTHOL (100).....	65
FIGURE 32 : STRUCTURE CHIMIQUE DU MENTHONE (101).....	66
FIGURE 33 : STRUCTURE CHIMIQUE DU 4-TERPINEOL (103)	69
FIGURE 34 : STRUCTURE CHIMIQUE DU γ -TERPINENE (104)	69
FIGURE 35 : STRUCTURE CHIMIQUE DU SALICYLATE DE METHYLE (108)	72
FIGURE 36 : STRUCTURE CHIMIQUE DE L'EUGENOL (113).....	75

INTRODUCTION :

Depuis des millénaires les plantes sont une richesse permettant aux Hommes de se nourrir et de se soigner et ce jusqu'à aujourd'hui. A travers les âges l'Homme a appris à ses dépens à différencier les propriétés de ces dernières pour ainsi discerner les plantes toxiques et comestibles.

Toutes ces connaissances se sont transmises de manière empirique pendant plusieurs milliers d'années puis notre science moderne est venue enrichir ces connaissances historiques en identifiant et en extrayant des principes actifs allant jusqu'à en faire des médicaments.

Les études scientifiques ont également permis de mettre en lumière les mécanismes d'actions des molécules extraites des plantes, cela nous permettant de cibler les pathologies à traiter mais également dans un second temps de pouvoir éviter de multiples interactions pharmacologiques dans le cas où un patient souffrirait d'une pathologie particulière ou aurait un traitement ne s'accordant pas à l'utilisation de certaines plantes.

Citées dans les premières formes d'écritures de l'Homme et jusqu'aux comptoirs de nos officines du XXIème siècle, les plantes et la phytothérapie ont toujours été présentes et source de remèdes. Nous sommes passés d'une connaissance empirique à une connaissance scientifiques des plantes pour nous permettre de mieux les conseiller dans nos officines en s'assurant en premier lieu comme nous le faisons pour toutes les autres thérapeutiques, que ces plantes ne sont pas en contradiction avec la prise de médicaments et l'état de santé de nos patients. En effet, la demande de soins par les plantes est chaque année en augmentation cependant comme nous allons le voir, une grande part des patients ne sont pas conscients des potentielles interactions que peuvent avoir les plantes. C'est pourquoi nous allons analyser au travers de ce travail, les plantes et les huiles essentielles les plus demandées en officine et qui peuvent avoir des conséquences néfastes dans certaines situations particulières (au niveau physiopathologique), car il est important pour chaque conseil que nous donnons de penser dans un premier temps à ne pas nuire ; « *Primum non nocere* »

I) LA PHYTOTHERAPIE ET L'OFFICINE :

A. Rappels historiques :

1. L'Antiquité :

Trois mille ans avant Jésus Christ, au début de l'Antiquité, les plantes étaient déjà une source de remèdes pour les premières grandes civilisations qui ont foulé la Terre. Nous en retrouvons les premières traces d'utilisation chez les sumériens de Mésopotamie grâce au fait qu'ils maîtrisaient l'écriture cunéiforme considérée comme la première forme d'écriture de l'Histoire de l'Homme.(1)



Figure 1: Tablette sumérienne de Nippur 2200 avant JC (2)

Nous retrouvons des traces d'anciens usages des plantes à but thérapeutique dans le papyrus d'Ebers. Il constitue un des plus anciens traités de médecine et pharmacologie humaine. Ce document est impressionnant par les connaissances médicales déjà très précises qu'il contient mais également impressionnant par sa taille environ 20 mètres de long pour 30 centimètres de large contenant pas moins de 877 paragraphes.



Figure 2 : Papyrus d'Ebers (3)

Ces connaissances de phytothérapie sont datées entre 2778 et 2423 avant Jésus Christ. Dans ce papyrus on retrouve notamment un inventaire de plusieurs centaines de remèdes à base de plantes. A cette époque, la phytothérapie était la principale source de remèdes et l'on retrouve des plantes bien connues comme l'absinthe, l'ail, la cannelle, la menthe, l'oignon, le pavot et bien d'autres encore...(4)

Les connaissances médicales et thérapeutiques Egyptiennes étaient enseignées dans certaines grandes écoles dans les villes de Memphis, Thèbes ou encore Héliopolis ce qui permis l'échange de connaissances parallèles avec les Grecs.

C'est Hippocrate (460-377 avant J-C) considéré comme le « Père de la médecine » qui poussa ses recherches sur l'utilisation des plantes comme thérapeutique majeure. On lui doit notamment le *Corpus hippocraticum*, un recueil basé sur la théorie des humeurs où pas moins de 230 plantes sont utilisées et où l'on retrouve un traitement végétal pour chaque maladie.(4)

Un autre grand scientifique de l'époque, Théophraste (372-288 avant J-C) est sans conteste un des Hommes qui aura le plus apporté à la botanique ainsi qu'à la phytothérapie. Il est considéré comme le père de la botanique scientifique, auteur d' « Histoire des plantes » qui est une encyclopédie composée de neuf livres décrivant la morphologie des plantes, les procédés de multiplication végétales, la composition des végétaux et également l'activité thérapeutique.(4) De plus, dans son septième livre sur le sujet « Histoire des plantes » au chapitre numéro neuf, il porte une grande attention au fait de ne pas se fier à l'apparence et aux caractères organoleptiques d'une plante.

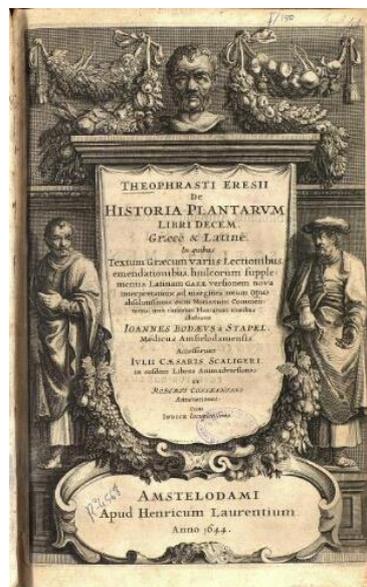


Figure 3 : Illustration d'une édition d' « Histoire des plantes » du XVIIème siècle (5)

« On ne saurait dire que toutes les racines qui sentent bon, qui sont douces ou d'un goût agréable sont également comestibles, ni que les racines amères sont impropres à la consommation car il y en a des douces et cependant capables de causer la notion de maladie et au contraire d'autres amères ou fétides qui pourtant font du bien, d'ailleurs il en va de même pour les feuilles et les tiges dans le cas de l'absinthe et de la centaurée »

Théophraste, « Histoire des plantes », livre numéro 7, chapitre 9.

Par cette citation on peut apercevoir qu'il y avait déjà des notions de vigilance face à l'utilisation des plantes, qu'il ne fallait pas les utiliser de n'importe quelle manière et que ce qui est naturel n'est pas synonyme d'inoffensif contrairement à ce que beaucoup de personnes ont tendance à penser de nos jours.

Enfin nous achevons cette période qu'est l'Antiquité avec l'empire Romain, ce sont les connaissances apportées d'Egypte, de Grèce et de l'Ecole d'Alexandrie par le médecin grec Asclépiade de Bithynie (120 - 40 avant J-C) qui vont permettre à la Rome antique d'être un empire riche en témoignage de l'usage de la phytothérapie. On retiendra notamment deux grands noms pendant cette période, le premier étant Dioscoride (40 – 90 après J-C) médecin grec des armées de l'empereur Néron qui après ses nombreux voyages, dresse l'inventaire d'environ 520 espèces de plantes dans le traité en 5 volumes « *De materia medica* » où l'on trouve pour chaque drogue l'origine et la variété la plus utile, l'indication du mode de récolte, la méthode de préparation et l'indication thérapeutique. Ce traité servie de base et fit autorité sur l'usage thérapeutique des plantes dans le monde Romain et Arabe pendant le reste de l'antiquité et durant le moyen-âge jusqu'au début de la renaissance, soit pendant près de 1500 ans. (4)

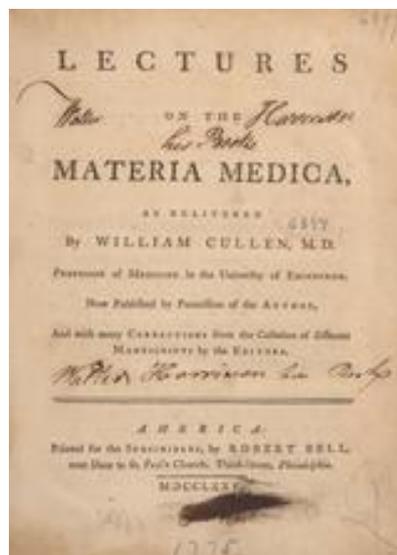


Figure 4 : « *De materia medica* » retranscription de 1761 (5)

Le second personnage est Claude Galien (131 – 201 après J-C), médecin de l'empereur Marc Aurèle et auteur de nombreux textes décrivant plus de 400 médicaments d'origine végétale allant de leur composition à leur mode de fabrication. Il est considéré comme le père de la pharmacie moderne

2. Le Moyen âge :

Durant cette période, ce sont les Arabes qui vont continuer à enrichir les connaissances en phytothérapie grâce aux nombreuses invasions faites sur les terres Grecques, Romaines, Assyriennes ou encore Perses. C'est Avicenne (980 – 1037) médecin et philosophe qui continua de faire avancer les connaissances acquises durant les millénaires passés et à qui l'on doit l'œuvre « *Canon de la médecine* » dans laquelle on trouve la description, les propriétés et l'emploi de plus de 800 plantes médicinales.

Pendant cette période, en Europe c'est d'une autre façon que ce savoir va prospérer avec les « jardins de simples » c'est-à-dire jardin de plantes médicinales. Ces jardins étaient pour la plupart retrouvés dans les églises, monastères et abbayes, ainsi ce sont les moines et les nonnes qui devenaient en quelques sortes les gardiens du savoir de la phytothérapie, et ces lieux servaient de « pharmacie du moyen âge ».



Figure 5 : Jardin de simples de Daoulas (6)

Une figure célèbre de cette époque est Hildegarde de Bingen (1098 – 1179), une religieuse, guérisseuse, botaniste, femme de pouvoir allemande. On lui doit deux œuvres majeures qui seront publiées et étudiées dans de nombreux pays, le premier est « *Physica* » dans lequel elle inventorie les plantes et leurs effets thérapeutiques, le second ouvrage est « *Causae et curae* » dans lequel elle synthétise les remèdes populaires et théories de l'Antiquité contre les maladies physiques et psychiques. Elle fut une figure très influente et respectée tout au long de sa vie et consultée par les archevêques, papes, rois et empereurs de l'époque. Son

nom perdu en popularité car elle s'attira l'opprobre du clergé en acceptant d'enterrer dans son monastère un homme ayant commis un crime.

3. La Renaissance (début XIV^{ème} – fin XVI^{ème}) :

À travers les siècles, les connaissances sur la phytothérapie et les plantes médicinales en générale n'ont pas cessé de s'enrichir. A cette époque, les jardins botaniques se multiplient et l'on y enseigne la botanique, mais également l'usage des plantes médicinales. L'herboristerie connaît une « révolution » grâce à cette période de grands voyages et de découverte de nouvelles terres, ainsi les herboristes rapportent de leurs voyages des plantes exotiques qui contribuent à enrichir la pharmacopée européenne des drogues des nouveaux mondes. Les Européens introduisent sur le Vieux Continent plusieurs plantes venues d'Amérique du sud notamment comme le quinquina, la verveine citronnée, le tabac, ou encore la salsepareille et de nombreux autres végétaux à usage alimentaire et médicinal. C'est également lors de cette période historique que Paracelse (1493 – 1541) révolutionnera le monde des herboristes et de la phytothérapie. Cet alchimiste, astrologue et médecin suisse à qui l'on doit la célèbre formule « Tout est poison, rien n'est poison, c'est la dose qui fait le poison », est le père de la toxicologie. On lui doit également un traité de plantes médicinales nommé « Herbarius : de la vertu des plantes, des racines et des semences ». Titulaire d'un poste de recherche et d'enseignement de médecine à l'université de Bâle, il fut le premier à définir les fondements de la « théorie des signatures »: selon cette théorie, la ressemblance entre la couleur, la morphologie ou encore la biologie de nombreuses plantes avec les parties du corps humain n'est pas due au hasard. La pivoine signale ainsi par la couleur rouge de ses fleurs des propriétés hémostatiques ; les noix, dont les cerneaux évoquent la forme du cerveau, indiquent qu'elles ont la vertu de calmer les maux de tête ; la pulmonaire, semblable à la plèvre des poumons, soulage les affections pulmonaires. (7)

Une seconde révolution pour l'herboristerie et la phytothérapie se réalise grâce à l'invention de l'imprimerie au XV^{ème} siècle qui permet d'ancrer les connaissances des plantes médicinales sur papier, par la suite de créer des répertoires et ainsi diffuser ce savoir aux personnes lettrées. (8)

B. La pharmacopée aujourd'hui :

1. Généralités :

Aujourd'hui, toutes ces plantes qui ont un but thérapeutique sont enregistrées dans la pharmacopée avec toutes les autres substances minérales, animales et chimiques destinées à la fabrication de médicaments à usage humain ou vétérinaire. Cela nous permet d'assurer une qualité de matières premières et de contenant mais également de superviser les méthodes d'analyse qui permettent d'assurer ce contrôle.

Selon les pays, les définitions et les exigences peuvent varier, ainsi il existe :

- Une pharmacopée européenne dont les normes sont établies et écrites par la direction européenne de la qualité du médicament et soins de santé (DEQM) qui s'applique à tous les états membres de la communauté européenne.

- Une pharmacopée aux Etats Unis assurée par la *United State Pharmacopeial Convention* (USP)

- Une pharmacopée au Japon régie par la *Japanese Pharmacopoeia* (JP)

Ces trois grandes instances sont les références du système des normes internationales qui régissent le médicament. (9)

Bien évidemment une pharmacopée peut être propre à chaque pays, nous en avons une spécifiquement française dont les définitions et exigences sont compatibles avec la pharmacopée européenne et complète également cette dernière sur certains points.

2. Liste A :

La liste A définit une classification complète des plantes médicinales traditionnelles, en définissant quelles sont les parties de la plante utilisées en pharmacologie (les bulbes, les feuilles, les fleurs, les racines...), mais elle fait aussi une distinction entre les plantes utilisées sur les différents continents :

- Europe, par exemple, l'agar agar, bien connue pour ses propriétés gélatineuses ou encore l'ail pour ses propriétés antiseptiques et cardioprotectrices.
- Médecine traditionnelle chinoise, par exemple, l'acacia à gomme, la citronnelle ou le colchique.
- Médecine traditionnelle ayurvédique, par exemple, le fenouil doux et l'aneth fenouil.

De plus, cette liste spécifie les espèces utilisées aussi comme aliment ou comme condiment, nous pouvons citer par exemple la moutarde junciforme. Cette liste contient 454 plantes dont 148 ont une utilisation qui est à la fois pharmaceutique mais également alimentaire et qui n'appartiennent pas au monopole pharmaceutique. (10)

3. Liste B :

De son côté, la liste B définit les « plantes médicinales utilisées traditionnellement en l'état ou sous forme de préparation dont les effets indésirables potentiels sont supérieurs au bénéfice thérapeutique attendu ». Ainsi, comme pour la liste A, elle établit la même distinction entre les plantes en médecine traditionnelle européenne, les plantes en médecine traditionnelle chinoise, et celles utilisées en médecine traditionnelle ayurvédique. Elle définit précisément les parties de la plante responsables de l'effet toxique. Dans cette classification, on peut retrouver par exemple le thuya, le cèdre rouge, ainsi que la petite cigüe, que l'on connaît sous le nom de faux persil, et grandement toxique, voire mortelle, mais aussi la grande cigüe, plante célèbre pour avoir provoqué la mort de Socrate. Dans cette liste B, apparaît également le curare, une substance que l'on sait extrêmement toxique qui est extraite de certaines lianes d'Amazonie, et qui provoque la paralysie des muscles. De plus, l'Agence Nationale de Santé et du Médicament fixe aussi les normes de toxicité de plusieurs autres produits de santé, comme les produits cosmétiques mais aussi les produits de tatouage, ainsi que certaines normes concernant la désinfection du matériel médical. Cette liste B, quant à elle, contient 156 plantes. (10)

4. Les plantes médicinales :

Pour être qualifiée de plante médicinale, une plante doit avoir dans l'une de ses parties (feuille, écorce, sommité fleurie, tige, racine...) au minimum une substance avec une ou plusieurs propriétés médicinales et cette même plante doit en plus de ses propriétés reconnues être inscrite à la pharmacopée européenne ou à la pharmacopée française.

Ces plantes médicinales vont subir différentes étapes (extraction, fractionnement, expression, purification, fermentation, concentration ou encore distillation) pour retenir la substance active d'intérêt puis nous les retrouverons sous différentes formes à l'officine comme les extraits (fluides, mous, secs), les nébulisats, les teintures mères, les poudres de plantes en gélules, les suspensions intégrales de plantes fraîches, les huiles essentielles...

(11)

Evidemment, certaines de ces plantes possèdent donc des effets curatifs mais également des effets indésirables si elles sont mal utilisées, et c'est là qu'est toute l'importance de la place du pharmacien dans le conseil, la bonne dispensation et la vigilance avant une délivrance à ses patients.

5. Les huiles essentielles :

On nomme « huiles essentielles » les substances extraites de plantes ou d'une partie d'une plante, d'après la définition de l'ANSM ce sont « des produits odorants, généralement de composition complexe, obtenus à partir d'une matière première végétale botaniquement définie, soit par entraînement par la vapeur d'eau, soit par distillation sèche, ou par un procédé mécanique approprié sans chauffage ».

La science qui s'intéresse aux soins qu'elles confèrent est l'aromathérapie qui est une branche de la phytothérapie avec ses propres règles précises d'utilisation à partir de mélanges complexes et fortement concentrés. (11)

Ces substances extraites des plantes et donnant la matière première des huiles essentielles peuvent donc être isolées par différentes méthodes.

5.1 Extraction par distillation sèche :

Cette première méthode consiste à monter en température modérément pour chauffer les plantes ou parties de plantes dont on souhaite extraire les molécules d'intérêts, en amenant progressivement les substances volatiles à se condenser, et tout cela sans ajouter d'eau ou de solvants organiques. Comme la température monte progressivement et ne dépasse pas les 100°C, on conserve les molécules thermosensibles en évitant ainsi leur destruction ce qui est l'avantage de cette technique, en revanche, cette méthode est la plupart du temps uniquement applicable pour des extractions à partir d'écorce ou de racine ce qui ne permet pas de l'appliquer à toute les plantes, de plus les rendements en huiles essentielles sont très limités ce qui explique que la distillation sèche soit peu utilisée car peu intéressante pour une production à échelle industrielle. (12)

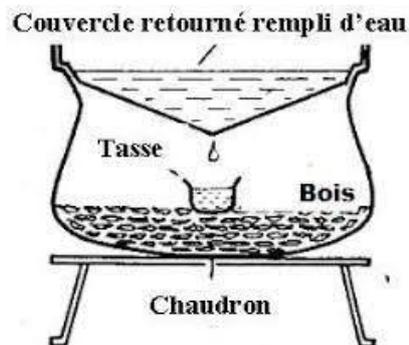


Figure 6 : Méthode de distillation sèche (12)

5.2 Extraction via distillation par entrainement à la vapeur :

C'est une méthode très ancienne, visant à récupérer l'huile essentielle retenue dans les cellules végétales grâce à la vapeur d'eau via un système d'alambic. La matière végétale dont on veut extraire les essences est placée dans cet alambic en étant mélangée avec de l'eau ou sans être mélangée dans ce cas l'eau sera amenée sous forme de vapeur. (L'eau sera chauffée via un feu à la base du système). Cette vapeur d'eau va détruire la structure des cellules végétales permettant de libérer les molécules d'intérêts et entraînant avec elle les molécules les plus volatiles, ainsi nous obtenons un mélange de vapeur d'eau et d'huile essentielle. Ce mélange va être refroidi et se condenser via le serpentín de l'alambic (condensateur) puis le mélange cette fois liquide va être récupéré dans un essencier. Enfin une séparation va s'opérer entre l'huile et l'eau qui ne sont pas miscibles en nous obtiendrons finalement notre huile essentielle en surface. (13)

C'est avec cette méthode qu'un grand nombre d'huiles essentielles sont obtenues notamment des très connues comme l'huile essentielle d'arbre à thé, de lavande ou encore de romarin.

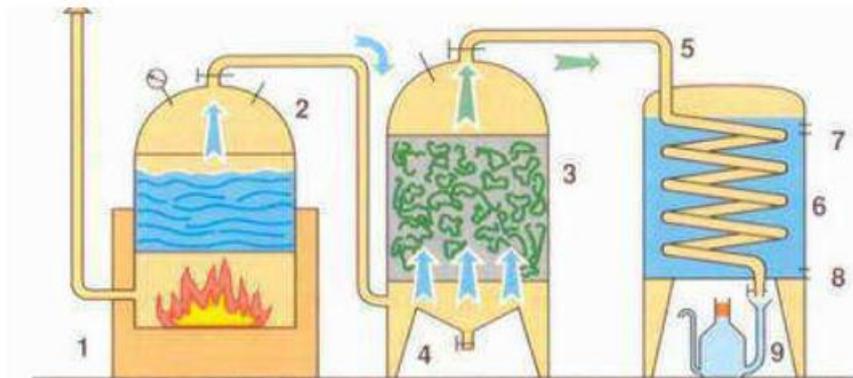


Figure 7: Schéma de la méthode par entrainement à la vapeur (14)

Légende :

- 1 : Foyer
- 2 : Chaudière
- 3 : Vase contenant la matière végétale
- 4 : Vidange de condensation
- 5 : Col de cygne
- 6 : Réfrigérant en serpentín (condensateur)
- 7 : Sortie d'eau chaude
- 8 : Entrée d'eau froide
- 9 : Essencier

5.3 Extraction par expression à froid :

Cette méthode spécifique est utilisée pour l'extraction des « huiles essentielles d'agrumes », c'est un procédé mécanique où l'on presse les agrumes pour libérer les essences logées dans la peau (ou épicarpe) puis on sépare les composants par centrifugation pour ne recueillir que l'essence d'agrumes. (15)

Avec ce procédé on parle « d'essence » d'agrumes plutôt que d'huile essentielle car contrairement aux autres méthodes, ici on n'engendre aucune modification liée aux solvants ou à la vapeur d'eau. (15)

5.4 Autres méthodes d'extraction : (15)

- Procédure par épuisement :

On utilise des solvants volatils pour l'extraction, avec épuisement à l'alcool puis évaporation, les huiles essentielles obtenues sont réservées à l'olfacto-thérapie.

- Percolation ou hydrodiffusion :

Une méthode rapide donnant une bonne qualité de substances aromatiques via l'envoi de vapeur d'eau traversant la plante ou partie de plante, de haut en bas du dispositif.

- L'enfleurage :

Des fleurs sont mélangées avec des graisses absorbantes qui vont se saturer en essence florale. Méthode réservée pour les fleurs faiblement concentrées en molécules à extraire.

- L'extraction au CO₂ supercritique :

Via cette méthode, on utilise un courant de CO₂ qui traverse le produit pour en faire éclater les cellules renfermant les essences tout en entraînant les substances aromatiques.

C. Place de la phytothérapie dans la médication des Français :

De nos jours, de plus en plus de Français disent avoir recours à la phytothérapie, et cela ne cesse d'augmenter, il y a véritablement un engouement pour tout ce qui est « naturel ».

Voici quelques chiffres pour mettre cet enthousiasme en perspective :

- 63% des Français ont une réelle confiance dans la phytothérapie
- 45% des Français assurent avoir recours à la phytothérapie
- 28% donneraient la priorité à la phytothérapie devant la « médecine classique »

Une utilisation croissante des plantes qui n'est pas là par hasard, entre scandales sanitaires, industrialisation mortifère et écologie sacrifiée, les français se rabattent vers une thérapie qui semble douce, vertueuse, et d'un usage traditionnel millénaire.

Cependant pour la majorité des patients, ce qui semble être « naturel » pour eux, est par définition sans danger et c'est (citation de l'Ordre des pharmaciens) « cette tendance qui justifie une grande précaution de la part des pharmaciens » car toutes les plantes ne sont pas sans danger. (16)

Lorsque l'on parle de la phytothérapie il convient de différencier les différentes catégories qui la composent, en effet à partir de plantes fraîches ou sèches il est possible de déboucher sur différentes voies :

- les plantes médicinales ou bien les drogues végétales brutes
- les huiles essentielles
- les médicaments à base de plantes
- les cosmétiques

Ce travail se concentrera uniquement sur les plantes médicinales et les huiles essentielles, notamment les plus délivrées à l'officine et qui comportent des précautions d'emploi, donc avec lesquelles il faut être vigilant avant une délivrance.

D. Le principe de phytovigilance :

La phytovigilance est spécifique aux interactions médicamenteuses et effets indésirables que peuvent provoquer les plantes que ce soit par l'usage de plantes médicinales brutes, de médicaments à base de plantes, de compléments alimentaires contenant des plantes ou encore les produits phytocosmétiques. (17)

Ce n'est donc pas une instance propre à elle-même car elle s'insère dans beaucoup d'autres déjà existantes, ainsi elle englobe la pharmacovigilance, la matériovigilance, la nutrivigilance, la cosmétovigilance, la toxicovigilance et l'addictovigilance.

1. La pharmacovigilance :

L'objectif de la pharmacovigilance est la surveillance de tous les médicaments tout au long de leur vie et qui sont sur le marché pour recueillir et prévenir tous les effets indésirables consécutifs à leur utilisation.

Cette vigilance s'exerce sur tous les médicaments destinés à l'Homme incluant les médicaments allopathiques, les médicaments homéopathiques, les préparations magistrales et les médicaments à base de plantes. (18)

Les acteurs de la pharmacovigilance sont :

- Les industriels du médicament, tous les professionnels de santé, mais également les patients et associations de patients, ils constituent ainsi la base pour alerter d'éventuels effets indésirables
- Les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) à l'échelle régionale
- L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) à l'échelle nationale (18)

D'autres échanges s'effectuent également à des niveaux encore plus élevés notamment européen avec l'Agence européenne du médicament (EMA) mais également au niveau mondial avec l'Organisation mondiale de la santé (OMS).

2. La matériovigilance :

L'objectif de la matériovigilance est la surveillance des dispositifs médicaux tout au long de leur vie et qui sont sur le marché, encore une fois dans le but de prévenir les effets indésirables consécutifs à leur utilisation.

Les acteurs de la matériovigilance sont sensiblement identiques à la pharmacovigilance, à la base nous retrouvons les industriels des dispositifs médicaux, les professionnels de santé et les patients et/ou associations de patients. Au niveau régional il y a des correspondants régionaux de matériovigilance et enfin l'ANSM au niveau national. (19)

Il faut regarder plus précisément les dispositifs médicaux pour comprendre pourquoi la phytothérapie s'intègre dans cette instance.

Voici la définition de l'ANSM :

« Un dispositif médical correspond à tout instrument, appareil, équipement, matière, produit (à l'exception des produits d'origine humaine), y compris les accessoires et logiciels, utilisé seul ou en association, à des fins médicales chez l'homme, et dont l'action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques, immunologiques ou métaboliques » (20)

Ces dispositifs médicaux sont divisés en plusieurs classes selon que leur utilisation soit plus ou moins risquée pour la santé publique (la classe 1 étant la moins risquée jusqu'à la classe 3 qui est considérée comme la plus risquée).

- Classe 1 : elle est composée par exemple de compresses, lunettes, béquilles...
- Classe 2a : couronnes dentaires, échographe, lentilles de contact...
- Classe 2b : produits de désinfections des lentilles, préservatifs...
- Classe 3 : prothèses médicales, stents, implants mammaires... (20)

Concernant la phytothérapie, le laboratoire SANOFI® a par exemple commercialisé un sirop contre la toux : PHYTOXIL® (composé de Plantain, Thym, Miel) qui est un dispositif médical de classe 2a (Marquage CE 0373). (21)

Un autre exemple, la spécialité ACTIVOX® (pastilles contre les maux de gorge) du laboratoire ARKOPHARMA® est également un dispositif médical.

3. La nutrivigilance :

L'objectif de la nutrivigilance est la surveillance de certains aliments bien définis qui sont sur le marché toujours dans le but de prévenir les effets indésirables consécutifs à leur utilisation.

Les aliments sous surveillance sont donc répartis dans différentes catégories : (22)

- Les aliments destinés à des populations spécifiques tels que les préparations pour les nourrissons, les produits à visée médicale pour les patients souffrant de dénutrition ou de troubles du métabolisme.
- Les boissons ou les aliments dits enrichis, les plus connues de cette catégorie sont les boissons énergisantes (type REDBULL®) mais on trouve également des laits supplémentés en calciférol (Vitamine D) ou encore des produits végétariens également supplémentés en divers nutriments.
- Les aliments et/ou ingrédients dits « nouveaux », c'est-à-dire que l'on ne consommait pas avant 1997 en Europe ou qui sont obtenus à partir de nouvelles sources ou technologies de production, on peut citer par exemple le jus de noni ou la gomme de guar.
- Enfin, viennent les compléments alimentaires, qui sont des concentrés de substances sous forme de doses, de nutriments ou des concentrés de plantes. Ils ne peuvent pas prétendre à un quelconque effet thérapeutique contrairement aux médicaments. (22)

Les acteurs de la nutrivigilance sont :

- En premier lieu les industriels du secteur, les professionnels de santé, les patients, association de patients/consommateurs.
- Au niveau national la gestion de la nutrivigilance est confiée à l'agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES).

A l'officine, une grande proportion des produits commercialisés par les laboratoires pharmaceutiques contenant en totalité ou en partie des plantes ou association de plantes, sont des compléments alimentaires. En effet, la commercialisation de ces derniers ne nécessite pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM), de plus ils contiennent le plus

souvent des substances sans brevet, ce qui permet aux laboratoires pharmaceutiques de commercialiser rapidement ces produits, et d'inonder le marché. (23)

4. La cosmétovigilance :

L'objectif de la cosmétovigilance est la surveillance des produits cosmétiques qui sont sur le marché tout au long de leur vie, pour prévenir d'éventuels effets indésirables consécutifs à leur utilisation.

Les acteurs de cette vigilance sont :

- Les industriels de la cosmétique, les professionnels de santé et les consommateurs et/ou association de consommateurs.
- Au niveau national la gestion de cette vigilance est confiée à l'ANSM. (24)

5. La toxicovigilance :

L'objectif de la toxicovigilance est la surveillance de tous les produits et/ou substances synthétiques comme naturels (mêlés ou non) ayant une autorisation de mise sur le marché ou simplement présents dans l'environnement et ayant un effet toxique pour l'Homme de façon aiguë ou chronique. (25)

Les produits et substances pris en charge par la toxicovigilance sont tous ceux qui n'entrent pas dans le champ des autres vigilances nationales.

Les acteurs notamment régionaux et nationaux de la toxicovigilance forment un dispositif particulier, en effet, on retrouve le Comité de coordination de toxicovigilance (CCVT), les différents centres antipoison (CAP) régionaux, l'ANSM, l'ANSES et la direction générale de la santé (DGS).

La gouvernance revient au CCVT, qui est composé d'un agent de chaque CAP (8 métropolitains + 2 DROM), mais aussi de représentants de l'ANSM, de l'ANSES et de la DGS. Ce réseau va donc se charger de répondre à des demandes particulières du Ministère de la Santé ou d'autres agences de santé publique, mais il va surtout se charger d'enquêter et mener des recherches sur les différentes alertes que reçoivent les centres antipoison et qui ne seraient pas déjà documentées. Ces alertes peuvent émaner des industriels

concernés par la toxicovigilance, de professionnels de santé, de particuliers mais également d'agences sanitaires d'autres pays. (25)

6. L'addictovigilance :

L'objectif de l'addictovigilance est la surveillance de cas d'utilisation abusive et/ou de pharmacodépendance à une substance dite psychoactive. Les produits concernés sont donc toutes les plantes, molécules médicamenteuses ou non, ayant un effet psychoactif. L'alcool et le tabac ne sont pas pris en compte.

La pharmacodépendance correspond à tous les comportements psychiques et/ou physiques où la consommation et la recherche d'une substance psychoactive deviennent prioritaires et obsessionnels chez un individu. (26)

Les acteurs de l'addictovigilance sont : (26)

- Les industriels du secteur, les professionnels de santé et les patients ou associations de patients au niveau local
- Les Centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP) au niveau régional
- L'ANSM au niveau national
- L'observatoire européen des drogues et toxicomanies (OEDT) et l'EMA au niveau européen
- L'OMS et l'organisation des nations unies (ONU) au niveau mondial

Sur la base de signalements fréquents et après enquête, l'ANSM peut au niveau national faire parvenir des informations aux professionnels de santé pour une plus grande vigilance, procéder à une modification d'utilisation d'une substance en particulier, ou encore entrainer un retrait du marché pour un produit désigné. (26)

II) PHYTOTHÉRAPIE ET PRECAUTION D'EMPLOI :

PARTIE 1 : LES PLANTES

Dans cette partie, il s'agira d'analyser les différentes plantes les plus demandées ou conseillées à l'officine et qui présentent des précautions d'emploi. Toutes les plantes ne seront donc pas évoquées, et nous aborderons principalement trois grandes indications de phytothérapie :

- Plantes pour aider à lutter contre les différents symptômes de stress, anxiété, troubles du sommeil
- Plantes pour aider à lutter contre la fatigue, le manque de vitalité ou encore pour soutenir le système immunitaire
- Plantes pour aider à lutter contre les problèmes de circulation veineuse

Si nous abordons ces plantes en particulier ce n'est pas par hasard, elles font pour la plupart partie des plantes les plus demandées en officine, mon expérience de quelques années en officine me l'a fait remarquer mais c'est aussi une réalité comme le montre le travail du Docteur Marceau PERRY, qui s'est intéressé aux statistiques de la phytothérapie et après interrogation d'une partie de la population, ses conclusions sur les plantes les plus demandées sont celles traitant les troubles de l'anxiété, du stress, du sommeil et de l'insuffisance veineuse pour ne citer que les premières. (27)

Son enquête a aussi révélé quelques chiffres intéressants :

- A la question « est-ce que les plantes sont dépourvues de danger ? » 32% des personnes interrogées ont répondues OUI.
- A la question « est-ce que les plantes sont compatibles avec tous les autres traitements existants ? » 38% des personnes interrogées ont répondues OUI. (27)

Tout au long de cette partie, les informations s'appuieront sur les données d'études scientifiques menées ces dernières années, sur Thériaque et sa base d'interactions Hedrine,

mais également d'analyses enregistrées par le Committee on herbal medicinal products (HMPC) ou Comité des médicaments à base de plantes qui est une instance de l'Agence européenne du médicament (EMA). (28)

Les principales missions du HMPC sont premièrement d'établir un avis concernant l'innocuité et l'efficacité sur les utilisations thérapeutiques et/ou traditionnelles de plantes ou de préparations à base de plantes ; deuxièmement de tenir à jour une liste des plantes et préparations à base de plantes utilisées à des fins thérapeutiques.

Le HMPC a également d'autres missions secondaires en coopération avec différents groupes d'étude : (28)

- Accompagner les entreprises pharmaceutiques dans leur demande d'autorisation de mise sur le marché de médicaments à base de plantes mais également les aider dans leur démarche de recherche et développement
- Préparer des avis sur les questions concernant la sécurité d'utilisation des médicaments traditionnels à base de plantes
- Coordonner avec d'autres agences la réglementation d'utilisation des médicaments à base de plantes
- Fournir conseils et formations aux évaluateurs de plantes médicinales des différentes autorités nationales

A. L'Aubépine : (*Crataegus monogyna*)

1. Description :

Arbrisseau épineux de la famille des Rosacées, de 2 à 4 mètres en moyenne, ses feuilles sont de couleur vert clair, ovales, en coin à la base et dentées au sommet, les rameaux sont jeunes et pubescents, les fleurs blanches ou roses, le Calice à dents lancéolées ou triangulaires. Un seul style le compose, les fruits sont de petite taille (environ celle d'un pois), de couleur rouge, renfermant un seul noyau.

On le retrouve dans une grande partie de l'Europe, en Asie occidentale, Inde et Afrique septentrionale.

Floraison d'avril à juin, fructification en septembre et octobre.

(30)



Figure 8 : Fleurs et fruits d'Aubépine (*Crataegus monogyna*) (29)

2. Composition chimique :

Cette plante est donc composée en majorité de proanthocyanidols (2-3% dans la feuille et la fleur), de flavonoïdes (1-2% dans la feuille et la fleur). On retrouve différents types de flavones (en majorité vitexine et rutoxide), des acides triterpéniques pentacycliques, des amines aromatiques, de l'huile essentielle sous forme de trace et enfin des acides-phénols.

(31)

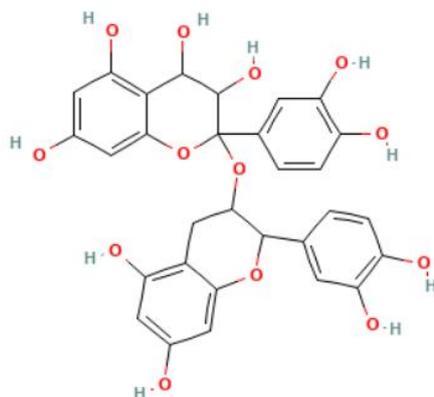


Figure 9 : Structure chimique de la Procyanidine (32)

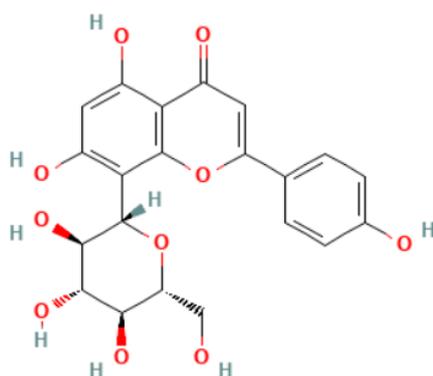


Figure 10 : Structure chimique de la Vitexine (33)

3. Propriétés pharmacologiques :

C'est par cette composition en proanthocyanidols et flavones que l'aubépine est connue pour avoir une action sur le myocarde.

Un essai sur organe isolé (mais aussi *in vivo*), démontre que les procyanidols ainsi que les extraits hydro-alcooliques d'aubépine, augmentent le débit coronarien, ce mécanisme impliquerait une inhibition de la phosphodiesterase de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPC). (31)

L'essai clinique Asgary et al, mené en double aveugle contrôlé par placebo, a montré une diminution de la pression artérielle systolique et diastolique après administration d'extraits alcooliques de fleurs d'aubépine. Une augmentation de production et de libération de monoxyde d'azote dans les cellules endothéliales entraînant une vasodilatation a également été mise en évidence. (34)

4. Indications :

Malgré les études portant sur les effets de l'aubépine au niveau cardiaque, la seule indication reconnue de cette dernière en France concerne le traitement de la nervosité entraînant la perception de palpitations, en ayant écarté toute maladie cardiaque possible. (31)

Au niveau européen, le HMPC approuve l'utilisation des feuilles et fleurs d'aubépine pour le soulagement des symptômes de troubles cardiaques temporaires liés à la nervosité comme les palpitations ainsi que pour soulager les symptômes légers de stress et les troubles du sommeil. (35)

5. Interactions et précaution d'emploi :

En 2010, l'étude Arch Pathol Lab Med, conclue à une interaction pharmacodynamique entre digoxine et aubépine après analyse sur culture de cardiomyocytes de rat, ce qui suggérerait d'éviter une prise concomitante de ces deux médicaments. (36)

En 2013, l'étude Williamson et al, reprend l'étude Tankanow et al de 2003, pour conclure que cette étude semble rapporter une preuve d'interaction médicamenteuse entre digoxine et aubépine, cependant il ne semble pas y avoir de différence cliniquement significative quant à une majoration des effets anti-arythmiques (inotrope positif, chronotrope négatif, dromotrope négatif, bathmotrope positif) de la digoxine. (37)

En 2008, l'étude Holubarsch et al, n'a pas montré d'interaction médicamenteuse de l'aubépine avec différents traitements antihypertenseurs comprenant inhibiteurs de l'enzyme de conversion, diurétiques, bêta-bloquants, et avec des traitements antiarythmiques comprenant principalement l'amiodarone. (37)

Concernant la femme enceinte et allaitante, l'aubépine n'est absolument pas recommandée, notamment par manque de données et d'études réalisées sur le sujet. Il en va de même pour

les patients âgés de moins de 12 ans. Enfin, cette plante sera bien évidemment contre indiquée en cas d'antécédents de réaction allergique ou d'hypersensibilité à une ou plusieurs substances actives la composant.

Des effets indésirables ont été notifiés, notamment des maux de tête, étourdissements et troubles gastro-intestinaux, ils sont néanmoins très rares, d'ordre mineur et d'imputabilité très peu établie.

6. Conclusion pour le pharmacien d'officine :

Compte tenu des différentes études faites sur les interactions médicamenteuses en particulier au niveau cardiaque il ne semble pas que l'aubépine ait de contre-indication formelle, cependant par principe de précaution on évitera de la conseiller chez un patient souffrant de troubles du rythme cardiaque ou d'insuffisance cardiaque. Il en sera de même pour la femme enceinte ou allaitante et l'enfant de moins de 12 ans.

Après demande spontanée d'un patient se plaignant d'une légère gêne cardiaque ou de palpitations engendrée par du stress (selon lui), il sera important de l'orienter vers un médecin avant de lui conseiller un traitement, pour éliminer toute pathologie sous-jacente.

Enfin, pour l'exercice officinal, après questionnement du patient pour écarter tout problème potentiel, l'aubépine sera de bon conseil principalement dans le cadre de la gestion des troubles du sommeil ou de la nervosité avec ou sans association à d'autres plantes.

B. La Passiflore : (*Passiflora incarnata*)

1. Description :

La passiflore est une plante grimpante herbacée vivace de la famille des Passifloracées, composée de tiges fines cylindriques glabres mesurant 5 à 6 mètres. Les feuilles sont glabres le plus souvent à cinq lobes à sinus profonds et marges entières. Fleurs bisexuées à symétrie radiaire, trois bractées ovales vert pâle Cinq sépales blanchâtres et cinq pétales également blancs légèrement plus longs. Le fruit est une baie ovoïde jaune/orange avec une loge contenant plusieurs graines.

On la retrouve à l'état naturel dans le sud des Etats unis, au Mexique et dans certaines autres régions subtropicales Américaines.



Figure 11 : Fleur de Passiflore (*Passiflora incarnata*) (38)

(39)

2. Composition chimique :

Les parties aériennes de la passiflore renfermeraient du maltol, des traces d'huile essentielle et d'alcaloïdes indoliques mais également des acides phénols, des coumarines ainsi que des phytostérols. On y retrouve également jusqu'à 2,5% de flavonoides (dont un des composants

majoritaires serait l'isovitexine) surtout concentrés dans les feuilles, et cette teneur serait maximale pendant les périodes entourant la floraison. (31)

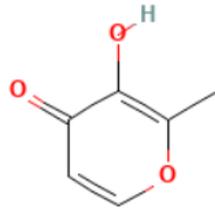


Figure 12 : Structure chimique du Maltol (40)

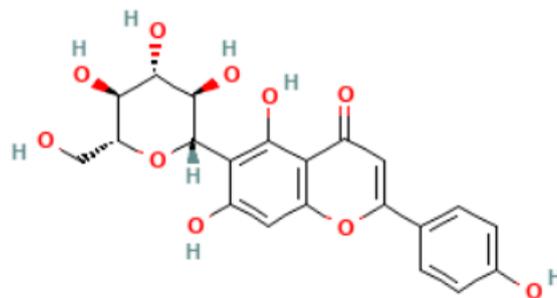


Figure 13 : Structure chimique de l'isovitexine (41)

3. Propriétés pharmacologiques :

L'étude Carrasco et al, de 2009, décrit le profil d'un patient de 40 ans prenant régulièrement du lorazépam à raison de 2mg par jour, depuis au moins 2 mois sans problème apparent. Il a décidé d'ajouter le soir une prise d'extrait sec dosé à 380mg de Passiflore (combiné à de la Valériane). Après plusieurs jours de prise, des effets secondaires sont apparus notamment une forte somnolence, des vertiges, tremblements, fatigue musculaire et palpitations. Ils ont finalement disparus avec l'arrêt du traitement à base de plantes. Un examen clinique ainsi que l'analyse des antécédents (familiaux et médicaux) du patient ont exclu toute cause pouvant être à l'origine de ces symptômes. Les conclusions laissent à penser qu'un effet additionnel ou synergique avec le lorazépam sur le système nerveux central (SNC), a entraîné ces effets secondaires, potentiellement par augmentation de l'activité inhibitrice sur le GABA. (42)

D'autres données *in vivo* montrent un effet anxiolytique d'extraits aqueux *per os* de passiflore (125mg/kg) chez la souris, mais également une activité GABAergique chez la souris *via* des fortes doses d'extrait de cette plante. Toutefois, il semble que les données pharmacologiques ne soient pas significatives à 100%. (31)

Pour le HMPC, les preuves émanant des études cliniques semblent insuffisantes, les doses employées dans les expérimentations animales sont particulièrement élevées comparées aux doses réelles chez l'Homme. Concernant le mécanisme d'action, il ne peut être considéré comme clairement identifié malgré les études récentes laissant entendre que l'effet anxiolytique résulterait d'une action sur le système GABAergique. (43)

Le comité conclue que les effets de la passiflore sont tout à fait plausibles et que l'usage de cette dernière reste avant tout basé sur son utilisation de longue date. (44)

4. Indications :

En France, la passiflore est traditionnellement indiquée pour soulager les sensations de palpitations cardiaques de l'adulte (avec un cœur sain donc plutôt d'origine anxieuse), et également pour traiter les états de nervosité de l'adulte et l'enfant. (31) (page 498)

En Europe, le HMPC affirme que d'après l'utilisation de longue date des préparations contenant de la passiflore, celle-ci peut être indiquée pour soulager toutes formes de stress mais également pour favoriser l'endormissement. (44)

5. Interactions et précaution d'emploi :

En 2009, l'étude Carrasco et al, précédemment citée, conclue que la passiflore a potentiellement exacerbé l'activité inhibitrice au niveau du GABA notamment en présence de médicaments agissant déjà par ce même mécanisme d'action (lorazepam dans le cadre de cette étude). Cela suggère donc d'éviter de conseiller la passiflore chez un patient prenant un traitement ou toute autre substance agissant sur le GABA (benzodiazépines, hypnotiques, anticonvulsivants, myorelaxants, baclofène, alcool...).

En 2000, l'étude Fischer et al, relate le cas clinique d'une patiente de 34 ans sans antécédents médicaux, ne fumant pas, ne buvant pas, et qui a la suite de plusieurs prises de passiflore à dose thérapeutique a développé d'importantes nausées et diarrhées, après examen médical

la patiente souffrait également de tachycardie ventriculaire et d'un allongement du QT. Les scientifiques s'appuient sur la relation de temps entre la prise de la passiflore et la déclaration des premiers effets, et sur l'absence de toutes comorbidités chez la patiente. Ces interactions néfastes seraient liées aux alcaloïdes indoliques et aux flavonoïdes, et une de leur hypothèse serait une possible variation polymorphique du métabolisme du cytochrome P450-2D6 chez cette patiente. (45)

Cette étude suggère donc d'être vigilant avec nos patients ayant des traitements pouvant entraîner un allongement du QT, et de conseiller une autre plante que la passiflore.

Concernant la femme enceinte et allaitante, la passiflore n'est pas recommandée, notamment par manque de données et d'études réalisées sur le sujet. Il en va de même pour les patients âgés de moins de 12 ans. Enfin, cette plante sera bien évidemment contre indiquée en cas d'antécédents de réaction allergique ou d'hypersensibilité à une ou plusieurs substances actives la composant.

6. Conclusion pour le pharmacien d'officine :

La passiflore sera de bonne indication pour accompagner un patient lors d'une période d'anxiété légère ou de troubles du sommeil, après avoir éclaircie quelques points clés, notamment sur la prise d'autres traitements ou antécédents médicaux.

D'après les données scientifiques récoltées, le pharmacien devra être vigilant et par principe de précaution, éviter de conseiller la passiflore chez ses patients ayant des traitements ou prenant des substances de façon journalière agissant sur le GABA (benzodiazépines, hypnotiques, anticonvulsivants, myorelaxants, baclofène, alcool...) au risque de potentiellement majorer les effets de ces derniers. Il en sera de même chez les patients prenant un traitement pouvant majorer le risque de torsades de pointe ou allongement du QT avec la passiflore (anti-arythmiques, macrolides, fluoroquinolones, sotalol, anti-H1, méthadone > 100mg/j, neuroleptiques...), pour ces patients il conviendra de proposer une autre plante répondant à l'indication souhaitée.

C. La Valériane : (*Valeriana officinalis*)

1. Description :

La Valériane est une plante vivace de la famille des Caprifoliacées, mesurant 50 cm à 1 mètre, pubescente ou glabre, fibreuse, à souche courte et très odorante. Les feuilles sont toutes pennatiséquées, composées de 13 à 21 segments lancéolés. Les fleurs sont roses, plutôt serrées et en corymbe ample. Son fruit est un akène de forme ovoïde et glabre.

On la retrouve à l'état naturel en Europe (centrale et du nord), et dans une grande partie de la France sauf région méditerranéenne.

Floraison de Mai à Juillet.



Figure 14 : Plante de Valériane (46)

(47)

2. Composition chimique :

Les différentes molécules actives retrouvées sont les iridoïdes et les sesquiterpènes.

Dans la famille des iridoïdes, on retrouve des valépotriates mais qui sont peu spécifiques et chimiquement instables.

Parmi les sesquiterpènes, qui sont présents dans les racines, il est rapporté principalement l'acide valérénique, mais aussi l'acide acétoxyvalérénique et l'acide hydroxyvalérénique. Ces sesquiterpènes sont stables chimiquement et non volatils. D'autres sesquiterpènes, volatils cette fois-ci, sont présents notamment valérénal, valérianol, valérénol ainsi que des esters et autres carbures. Ces sesquiterpènes composent une partie de l'huile essentielle présente également dans les racines. (31)

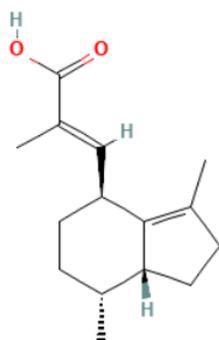


Figure 15 : Structure chimique de l'acide valérienique (48)

3. Propriétés pharmacologiques :

L'étude Carrasco et al (2009), citée pour la passiflore est également utile ici car le patient prenait un mélange de passiflore et valériane dosé à 300mg. Il y a donc un potentiel effet additionnel ou synergique avec le lorazépam sur le système nerveux central, ce qui laisse à penser qu'il y aurait une activité inhibitrice sur le GABA.

Parmi les sesquiterpènes, l'acide valérienique aurait des actions sédatives, myorelaxantes et anxiolytiques. Testé *in vitro*, l'extrait aqueux inhibe la recapture du GABA et stimule sa libération au niveau des terminaisons nerveuses. C'est donc cette interaction avec le GABA qui pourrait expliquer l'effet anxiolytique mis en évidence chez des rongeurs. (31)

Il est difficile de trancher sur les effets exacts de la valériane car de nombreuses études ont été publiées et sont pour la majorité en contradiction ou parfois difficiles d'interprétation car il manque des données.

L'étude Bent et al (2006), a repris la majorité des études publiées sur la valériane pour essayer de trancher sur ses effets pharmacologiques. Ils concluent donc en commençant par mentionner les problèmes méthodologiques de plusieurs études mais également en incluant le fait qu'il y a très probablement un biais de publication. Nonobstant, cette revue suggère que la valériane peut effectivement améliorer la qualité du sommeil *via* un effet sédatif. (49)

Pour le HMPC, l'extrait sec éthanolique de racine de valériane a une utilisation bien établie *via* des données bibliographiques donnant des preuves scientifiques d'efficacité sur le soulagement des tensions nerveuses et des troubles du sommeil. Concernant les autres formes de médicaments à base de valériane, les études cliniques sur le mécanisme d'action

et l'efficacité manquent, ainsi le comité juge que l'on peut tout de même se fier à leur utilisation traditionnelle et de longue date. (50)

4. Indications :

En France l'indication retenue pour la valériane est le traitement des états neurotoniques des adultes et enfants, plus particulièrement en cas de légers troubles du sommeil. (31)

Pour le HMPC, l'extrait sec éthanolique de racine de valériane peut être indiqué pour traiter la tension nerveuse et également les troubles du sommeil.

Concernant les autres formes galéniques à partir de racine de valériane elles peuvent être utilisées pour soulager les symptômes légers de stress mental ou pour favoriser l'endormissement. Cela étant basé sur leur utilisation de longue date. (50)

5. Interactions et précaution d'emploi :

Nous retrouvons la même étude que pour la passiflore car le patient de cette étude prenait un mélange de passiflore et de valériane. En 2009, l'étude Carrasco et al, conclue que la valériane a potentiellement exacerbé l'activité inhibitrice au niveau du GABA notamment en présence de médicaments agissant déjà par ce même mécanisme d'action (lorazepam dans le cadre de cette étude). Cela suggère donc d'éviter de conseiller la valériane chez un patient prenant un traitement ou toute autre substance agissant sur le GABA (benzodiazépines, hypnotiques, anticonvulsivants, myorelaxants, baclofène, alcool...).

Concernant la femme enceinte et allaitante, la passiflore n'est pas recommandée, notamment par manque de données et d'études réalisées sur le sujet. Il en va de même pour les patients âgés de moins de 12 ans. Enfin, cette plante sera bien évidemment contre indiquée en cas d'antécédents de réaction allergique ou d'hypersensibilité à une ou plusieurs substances actives la composant.

6. Conclusion pour le pharmacien d'officine :

La valériane sera de bon conseil chez un patient présentant un épisode passager de stress, d'anxiété ou de trouble du sommeil (notamment l'extrait sec éthanolique de racine de valériane).

D'après les données scientifiques établies, le pharmacien devra être vigilant et par principe de précaution, éviter de conseiller la valériane chez ses patients ayant des traitements ou prenant des substances de façon journalière agissant sur le GABA (benzodiazépines, hypnotiques, anticonvulsivants, myorelaxants, baclofène, alcool...) au risque de potentiellement majorer les effets de ces dernières.

D. Le Ginseng : (*Panax ginseng*)

1. Description :

Le Ginseng est une plante de petite taille, de la famille des Araliacées, composée de feuilles palmées formées de lobes peu découpés. L'inflorescence est à ombelles de fleurs blanches avec ses fruits qui sont des baies rouge vif.

On retrouve cette plante principalement en Asie, notamment au Népal, en Corée et à la Mandchourie (nord-est de la Chine plus une partie de la Sibérie).

Cette plante est devenue extrêmement rare à l'état sauvage car trop exploitée, il ne reste donc principalement que des cultures humaines. (30)



Figure 16 : Dessin d'un plant de *Panax ginseng* (51)

2. Composition chimique :

On retrouve de nombreux composés dans la racine comme des polysaccharides, glycopeptides, stérols, vitamines, huile essentielle.

Les molécules d'intérêt donnant ses effets au ginseng sont des saponosides dont les ginsénosides.

On les retrouve en quantité très variable selon : (31)

- La maturité de la plante
- Le circuit de production
- L'espèce exacte (Corée, Chine, Japon, Himalaya)
- La partie de la racine utilisée (principale ou latérale)
- Le mode d'obtention, c'est-à-dire par séchage puis coupage de la racine (ginseng blanc), ou passage à la vapeur puis séchage (ginseng rouge)

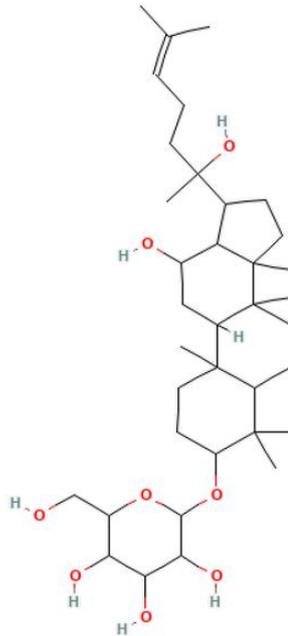


Figure 17 : Structure chimique du Ginsenoside Rh2 (52)

3. Propriétés pharmacologiques :

Il existe de très nombreuses études (plusieurs milliers de références), mais la majorité ne sont pas assez solides en termes de preuves scientifiques et on ne peut en tirer que très peu de conclusions quant aux effets avérés du ginseng. En effet, on prête au ginseng de nombreuses vertus, stimulant du système nerveux central, résistance face au stress et à la fatigue (plante adaptogène), augmentation de notre capacité de concentration et de mémorisation, anabolisant, aphrodisiaque, combattant des affections respiratoires des voies supérieures.

L'étude Kennedy et al de 2003, a montré une modulation cérébroélectrique après l'administration de 200mg de *Panax ginseng*, chez 15 sujets en bonne santé de 27ans en moyenne. Cette étude irait donc potentiellement en faveur de « la stimulation du SNC ». (53)

L'étude Seida et al de 2011, a rassemblé plusieurs essais randomisés en double aveugle vs placebo pour déterminer les effets du ginseng (américain et coréen) à lutter contre le rhume ou tout autre infection respiratoire aiguë non grave. La conclusion de cette étude montre clairement une diminution de la durée du rhume et de sa sévérité et une diminution du risque de survenue. (54)

Pour le HMPC, les preuves venant d'études sont insuffisantes dans le cadre du traitement de la fatigue et faiblesse passagère mais l'on peut quand même s'y fier en se basant sur l'utilisation de très longue date pour cette indication. Concernant les effets sur le métabolisme, le système immunitaire, le cœur, la circulation et les organes sexuels, ils ont été mis en évidence chez l'animal mais rien de concluant ou d'assez poussé n'a été répertorié chez l'Homme. (55)

4. Indications :

En France, l'indication retenue pour le ginseng est le traitement de la fatigue fonctionnelle sans dépasser trois mois de traitement.

Selon le HMPC, l'indication retenue est le traitement de la fatigue et de la faiblesse car basée sur un usage de longue date. (55)

5. Interactions et précaution d'emploi :

L'étude Yuan et al de 2004, met en évidence une potentielle diminution de l'effet anticoagulant de la warfarine par induction enzymatique du ginseng (américain). Dans cette étude, durant quatre semaines, vingt patients ont pris un anticoagulant (warfarine) pendant 3 jours au cours de la première et de la quatrième semaine. À partir de la deuxième semaine, les patients ont pris soit du ginseng, soit un placebo. Une réduction du pic d'INR, du taux plasmatique et de l'aire sous la courbe de la warfarine ont été enregistrés après deux semaines de prise de ginseng. (56)

Pour le HMPC, il n'y a pas de précautions majeures à prendre avec le *Panax ginseng*, en effet d'autres évaluations sur des rats n'ont pas montré d'impact sur les propriétés pharmacodynamiques ou les propriétés pharmacocinétiques de la warfarine, de plus d'autres études chez des patients sains n'ont montré aucun impact sur différents cytochromes tels que le CYP3A4, le CYP2D6, et le CYP1A2. (57)

Concernant la femme enceinte et allaitante, le ginseng n'est pas recommandé, notamment par manque de données et d'études réalisées sur le sujet. Il en va de même pour les patients âgés de moins de 12 ans. Enfin, cette plante sera bien évidemment contre indiquée en cas d'antécédents de réaction allergique ou d'hypersensibilité à une ou plusieurs substances actives la composant.

6. Conclusion pour le pharmacien d'officine :

Les plants de ginseng du genre *Panax*, par leur usage de longue date, seront un bon conseil pour aider un patient ayant une fatigue fonctionnelle passagère tout en évitant de dépasser 3 mois de traitement d'affilé.

Concernant les patients sous anticoagulant, il faudra être vigilant sans pour autant être alarmiste, les données scientifiques conduisant à des conclusions contradictoires.

E. Le Guarana : (*Paullinia cupana*)

1. Description :

Le Guarana est une plante grimpante de la famille des sapindacées. C'est une plante ligneuse à feuilles persistantes coriaces.

Son fruit est une capsule de couleur orange à rouge vif une fois à maturité et qui renferme des graines noires enveloppées par une membrane blanche (arille).

Cette plante est retrouvée à l'état sauvage et cultivée en grande majorité en Amérique du sud notamment au nord du Brésil et au Venezuela. (30)



Figure 18 : Photo de plants et fruits de *Paullinia cupana* (58)

2. Composition chimique :

C'est dans la graine que nous retrouvons les substances actives d'intérêt, notamment la caféine (jusqu'à 6%) mais également des tanins, flavonoïdes, polyphénols (proanthocyanidols, catéchol et épicatechol), ainsi que des saponosides.

Concernant les autres parties de la plante, c'est-à-dire les feuilles, la tige et le péricarpe des fruits, ceux-ci renferment de la théobromine.

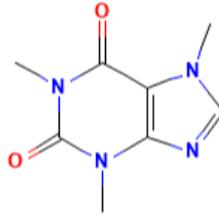


Figure 19 : Structure chimique de la caféine ou 1,3,7 Trimethylxanthine (59)

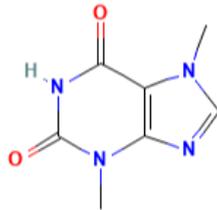


Figure 20 : Structure chimique de la théobromine ou 3, 7 Dimethylxanthine (60)

3. Propriétés pharmacologiques :

Les propriétés du guarana sont globalement similaires aux propriétés de la caféine que l'on retrouve dans ses graines, c'est donc un stimulant du système nerveux central, il augmente également la vigilance et l'attention, et lutte contre la somnolence et l'endormissement.

L'étude Haskell et al de 2007, s'est penchée sur les effets du guarana au niveau cognitif. Dans cette étude randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, des doses uniques (37,5 mg, 75 mg, 150 mg et 300 mg) d'un extrait sec standardisé de graines de guarana et un placebo ont été administrés à des jours différents à 26 volontaires pour évaluer l'humeur de ces derniers et les effets sur la vigilance et l'attention ressentis. La conclusion est une amélioration significative de l'attention et de la vigilance ainsi que l'humeur dans tous les groupes. Ces améliorations sont dose-dépendantes, ainsi la dose de 300 mg a produit la plus grande amélioration. (61)

L'étude Da Silva Lima et al de 2017 a exploré les effets modulateurs du guarana sur l'adipogenèse. Ils ont montré que le guarana diminuait l'accumulation de tryacylglycérol au niveau cellulaire, de plus pour eux, la plante modulerait l'expression génétique associée à

l'adipogenèse ainsi que l'expression d'ARNm, il y aurait également une translocation nucléaire de la β -caténine ce qui pourrait induire une inhibition de l'adipogenèse. (62)

Cette dernière étude très intéressante, impose toutefois la prudence car il n'y a pas eu de test *in vivo* à plus grande échelle et encore moins d'étude clinique sur l'Homme.

Pour le HMPC, la conclusion des effets pharmacologiques cliniques de *Paullinia cupana* penche uniquement pour l'augmentation de la vigilance et l'attention ainsi que la lutte contre la fatigue. (61)

4. Indications :

En France, les indications thérapeutiques retenues sont :

- Traditionnellement utilisé pour lutter contre les asthénies fonctionnelles
- Traditionnellement utilisé comme adjuvant des régimes amaigrissants
- Traditionnellement utilisé dans le traitement des diarrhées légères (sous forme de pâte de guarana)

Selon le HMPC, basé sur son utilisation de longue date, la graine de guarana peut être indiquée pour soulager les symptômes de faiblesse et fatigue systémique. (63)

5. Interactions et précaution d'emploi :

L'étude Burdock et al de 2009, a mis en évidence plusieurs interactions pharmacologique entre le guarana et différents médicaments notamment les inhibiteurs de la monoamine oxidase (IMAO), les benzodiazépines, propranolol, métoprolol. Ces interactions sont notamment dues à la présence de caféine, qui peut inhiber certains cytochromes, ou encore diminuer la libération de catécholamines ce qui explique les interactions pharmacologiques avec certains médicaments. (61)

L'étude Raaska et al de 2008, a prouvé l'interaction entre la caféine et la clozapine. Ils mettent en cause une inhibition du CYP1A2 (qui métabolise la clozapine) par la caféine qui entrainerait donc une augmentation des concentrations sériques de clozapine. (64)

Dans cette dernière étude, il est à noter que les doses de caféines sont très élevées, allant de 400mg à 1000mg, même si dans certains cas les doses étaient plus faibles. Il semble bon de rappeler que la dose journalière de caféine à ne pas dépasser est de 400mg, et que plusieurs plantes en contiennent comme le café, le thé, le maté et le guarana... sa trop grande consommation expose en effet à des effets indésirables cardio-vasculaires, palpitations et apparitions d'anxiété entre autres.

Le HMPC déconseille le guarana chez les patients souffrant d'ulcère gastrique et intestinaux, d'hyperthyroïdie ou encore d'hypertension artérielle et arythmie cardiaque. (63)

Concernant la femme enceinte et allaitante, le guarana n'est pas recommandé, notamment par manque de données et d'études réalisées sur le sujet. Il en va de même pour les patients âgés de moins de 18 ans. Enfin, cette plante sera bien évidemment contre indiquée en cas d'antécédents de réaction allergique ou d'hypersensibilité à une ou plusieurs substances actives la composant.

6. Conclusion pour le pharmacien d'officine :

Le guarana sera de bon conseil pour soutenir les patients dans une période de fatigue passagère ou ayant besoin d'une aide temporaire pour une meilleure attention, en s'assurant au préalable que tout problème de santé est écarté.

On veillera à éviter cette plante chez les patients très âgés, ceux suivant un traitement par clozapine, IMAO, certains β -bloquant et tous les patients souffrant d'ulcère, hyperthyroïdie ou maladie cardiaque.

Enfin on veillera à ce que les patients n'associent pas la prise de guarana à des doses de caféine trop importante dans leur quotidien, pour prévenir d'éventuels effets indésirables.

F. Le Gingembre : (*Zingiber officinale*)

1. Description :

Le gingembre est une plante herbacée de la famille des Zingiberacées. Vivace par son rhizome horizontal, elle est composée de longue feuille au limbe lancéolé, de fleurs à corolle jaune, d'inflorescence en épi, d'étamine stérile formant un labellum de couleur pourpre.

Le rhizome est strié et d'une couleur brun clair à foncé, en partie recouvert de liège, d'odeur aromatique et de saveur piquante.

Cette plante est retrouvée uniquement en culture, principalement en Asie (Inde, Chine, Népal, Bangladesh...) (30)



Figure 21 : Schéma d'un plant de *Zingiber officinale* (65)

2. Composition chimique :

La partie d'intérêt du gingembre est son rhizome, celui-ci renferme des lipides et protéines ainsi qu'une quantité importante d'amidon. On trouve également de l'huile essentielle composée en majorité de carbures sesquiterpéniques (jusqu'à 70%). Enfin on trouve également des composants appelés gingérols qui sont à l'origine de la saveur si particulière du gingembre. (31)

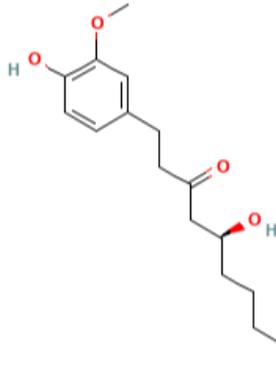


Figure 22 : Structure chimique du gingérol (66)

3. Propriétés pharmacologiques :

Historiquement, on prête au gingembre des vertus énergisantes et aphrodisiaques, mais aussi anti-inflammatoire, anti-infectieuse, anti-thrombotique, hypolipémiant et enfin antiémétique. C'est notamment pour cette dernière indication que l'on trouve de plus en plus de produits à base de gingembre dans les officines.

L'étude Abdel-aziz et al, de 2005-2006, a montré *in vitro* que plusieurs principes actifs de gingembre en particulier les 6-gingérols, 8-gingérols, 10-gingérols et 6-shogaol sont capables d'inhiber les récepteurs 5-HT₃ ce qui pourrait expliquer l'effet antiémétique. (67)

In vivo à présent, c'est l'étude Gupta et Sharma de 2001, qui montre sur des rats qu'un extrait oral de gingembre améliorerait la vidange gastrique et le transit gastro-intestinal ce qui pourrait expliquer le rôle dans la prévention ou le traitement des nausées. (67)

Concernant l'effet anti-thrombotique, une étude *in vitro* indique que cela proviendrait d'une inhibition de formation du thromboxane, cependant *in vivo*, aucune étude concluante n'a vu le jour. (67)

Plusieurs études cliniques (un total de 8), ont testé les effets du gingembre sur les PONV (Postoperative nausea and vomiting). Pour la plupart, une administration de 1000mg de poudre de gingembre se faisait 1 heure avant l'anesthésie. En résumé, 4 de ces études ont montré une amélioration des PONV grâce au gingembre tandis que les 4 autres n'ont pas

démontré d'amélioration. Une méta analyse supplémentaire (Chaiyakunapruk et al de 2006), a prouvé l'efficacité du gingembre contre les PONV. (67)

D'autres études se sont intéressées au gingembre pour traiter les PINV (Pregnancy induced nausea and vomiting), 5 études contre placebo ainsi qu'une méta-analyse ont démontré une efficacité de cette plante. (67)

4. Indications :

En France, l'indication thérapeutique retenue pour le gingembre est le traitement traditionnel du mal des transports. (31) (page 429)

Pour le HMPC, les preuves d'efficacité sont suffisantes pour indiquer le gingembre dans le traitement des vomissements et nausées dans le cadre du mal des transports chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans. De plus, par son utilisation très ancienne, il peut également être indiqué dans le traitement des troubles gastro-intestinaux (comme les ballonnements et les flatulences). (68)

5. Interactions et précaution d'emploi :

L'action d'inhibition du thromboxane par le gingembre nous amène à penser qu'il faut être vigilant quant à son utilisation chez des patients sous traitement anticoagulant ou anti agrégant-plaquettaire, cependant seulement 2 études peu concluantes ont émis cette hypothèse, de plus aucune étude *in vivo* et aucune étude clinique n'ont montré des résultats concluants quant à cette interaction. (67)

Concernant la femme enceinte, l'organisation mondiale de la santé admet une possible utilisation du gingembre dans les nausées liées aux premiers mois de la grossesse. (69)

Le HMPC ne recommande pas l'utilisation du gingembre chez la femme enceinte, en effet les études réalisées l'ont été sur peu de femmes enceintes et avec des durées de traitement de courte durée, on ne peut donc pas être totalement sûr de l'innocuité de la plante vis-à-vis du développement fœtal. (67)

Enfin, son utilisation n'est recommandée qu'à partir de l'âge de 6 ans chez l'enfant. (68)

6. Conclusion pour le pharmacien d'officine :

Le gingembre est une plante pertinente pour le traitement des nausées et vomissements particulièrement lors de la prévention du mal des transports. En dehors de ce contexte, nausées et vomissements devront faire l'objet d'un questionnaire plus poussé du patient voire d'une orientation vers un médecin.

Un usage ponctuel de courte durée avec une posologie adaptée ne semble pas poser de problème chez les patients sous traitement anticoagulant et chez la femme enceinte, la décision de délivrer cette plante doit néanmoins se faire au cas par cas.

G. Le Ginkgo : (*Ginkgo biloba*)

1. Description :

Le Ginkgo est un arbre dioïque de la famille des Ginkgoacées, composé de feuilles caduques, comprenant un pétiole de 4-9 cm et un limbe caractéristique en forme d'éventail bilobé de 4-10 cm. Son fruit, un ovule nu, est de couleur jaune/orange à maturité et constitué d'une amande centrale.

Cet arbre est le seul représentant de sa famille, il arbore des feuilles « couleur d'or » en automne et peut vivre plusieurs millénaires.

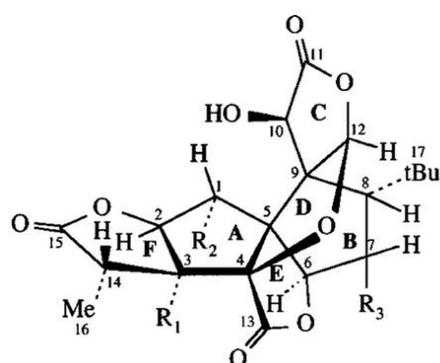
Il est cultivé dans le sud-ouest de la France, dans la Marne, aux USA, en Chine ou encore en Corée. (30)



Figure 23 : Feuilles et ovules de *Ginkgo biloba* (70)

2. Composition chimique :

On trouve dans les feuilles du ginkgo des stérols, cétones aliphatiques, alcools et acides organiques mais les substances intéressantes pour les propriétés pharmacologiques sont les terpènes (composés notamment par les ginkgolides dont les propriétés ont été très étudiées et le bilobalide, un sesquiterpène) ainsi que les flavonoïdes constitués par plusieurs hétérosides flavonoïdiques, eux-même formés par 3 aglycones ou génines (kaempférol, quercétol, isorhamnétol).



	R ₁ (C ₃)	R ₂ (C ₁)	R ₃ (C ₇)
Ginkgolide A	OH	H	H
Ginkgolide B	OH	OH	H
Ginkgolide C	OH	OH	OH
Ginkgolide J	OH	H	OH

Figure 24 : Structure chimique des différents ginkgolides isolés chez le *Ginkgo biloba* (71)

3. Propriétés pharmacologiques :

L'étude *in vivo* Kehr et al, 2012, a démontré après des administrations orales répétées d'extrait de *Ginkgo biloba* (EGb 761) chez des rats éveillés, une augmentation de la neurotransmission cholinergique et dopaminergique dans le cortex préfrontal. Cet effet viendrait potentiellement

d'un élément en particulier : un glycoside flavonol acylé présent dans l'extrait de *Ginkgo biloba*. C'est donc ce mécanisme

qui pourrait expliquer une des propriétés que l'on prête au ginkgo c'est-à-dire l'amélioration des fonctions cognitives. (72)

Plusieurs études *in vivo*, donnent aux ginkgolides (notamment de type B) une activité anti PAF (platelet activating factor ou facteur d'activation plaquettaire). Cette activité couplée aux propriétés anti oxydantes des flavonoïdes pourraient expliquer l'activité vasorégulatrice du *Ginkgo biloba*. (31)

L'étude clinique Santos et al, 2003, (double aveugle et contrôle par placebo) a testé sur près d'une cinquantaine d'homme âgés de 60 à 70 ans un extrait sec de 80mg de *Ginkgo biloba* administré *per os* pendant huit mois (une partie recevant l'extrait et l'autre partie recevant un placebo). Les résultats ont montré une réduction de la viscosité sanguine, une augmentation de la perfusion sanguine au niveau de certaines zones cérébrales et une amélioration globale des fonctions cognitives. (72)

L'étude Mehlsen et al, 2002, s'est intéressée à un possible effet sur le débit sanguin après utilisation d'un médicament contenant cette plante (Gibidyl forte). Les résultats montrent une dilatation des vaisseaux sanguins de l'avant-bras entraînant une augmentation locale du débit sanguin sans changement des niveaux de pression sanguine chez le sujet sain. (73) Cela va donc en faveur de son utilisation pour améliorer le retour veineux et soulager la sensation de jambes lourdes.

4. Indications :

En France, d'après l'ANSM l'extrait de *Ginkgo biloba* (avec AMM) est indiqué comme traitement symptomatique du « déficit pathologique cognitif et neurosensoriel chronique du sujet âgé à l'exclusion de la maladie d'Alzheimer et des autres démences, ainsi que de la claudication intermittente des artériopathies oblitérantes des membres inférieurs ; mais également un appui dans le traitement de la baisse d'acuité et troubles du champ visuel et des baisses d'acuité auditives et de certains syndromes vertigineux et/ou acouphènes présumés d'origine vasculaire. Autre indication : aide dans le traitement du syndrome de Raynaud. »

Pour le HMPC, les médicaments contenant des extraits secs de feuilles de ginkgo peuvent être utilisés pour améliorer les troubles cognitifs liés à l'âge et la qualité de vie des adultes atteints de démences légères. D'autre part, par son utilisation de longue date il peut être

indiqué pour soulager la sensation de jambes lourdes et la sensation de mains et pieds froids survenant lors de problèmes de circulation mineurs.

5. Interactions et précaution d'emploi :

Des cas de saignements ont été rapportés (épistaxis, hémorragies post opératoire et oculaire) pendant une utilisation de *Ginkgo biloba*, ce qui suggère d'être prudent avec les patients sous traitement anticoagulant ou anti agrégeant plaquettaire.

Son utilisation n'est pas recommandée chez les patients épileptiques. (72)

Quelques cas de maux de tête et troubles gastro-intestinaux ont été rapportés sans conséquence majeure.

Concernant la femme enceinte, l'utilisation de cette plante est contre indiquée durant l'entièreté de la grossesse.

Par manque d'études réalisées, le *Ginkgo biloba* n'est pas conseillé chez les patients de moins de 18 ans. (74)

6. Conclusion pour le pharmacien d'officine :

Le Ginkgo est une plante pertinente à conseiller chez les patients souffrant d'un mauvais retour veineux et d'une sensation de jambes lourdes. Il peut être intéressant pour aider des patients à qui l'on a diagnostiqué des troubles mineurs de la circulation type syndrome de Raynaud, notamment en période hivernale où ces symptômes peuvent être exacerbés par le froid.

Concernant l'indication chez un patient âgé se plaignant de troubles cognitifs, il semble plus judicieux dans un premier temps de l'orienter chez un médecin, qui pourra s'assurer après examen que le patient ne souffre d'aucun type de démence connue nécessitant une prise en charge spécifique.

On ne conseillera pas cette plante chez des patients sous traitement modifiant la coagulation sanguine ou agrégation plaquettaire, ainsi que chez des patients épileptiques.

Enfin on contre indiquera son utilisation chez la femme allaitante et la femme enceinte à tous les stades de la grossesse.

H. Le Marronnier d'Inde : (*Aesculus hippocastanum*)

1. Description :

Le marronnier d'Inde est un grand arbre (mesurant jusqu'à 30m) de la famille des Sapindaceae. Il est identifiable par ses bourgeons visqueux, des fleurs particulièrement odorantes et blanches parfois tachées de rose. Sa graine ovoïde est composée d'une enveloppe protectrice (tégument) luisante, de couleur marron et d'une large tache de blanc.

Le fruit (plus précisément sa graine) du marronnier est toxique et ne doit évidemment pas être confondu avec la châtaigne comestible.

Cet arbre est originaire non pas d'Inde mais des Balkans et particulièrement de Turquie.

(30)



Figure 25 : Feuilles et fruits du Marronnier d'Inde (75)

2. Composition chimique :

Les téguments renferment des proanthocyanidols dont le procyanidol B-2 est majoritaire.

Concernant les cotylédons de la graine, ils contiennent de l'amidon en grande majorité (jusqu'à 50%), mais également des lipides, des hétérosides de flavonols, du quercétol, kaempférol et des saponosides. Ces saponosides sont aussi nommés aescine ou escine.

L'écorce du tronc contient beaucoup de tanins et est riche en coumarines notamment l'esculoside. (31)

Ce sont ces dernières molécules (aescine/escine et esculoside) qui sont particulièrement intéressantes car considérées comme ayant des effets vasculoprotecteurs. (31)

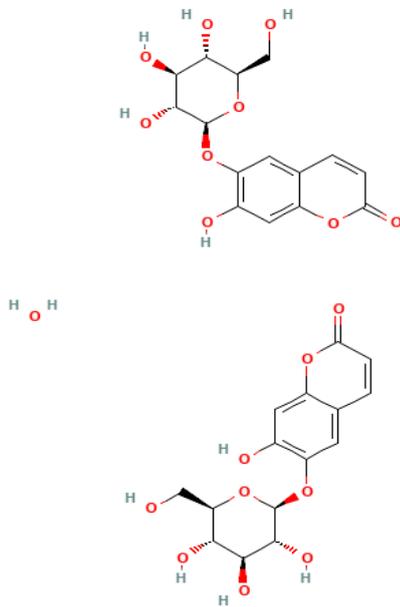


Figure 26 : Structure chimique de l'Esculoside (76)

3. Propriétés pharmacologiques :

L'étude *in vivo* Wang et al de 2014, s'est intéressée à l'aescine et un effet protecteur contre les ulcères gastriques. Les ulcères gastriques ont été provoqués volontairement chez des souris après injection d'indométacine. Plus tard, des doses d'aescine allant jusqu'à 1,8mg/kg ont été injectées, et les résultats ont montré une diminution des ulcères gastriques au niveau morphologique et histopathologie. (77)

Les résultats d'une synthèse Cochrane débutée en 2002 puis régulièrement mise à jour jusqu'en 2012 ont été publiés. Un total de 17 essais ont été retenus (dont 16 effectués en double aveugle) avec un nombre total de patients inclus de 1453, pour lesquels on a évalué les effets d'extraits de marronnier d'Inde (composés de 50 à 150mg d'aescine) pour traiter

différents symptômes (jambes douloureuses, œdèmes, démangeaisons, mauvais retour veineux). Les résultats montrent des améliorations significatives pour les patients concernant chacun de ces symptômes et font donc de cette plante un choix justifié pour améliorer le retour veineux et soulager la sensation de jambes lourdes. (77)

4. Indications :

En France, d'après l'ANSM, l'écorce de tige ainsi que la graine de marronnier d'Inde peuvent être indiqués dans le « traitement symptomatique des troubles fonctionnels de la fragilité capillaire cutanée tels que des ecchymoses, pétéchies, l'insuffisance veineuse (jambes lourdes ou symptomatologie hémorroïdaire). (31)

D'après le HMPC, le marronnier d'Inde peut être utilisé pour traiter l'insuffisance veineuse chronique, les troubles mineurs de circulation veineuse, les ecchymoses et hématomes (par voie orale ou cutanée pour les hématomes). (78)

5. Interactions et précaution d'emploi :

D'après l'étude Blaschek et al de 1992, l'aescine pourrait potentialiser les effets des anti-coagulants, cependant aucun cas n'a jusqu'à présent été rapporté *via* les systèmes d'alertes disponibles pour les professionnels de santé. (77)

Concernant la femme enceinte et allaitante, les données sont insuffisantes pour justifier d'une utilisation chez cette population, ce qui contre indique son usage par manque d'étude.

Son utilisation n'est pas recommandée chez les mineurs de moins de 12 ans, également par manque de données. (77)

6. Conclusion pour le pharmacien d'officine :

Le marronnier d'Inde sera une plante de premier choix pour le traitement des patients souffrant d'insuffisance veineuse chronique ou non, que ce soit pour traiter les jambes lourdes ou une crise hémorroïdaire.

Il est très important lors d'une demande spontanée d'un patient pour ce genre de traitement de le questionner (et pourquoi pas de regarder l'état de ses jambes avec lui) afin de s'assurer qu'il n'y ait aucun signe d'une potentielle phlébite et si le moindre doute persiste, de l'envoyer immédiatement consulter un médecin.

Un usage ponctuel de courte durée avec une posologie adaptée ne semble pas poser de problème chez les patients sous traitement anticoagulant, la décision de délivrer cette plante dans cette situation doit néanmoins se faire au cas par cas.

I. La Vigne rouge : (*Vitis vinifera*)

1. Description :

La vigne rouge est une plante de la famille des Vitaceae, à tiges grimpantes elles-mêmes munies de vrilles. Cet arbrisseau est composé de feuilles palmatilobées caduques, ses fleurs sont en grappes de petite taille et de couleur verte.

Son fruit (le raisin) est une baie, plutôt célèbre, notamment en France.

Aujourd'hui cultivée dans de nombreuses régions du monde, la Vigne rouge semblait déjà cultivée il y a 6000 ans avant J-C dans le Caucase et la Mésopotamie.

(30)



Figure 27 : Plant de Vigne rouge (79)

2. Composition chimique :

Dans les feuilles de la Vigne rouge on retrouve une concentration importante d'anthocyanosides, qui est maximale à la maturité des fruits. Les anthocyanosides sont également accompagnés d'autres composants comme l'acide malique ainsi que l'acide oxalique. On observe également la présence de différents composés phénoliques comme le resvératrol (de plus en plus utilisé par les laboratoires pharmaceutiques pour ses propriétés pharmacologiques permettant ainsi de lutter contre le stress oxydatif, la glycation, l'inflammation ou encore la neurodégénérescence...(80)) et d'autres composés phénoliques comme l'acide monocatechol-tannique, l'acide phénylpropanoïque, des tanins hydrolysables et des proanthocyanidols.

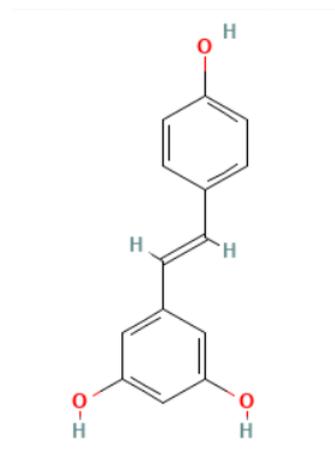


Figure 28 : Structure chimique du Resvératrol (81)

3. Propriétés pharmacologiques :

On prête à la vigne rouge différentes propriétés pharmacologiques, notamment anti-inflammatoire et anti-œdémateuse, cela a été démontré dans différentes études *in vitro* comme l'étude Nees et al de 2003 qui montre un effet anti-œdémateux de la Vigne rouge sur des cellules endothéliales veineuses de rats, nous avons également l'étude Chung et al de 2003 qui de son côté s'est intéressée à l'effet anti-inflammatoire de stilbènes dont le resvératrol fait partie, et qui entraînerait une inhibition des COX2 (cyclooxygénase-2). (82)

L'étude *in vitro* Gharib Naseri et al de 2004 a montré sur des rats, un effet vasorelaxant aortique d'un extrait VLHE (*Vitis vinifera* leaf hydroalcoholic extract). (82)

Enfin, toujours *in vitro*, l'étude Gharib Naseri et Heidari de 2006 a montré sur des colons de rats, qu'un extrait VHLE aurait des propriétés spasmolytiques notamment par blocage des canaux calciques voltage dépendant.

Concernant les études *in vivo*, trois études cliniques (double aveugle, randomisé et *versus* placebo) ont montré un effet favorable d'un extrait de feuilles de vigne rouge sur les symptômes de l'insuffisance veineuse (prise de 360mg ou 720mg de cet extrait pendant 12 semaines). (82)

4. Indications :

En France, d'après l'ANSM, les indications de la vigne rouge sont « traditionnellement utilisée dans le traitement symptomatique des troubles fonctionnels de la fragilité capillaire cutanée tels que ecchymoses et pétéchies » et « traditionnellement utilisée dans les manifestations subjectives de l'insuffisance veineuse telles que jambes lourdes et dans la symptomatologie hémorroïdaire ».

Pour le HMPC, les préparations de feuilles de *Vitis vinifera*, peuvent être indiquées dans le traitement de l'insuffisance veineuse chronique à long terme, mais également pour traiter différents symptômes au niveau des mollets comme douleur, fatigue, crampes, démangeaisons, tension. Et enfin pour le soulagement de symptômes associés à une crise hémorroïdaire.

5. Interactions et précaution d'emploi :

Un éventuel problème de la vigne rouge pourrait provenir en particulier du resveratrol. C'est ce que souligne une importante étude parue dans la revue Cancer Prevention Research en partenariat avec l'American association for cancer research. Cette étude réalisée sur 42 sujets recevant des capsules de resveratrol dosées à 500mg une fois par jour pendant 28 jours a montré une importante inhibition enzymatique notamment des CYP2D6 et CYP2C9. (83)

Concernant la femme enceinte et allaitante, les données sont insuffisantes pour justifier d'une utilisation chez cette population, ce qui contre indique son usage par manque d'étude.

Son utilisation n'est pas recommandée chez les mineurs de moins de 18 ans, également par manque de données. (82)

6. Conclusion pour le pharmacien d'officine :

La vigne rouge sera une plante de premier choix pour le traitement des patients souffrant d'insuffisance veineuse chronique ou non, que ce soit pour traiter les jambes lourdes ou une crise hémorroïdaire.

Il est très important lors d'une demande spontanée d'un patient pour ce genre de traitement de le questionner (et pourquoi pas de regarder l'état de ses jambes avec lui) afin de s'assurer qu'il n'y ait aucun signe d'une potentielle phlébite et si le moindre doute persiste, de l'envoyer immédiatement consulter un médecin.

Concernant le risque d'inhibition des CYP2D6 et CYP2C9, il est évident que la concentration en resveratrol n'est pas aussi importante que dans des extraits de vigne rouge cependant le principe de précaution s'impose, le choix de délivrer cette plante doit se faire au cas par cas, pour les patients qui suivent une chimiothérapie c'est une contre-indication ferme car il ne faut pas risquer la moindre perturbation enzymatique de leur traitement.

En dehors de l'oncologie, il faudra alors être vigilant avec des traitements fréquemment rencontrés et qui sont métabolisés par ces cytochromes de manière importante :

- CYP2C9 : warfarine, acénocoumarol et fluindione (84)
- CYP2D6 : métoprolol, flécaïnide, tamoxifène, codeïne, tramadol, oxycodone (85)

PARTIE 2 : LES HUILES ESSENTIELLES

D'après l'organisme national FranceAgriMer, les huiles essentielles les plus demandées et utilisées par la population française sont : (86)

- Tea tree
- Lavande fine
- Menthe poivrée
- Ravintsara
- Gaulthérie
- Eucalyptus radié
- Eucalyptus globuleux
- Citronnelle
- Girofle

Les connaissances des patients sur les huiles essentielles sont généralement moins bonnes que pour les plantes, hormis l'indication, il n'y a pas de connaissances profondes sur ce qu'est par définition une huile essentielle, sa composition et les précautions d'emploi vis-à-vis de certaines huiles. Mais cela reste également plus compliqué du côté des professionnels de santé qui s'ils n'ont pas reçu de réelles formations n'ont pas les connaissances suffisantes pour maîtriser réellement cette branche de la phytothérapie, car elle n'est pas enseignée de manière approfondie à la faculté sauf si l'on passe par une spécialisation via un Diplôme d'université en plus de notre cursus.

La revue médicale Prescrire a publié un article le 1^{er} novembre 2021 sur les « intoxications aiguës par ingestion d'huiles essentielles ». Des effets indésirables importants voire pour certains cas mortels ont été observés ; sans tous les citer on peut tout de même retenir (87) :

- des cas de convulsions avec les huiles essentielles d'eucalyptus, de niaouli, de thuya ou encore de sauge...
- des cas de coma avec les huiles essentielles de menthe poivrée et d'eucalyptus
- des cas d'hépatotoxicité avec les huiles essentielles de thym, clou de girofle, bouleau...
- des cas d'insuffisance rénale aiguë avec les huiles essentielles de gaulthérie, menthe pouliot, absinthe... (87)

Certaines huiles essentielles sont donc à l'origine de sérieux effets indésirables et parmi elles on retrouve quelques huiles faisant partie des plus demandées par la population générale.

Pour introduire cette seconde partie nous allons voir quelques définitions pour permettre de mieux caractériser les huiles essentielles puis nous ferons une analyse plus précise de certaines des principales huiles essentielles demandées en officine ou de celles ayant déjà causé des effets indésirables importants.

Une huile essentielle est donc une fraction très concentrée, dite odorante volatile qui est extraite d'une partie d'un végétal (bois, feuille, écorce, fleur, zeste...).

Pour une même plante, on peut obtenir des huiles essentielles différentes avec des molécules d'intérêt qui ne sont pas les mêmes, c'est ce qu'on appelle le chémotype, c'est en fait une sous-catégorie qui permet de différencier les huiles essentielles ayant pour origine une plante commune mais dont les indications peuvent être complètement différentes. Plusieurs paramètres peuvent modifier le chémotype d'une huile essentielle comme le lieu où est cultivée la plante, le climat, l'altitude, la composition du sol ou encore le moment de la récolte.
(88)

Les grandes précautions d'emploi voire contre-indication des huiles essentielles sont les suivantes :

- La femme enceinte ou allaitante
- L'enfant de moins de 7 ans
- Patient asthmatique
- Patient épileptique

Le but de cette partie est d'aller plus loin que ces précautions d'emploi « génériques » ci-dessus, en effet selon le chémotype et la voie d'utilisation on ne fait pas forcément face exactement aux précautions d'emploi précédentes mais le but est aussi de comprendre qu'il y a d'autres interactions plus spécifiques selon la molécule d'intérêt qui suggère une plus grande prudence d'après l'anamnèse du patient en face de nous. Pour cela il peut être judicieux de connaître les principales grandes familles biochimiques qui peuvent composer une huile essentielle pour nous donner une meilleure idée de l'indication et des effets indésirables potentiels.

Voici quelques classes biochimiques : (89)

Monoterpènes : (camphre, limonène, menthone...)

- Propriétés : tonique et stimulant, décongestionnant, expectorant, lymphotonique
- Effets indésirables : dermocaustique, néphrotoxique, sensibilisation à long terme

Sesquiterpènes : (α -curcumène, β -caryophyllène...)

- Propriétés : anti-inflammatoire, sédatif, décongestionnant veineux et lymphatique
- Effets indésirables : risque abortif en association aux cétones

Phénols : (thymol, eugénol, carvacrol...)

- Propriétés : anti-infectieux très puissant, immunostimulant, tonique
- Effets indésirables : dermocaustique, hépatotoxique

Monoterpénols : (géraniol, linalol...)

- Propriétés : anti-infectieux, immunostimulant, neurotonique, stimulant général
- Effets indésirables : Quasi nuls

Sesquiterpénols : (globulol...)

- Propriétés : décongestionnant veineux et lymphatique
- Effets indésirables : oestrogen-like (cancer hormono-dépendant)

Diterpénol :

- Propriétés : oestrogen-like
- Effets indésirables : oestrogen-like (cancer hormono-dépendant)

Aldéhydes terpéniques : (citronellal, géraniol...)

- Propriétés : anti-inflammatoire et antalgique, sédatif
- Effets indésirables : irritant cutané et des muqueuses, oculaire,

Aldéhydes aromatiques : (vanilline...)

- Propriétés : anti-infectieux majeur
- Effets indésirables : dermocaustique, hépatotoxique à fortes doses

Esters : (acétate de linalyle, acétate de géranyle...)

- Propriétés : antispasmodique, calmant, anti-inflammatoire, antalgique
- Effets indésirables : Quasi nuls

Ethers : (méthylchavicol...)

- Propriétés : antispasmodique majeur, antalgique
- Effets indésirables : dermocaustique, sédatif

Cétones : (mentone, verbénone...)

- Propriétés : mucolytique, fluidifiante, cicatrisante, cholérétique, cholagogue
- Effets indésirables : neurotoxique (stupéfiante et épileptogène), abortive

Oxydes : (1,8 cinéole...)

- Propriétés : expectorant, mucolytique, anti-infectieux
- Effets indésirables : irritant, asséchant des voies respiratoires

Coumarines : (esculoside, bergaptène...)

- Propriétés : anticoagulante, hypnotique
- Effets indésirables : photo-sensibilisante

A. L'Eucalyptus globuleux : (*Eucalyptus globulus*)

1. Présentation :

L'eucalyptus fait partie de la famille des Myrtaceae. Il est originaire de Tasmanie et du Sud-est de l'Australie. Aujourd'hui les régions où il est largement cultivé sont les côtes Espagnoles, les régions côtières de la Mer Noire et le Caucase. (90)

Les parties de la plante utilisées pour l'huile essentielle d'eucalyptus globuleux sont les feuilles et extrémités des rameaux.

Chémotype : 1,8 cinéole

2. Composition chimique et molécules d'intérêt :

Dans l'huile essentielle d'Eucalyptus globuleux on retrouve le 1,8 cinéole (oxyde), des monoterpènes α et β -pinènes, sabinene, α -phellandrene, limonene et camphor, le globulol (sesquiterpénol) et des cétones.

Ici la molécule d'intérêt qui d'ailleurs donne le chémotype à cette huile essentielle est le 1,8 cinéole (parfois appelé Eucalyptol) présent en écrasante majorité.

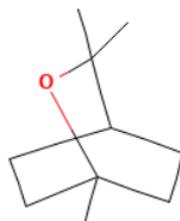


Figure 29 : Structure chimique du 1,8 cinéole (91)

3. Usages médicaux :

Pour le HMPC, les conclusions d'études sur l'huile essentielle d'eucalyptus globuleux et plus particulièrement du 1,8 cinéole indiquent un usage systémique pour soulager la toux (plus particulièrement la toux dite « grasse ») associée à un rhume, mais également en usage local pour soulager les douleurs musculaires.

Le HMPC parle également d'amélioration des symptômes chez certains patients souffrant de bronchite ou d'asthme en revanche ce n'était pas de l'huile essentielle d'eucalyptus globuleux qui était utilisée mais uniquement du 1,8 cinéole constituant majeur de cette huile. (92)

4. Interactions et précaution d'emploi :

Le 1,8 cinéole peut être irritant/asséchant des voies respiratoires il conviendra donc de ne pas l'utiliser chez un patient asthmatique (malgré une affirmation d'amélioration pour l'asthme d'après le HMPC au paragraphe précédent). (89)

Le globulol (appartenant à la famille des Sesquiterpénols) est un composant présent en faible quantité dans cette huile mais il faut rester prudent car bon nombre de Sesquiterpénols sont considérés comme ayant une action oestrogen-like. Ils sont absolument à bannir pour les patients ayant des antécédents de cancer notamment hormono-dépendant.

Par la présence de cétones pouvant être neurotoxiques, le HMPC ne recommande pas son utilisation avant 12 ans par voie orale.

Il en sera de même pour femme enceinte/allaitante, patients asthmatiques et épileptiques.

Son utilisation pourra se faire par voie orale et cutanée mais la diffusion de cette huile essentielle est fortement déconseillée notamment à cause des cétones et cet aspect irritant des voies respiratoires. (93)

5. Autres chémotypes :

Présenter les différents chémotypes d'une huile essentielle est important car même si leur plante d'origine est identique, les propriétés, indications et interactions varient selon le chémotype.

- L'Eucalyptus citronné : (*Eucalyptus citriodora*)

- Chémotype : Citronellal
- Propriétés principales : Anti-inflammatoire et antalgique, décontractant musculaire, calmante, répulsive
- Indications : Utilisée principalement pour les douleurs articulaires/musculaires et rhumatismes
- Utilisation : Voie orale (possible mais rare), cutanée et diffusion
- Précaution d'emploi : Femmes enceintes/allaitantes, enfants < 7ans, asthme, épilepsie (94)

- L'Eucalyptus radié : (*Eucalyptus radiata*)

- Chémotype : 1,8 cinéole, α -terpinéol, citrals
- Propriétés principales : Expectorant, antibactérienne, antivirale
- Indications : Infections des voies respiratoires hautes
- Utilisation : Voie orale, cutanée et diffusion
- Précaution d'emploi : Femmes enceintes/allaitantes, enfants < 3ans, asthme, épilepsie (94)

6. Conclusion pour le pharmacien d'officine :

L'huile essentielle d'Eucalyptus globuleux sera de bon conseil (seule ou en association) pour le traitement d'infections des voies respiratoires basses (notamment pour une toux « grasse ») non compliquées chez un patient ne présentant pas de facteurs de risque.

Par la présence de cétones neurotoxiques, son utilisation ne se fera pas avant l'âge de 12 ans, chez la femme enceinte ou allaitante ainsi que chez les patients asthmatiques ou épileptiques, de plus on évitera absolument la diffusion de cette huile essentielle. (94)

Enfin par principe de précaution on ne conseillera pas cette huile essentielle chez les patients avec un antécédent de cancer et plus particulièrement hormono-dépendant.

B. Lavande aspic : (*Lavandula latifolia* ou *Lavandula spica*)

1. Présentation :

La lavande fait partie de la famille des Lamiaceae, on en trouve notamment dans le sud de la France, que ce soit au niveau de la mer ou à moyenne altitude dans les Alpes de Haute-Provence selon l'espèce.

Les parties de la plante utilisées pour l'huile essentielle de Lavande aspic sont les sommités fleuries.

Chémotype : linalol, 1,8 cinéole, camphre

2. Composition chimique et molécules d'intérêt :

Dans cette huile on retrouve en majorité du linalol jusqu'à 40% et un peu de géraniol (monoterpénols), mais également du 1,8 cinéole (oxyde) et enfin du camphre ou bornéone (cétones). (95)

Ici ce sont donc le linalol et le camphre qui vont particulièrement nous intéresser.

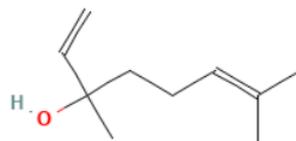


Figure 30 : Structure chimique du Linalol (96)

3. Usages médicaux :

L'huile essentielle de Lavande aspic est principalement indiquée pour la cicatrisation et le soulagement de piqûres d'insectes ou de brûlures superficielles (coup de soleil léger), elle peut également être conseillée comme antalgique pour soulager des douleurs articulaires, musculaires ou encore de zona. On lui prête également des vertus mucolytiques et expectorantes ainsi que des propriétés bactéricides/virucides qui en font une huile essentielle pouvant être conseillée lors d'infections ORL. (97) (98)

4. Interactions et précautions d'emploi :

Le 1,8 cinéole (oxyde) peut être irritant/asséchant des voies respiratoires il conviendra donc de ne pas l'utiliser chez un patient asthmatique, mais également chez un patient épileptique car cet oxyde peut être convulsivant.

Cette huile sera contre indiquée chez la femme enceinte et allaitante ainsi que chez l'enfant de moins de 7 ans (voie cutanée) et de moins de 12 ans (voie orale).

Son utilisation pourra se faire par voie cutanée principalement, la voie orale étant possible mais très peu utilisée. En revanche par la présence de cétones neurotoxiques, la diffusion de cette huile essentielle est fortement déconseillée, une vigilance toute particulière doit se faire pour ne pas la confondre avec un autre chémotype d'huile essentielle de lavande pouvant être diffusable. (93) (95)

5. Autres chémotypes :

- **Lavande officinale** : (*Lavandula angustifolia* ou *Lavandula vera* ou *Lavandula officinalis*)
 - o Chémotype : Linalyle, linalol
 - o Propriétés principales : Cicatrisante, antispasmodique, calmante, sédative et hypotensive

- Indications : Stress et anxiété, insomnie, prurit et brûlure, hypertension artérielle
- Utilisation : Voie cutanée, voie respiratoire et diffusion, voie orale possible mais rare et peu d'intérêt
- Précaution d'emploi : Pas de toxicité si utilisée aux doses recommandées, cependant d'après le HMPC elle reste non recommandée chez la femme enceinte et allaitante notamment par voie orale et chez l'enfant de moins de 12 ans également par voie orale, la voie cutanée reste bien plus sûre. (95)

- **Lavandin super** : (*Lavandula hybrida*) (98)

C'est un hybride entre Lavande aspic et Lavande officinale.

- Chémotype : Linalol, linalyle, camphre
- Propriétés principales : Antispasmodique, décontractant, calmant, antimicrobien, expectorant, cicatrisant
- Indications : Douleurs musculaires, stress et anxiété, infections ORL
- Utilisations : Voie cutanée, voie orale, PAS DE DIFFUSION
- Précautions d'emploi : Similaire à la Lavande aspic

6. Conclusion pour le pharmacien d'officine :

L'huile essentielle de Lavande aspic sera de bon conseil (seule ou en association) pour le traitement de piqûres d'insectes ou de brûlures superficielles mais également un soutien en cas d'infections ORL.

Par la présence de cétones neurotoxiques, son utilisation ne se fera pas avant l'âge de 12 ans (notamment par voie orale), chez la femme enceinte ou allaitante ainsi que chez les patients asthmatiques ou épileptiques, de plus on évitera absolument la diffusion de cette huile essentielle. (94)

Une vigilance particulière devra se faire avec cette huile essentielle pour ne pas être confondue avec la lavande officinale (ou lavande vraie) qui est la plus couramment utilisée.

C. La menthe poivrée : (*Mentha X piperita*)

1. Présentation :

La menthe fait partie de la famille des Lamiaceae, il existe de très nombreuses espèces différentes de menthe (près de 600), et l'on peut en trouver sur presque chaque continent de cette planète. (99)

Les parties de la plante utilisées pour l'huile essentielle de menthe poivrée sont les parties aériennes fleuries.

Chémotype : menthol, menthone (99)

2. Composition chimique et molécules d'intérêt :

Dans l'huile essentielle de menthe poivrée, on trouve deux constituants majeurs, qui sont le menthol (monoterpénol) jusqu'à 55% et le menthone (cétone) jusqu'à 32%. D'autres composants sont présents mais beaucoup plus minoritaires comme le 1,8 cineole, l'isomenthone, l'acetate de menthyl, pulegone et carvone. (100)

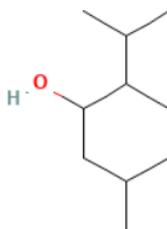


Figure 31 : Structure chimique du Menthol (101)

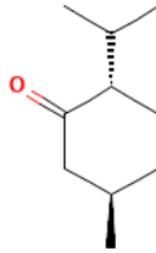


Figure 32 : Structure chimique du Menthone (102)

3. Usages médicaux :

Un de ses usages les plus préconisés est pour soulager les céphalées et migraines. L'huile essentielle de menthe poivrée est aussi régulièrement indiquée pour soulager les troubles digestifs comme dyspepsie, ballonnements, flatulences grâce à des propriétés antispasmodiques ainsi que cholérétique et cholagogue. De plus, elle est également conseillée lors de nausées et de problèmes liés au mal des transports. Enfin on peut également s'en servir pour soulager des douleurs musculaires et tendino-ligamentaires.

4. Interactions et précautions d'emploi :

Par la présence en quantité importante de molécules de la famille des cétones (irritantes et neurotoxiques) cette huile essentielle sera contre indiquée chez la femme enceinte et allaitante, chez l'enfant de moins de 7 ans, chez les patients épileptiques et asthmatiques et non recommandée chez l'enfant de moins de 18 ans par voie cutanée. (100)

Elle sera également contre-indiquée dans les cas suivants : insuffisance hépatique, cholangite biliaire, achlorhydrie, calculs biliaires et toutes autres maladies hépatiques. (100)

Par ses propriétés toniques (notamment cardiotonique) l'huile essentielle de menthe poivrée peut être hypertensive et donc potentiellement nocive chez un patient hypertendu. (100)

De plus, des cas de patients souffrant d'hernie hiatale et de brûlures d'estomac ont eu une exacerbation de leurs symptômes après la prise d'huile essentielle de menthe poivrée. (100)

Prudence entre le mélange de capsules d'huile essentielle de menthe poivrée et de médicaments antiacide (IPP et Anti-H2) qui peut conduire à une libération plus rapide des capsules de menthe poivrée. (100)

Enfin la diffusion de cette huile essentielle sera à éviter notamment à cause de la présence de cétones dans sa composition (diffusion possible mais très diluée).

5. Autres chémotypes :

- **Menthe verte** : (*Mentha spicata*)

- Chémotype : Carvone (70%)
- Propriétés principales : Calmante, cicatrisante, mucolytique, tonique digestive
- Indications : Usage culinaire et cosmétique, anxiété, problème de digestion
- Utilisations : Principalement par voie cutanée
- Précautions d'emploi : Similaires à la menthe poivrée (99)

- **Menthe citronnée/bergamote** : (*Mentha citrata*)

- Chémotype : Acétate de linalyle, linalol
- Propriétés principales : Relaxante, antispasmodique, stimulation ovarienne
- Indications : Nervosité, spasmes intestinaux
- Utilisations : Principalement par voie cutanée
- Précautions d'emploi : Femme enceinte/allaitante, enfants < 7 ans, cancer ou autres pathologies hormonales (99)

Enfin la menthe pouliot (*Mentha pulegium*) existe également mais quasiment pas utilisée car très neurotoxique.

6. Conclusion pour le pharmacien d'officine :

L'huile essentielle de menthe poivrée peut être une alliée de premier choix dans le traitement de céphalées ou de migraines passagères, et également une bonne solution pour améliorer les problèmes de digestion ainsi que des nausées passagères.

Le pharmacien devra rester néanmoins prudent avec ses patients souffrant de maladies hépatiques, d'hypertension et de problèmes d'acidité gastrique.

Pour cette huile essentielle, des contres indications « classiques » sont présentes : femme enceinte et allaitante, enfant de moins de 7 ans, asthme, épilepsie. Cependant le HMPC conseille en plus, de ne pas utiliser cette huile essentielle par voie cutanée chez les mineurs.

Enfin, même si cela est plus rare, attention à ne pas confondre avec l'huile essentielle de menthe citronnée qui n'a pas tout à fait les mêmes usages. Cette huile est « oestrogen-like » et suggère donc d'être vigilant avec les patients ayant (ou ayant eu) des pathologies hormonales.

D. Tea tree / Arbre à thé : (*Melaleuca alternifolia*)

1. Présentation :

L'arbre à thé est un arbuste de la famille des Myrtaceae, il est originaire d'Australie où l'on en fait la culture par bouturage l'été, dans les sols humides du Queensland et de la Nouvelle-Galles du sud. Cette plante porte le nom de « thé » car traditionnellement les feuilles étaient utilisées pour la préparation de thé aromatique.

Les parties de la plante utilisées pour obtenir l'huile essentielle d'arbre à thé sont les feuilles.

Chémotype : 4-terpinéol, γ -terpinène

2. Composition chimique et molécules d'intérêt :

Dans l'huile essentielle d'arbre à thé, on retrouve plus de 40% de 4-terpinéol (monoterpénol), plus de 20% de γ -terpinène (monoterpène), près de 10% d' α -terpinène puis d'autres composants plus minoritaires comme le terpineole (3-4%), 1,8 cineole (3-4%), α -terpineol (3%), limonene (2%), α -pinene (2%), p-cimene (<1%)... (103)

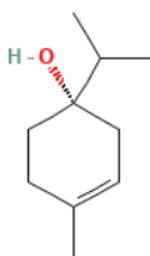


Figure 33 : Structure chimique du 4-terpinéol (104)

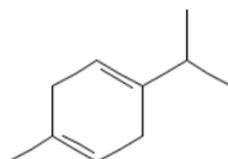


Figure 34 : Structure chimique du γ -terpinène (105)

3. Usages médicaux :

L'huile essentielle d'arbre à thé est l'anti infectieux par excellence parmi toutes les huiles essentielles. On l'utilise pour ses propriétés anti bactérienne, anti virale et anti fongique. Ainsi on la retrouvera traditionnellement utilisée en cas de piqûres d'insectes, d'acné, de furoncles, de mycoses cutanées et pied d'athlète mais également en cas d'inflammation de la muqueuse buccale et enfin en cas d'infection ORL (rhinopharyngite, angine, sinusite, bronchite). (103)

4. Interactions et précaution d'emploi :

Le HMPC déconseille son utilisation chez les enfants de moins de 12 ans, principalement par manque de données.

Son usage étant souvent cutané, on veillera à ne pas l'appliquer sur n'importe quel type de problème de peau, notamment les pathologies type eczéma et psoriasis, et dans certains cas il vaudra mieux demander l'avis d'un professionnel de santé qualifié.

L'utilisation d'huile essentielle d'arbre à thé ne doit pas remplacer des antiseptiques « traditionnels » en cas de plaies ou d'infections cutanées.

Concernant la femme enceinte et allaitante, son utilisation n'est pas recommandée par le HMPC, principalement par manque de données sur le sujet. (103)

L'étude Henley et al, de 2007 a mis en évidence chez 3 jeunes garçons en parfaite santé des cas de gynécomastie prépubère en lien avec des applications cutanées régulières d'huiles essentielles d'arbre à thé et de lavande (résorbée après arrêt total de ces huiles). La poursuite de leur étude à montrer *in vitro*, de légers effets oestrogen-like et anti androgénique. (106)

5. Autres chémotypes :

L'arbre à thé ne possède pas d'autres huiles essentielles avec des chémotypes différents.

6. Conclusion pour le pharmacien d'officine :

L'huile essentielle d'arbre à thé sera pertinente pour aider à traiter une mycose cutanée pas trop entendue chez un patient ne présentant pas de comorbidités importantes. Elle peut être également très utile pour assécher des papules et/ou pustules sans étiologie particulière ou bien encore pour aider à traiter une acné peu sévère. Enfin elle peut être une alliée complémentaire en cas de légères pathologies ORL.

On ne conseillera pas son utilisation chez la femme enceinte et allaitante et on l'évitera chez l'enfant de moins de 12 ans, même si plusieurs laboratoires recommandent l'utilisation à partir

de 6 ans (très diluée) et l'on restera prudent vis-à-vis des patients asthmatiques et épileptiques.

Cette huile essentielle peut être utilisée par voie cutanée (toujours diluée car dermocaustique) mais également par voie orale, en revanche on ne l'utilise pas en diffusion.

Enfin, il est préférable que les patients ayant (ou ayant eu) une pathologie hormonale ne l'utilise pas et on conseillera toujours d'en faire un usage court chez les patients sans problème de santé.

E. Gaulthérie couchée : (*Gaultheria procumbens*)

1. Présentation :

La gaulthérie est un arbrisseau de la famille des Ericaceae, qu'on retrouve à l'état naturel dans les forêts du Canada et du Nord-est des Etats-Unis mais également dans les forêts du Népal et de la Chine. Cette aspirine naturelle est utilisée depuis des centaines d'années par les amérindiens. Son huile essentielle est connue sous deux noms, gaulthérie couchée (*Gaultheria procumbens*) et gaulthérie odorante (*Gaultheria fragrantissima*). (107)

Les parties de la plante utilisées pour obtenir l'huile essentielle de gaulthérie sont les feuilles.

Chémotype : salicylate de méthyle

2. Composition et molécules d'intérêt :

L'huile essentielle de gaulthérie est un cas particulier car sa composition biochimique est quasiment mono moléculaire. Ainsi on retrouve 97 à 99% de salicylate de méthyle (ester terpénique). On semble également y retrouver un très faible pourcentage de limonène (1-2%). (108)

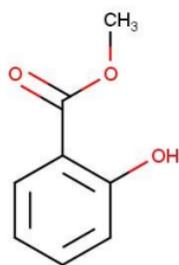


Figure 35 : Structure chimique du salicylate de méthyle (109)

3. Usages médicaux :

Le salicylate de méthyle une fois entrée dans l'organisme sera activé en acide salicylique. L'huile essentielle de gaulthérie sera donc principalement utilisée comme anti-inflammatoire et antidouleur, notamment pour traiter des crampes, déchirures et élongations musculaires, l'arthrose et autres douleurs rhumatologiques. On peut également l'utiliser (plus rarement) comme antispasmodique, on peut également la retrouver en aide complémentaire pour soulager les douleurs liées à des coliques néphrétiques.

4. Interactions et précautions d'emploi :

L'huile essentielle de gaulthérie sera contre indiquée chez tous les patients suivant un traitement anticoagulant, ceux ayant une opération chirurgicale importante à venir, mais aussi chez les patients souffrant d'hémophilie ou d'une autre pathologie de la coagulation. Elle sera également contre indiquée chez tous les patients allergiques aux salicylés. (110)

Il ne faut jamais utiliser d'huile essentielle de gaulthérie chez des enfants ou adolescents présentant des signes d'infections (notamment virale) pour éviter tous risques de syndrome de Reye. (110)

L'utilisation de l'huile essentielle de gaulthérie même par voie cutanée reste dangereuse. En effet, au travers de la peau le salicylate de méthyle est hydrolysé ce qui entraîne sa modification en acide salicylique et tout cela à un rendement important. Ainsi, même par voie cutanée, la quantité d'acide salicylique absorbée dans l'organisme peut être élevée et devenir un danger dans certains cas. (111)

Cette huile devra toujours être diluée (30% maximum) avant utilisation car elle est irritante pour la peau.

De plus, elle ne doit pas être utilisée par voie orale, en effet un rapport d'experts de l'ANSES a conclu que par voie orale le salicylate de méthyle est toxique (même après une seule exposition) et peut entraîner une irritation des muqueuses digestives, une acidose métabolique et une défaillance multi-viscérale. (109)

L'huile essentielle de gaulthérie après application cutanée entraîne un effet chauffant, cet effet chauffant n'est pas forcément approprié en cas de traumatisme comme une entorse ou une tendinite d'apparition récente, en effet dans ces pathologies c'est le froid qui est un allié important pour une meilleure prise en charge.

Enfin, elle ne sera pas conseillée chez la femme enceinte et allaitante, chez les enfants de moins de 7 ans et une prudence s'impose toujours avec les patients souffrant d'asthme ou d'épilepsie.

5. Autres chémotypes :

La Gaulthérie ne possède pas d'autres huiles essentielles avec des chémotypes différents.

6. Conclusion pour le pharmacien d'officine :

L'huile essentielle de gaulthérie couchée ou odorante, sera un conseil de choix pour soulager des douleurs musculaires ou des douleurs arthrosiques et potentiellement des douleurs spasmodiques.

On ne conseillera pas son utilisation chez la femme enceinte et allaitante ainsi que chez l'enfant de moins de 7 ans, et l'on restera prudent vis-à-vis des patients asthmatiques et épileptiques. Elle sera contre indiquée chez les patients avec des traitements ou pathologies en rapport avec la coagulation sanguine, ainsi que chez les allergiques à l'aspirine.

Son utilisation se fera UNIQUEMENT par voie cutanée et toujours diluée (pas de voie orale, pas de diffusion).

Pour les traumatismes où il est préférable de ne pas avoir d'effet chauffant, on préférera conseiller l'huile essentielle d'eucalyptus citronné en application cutanée, qui jouera le rôle

d'anti-inflammatoire sans cet effet chauffant et sans risque vis-à-vis des contre-indications à l'aspirine.

F. Giroflier : (*Syzygium aromaticum* ou *Eugenia caryophyllus*)

1. Présentation :

Le Giroflier est un arbre de la famille Myrtaceae, pouvant atteindre les 12 mètres de hauteur. Il est originaire d'Indonésie et des Philippines. Aujourd'hui il est principalement cultivé dans des pays tropicaux, ainsi on le retrouve en Asie, Amérique du Sud (principalement Brésil) et Afrique (principalement Madagascar et Zanzibar). (112)

Les parties de la plante utilisées pour obtenir l'huile essentielle de giroflier sont les boutons floraux (que l'on appelle également clous).

Chémotype : eugénol, acétate d'eugényl ou acétyleugénol

2. Composition et molécules d'intérêt :

L'huile essentielle de giroflier est principalement composée d'eugénol (phénol) entre 75% et 88% mais également de 4% à 15% d'acétate d'eugényl ou acétyleugénol (ester) et enfin de β -caryophyllène (sesquiterpène) entre 5% et 14%. Ces trois éléments représentent près de 99% de la composition de l'huile essentielle.(113)

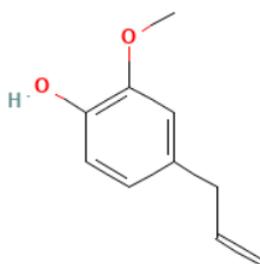


Figure 36 : Structure chimique de l'eugénol (114)

3. Usages médicaux :

L'huile essentielle de giroflier va souvent être employée comme antiseptique et antalgique dentaire pour soulager les odontalgies. On peut également l'employer comme anti-infectieux plus général (notamment antibactérien) pour différents types d'infections ORL, on la retrouve également comme antiparasitaire cutané. Elle a également d'autres usages moins fréquents par exemple en tant que dynamisant systémique en cas d'asthénie générale, ou encore comme stimulant digestif. Enfin cette huile essentielle à de fortes propriétés utéro-toniques. (115)

4. Interactions et précaution d'emploi :

L'huile essentielle de giroflier sera contre indiquée chez tous les patients suivant un traitement anticoagulant, ceux ayant une opération chirurgicale importante à venir, mais aussi chez les patients souffrant d'hémophilie ou d'une autre pathologie de la coagulation. (116)

Cette huile peut être hépatotoxique par sa forte teneur en eugénol et sera contre indiquée chez tous les patients ayant une pathologie hépatique, ou une greffe hépatique et chez tous ceux suivant un traitement potentiellement hépatotoxique. Cette toxicité serait due à un des métabolites actifs de l'eugénol : le méthide de quinone. (117,118)

Elle peut être dermocaustique, il est donc important de toujours diluer cette huile avant utilisation.

De plus, elle sera contre indiquée chez la femme enceinte (car potentiellement utéro-tonique) et allaitante, chez les enfants de moins de 7 ans. A cause de cet aspect dermocaustique,

l'huile essentielle de giroflier ne sera pas recommandée par voie orale chez les enfants de moins de 12 ans (uniquement voie cutanée entre 7-12 ans).

Enfin, on l'utilisera uniquement par voie orale ou cutanée mais pas en diffusion.

5. Autres chémotypes :

Le Giroflier ne possède pas d'autres huiles essentielles avec des chémotypes différents.

En revanche on peut noter que plusieurs parties de la plante peuvent être utilisées pour obtenir l'huile essentielle de giroflier comme les clous mais également les feuilles, les griffes et les tiges. Il est important de noter que c'est uniquement l'huile essentielle de giroflier obtenue à partir des clous qui est la plus qualitative.

6. Conclusion pour le pharmacien d'officine :

L'huile essentielle de giroflier sera un excellent choix principalement pour tenter de soulager les douleurs dentaires d'un patient mais également pour désinfecter un abcès dentaire ou un aphte. Une utilisation par voie orale peut être envisagée pour soulager les troubles digestifs ou soutenir l'organisme en période d'asthénie.

Pour toutes les huiles essentielles, une prudence s'impose toujours avec les patients souffrant d'asthme ou d'épilepsie.

Elle ne sera pas conseillée chez des patients ayant un traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire. Mais également chez tous les patients souffrant de pathologies hépatiques ou ayant un traitement au long court déjà potentiellement hépatotoxique (certains antibiotiques, les antifongiques, certains traitements anticancéreux, AINS comme le diclofénac ou bien encore le paracétamol). (119)

Il peut être judicieux de conseiller en association une huile essentielle hépato-protectrice comme l'huile essentielle de citron jaune (*Citrus limonum*).

Enfin, il est primordial de connaître la toxicité de plusieurs autres huiles essentielles pour s'assurer de toujours effectuer une délivrance sans risque pour le patient. (Listes non exhaustives)

Les huiles essentielles hépatotoxiques : Anis vert, Cannelier, Fenouil, Giroflier, Menthe poivrée, Origan, Sarriette des montagnes, Thym à thymol...

Les huiles essentielles oestrogen-like : sauge sclérée, sauge officinale, cyprès, niaouli (prudence avec Tea-tree et Eucalyptus globuleux)

Les huiles essentielles photo-sensibilisantes : Angélique, Bergamotier, Citron, Mandarine, Orange amer.

Conclusion :

La phytothérapie est de plus en plus demandée par les patients, et cette demande ne cesse de s'accroître avec les années tout comme les intoxications relatives à ces thérapeutiques. Que l'on soit adepte ou non de la phytothérapie, son efficacité n'est plus à prouver, en revanche bien trop de patients imaginent encore les plantes ou les huiles essentielles comme étant inoffensives ou presque car « naturelles ». Comme nous venons de le voir, certaines plantes et huiles essentielles possèdent des molécules pouvant entraîner des effets indésirables ainsi que des interactions dangereuses selon les traitements et/ou pathologies des patients. En tant que pharmacien, il est nécessaire de faire un point sur les traitements et l'état physiologique du patient pour s'assurer d'une délivrance sans danger. Ainsi, les potentielles interactions de la phytothérapie ne sont pas à négliger mais à prendre en compte comme n'importe quelle délivrance d'un médicament allopathique dans notre quotidien de pharmacien.

Cependant, aujourd'hui nous faisons face à plusieurs problèmes :

Premièrement, la formation initiale des jeunes pharmaciens diplômés n'est pas toujours optimale concernant les interactions des plantes et des huiles essentielles, et souvent pour être à l'aise avec cet art, il est nécessaire pour les pharmaciens de passer par un DU de phytothérapie ou par plusieurs formations dispensées par les laboratoires pharmaceutiques.

Deuxièmement, la loi française tarde à statuer sur un cadre législatif autour de la phytothérapie, ainsi n'importe quel commerce peut vendre des plantes ou des huiles essentielles, ce qui peut s'avérer dangereux pour une partie de la population non consciente des dangers. (Les laboratoires pharmaceutiques eux-mêmes profitent de ce flou juridique pour vendre en dehors des officines des spécialités à base de plantes).

La phytothérapie semble donc être aujourd'hui un enjeu de santé publique important dont le cadre législatif devrait être enfin défini pour ainsi pouvoir en faire une thérapeutique plus sûre pour les patients avec des professionnels de santé (principalement les pharmaciens) spécifiquement formés.

Bibliographie :

1. Frédéric M. Les plantes qui nous soignent : de la tradition à la médecine moderne. Université de médecine de Liège. 2014.
2. Museum Pennsylvania. Tablet - B14152 | Collections - [Internet]. [cité 13 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.penn.museum/collections/object/188654>
3. Revue historique sur la médecine égyptienne [Internet]. Egypte-ancienne.fr. [cité 13 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.egypte-ancienne.fr/medecine.htm>
4. Girre L. La phytothérapie moderne de la tradition à la science. Pierre Fabre.
5. US National library of medicine. Digital Collections - National Library of Medicine [Internet]. [cité 13 déc 2020]. Disponible sur: <https://collections.nlm.nih.gov/catalog/nlm:nlmuid-2548007R-bk>
6. Office de tourisme de Landerneau Daoulas. Le jardin des simples de l'abbaye de Daoulas. [Internet]. [cité 13 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.tourisme-landerneau-daoulas.fr/sortir-bouger/activites-culturelles-et-patrimoine/sorties-culturelles/le-jardin-des-simples-de-labbaye-de-daoulas-un-jardin-remarquable-6943>
7. Maison d'édition littéraire « Rue de l'échiquier » Histoire des plantes médicinales https://www.ruedelechiquier.net/att/1181_d4e6c0f9e263380bf985cf40e83b0ed405749ffe [Internet]. [cité 13 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.ruedelechiquier.net/>
8. Les origines de la phytothérapie - VIDAL [Internet]. [cité 13 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/utilisation/bon-usage-phytotherapie-plantes/origines-phytotherapie.html>
9. Centre de formation de l'industrie et recherche appliquée. Les pharmacopées dans le monde : comparaison et utilisation [Internet]. [cité 13 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.cefira.com/formation/871/les-pharmacopes-dans-le-monde-comparaison-et-utilisation>
10. Agence nationale de la sécurité du médicament. Pharmacopée française - Substances d'origine végétale [Internet]. [cité 13 déc 2020]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Pharmacopee-francaise-Substances-d-origine-vegetale>
11. Phytothérapie et aromathérapie – Guide de stage de pratique professionnelle en officine [Internet]. [cité 13 mai 2021]. Disponible sur: <https://cpcms.fr/guide-stage/knowledge-base/phytotherapie-et-aromatherapie/#plantes-medicinales-drogues-vegetales>
12. Lucchesi marie elisabeth. Extraction Sans Solvant Assistée par Micro-ondes
Conception et Application à l'extraction des huiles essentielles - TEL - Thèses en ligne [Internet]. [cité 20 mai 2021]. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00118895>
13. Vieille A. Distillation par entraînement à la vapeur d'eau - Albert Vieille - Entreprise de parfumerie. [Internet]. [cité 10 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.albertvieille.com/fr/lexique/distillation-par-entrainement-a-la-vapeur-deau/>

14. Etienne. Travaux pratiques encadrés d'aromathérapie sur l'huile essentielle de lavande. [Internet]. [cité 10 juin 2021]. Disponible sur: <http://aromatherapie-lavande.e-monsite.com/>
15. Laboratoire PRANAROM - Obtention des huiles essentielles [Internet]. [cité 22 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.pranarom.fr/fr/content/15-la-distillation-des-huiles-essentielles>
16. Ordre National des Pharmaciens, cahier thématique le pharmacien et les plantes. [Internet]. [cité 26 avr 2021]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/>
17. Lehmann H, Pabst JY. Annales pharmaceutiques françaises. La phytovigilance : impératif médical et obligation légale - ScienceDirect [Internet]. [cité 28 juill 2021]. Disponible sur: <https://www-sciencedirect-com.bases-doc.univ-lorraine.fr/science/article/pii/S0003450915000589>
18. La pharmacovigilance, surveillance des médicaments [Internet]. [cité 28 juill 2021]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/la-surveillance-des-medicaments/article/la-pharmacovigilance>
19. Matéiovigilance | OMEDIT Grand Est [Internet]. [cité 29 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.omedit-grand-est.ars.sante.fr/materiovigilance>
20. ANSM - Les dispositifs médicaux et les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (DMDIV) [Internet]. [cité 29 juill 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/notre-perimetre/les-dispositifs-medicaux-et-les-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro/p/les-dispositifs-medicaux-et-les-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-dmdiv>
21. PHYTOXIL sirop adulte enfant +2ans - Parapharmacie - VIDAL [Internet]. [cité 29 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytoxil-sirop-adulte-enfant-2ans-177007.html>
22. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail - Tout savoir sur le dispositif de nutrivigilance | [Internet]. [cité 30 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/tout-savoir-sur-le-dispositif-de-nutrivigilance>
23. Les compléments alimentaires, nécessité d'une consommation éclairée | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 30 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/les-compl%C3%A9ments-alimentaires-n%C3%A9cessit%C3%A9-dune-consommation-%C3%A9clair%C3%A9e>
24. Cosmétovigilance : définition et modalités de déclaration - VIDAL [Internet]. [cité 2 août 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/infos-pratiques/cosmetovigilance-definition-et-modalites-de-declaration-id15205.html>
25. Toxicovigilance | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 2 août 2021]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/le-dispositif-national-de-toxicovigilance>
26. Addictovigilance : définition et modalités de déclaration - VIDAL [Internet]. [cité 4 août 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/infos-pratiques/addictovigilance-definition-et-modalites-de-declaration-id15522.html>
27. Perry M. Herboristerie: enquête sur les principales demandes à l'officine. :232.

28. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) | European Medicines Agency [Internet]. [cité 5 août 2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/committee-herbal-medicinal-products-hmpc>
29. Pépinières Lepage Bretagne Bord de mer - Photo *Crataegus monogyna* [Internet]. [cité 23 août 2021]. Disponible sur: https://www.pepiniere-bretagne.fr/detail-article.php?ID_ARTICLE=6525
30. TelaBotanica - Aubépine - Description botanique [Internet]. [cité 23 août 2021]. Disponible sur: https://www.tela-botanica.org/eflore/?referentiel=bdtfx&niveau=2&module=fiche&action=fiche&num_nom=19472&type_nom=&nom=&onglet=description
31. Bruneton J. Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales. lavoisier. Vol. 5^{ème} édition. 2016. 1487 p.
32. PubChem -Procyanidin | C30H26O13 [Internet]. [cité 25 août 2021]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Procyanidin#section=2D-Structure>
33. PubChem - Vitexin | C21H20O10 [Internet]. [cité 25 août 2021]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5280441#section=2D-Structure>
34. Verma T, Sinha M, Bansal N. Plants Used as Antihypertensive | SpringerLink [Internet]. 2020 [cité 25 août 2021]. Disponible sur: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs13659-020-00281-x>
35. *Crataegi folium cum flore* | Agence européenne des médicaments [Internet]. [cité 25 août 2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/crataegi-folium-cum-flore>
36. Hedrine/Aubépine : Herb Drug Interaction Database: Herbs [Internet]. [cité 26 août 2021]. Disponible sur: <https://hedrine.univ-grenoble-alpes.fr/herbs/view/35>
37. HMPC- Etudes aubépine, Assessment report on *Crataegus* spp., folium cum flore. :63.
38. Telabotanica - Passiflore - Photo d'une fleur de passiflore [Internet]. [cité 26 août 2021]. Disponible sur: <https://api.tela-botanica.org/img:0000973440.jpg>
39. TelaBotanica - Passiflore - Description botanique [Internet]. [cité 26 août 2021]. Disponible sur: https://www.tela-botanica.org/eflore/?referentiel=bdtfx&module=fiche&action=fiche&num_nom=48083&onglet=description
40. Maltol | C6H6O3 - PubChem [Internet]. [cité 1 juin 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/8369#section=2D-Structure>
41. Isovitexin | C21H20O10 - PubChem [Internet]. [cité 1 juin 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/162350>
42. Hedrine : Herb Drug Interaction Database: References - Passiflore - Carrasco et al 2009. [Internet]. [cité 27 août 2021]. Disponible sur: <https://hedrine.univ-grenoble-alpes.fr/references/view/1015>
43. HMPC - Assessment report on *Passiflora incarnata* L., herba. :22.

44. HMPC - Passiflorae herba | European Medicines Agency [Internet]. [cité 27 août 2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/passiflorae-herba>
45. Fisher A, Purcell P, Le Couteur P. Hedrine : Herb Drug Interaction Database. Toxicity of passiflora incarnata. [Internet]. [cité 27 août 2021]. Disponible sur: <https://hedrine.univ-grenoble-alpes.fr/references/view/664>
46. Tela Botanica - Aubépine - Photo d'un plant de Valériane [Internet]. [cité 1 sept 2021]. Disponible sur: https://www.tela-botanica.org/eflore/?referentiel=bdtfx&niveau=2&module=fiche&action=fiche&num_nom=70592&type_nom=&nom=&onglet=illustrations
47. Tela Botanica - Valériane - Description botanique [Internet]. [cité 1 sept 2021]. Disponible sur: https://www.tela-botanica.org/eflore/?referentiel=bdtfx&niveau=2&module=fiche&action=fiche&num_nom=70592&type_nom=&nom=&onglet=description
48. PubChem - Valerenic acid | C15H22O2 [Internet]. [cité 8 sept 2021]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Valerenic-acid#section=2D-Structure>
49. Bent S, Padula A, Moore D, Patterson M, Mehling W. PubMed - Valerian for sleep: a systematic review and meta-analysis [Internet]. 2006 [cité 8 sept 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17145239/>
50. HMPC - Agence européenne des médicaments - Valériana officinalis [Internet]. [cité 13 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/valerianae-radix>
51. Berlund T. Banque d'images 123RF - Dessin d'un plant de Panax ginseng [Internet]. [cité 24 sept 2021]. Disponible sur: https://fr.123rf.com/photo_15255010_panax-ginseng-avec-le-d%C3%A9tail-de-fleur-et-racine.html
52. (20R)-Ginsenoside Rh2 | C36H62O8 - PubChem [Internet]. [cité 1 juin 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/14081290>
53. HMPC - Rapport final d'évaluation sur le ginseng. :124.
54. Seida J krebs, Durec T, Kuhle S. North American (Panax quinquefolius) and Asian Ginseng (Panax ginseng) Preparations for Prevention of the Common Cold in Healthy Adults: A Systematic Review - PubMed [Internet]. 2011 [cité 27 sept 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19592479/>
55. HMPC - Agence européenne des médicaments - Panix ginseng [Internet]. [cité 27 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/ginseng-radix>
56. Yuan C, Wei G, Dey L, Karrison T, Nahlik L, Moss J. AIM - American Ginseng Reduces Warfarin's Effect in Healthy Patients [Internet]. [cité 27 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/0003-4819-141-1-200407060-00011>
57. HMPC- Final assessment report on Panax ginseng C.A. Meyer, radix. :124.
58. Klima Naturali™. Guarana (Paullinia cupana) - Plants et fruits du Guarana. [Internet]. [cité 19 oct 2021]. Disponible sur: <http://www.klimanaturali.org/2013/06/guarana-paullinia-cupana.html>

59. Caffeine | C₈H₁₀N₄O₂ - PubChem [Internet]. [cité 1 juin 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2519>
60. Theobromine | C₇H₈N₄O₂ - PubChem [Internet]. [cité 1 juin 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5429#section=2D-Structure>
61. HMPC - Final assessment report on *Paullinia cupana* Kunth ex H.B.K. var. *sorbilis* (Mart.) Ducke, semen. :21.
62. Da Silva Lima N, De Paula Numata E, Mendes De Sousa L, Hammoud dias P, Vilagas W, Gambero A, et al. Modulatory guarana (*Paullinia cupana*) effect on adipogenesis. [Internet]. 2017 [cité 20 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.mdpi.com/2072-6643/9/6/635/htm>
63. HMPC - Agence européenne des médicaments - *Paullinia cupana* [Internet]. [cité 20 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/paulliniaee-semen>
64. Raaska K, Raitasuo V, Laitila J, Neuvonen PJ. Effect of Caffeine-Containing versus Decaffeinated Coffee on Serum Clozapine Concentrations in Hospitalised Patients - Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology - Wiley Online Library [Internet]. 2008 [cité 20 oct 2021]. Disponible sur: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1742-7843.2004.pto_940104.x?systemMessage=Wiley+Online+Library+will+be+disrupted+on+7+July+from+10%3A00-12%3A00+BST+%2805%3A00-07%3A00+EDT%29+for+essential+maintenance
65. Biodiversity Heritage Library | Flickr - *Zingiber officinale* [Internet]. [cité 20 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.flickr.com/photos/biodivlibrary/with/49834030366/>
66. Gingerol | C₁₇H₂₆O₄ - PubChem [Internet]. [cité 1 juin 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/442793>
67. HMPC - Final assessment report on *Zingiber officinale* Roscoe, rhizoma. :49.
68. HMPC - Agence européenne des médicaments - *Zingiber officinale* [Internet]. [cité 25 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/zingiberis-rhizoma>
69. Phytothérapie : Gingembre - VIDAL [Internet]. [cité 25 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/gingembre-zingiber-officinalis.html>
70. Larbouillat A. Tela Botanica - Ginkgo - Photo d'un ginkgo biloba [Internet]. 2013 [cité 25 oct 2021]. Disponible sur: https://www.tela-botanica.org/eflore/?referentiel=bdtfx&niveau=2&module=fiche&action=fiche&num_nom=30178&type_nom=&nom=&onglet=illustrations
71. Yang G. Researchgate - Chemical structures of ginkgolide A, ginkgolide B, ginkgolide C, and J. [Internet]. [cité 25 oct 2021]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Chemical-structures-of-ginkgolide-A-ginkgolide-B-ginkgolide-C-and-ginkgolide-J-The_fig1_221890694
72. HMPC, Assessment report on *Ginkgo biloba* L., folium. :116.
73. Mehlsen J, Drabaek H, Wiinberg N, Winther K. Effects of a *Ginkgo biloba* extract on forearm haemodynamics in healthy volunteers. *Clin Physiol Funct Imaging*. nov 2002;22(6):375-8.
74. HMPC - European Union herbal monograph on *Ginkgo biloba* L., folium. :8.

75. Feuilles et fruits du marronnier d'Inde - Photo libre de droits sur Pixabay [Internet]. Pixabay. [cité 15 févr 2022]. Disponible sur: <https://pixabay.com/fr/photos/ch%C3%A2taignes-marronnier-arbre-3693856/>
76. PubChem - Esculose | C30H34O19 [Internet]. [cité 15 févr 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/11954382#section=Structures>
77. HMPC - Assessment report on Aesculus hippocastanum L., semen. :59.
78. HMPC - Aesculus hippocastanum | Agence européenne des médicaments [Internet]. [cité 15 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/hippocastani-semen>
79. Culture de la Vigne rouge et bienfaits de cette plante [Internet]. [cité 15 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.rustica.fr>
80. Galiniak S, Aebisher D, Bartusik-Aebisher D. Health benefits of resveratrol administration. Acta Biochim Pol. 28 févr 2019;66(1):13-21.
81. Resveratrol | C14H12O3 - PubChem [Internet]. [cité 15 mars 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Resveratrol#section=Structures>
82. HMPC - Assessment report on Vitis vinifera L., folium - Final. :44.
83. HH sherry chow, linda garland, chiu hsieh hsu, donna vining, wade chew, jessica miller, et al. Resveratrol Modulates Drug- and Carcinogen-Metabolizing Enzymes in a Healthy Volunteer Study | Cancer Prevention Research | American Association for Cancer Research [Internet]. [cité 15 mars 2022]. Disponible sur: <https://aacrjournals.org/cancerpreventionresearch/article/3/9/1168/49499/Resveratrol-Modulates-Drug-and-Carcinogen>
84. Interactions médicamenteuses et cytochromes - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 15 mars 2022]. Disponible sur: [https://archiveansm.integra.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/\(offset\)/1](https://archiveansm.integra.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/(offset)/1)
85. RESEAU FRANCAIS DES CENTRES REGIONAUX DE PHARMACOVIGILANCE - Codéine, oxycodone, tramadol et le cytochrome CYP2D6 : attention aux métabolites actifs. [Internet]. [cité 15 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.rfcrpv.fr/codeine-oxycodone-tramadol-et-le-cytochrome-cyp2d6-attention-aux-metabolites-actifs/>
86. FranceAgriMer - établissement national des produits de l'agriculture et de la mer - Plantes à parfum, aromatiques et médicinales [Internet]. [cité 15 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.franceagrimer.fr/filiere-plantes-a-parfum-aromatiques-et-medicinales>
87. Prescrire - « "Huiles essentielles : des intoxications aiguës par ingestion" », 1er novembre 2021 [Internet]. [cité 22 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.prescrire.org/fr/3/31/63728/0/NewsDetails.aspx>
88. Laboratoire pharmaceutique INSPHY. Chémotype d'une huile essentielle en aromathérapie. [Internet]. [cité 22 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.insphy.com/A-17392-qu-est-ce-que-le-chemotype-d-une-huile-essentielle-en-aromatherapie.aspx>

89. Buvat C. Docteur BUVAT Cécile - Conseils en aromathérapie à l'officine : création de fiches conseils pratiques à destination de l'équipe officinale. :181.
90. HMPC - Assessment report on *Eucalyptus globulus* Labill., *Eucalyptus polybractea* R.T. Baker and/or *Eucalyptus smithii* R.T. Baker, aetheroleum. :38.
91. PubChem - Eucalyptol | C₁₀H₁₈O [Internet]. [cité 22 mars 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Eucalyptol#section=Structures>
92. HMPC - Eucalypti aetheroleum | Agence européenne des médicaments [Internet]. [cité 12 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/eucalypti-aetheroleum>
93. Maillard A. Les huiles essentielles de l'asthme, savoir traiter sans danger - Docteur Aude Maillard - Pharmacien, spécialiste en aromathérapie [Internet]. [cité 12 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.aude-maillard.fr/huiles-essentielles-de-lasthme-savoir-traiter-danger/>
94. Maillard A. Différencier les huiles essentielles d'Eucalyptus - Docteur Aude Maillard, Pharmacien, spécialiste en aromathérapie [Internet]. [cité 22 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.aude-maillard.fr/comment-differencier-les-huiles-essentielles-deucalyptus/>
95. HMPC - Assessment report on *Lavandula aetheroleum* and *Lavandula angustifolia* Miller, flos. :46.
96. PubChem - Linalool | C₁₀H₁₈O [Internet]. [cité 26 avr 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6549#section=Structures>
97. Laboratoire PuresSENTIEL - Huile Essentielle de Lavande Aspic - Propriétés [Internet]. [cité 26 avr 2022]. Disponible sur: <https://fr.puresessentiel.com/blogs/recettes-herbier/lavande-aspic>
98. Maillard A. Huiles essentielles de Lavandes - Docteur Aude Maillard, Pharmacien et spécialiste en aromathérapie. [Internet]. [cité 26 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.aude-maillard.fr/differences-huiles-essentielles-de-lavandes/>
99. Maillard A. Les huiles essentielles de menthes - Docteur Aude Maillard - Pharmacien, spécialiste en aromathérapie [Internet]. [cité 3 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.aude-maillard.fr/les-huile-essentielle-de-menthe/>
100. Ferreira HP, Karampourmpouni Z, Chinou I. HMPC -Assessment report on *mentha X piperita* Folium/Aetheroleum - Herbal preparations in solid gastro-resistant dosage forms for oral use. :101.
101. PubChem - Menthol | C₁₀H₂₀O [Internet]. [cité 3 mai 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1254#section=Structures>
102. PubChem - Menthone | C₁₀H₁₈O [Internet]. [cité 3 mai 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/26447#section=Structures>
103. HMPC - Final assessment *Melaleuca aetheroleum*. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-melaleuca-alternifolia-maiden-betch-cheel-m-linariifolia-smith-m/other-species-melaleuca-aetheroleum-first-version_en.pdf

104. PubChem -Terpinen-4-ol | C10H18O [Internet]. [cité 4 mai 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Terpinen-4-ol#section=2D-Structure>
105. PubChem - Gamma-terpinene [Internet]. [cité 4 mai 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/substance/348276756#section=2D-Structure>
106. Henley DV, Lipson N, Korach KS, Bloch CA. Prepubertal gynecomastia linked to lavender and tea tree oils. *N Engl J Med*. 1 févr 2007;356(5):479-85.
107. Cairn.info - Gaulthérie couchée [Internet]. [cité 5 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.cairn.info/aromatherapie--9782100754557-page-242.htm>
108. Nikolic M, Markovic T, Mojovic M, Pejin B, Savic A, Peric T, et al. Chemical composition and biological activity of *Gaultheria procumbens* L. essential oil. 2013; Disponible sur: https://www.researchgate.net/profile/Tatjana-Markovic/publication/244484227_Chemical_composition_and_biological_activity_of_Gaultheria_procumbens_L_essential_oil/links/619d30ef3068c54fa514e4a1/Chemical-composition-and-biological-activity-of-Gaultheria-procumbens-L-essential-oil.pdf
109. Genet R. Avis de l'agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du travail relatif à l'évaluation du salicylate de méthyle - ANSES. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/REACH2015SA0219.pdf>
110. Robert Tisserand, Young R. Essential Oil Safety : A Guide for Health Care Professionals. [Internet]. 2014 [cité 9 mai 2022]. Disponible sur: https://books.google.fr/books?hl=fr&lr=&id=DbEKAQAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=tisserand+et+young+2014&ots=jy9vBczTNh&sig=_lMyta6w7v2rkzPtJx9DmAqdvEk#v=onepage&q=tisserand%20et%20young%202014&f=false
111. Docteur Jacques Kaloustian. La connaissance des huiles essentielles : qualitologie et aromathérapie. [Internet]. 2012 [cité 9 mai 2022]. Disponible sur: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-2-8178-0309-8#about-authors-content>
112. Girofle (*Syzygium aromaticum*) - Creapharma [Internet]. [cité 10 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.creapharma.ch/girofle.htm>
113. HMPC - Assessment report on *Syzygium aromaticum* (L.) Merrill et L.M. Perry, flos and *Syzygium aromaticum* (L.) Merrill et L.M. Perry, floris aetheroleum. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-syzygium-aromaticum-l-merrill-et-lm-perry-flos-syzygium-aromaticum-l-merrill_en.pdf
114. PubChem - Eugenol | C10H12O2 [Internet]. [cité 10 mai 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3314#section=2D-Structure>
115. Huile Essentielle de Giroflier | Propriétés et usages | Laboratoire PuresSENTIEL [Internet]. [cité 13 mai 2022]. Disponible sur: <https://fr.puresSENTIEL.com/blogs/recettes-herbier/giroflier>
116. Heck AM, DeWitt BA, Lukes AL. Potential interactions between alternative therapies and warfarin. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 1 juill 2000;57(13):1221-7; quiz 1228-30.
117. Soundran V, Namagiri T, Manonayaki S, Vanithakumari G. Hepatotoxicity of eugenol. *Anc Sci Life*. 15 mars 1994;13:213-7.

118. Abou S, Ouedraogo JM, Hafsa B, Belahcen MJ, Rahali Y. Interaction tamoxifène – clou de girofle : à propos d'un cas d'effet indésirable. Pharm Hosp Clin. 1 déc 2020;56.
119. Hépatotoxicité médicamenteuse due aux antibiotiques [Internet]. [cité 18 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2010/revue-medicale-suisse-271/hepatotoxicite-medicamenteuse-due-aux-antibiotiques>

N° d'identification :

TITRE

Phytothérapie : précautions d'emploi avant une délivrance à l'officine

Thèse soutenue le 14 octobre 2022

Par Joffrey CHARPENTIER né le 10 janvier 1995 à Epinal

RESUME :

La phytothérapie a toujours été une vaste source de remède pour l'Homme depuis des millénaires. Elle est aujourd'hui énormément sollicitée par les patients en quête de médecine complémentaire ou alternative. Au-delà de son efficacité c'est surtout sur les potentielles interactions médicamenteuses et/ou physiopathologiques que porte ce travail, car pour encore trop de patients, phytothérapie est synonyme d'inoffensif. A travers l'exploitation d'études portant sur les précautions d'emploi et interactions générales, j'ai sélectionné de manière non exhaustive les plantes et les huiles essentielles parmi les plus délivrées en officine qui nécessitent une vigilance particulière de la part du pharmacien. Cela permet de mettre en lumière que certaines molécules actives que l'on retrouve en phytothérapie peuvent effectivement être source de toxicité directe par un dosage trop important, ou par accumulation avec des molécules similaires mais également source de toxicité par modification enzymatique. Le pharmacien, par ses connaissances en phytothérapie, pharmacologie et physiologie a donc un rôle majeur pour prévenir un quelconque risque chez les patients, d'autant plus que ces produits sont disponibles en dehors des officines et que les laboratoires pharmaceutiques en inondent le marché.

MOTS CLES :

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Mme le professeur Dominique Laurain-Mattar	Faculté de Pharmacie, laboratoire de pharmacognosie	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> Thème <input type="checkbox"/>

Thèmes

1 – Sciences fondamentales

2 – Hygiène/Environnement

3 – Médicament

4 – Alimentation – Nutrition

5 - Biologie

6 – Pratique professionnelle

