

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 28 Novembre 2018  
Par Mme DECOCK Camille**

---

**LE FOIE ET LA PHYTOTHERAPIE**

---

**Membres du jury :**

**Président : Monsieur HENNEBELLE Thierry**, Professeur en Pharmacognosie,  
Faculté de Pharmacie de Lille 2.

**Directeur : Monsieur ROUMY Vincent**, Maître de conférences en Pharmacognosie,  
Faculté de Pharmacie de Lille 2.

**Membre extérieur : Monsieur BOMY Éric**, Docteur en Pharmacie, Pharmacien  
titulaire à Calais.



## Faculté de Pharmacie de Lille



3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

### Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

### Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

### Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

### Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

## Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M.	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique

Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

### Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

### Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

## AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

## ***Faculté de Pharmacie de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX  
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64  
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

# REMERCIEMENTS

## Aux membres de mon jury,

**A Monsieur Thierry HENNEBELLE**, Professeur en Pharmacognosie à l'Université de Lille 2, d'avoir accepté de présider le jury de cette thèse. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

**A Monsieur Vincent ROUMY**, Maître de conférences en Pharmacognosie à l'Université de Lille 2, d'avoir accepté d'être mon conseiller et directeur de thèse, je vous remercie pour votre disponibilité et vos conseils. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

**A Monsieur Éric BOMY**, Docteur en Pharmacie à Calais, de m'avoir fait l'honneur de juger cette thèse. Je te remercie pour le temps que tu m'as accordé et l'aide précieuse apportée tout au long de mes études et de cette thèse. Je te suis sincèrement reconnaissante.

## A ma famille,

**A mes parents**, d'être le plus bel exemple d'amour, de travail et de valeurs. Merci pour votre indéniable soutien tout au long de ces études, merci d'avoir toujours cru en moi.

**A ma sœur Agathe**, pour notre complicité sans faille, tes attentions, ton écoute pluriquotidienne et ta bonne humeur, merci.

**A mes frères Quentin et Henri**, quelle chance d'avoir grandi à vos côtés, merci pour vos encouragements et votre patience.

**A mes oncles, mes tantes, mes cousins et cousines**, merci de faire que cette famille soit si soudée et pour tous ces moments de bonheur.

**A mes grands-parents** d'avoir toujours cru en moi et tout particulièrement à ma grand-mère de m'avoir transmis sa passion pour les plantes.

**A Clint**, d'être à mes côtés et de m'avoir soutenue tout au long de cette thèse.



## **A mes amis,**

**A Adeline**, pour cette amitié de longue date et ton entrée dans la famille, merci d'avoir toujours été là pour moi.

**A Romane**, d'avoir fait de ces années de colocations et de ces voyages de merveilleux souvenirs, merci pour ton amitié et ton soutien tout au long de mes études.

**A Diane**, pour ton amitié, tes rires et ta gentillesse.

**A Marine**, pour la complicité partagée au cours de nos études, nos voyages et notre année d'Erasmus. Merci pour ta patience et ton soutien pour la rédaction de cette thèse.

**A mes amies d'enfance**, Agathe et Julie, pour toutes ces années d'amitié et tant de bons moments partagés.

**A mes amis de fac**, Juju, Maram, Manon, Cam, Chacha, Toto, Antoine ... Pour tous ces souvenirs partagés, qu'ils aient été studieux ou festifs et qui ont rendu ces années étudiantes très riches.

**A mes amis du collège, du lycée, de Lille, de Budapest** ... qui se reconnaîtront, merci pour tous ces beaux moments passés ensemble et votre présence.

# TABLE DES MATIERES

Liste des abréviations .....	12
Liste des figures .....	13
Introduction .....	14
<b>I. Généralités .....</b>	<b>15</b>
<b>A. La phytothérapie .....</b>	<b>15</b>
1. Définition de la phytothérapie .....	15
2. Histoire de la phytothérapie .....	15
3. La phytothérapie aujourd'hui .....	15
4. Législation .....	16
a) Les plantes médicinales.....	16
b) Les préparations pharmaceutiques .....	16
c) Les médicaments à base de plantes .....	17
d) Les compléments alimentaires à base de plantes.....	17
5. Réglementation.....	18
a) La Pharmacopée .....	18
b) Les institutions officielles.....	18
6. Les formes galéniques en phytothérapie .....	19
a) La tisane.....	20
b) La poudre de plante.....	20
c) L'extrait sec pulvérulent (ES).....	20
d) La suspension intégrale de plantes fraîches (SIPF) .....	20
e) L'extrait fluide classique (EF).....	21
f) L'extrait fluide de plantes standardisé (EPS).....	21
g) La teinture officinale .....	21
h) La teinture-mère (TM).....	21
i) Le macérât glyciné.....	21
7. Les grands principes en phytothérapie .....	22
a) Le totum.....	22
b) La synergie .....	22
c) Une médecine de terrain .....	22
d) La notion de tropisme .....	22
e) Le drainage en phytothérapie .....	22
<b>B. Le foie.....</b>	<b>23</b>
1. Rappels anatomiques du foie .....	23
a) Anatomie .....	23
b) Histologie .....	24
c) Circulation hépatique .....	24
d) La bile et les voies biliaires.....	25
2. Les fonctions du foie .....	25
a) La fonction de synthèse .....	25
b) La fonction de stockage .....	26
c) La fonction d'épuration.....	26
3. Les marqueurs biologiques .....	26
a) Les transaminases .....	26
b) La bilirubine .....	27
c) Les phosphatases alcalines.....	27
d) Les Gamma-glutamyl transpeptidases.....	27
e) L'albumine .....	28
f) L'apolipoprotéine-A1 .....	28
g) La Prothrombine .....	28
4. Les symptômes des maladies du foie .....	28

a)	L'ictère .....	28
b)	L'ascite .....	29
c)	L'hépatomégalie .....	29
d)	Des douleurs.....	29
e)	Des signes cutanés.....	29
f)	Des signes généraux .....	29
5.	Les majeures pathologies du foie et des voies biliaires.....	30
a)	Les hépatites virales.....	30
b)	L'hépatite auto-immune.....	31
c)	L'hépatite médicamenteuse .....	32
d)	La stéatose, la fibrose et la cirrhose hépatique .....	32
e)	La stéato-hépatite non alcoolique (NASH).....	32
f)	Le cancer du foie.....	33
g)	La lithiase biliaire.....	33
6.	Epidémiologie.....	33
<b>II.</b>	<b>Les plantes hépatotropes .....</b>	<b>35</b>
<b>A.</b>	<b>Généralités.....</b>	<b>35</b>
1.	Définition des plantes hépatotropes .....	35
2.	Pourquoi une bonne santé du foie est primordiale pour la santé en général ? .....	35
3.	Epidémiologie.....	35
<b>B.</b>	<b>Les plantes hépatotropes dont l'activité est scientifiquement prouvée.....</b>	<b>36</b>
1.	Artichaut .....	36
2.	Boldo .....	38
3.	Chardon-Marie .....	40
4.	Curcuma.....	43
5.	Fumeterre.....	45
6.	Gingembre.....	47
7.	Menthe poivrée.....	49
8.	Pissenlit.....	51
9.	Radis noir.....	53
10.	Romarin.....	54
11.	Tilleul.....	56
<b>C.</b>	<b>Les plantes hépatotropes dont l'activité reste à démontrer.....</b>	<b>58</b>
1.	Argousier.....	58
2.	Aspérule odorante.....	60
3.	Chélidoine.....	61
4.	Chicorée .....	63
5.	Desmodium.....	65
6.	Eupatoire.....	67
7.	Gentiane.....	68
8.	Maté.....	70
9.	Mélisse .....	72
10.	Phyllanthus .....	73
11.	Réglisse.....	75
12.	Schisandra de Chine .....	77
13.	Scutellaire du Baïkal .....	79
14.	Soja.....	81
15.	Souci .....	83
<b>III.</b>	<b>Les limites de la phytothérapie .....</b>	<b>85</b>
<b>A.</b>	<b>L'hépatotoxicité .....</b>	<b>85</b>
1.	Généralités.....	85
a)	Contexte .....	85
b)	Définition de l'hépatotoxicité .....	85
c)	Epidémiologie.....	85

2.	Les plantes hépatotoxiques .....	86
a)	Les plantes à alcaloïdes pyrrolizidiniques.....	86
b)	Le Chardon à glu.....	87
c)	La Germandrée petit chêne .....	87
d)	Les plantes chinoises .....	88
e)	La racine de Kava.....	89
f)	Le thé vert.....	90
g)	L' Actée à grappes noires .....	91
3.	Les facteurs pouvant favoriser l'hépatotoxicité.....	92
4.	Phytovigilance .....	93
<b>B.</b>	<b>Les interactions plantes – médicaments .....</b>	<b>93</b>
1.	Généralités.....	93
2.	Les principaux acteurs du métabolisme hépatique responsables d'interactions.....	94
3.	Les plantes responsables d'une forte interaction médicamenteuse .....	95
a)	Le Chardon-Marie.....	95
b)	Le Ginkgo .....	95
c)	Le Ginseng.....	96
d)	Le Millepertuis.....	97
e)	La Réglisse.....	98
4.	Les plantes responsables d'une faible interaction médicamenteuse.....	98
a)	L'Ail.....	98
b)	Le Curcuma.....	99
c)	L'Echinacée pourpre .....	99
d)	L'Eleuthérocoque .....	100
e)	Le Gingembre.....	101
f)	Le Soja.....	101
g)	Le Thé vert.....	102
5.	Les facteurs à prendre en compte lors d'une interaction plante - médicament.....	102
<b>IV.</b>	<b>Cas de comptoir.....</b>	<b>103</b>
<b>A.</b>	<b>La « crise de foie » .....</b>	<b>103</b>
<b>B.</b>	<b>Le drainage hépatique .....</b>	<b>104</b>
<b>C.</b>	<b>L'alcool et le foie .....</b>	<b>107</b>
<b>D.</b>	<b>Anticancéreux hépatotoxiques.....</b>	<b>108</b>
<b>E.</b>	<b>Discussion .....</b>	<b>110</b>
	<b>Conclusion .....</b>	<b>112</b>
	<b>Annexe .....</b>	<b>113</b>
	<b>Bibliographie.....</b>	<b>114</b>
	<b>Sources des figures .....</b>	<b>126</b>

## Liste des abréviations

AMM : Autorisation de mise sur le marché  
ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail  
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé  
CYP : Cytochrome P 450  
DGGCRF : Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes  
EF : Extrait fluide classique  
EMA : Agence européenne des médicaments  
EPS : Extrait fluide de plantes standardisé  
EQPS : Equivalence plante sèche  
ES : Extrait sec pulvérulent  
ESCOP : Comité scientifique européen de phytothérapie  
GEPC : Gallate d'épigallocatechol  
GST : Glutathion-S-transférase  
HMPC : Comité des médicaments à base de plantes  
INR : Ratio international normalisé  
NASH : Stéato-hépatite non alcoolique  
OMS : Organisation mondiale de la santé  
PAF : Facteur activateur de plaquettes  
PGP : Glycoprotéine P  
SIPF : Suspension intégrale de plantes fraîches  
TM : Teinture-mère  
TNF : Tumor necrosis factor  
UGT : Glucuronyl-transférase  
VHB : Virus de l'hépatite B  
VHC : Virus de l'hépatite C

## Liste des figures

Figure 1 : Anatomie du foie .....	24
Figure 2 : La circulation sanguine dans le foie .....	25
Figure 3 : Prévalence du VHC dans 10 pays Européens.....	34
Figure 4 : Prévalence du VHB dans 9 pays Européens et en Egypte .....	34
Figure 5 : <i>Cynara scolymus</i> .....	36
Figure 6 : Structure chimique de la cynarine .....	37
Figure 7 : <i>Peumus boldus</i> .....	38
Figure 8 : Structure chimique de la boldine .....	39
Figure 9 : <i>Silybum marianum</i> .....	40
Figure 10 : Structure chimique de la silybine .....	41
Figure 11 : <i>Curcuma longa</i> .....	43
Figure 12 : Structure chimique de la curcumine .....	44
Figure 13 : <i>Fumaria officinalis</i> .....	45
Figure 14 : Structure chimique de la protopine.....	46
Figure 15 : <i>Zingiber officinale</i> .....	47
Figure 16 : Structure chimique du 6-Gingérol.....	48
Figure 17 : <i>Mentha piperita</i> .....	49
Figure 18 : <i>Taraxacum officinale</i> .....	51
Figure 19 : <i>Raphanus sativus</i> .....	53
Figure 20 : <i>Rosmarinus officinalis</i> .....	54
Figure 21 : <i>Tilia cordata</i> .....	56
Figure 22 : <i>Hippophae rhamnoides</i> .....	58
Figure 23 : <i>Galium odoratum</i> .....	60
Figure 24 : <i>Chelidonium majus</i> .....	61
Figure 25 : Structure chimique de la chelidonine.....	62
Figure 26 : <i>Cichorium intybus</i> .....	63
Figure 27 : <i>Desmodium adscendens</i> .....	65
Figure 28 : <i>Eupatorium cannabinum</i> .....	67
Figure 29 : <i>Gentiana lutea</i> .....	68
Figure 30 : <i>Ilex paraguariensis</i> .....	70
Figure 31 : <i>Melissa officinalis</i> .....	72
Figure 32 : <i>Phyllanthus niruri</i> .....	73
Figure 33 : <i>Glycyrrhiza glabra</i> .....	75
Figure 34 : <i>Schisandra chinensis</i> .....	77
Figure 35 : <i>Scutellaria baicalensis</i> .....	79
Figure 36 : <i>Glycine max</i> .....	81
Figure 37 : <i>Calendula officinalis</i> .....	83

## Introduction

Depuis plusieurs années, un regain d'intérêt pour la phytothérapie est apparu, le grand public ayant l'image de cette médecine plus naturelle et sécuritaire. Ainsi, 63% des français disent avoir confiance en la phytothérapie et 45% y ont recours (1).

La phytothérapie est une solution à la fois alternative et complémentaire aux traitements de la médecine conventionnelle. Elle s'emploie à des fins thérapeutiques pour traiter des troubles fonctionnels et des états pathologiques variés.

Dans un contexte de société où l'on n'a jamais autant parlé du système digestif, tel étant notre « deuxième cerveau », il est primordial de parler d'un organe très souvent mal connu mais dont le rôle est essentiel : le foie. Il interagit avec de nombreux autres organes et joue un rôle fondamental dans le métabolisme énergétique, la synthèse protéique et dans l'élimination des déchets.

La phytothérapie et la fonction hépatique sont ainsi deux thématiques essentielles. Nous étudierons les plantes hépatotropes, les plantes hépatotoxiques et l'action des plantes modifiant le métabolisme hépatique.

Dans un premier temps, nous rappellerons quelques généralités sur la phytothérapie : son histoire, la législation, la réglementation et les grands principes de cette médecine. Nous verrons également les rappels anatomiques et physiologiques du foie, les symptômes et les pathologies qui lui sont associées.

Ensuite, nous étudierons les plantes « hépatotropes », c'est à dire les plantes ayant une action sur le foie. Elles sont nombreuses, d'efficacité variée et théoriquement utilisées pour améliorer ou maintenir une bonne fonction hépatique. Les plantes hépatotropes seront présentées sous la forme de monographie. Nous citerons les caractéristiques de chacune : botaniques, chimiques et pharmacologiques ; leurs indications hépatiques, leurs contre-indications et leurs précautions d'emploi.

La phytothérapie ayant un véritable intérêt, il ne faut toutefois pas oublier que l'usage des produits à base de plantes est loin d'être dénué de risques. En effet, le totum de chaque plante contient non pas un principe actif mais une multitude de molécules actives, multipliant ainsi les effets thérapeutiques mais également les potentiels effets toxiques. Nous mettrons en évidence les plantes hépatotoxiques et celles pouvant interagir avec certains médicaments, l'interaction ayant lieu le plus souvent au niveau du foie.

La santé par les plantes est une tendance à laquelle le pharmacien n'échappe pas. En effet le pharmacien détient le monopole d'une partie de ces plantes. C'est pourquoi nous évoquerons quelques cas de comptoir.

La phytothérapie est un domaine d'application très large, nous nous intéresserons exclusivement à la « phytothérapie traditionnelle », en excluant l'aromathérapie, la gémmothérapie et l'homéopathie.

# I. Généralités

## A. La phytothérapie

### 1. Définition de la phytothérapie

La phytothérapie (du grec « *phyton* » qui signifie « plante » et « *therapein* » qui signifie « soigner ») est l'utilisation des plantes médicinales en thérapeutique. (2)

C'est une discipline allopathique destinée à prévenir et à traiter certains troubles fonctionnels et/ou certains états pathologiques au moyen de plantes, de parties de plantes ou de préparation à base de plantes. (3)

### 2. Histoire de la phytothérapie

La médecine a débuté par les plantes car l'homme a utilisé les produits immédiatement à sa portée. La phytothérapie est ainsi la discipline médicale la plus ancienne et son histoire se confond avec celle de la médecine.

L'un des premiers ouvrages sur les plantes médicinales, intitulé : « Pen-Ts'ao », a été rédigé en Chine vers le deuxième millénaire avant J-C. ; il traitait des drogues végétales, animales et minérales. De plus, le texte médical ayant eu le plus d'influence dans le monde antique fut écrit par Dioscoride au début de l'ère chrétienne : « De materia medica », il décrit la préparation et les propriétés de plus de mille substances naturelles et reste à l'origine des pharmacopées.

Aujourd'hui encore, partout où sont les hommes, on retrouve les plantes médicinales. De tout temps et dans tous les pays, la matière première principale des pharmacopées est restée végétale. (4)

### 3. La phytothérapie aujourd'hui

En France la phytothérapie est considérée comme une « médecine alternative », opposée à la médecine conventionnelle allopathique majoritaire.

Depuis plusieurs années, un regain d'intérêt pour la phytothérapie est apparu. Différents facteurs expliquent ce phénomène comme l'attention portée à la nature et l'environnement ainsi qu'à l'image positive que reflète la phytothérapie auprès du grand public ; elle est considérée comme une médecine naturelle, très ancienne, plus expérimentée et pourvue de moins d'effets indésirables que l'allopathie conventionnelle. De plus, les consommateurs ont le sentiment d'être les mieux placés pour gérer leur santé et vont avoir recours à des produits qui vont leur apporter des « bienfaits naturels ».



Nous distinguons en France deux profils de patients parmi ceux qui consomment la phytothérapie : les premiers sont adeptes de médecines naturelles d'une manière plus générale et le second profil recherche un complément à la médecine dite allopathique.

## 4. Législation

La phytothérapie englobe plusieurs familles de produits qui n'ont pas toutes les mêmes caractéristiques : les plantes médicinales en vrac, les préparations pharmaceutiques, les médicaments à base de plantes et les compléments alimentaires. La phytothérapie comprend également les aliments fonctionnels et les produits cosmétiques à base de plantes commercialisables hors officine, mais ne seront pas traités dans cette thèse.

### a) Les plantes médicinales

Les plantes médicinales sont des drogues végétales qui possèdent des propriétés médicamenteuses. A ce titre, elles ne peuvent être vendues qu'en pharmacie, sauf dérogation et doivent être conformes à la Pharmacopée pour être commercialisées, ce qui garantit aux utilisateurs une sécurité d'emploi. Les plantes médicinales peuvent être vendues en l'état ou sous forme de préparations.

### b) Les préparations pharmaceutiques

Les préparations magistrales et officinales sont susceptibles de contenir des plantes ou des produits dérivés.

- Une préparation magistrale est réalisée selon une prescription médicale et destinée à un malade déterminé en l'absence de médicaments disponibles sur le marché.
- Une préparation officinale est un médicament inscrit à la Pharmacopée ou au Formulaire national.

Ces préparations sont réalisées à la pharmacie ou peuvent-être sous-traitées à une autre pharmacie ou à un établissement pharmaceutique.

Depuis le 1<sup>er</sup> août 2013, une monographie « Mélanges pour tisanes pour préparations officinales » a été intégrée au Formulaire national. Cette monographie permet aux pharmaciens de réaliser des préparations officinales constituées de plusieurs drogues végétales et destinées à être employées sous forme de tisane. Ces dernières peuvent être préparées en l'absence de prescription (5).

Elles ne doivent pas être composées de plus de 10 drogues végétales dont :

- 5 maximum comme substance active, chacune représentant au moins 10% du mélange final ;
- 3 maximum pour l'amélioration de la saveur et représentant au total un maximum de 15% du mélange final ;
- 2 maximum pour l'amélioration de l'aspect et représentant au total un maximum de 10% du mélange final.

De plus, les drogues végétales ne peuvent être associées entre elles que si leurs propriétés thérapeutiques sont identiques ou complémentaires. Enfin, chaque lot de fabrication doit être compris entre 100 grammes et 3 kilogrammes (5).

### c) Les médicaments à base de plantes

Les médicaments à base de plantes ou « phytomédicaments » sont des médicaments fabriqués selon un processus industriel, dont les substances sont exclusivement d'origine végétale. Ils possèdent des propriétés thérapeutiques, dans le but de restaurer, corriger ou modifier les fonctions physiologiques.

Leur vente est réservée aux pharmaciens ; l'expertise pharmaceutique est ainsi indispensable afin d'en garantir le bon usage. Pour être commercialisés, ils sont soumis à une autorisation de mise sur le marché (AMM). Cependant, des spécialités reconnues bénéficient d'un enregistrement simplifié, de par leur longue tradition d'usage, elles doivent prouver un recul d'utilisation d'au moins 30 ans, dont au minimum 15 ans dans l'Union européenne. Dans ces deux cas, les processus de fabrication doivent être particulièrement rigoureux. Le contrôle est assuré en France par l'ANSM et en Europe par l'EMA.

### d) Les compléments alimentaires à base de plantes

Les compléments alimentaires sont « des denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique » (décret n° 2006-352 du 20 mars 2006). Selon ce décret, des plantes peuvent entrer dans la composition d'un complément alimentaire, à condition de posséder des propriétés nutritionnelles ou physiologiques. Les plantes possédant des propriétés pharmacologiques étant exclusivement destinées à un usage thérapeutique.

Les compléments alimentaires se présentent sous des formes uniquement prédosées (gélules, flacons compte-gouttes...). Ils ne nécessitent pas d'AMM préalable et aucune indication thérapeutique n'est mentionnée sur le produit.

Ces derniers répondent aux exigences de la DGGCRF et de l'ANSES.

## 5. Réglementation

### a) La Pharmacopée

La Pharmacopée est un recueil officiel et réglementaire des matières premières à usage thérapeutique et des médicaments autorisés dans un pays ou dans un ensemble de pays.

D'après l'article L. 5112-1 du Code de la Santé publique, il s'agit d'un recueil comprenant :

- La nomenclature des drogues, des médicaments, des articles officinaux ;
- La liste des dénominations communes de médicaments ;
- Les tableaux de posologie maximale et usuelle des médicaments ;
- Des renseignements qui peuvent être utiles au pharmacien pour la pratique pharmaceutique.

La Pharmacopée contient les normes officielles relatives au contrôle qualité des processus de développement, de production et de commercialisation. C'est une base aussi bien juridique que scientifique. La Pharmacopée est l'ouvrage de référence pour l'exploitation des plantes médicinales (6)

En France, les plantes médicinales sont inscrites à la Pharmacopée française et sont classées selon deux listes. La liste A comporte 416 plantes médicinales utilisées traditionnellement et la liste B comporte 130 plantes médicinales utilisées traditionnellement en l'état ou sous forme de préparation dont les effets indésirables potentiels sont supérieurs au bénéfice thérapeutique attendu.

Parmi ces plantes médicinales, 148 sont sorties du monopole pharmaceutique suite au décret n°2008-841 d'Août 2008 et peuvent ainsi être vendues sous des formes définies, par des personnes autres que les pharmaciens.

### b) Les institutions officielles

#### (1) L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)

L'OMS est une autorité au sein des Nations Unies, qui dirige et coordonne les travaux internationaux dans le domaine de la santé. Sa mission consiste à diriger l'action sanitaire dans le monde et définir des programmes de recherche. L'OMS établit des monographies très détaillées sur les plantes médicinales les plus utilisées.

## (2) L'European Medicines Agency (EMA)

L'EMA est un organisme européen chargé de la protection de la santé humaine et vétérinaire. Sa principale mission est d'évaluer scientifiquement et de superviser le développement de nouveaux médicaments et leur mise sur le marché. L'EMA a publié un ensemble de monographies phytothérapeutiques comprenant l'avis scientifique du Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) et qui mentionnent systématiquement l'usage médical et traditionnel de la plante, pour quels symptômes la plante est utilisée, pour qui et les indications et contre-indications.

## (3) L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM)

L'ANSM est l'autorité compétente qui délivre les Autorisations de mise sur le marché pour tous les médicaments, y compris les médicaments à base de plantes. Elle met à disposition les monographies de plantes dont l'usage est reconnu en France.

## (4) L'European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCOP)

L'ESCOP est une organisation qui fédère les associations nationales de phytothérapie et qui est chargée de leur harmonisation. Elle assure la promotion des plantes auprès des professionnels de santé et encourage l'avancée des recherches faites en matière de phytothérapie.

## (5) La Commission E

La Commission E est un organisme Allemand qui atteste l'efficacité des plantes médicinales. L'Allemagne, en avance par rapport à la France en matière de phytothérapie dispose de la Commission E qui regroupe à la fois des experts en médecine, pharmacologie, toxicologie et phytothérapie.

## 6. Les formes galéniques en phytothérapie

Une forme galénique, désigne une forme individuelle sous laquelle sont mis les principes actifs et les excipients (7).

En fonction de la forme galénique, les produits n'auront pas la même teneur en principes actifs, pas la même concentration, ni le même dosage thérapeutique, sa biodisponibilité et son efficacité seront également différentes.

Les formes galéniques ont pour but de faciliter l'administration des principes actifs des plantes (4).

#### a) La tisane

D'après la Pharmacopée Française, les tisanes sont des préparations aqueuses de plantes médicinales entières ou de parties de celles-ci et sont administrées à des fins thérapeutiques. Les tisanes sont obtenues par infusion, macération, décoction ou digestion.

On utilise la plante fragmentée et les principes actifs sont extraits par éclatement des cellules végétales par la chaleur. Le solvant utilisé est l'eau.

Cette préparation est facile d'emploi et permet la conservation des principes actifs.

#### b) La poudre de plante

La poudre de plante est réalisée par pulvérisation de la drogue végétale sèche. Tous les constituants de la plante sont présents, ce qui permet d'obtenir un « *totum* » pourvu d'une action pharmacologique engendrée par l'ensemble de ses composants.

La poudre est généralement intégrée dans des gélules.

La biodisponibilité de cette préparation est en partie méconnue. De plus, la conservation est limitée, car avec le temps il se produit un éclatement des cellules de la plante, d'où un vieillissement accéléré de la plante et une dégradation de ses composants.

#### c) L'extrait sec pulvérulent (ES)

L'extraction des principes actifs se fait dans l'eau et/ou l'alcool à partir de la plante broyée. Il y a ensuite une étape de concentration pour obtenir un extrait liquide puis d'élimination du solvant pour donner l'extrait sec.

L'ES se présente sous forme d'une poudre très fine, permettant d'obtenir une bonne biodisponibilité. Il est plus concentré que la poudre sèche pulvérisée, la posologie est ainsi réduite par rapport aux gélules de poudre de plantes.

#### d) La suspension intégrale de plantes fraîches (SIPF)

La SIPF est une préparation liquide réalisée avec une plante fraîche, qui est cryobroyée puis mise en suspension dans de l'alcool à 30°. Cette forme permet d'obtenir le totum de la plante et de préserver les qualités de cette dernière.

Elle est présentée en flacon de verre teinté ou en ampoule buvable.

Dû à la présence d'alcool, la conservation de cette préparation est plutôt longue.

#### e) L'extrait fluide classique (EF)

L'EF est obtenu par pulvérisation de la plante sèche. On extrait les principes actifs par passages successifs de la plante pulvérisée dans l'alcool éthylique. L'alcool permet en général d'obtenir une meilleure stabilité des solutions dans le temps.

#### f) L'extrait fluide de plantes standardisé (EPS)

L'EPS est obtenu par cryobroyage de la plante fraîche puis par extractions successives dans un mélange d'eau et d'alcool à des degrés de concentration croissante. On élimine ensuite l'alcool et on met en suspension dans une solution glycinée.

Cette forme est particulièrement efficace et prête à l'emploi.

#### g) La teinture officinale

La teinture officinale est réalisée par macération de la plante sèche dans de l'alcool de 45 à 70°. Cette forme est quasiment disparue du marché.

#### h) La teinture-mère (TM)

Les teintures-mères sont des préparations à usage homéopathique inscrites à la Pharmacopée française. Elles sont également utilisées en phytothérapie à dose allopathique.

La teinture-mère est fabriquée à partir d'une seule plante, par macération de la plante fraîche dans de l'alcool à 95° pendant trois semaines (avec un ratio de masse 1/5 ou 1/10). S'ensuit une étape de décantation puis de filtration après plusieurs jours.

L'efficacité est modérée car la TM est faiblement concentrée et peut ne pas être préparée à partir des parties végétales actives en phytothérapie.

Cependant, la TM est la seule forme remboursée en cas de prescription médicale.

#### i) Le macérât glyciné

Le macérât glyciné est la forme galénique classique de la gémmothérapie. Ils sont réalisés par la macération de bourgeons frais ou d'autres tissus végétaux dans de la glycérine alcoolisée. Il s'ensuit une étape de filtration puis une dilution au 1/10<sup>e</sup> dans un mélange d'eau, d'alcool et de glycérine.

## 7. Les grands principes en phytothérapie

### a) Le totum

Le terme de « totum » désigne l'ensemble des molécules actives de la plante, agissant en synergie pour moduler, modérer ou renforcer l'activité de la drogue (7). Le totum confère à la plante son activité thérapeutique, il est plus efficace que le principe actif isolé et souvent en tempère les effets secondaires.

### b) La synergie

Lorsqu'on utilise la plante entière plutôt que ses principes actifs isolés, ses différents constituants agissent ensemble et sont parfois plus efficaces qu'un dosage équivalent d'un principe actif pure extrait de la plante. Dans certains cas, l'efficacité thérapeutique d'une plante est due à la synergie de ses diverses substances. Un ou même plusieurs actifs isolés ne permettent pas d'obtenir le même résultat. Cette synergie déjà existante au sein d'une seule plante peut être renforcée par l'action simultanée de plusieurs plantes. L'art d'associer les plantes fait partie intégrante de la phytothérapie (3).

### c) Une médecine de terrain

La notion de terrain correspond à une vision globale de l'individu. La phytothérapie cherche à harmoniser l'état général de cet individu sans forcément se focaliser sur un symptôme précis ; il s'agit de traiter le sujet dans sa globalité en agissant sur le terrain et non sur le symptôme (8).

### d) La notion de tropisme

La notion de tropisme désigne l'affinité d'une substance pour un tissu ou un organe donné. Ce phénomène implique que même si une plante a de nombreuses molécules actives et des effets polyvalents, son action est le plus souvent orientée vers un organe ou une fonction donnée (3).

### e) Le drainage en phytothérapie

Le drainage est une notion fondamentale en phytothérapie. Il consiste à stimuler un organe dont le fonctionnement défectueux ou une sollicitation prolongée, empêche l'élimination de substances toxiques ou indésirables. Cela permet ainsi, de maintenir un état d'équilibre. Ce principe repose essentiellement sur les cellules épithéliales

qui délimitent une zone de séparation et d'échange, permettant le transport des nutriments et l'élimination des déchets. Le contrôle de l'activation de ces échanges et des transports repose sur le système nerveux autonome ; le sympathique relâche et modère les sécrétions tandis que le parasympathique contracte les sphincters et active les sécrétions.

Les plantes sont également capables d'agir sur ces systèmes, soit en accentuant la fonction sécrétoire soit en la modérant. Les plantes de drainage doivent cependant être utilisées à faible dose et en cures discontinues, pour ne pas trop solliciter l'organe concerné et ne pas épuiser l'organisme (4).

Le drainage s'effectue de façon centrifuge (les éléments à éliminer sont entraînés de l'intérieur vers l'extérieur) sur tous les organes tapissés d'un épithélium : l'estomac, l'intestin, les voies respiratoires, la vessie, l'épiderme, le foie et le pancréas.

## **B. Le foie**

### **1. Rappels anatomiques du foie**

#### **a) Anatomie**

Le foie est un organe de l'appareil digestif, il est logé dans l'hypocondre droit, à droite de l'estomac. C'est l'organe le plus volumineux des viscères abdominaux : il pèse entre 1400 et 1600 g, soit environ 2% du poids corporel (9).

Il s'agit d'une glande essentiellement exocrine enveloppée par une capsule fibreuse mince, résistante et conjonctive : la capsule de Glisson, qui s'invagine en sillons délimitant ainsi les lobes hépatiques. Le foie est divisé en deux lobes principaux : le lobe droit et le lobe gauche. Sur la face inférieure, on reconnaît également deux autres lobes mineurs en taille : le lobe caudé et le lobe carré, séparés par le hile du foie.

La vésicule biliaire est attachée à la face inférieure du foie, à la limite du lobe carré et du lobe droit. Elle est englobée par le péritoine viscéral hépatique (9).



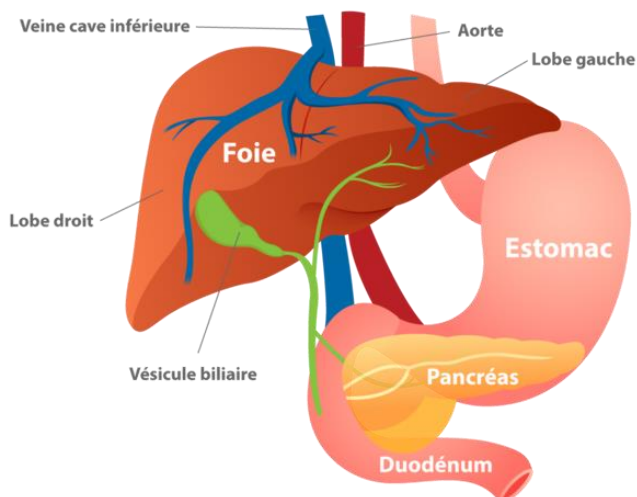


Figure 1 : Anatomie du foie

## b) Histologie

Le foie est doté de cellules parenchymateuses (les hépatocytes) et de quatre types cellulaires non parenchymateux lui conférant une hétérogénéité cellulaire. Les hépatocytes occupent environ 80% du volume du foie et sont disposées en lames d'une cellule d'épaisseur. Ces lames délimitent des sinusoides à l'intérieur desquels se fait la circulation sanguine ; ces derniers sont bordés par des cellules endothéliales.

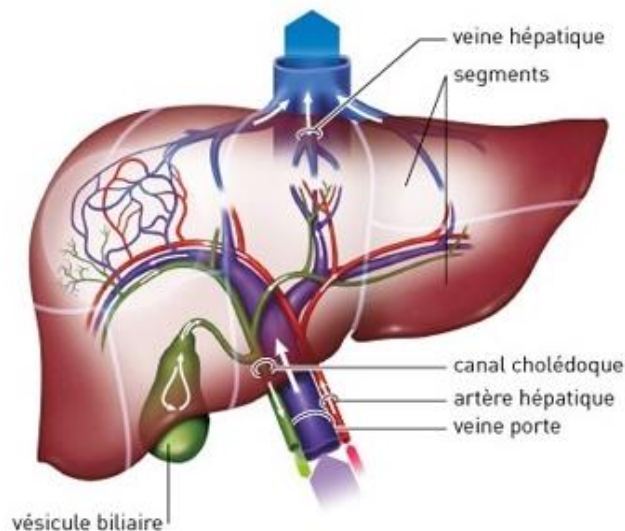
Les hépatocytes se regroupent pour former des lobules hépatiques, unité de structure du foie. Ces lobules ont une forme hexagonale et sont centrés par une veine dite centro-lobulaire et délimités par six espaces triangulaires riches en tissu conjonctif : les espaces de Kiernan. Chaque lobule présente un compartiment sanguin, un compartiment biliaire et un comportement hépatocytaire (10).

## c) Circulation hépatique

Les échanges du foie avec le reste du corps sont privilégiés par une double irrigation sanguine. Dans les autres organes, le sang arrive par une artère et repart par une veine, or le foie est le seul organe à être alimenté par une artère et par une veine.

La veine porte apporte au foie du sang provenant de la rate et du tube digestif et l'artère hépatique apporte quant à elle un sang artériel richement oxygéné. Ces deux vaisseaux amènent également au foie les substances à métaboliser, qui seront ensuite libérées dans la circulation générale par les trois veines sus-hépatiques principales.

C'est au niveau du hile que la veine porte et l'artère hépatique pénètrent dans le foie, et à cet endroit que passent les canaux biliaires majeurs (11).



**Figure 2 : La circulation sanguine dans le foie**

#### d) La bile et les voies biliaires

La bile est un liquide jaune visqueux composé à 97% d'eau, à 3% de bilirubine (pigment provenant de la dégradation des hématies), d'acides et de sels biliaires, de cholestérol et d'ions. Elle est sécrétée de manière continue par le foie à raison de 700 à 1000ml par jour et intervient dans la digestion des graisses dans l'intestin grêle et dans le transport du cholestérol, de la bilirubine et des déchets jusque l'intestin. Les voies biliaires comprennent les voies biliaires intra-hépatiques qui permettent de recueillir la bile fabriquée par les hépatocytes et les voies biliaires extra-hépatiques qui permettent son transfert vers l'intestin, assurant ainsi son rôle dans la digestion et vers la vésicule biliaire où la bile sera stockée entre deux périodes de digestion (10,11).

## 2. Les fonctions du foie

Toutes ces fonctions peuvent être regroupées en trois branches : une fonction de synthèse, une fonction de stockage et une fonction d'épuration (11,12).

#### a) La fonction de synthèse

Le foie produit la bile qui aide à la digestion des graisses. Un réseau de voies biliaires parcourt le foie, collecte la bile fabriquée et la transporte jusqu'à la vésicule

biliaire. Cette dernière est attachée au foie et stocke la bile en excès, elle la libère dans les intestins lors des repas par le canal cholédoque.

Le foie est également capable de synthétiser du glucose à partir des protéines, du cholestérol, des facteurs de la coagulation, des facteurs immunitaires, des enzymes et diverses protéines comme l'albumine qui véhicule des hormones et des acides gras.

Les enzymes du foie sont les transaminases ou aminotransférases. Lorsque les cellules du foie sont endommagées, ces cellules peuvent s'infiltrer dans le sang et s'y accumuler à des concentrations élevées qui peuvent être décelées au moyen d'un test sanguin (11,13).

#### b) La fonction de stockage

La capacité de stockage du foie est d'une grande importance. Les sucres provenant de la digestion (glucose, fructose, galactose) sont stockés sous forme de glycogène et les lipides sont sous forme de triglycérides. Il stocke également les vitamines et les minéraux issus de la digestion. Le foie libère ces éléments dans le sang lorsque le corps en a besoin (13).

#### c) La fonction d'épuration

Le foie débarrasse le sang des éléments nocifs comme les résidus de médicaments et permet également d'éliminer l'ammoniaque sous forme d'urée par voie urinaire et la bilirubine par voie digestive.

Le foie a également une fonction immunitaire puisqu'il bloque et dégrade les microbes qui parviennent à traverser la barrière intestinale (13).

### 3. Les marqueurs biologiques

De par ses nombreuses fonctions, le foie va disposer de différents marqueurs permettant d'évaluer ses fonctions ou ses atteintes (14,15).

#### a) Les transaminases

Les transaminases sont les enzymes ALAT (Alanine-aminotransférase) et ASAT (Aspartate-aminotransférase). Elles sont présentes dans plusieurs tissus (principalement le foie et les muscles) et reflètent l'activité et la destruction cellulaire de ces organes. L'augmentation de leur taux sanguin témoigne d'une lésion cellulaire.

Dans le foie, la concentration en ALAT est supérieure à celle de ASAT, dans le muscle c'est l'inverse. Ainsi, une élévation des transaminases prédominante sur

ALAT indiquera une anomalie au niveau hépatique, alors qu'une prédominance sur ASAT indiquera une anomalie musculaire.

Les taux sanguins normaux de ces deux enzymes sont compris entre 20 et 40 unités internationales (UI)/ litre de sang.

### b) La bilirubine

La bilirubine est un pigment jaune provenant de la dégradation de l'hémoglobine et dont l'accumulation anormale dans le sang et les tissus détermine un ictère.

La bilirubine est dite « libre » jusqu'à son passage dans le foie et « conjuguée » ensuite. Le taux de « bilirubine totale » est la somme des taux de bilirubine libre et conjuguée.

Une augmentation de la bilirubine libre signe une hémolyse ou un défaut de conjugaison et une augmentation de la bilirubine conjuguée oriente vers une cholestase intra hépatique (hépatite, cirrhose) ou extra hépatique (obstruction biliaire).

Le taux sanguin normal de la bilirubine totale est inférieur à 10mg/L.

### c) Les phosphatases alcalines

Les Phosphatases alcalines (PAL) sont des enzymes majoritairement localisées dans les microvillosités des canalicules biliaires et au pôle sinusoidal des hépatocytes (elles sont également très présentes au niveau osseux). Leurs taux sont augmentés lors d'une cholestase ou d'atteinte osseuse. La cholestase peut être intra hépatique (stéatose, cirrhose) ou extra hépatique (lithiase et obstruction biliaire).

### d) Les Gamma-glutamyl transpeptidases

Les Gamma-glutamyl transpeptidases (Gamma-GT) sont des enzymes provenant de plusieurs organes (foie, pancréas, rein) et participant au transfert des acides aminés entre les cellules. Le dosage sanguin des gamma-GT permet d'évaluer l'activité hépatique. Un taux anormalement élevé peut être retrouvé lors d'une atteinte hépatique, dans les cas d'alcoolisme chronique et chez 5% des sujets normaux.

La valeur normale est chez l'homme inférieure à 45 UI/L et chez la femme inférieure à 35UI/L.

#### e) L'albumine

L'albumine est la protéine sanguine majoritaire : elle constitue 50 à 65% du plasma sanguin. Cette protéine est exclusivement synthétisée par le foie. Elle joue un rôle dans le transport de nombreuses molécules, notamment le transport de la bilirubine. On observe sa diminution en cas d'insuffisance hépatocellulaire. Le taux sanguin normal est d'environ 40g/L.

#### f) L'apolipoprotéine-A1

L'apolipoprotéine A1 (ApoA1) est une protéine fabriquée par le foie et qui sert au transport du cholestérol. En cas de fibrose hépatique et d'insuffisance hépatocellulaire, le taux d'ApoA1 sanguin diminue ainsi que le taux de cholestérol.

#### g) La Prothrombine

La prothrombine est une protéine synthétisée par le foie et qui intervient dans la coagulation sanguine. Son taux sanguin permet de mesurer l'activité de coagulation et reflète l'état de la fonction hépatique. Elle apprécie également la concentration sérique de tous les facteurs de coagulation synthétisés par le foie. La diminution du taux de prothrombine est un marqueur précoce d'insuffisance hépatocellulaire ou d'une cholestase et permet d'en suivre l'évolution à court terme.

### 4. Les symptômes des maladies du foie

Les dysfonctionnements hépatiques se traduisent rarement par des douleurs, mais plutôt par des symptômes variés comme un ictère, des troubles cérébraux, des hémorragies internes, une ascite, des hématomes, des saignements, etc. Cependant, dans de nombreux cas d'hépatopathies, les symptômes ne sont pas spécifiques, comme une asthénie, une perte de poids ou des symptômes cutanés. De plus, certains patients sont asymptomatiques pendant de longues années (14,16).

#### a) L'ictère

Un ictère est une coloration jaune de la peau liée à une augmentation du taux sanguin des pigments biliaires, essentiellement de la bilirubine. Son intensité est variable et se retrouve aussi au niveau des muqueuses. L'ictère peut être accompagné de prurit lié à la rétention des sels biliaires, d'une coloration plus ou moins foncée des urines et d'une décoloration des selles.

L'ictère peut avoir une origine hépatique ou non hépatique. Dans les cas d'ictère hépatique, une cirrhose ou hépatite peut être la cause.

### b) L'ascite

Une ascite est un épanchement liquidien au niveau de l'abdomen lié à un blocage du sang veineux en provenance du tube digestif. Ce liquide est riche en éléments nutritifs et protéines entraînant un déséquilibre alimentaire.

On peut citer la cirrhose comme pathologie entraînant très souvent une ascite.

### c) L'hépatomégalie

L'hépatomégalie est une augmentation du volume du foie, qui peut être associée à une pathologie hépatique comme la cirrhose mais également en cas d'autres pathologies comme l'insuffisance cardiaque, une maladie auto-immune, un cancer, etc.

### d) Des douleurs

Les douleurs hépatiques peuvent se présenter sous plusieurs formes :

- Douleur violente et épisodique trouvant son origine dans les voies biliaires : c'est une douleur située au niveau sous costal droit et irradiant vers l'épaule et le dos, elle est souvent nocturne et calmée par les antispasmodiques.
- Douleur plus sourde et continue trouvant son origine dans le parenchyme hépatique.

### e) Des signes cutanés

Des signes cutanés peuvent être présents lors d'une pathologie hépatique :

- Un prurit lié à une rétention biliaire,
- Des hématomes et/ou des saignements, secondaires à une diminution de la coagulation sanguine par insuffisance hépatique,
- Le teint terreux dut à une constipation chronique liée à une insuffisance de production de sels biliaires,
- Un eczéma ou encore un œdème des membres inférieurs.

### f) Des signes généraux

Une pathologie hépatique peut également entraîner des symptômes non spécifiques d'ordre généraux :

- Des troubles du sommeil,

- Une fatigue,
- Un amaigrissement,
- Des douleurs abdominales,
- Des nausées,
- De la fièvre, etc.

## 5. Les majeures pathologies du foie et des voies biliaires

### a) Les hépatites virales

L'hépatite est un processus inflammatoire du foie, caractérisé par une nécrose hépatocellulaire diffuse ou focale. L'hépatite peut être aiguë ou chronique. La guérison est spontanée dans la plupart des cas d'hépatites virales aiguës, mais dans certains cas elles peuvent progresser vers une hépatite chronique. Les causes fréquentes d'hépatites sont les virus de l'hépatite, l'alcool et les médicaments (14,17).

#### (1) L'hépatite virale A

Le virus de l'hépatite A peut être responsable d'hépatites aiguës ou exceptionnellement fulminantes. Il n'y a jamais de forme chronique et c'est généralement une maladie bénigne qui guérit en 3 à 4 semaines.

La contamination du virus se fait par voie oro-fécale.

Il n'y a pas de traitement spécifique de l'hépatite aiguë A. On recommande le repos et d'éviter l'alcool et les médicaments non indispensables.

Au niveau préventif, on recommande une bonne hygiène et de faire attention à l'eau dans les pays à risque. Il existe également un vaccin s'adressant aux sujets exposés par leur profession ou aux adultes non immunisés devant séjourner en zone endémique.

#### (2) L'hépatite virale B

L'hépatite B peut être aiguë ou chronique. C'est une maladie qui est transmise par voie parentérale, sexuelle ou lors de l'accouchement lorsque la mère est contaminée.

Chez l'adulte, en France, dans 90% des cas la maladie guérit et dans 10% des cas elle devient chronique ; par contre chez l'enfant, dans 90% des cas la maladie devient chronique.

Le traitement repose sur l'interferon alpha injectable, la lamivudine ou l'adéfovir ou le ténofovir par voie orale.

Au niveau préventif, il existe un vaccin (Engerix B®) qui nécessite deux injections à un mois d'intervalle puis une à six mois.

### (3) L'hépatite virale C

L'hépatite C peut être aiguë ou chronique. Les modes de transmission sont superposables à ceux de l'hépatite B, c'est à dire par voie parentérale, sexuelle ou lors de l'accouchement lorsque la mère est contaminée.

Actuellement, 1% de la population française est VHC positive et 80% des patients atteints développent une hépatite chronique (cette dernière pouvant évoluer en cirrhose et/ou en cancer).

### (4) L'hépatite virale D

Le virus delta est un virus défectif qui utilise l'enveloppe du virus de l'hépatite B. En France, l'hépatite D est presque exclusivement observée chez les toxicomanes.

Lors d'une co-infection B-D, l'hépatite aiguë est plus sévère et le passage à la chronicité plus fréquent (20% au lieu de 10% lors d'une infection B).

Le traitement est le même que pour l'hépatite B, il est cependant moins efficace. Le traitement préventif contre l'hépatite B protège également contre l'hépatite D.

Le traitement repose sur l'association d'interféron sous-cutané et de ribavirine.

Au niveau préventif, il n'existe pas de vaccin contre l'hépatite C.

### (5) L'hépatite virale E

Le virus de l'hépatite E se comporte comme le virus de l'hépatite A, pouvant provoquer le même type d'affection. L'évolution est souvent favorable sauf chez la femme enceinte chez qui elle peut être plus sévère.

La transmission se fait par voie oro-fécale et dans notre pays elle peut également se faire par l'ingestion de gibier sauvage.

Le traitement est le même que pour l'hépatite A.

Au niveau préventif, il n'existe pas de vaccin contre l'hépatite E et les règles d'hygiène sont les mêmes que pour l'hépatite A.

### b) L'hépatite auto-immune

Les hépatites auto-immunes, comme les hépatites virales, peuvent évoluer vers la cirrhose. Ce sont des maladies rares et s'observent surtout chez la femme jeune, dans un contexte de pathologie dysimmunitaire personnel ou familial.

Le traitement repose sur les corticoïdes, le plus souvent associés aux immunosuppresseurs, type Imurel®.



### c) L'hépatite médicamenteuse

L'hépatite médicamenteuse est une lésion du foie secondaire à une intoxication par des médicaments. Il existe plusieurs variétés d'hépatites induites par les médicaments :

- Hépatite cytolitique : nécrose des cellules hépatiques
- Hépatite choléstatique : gêne à l'élimination de la bile
- Hépatite mixte : cytolitique et choléstatique

L'hépatite médicamenteuse peut être asymptomatique. Autrefois, elle simule l'hépatite aiguë virale, on retrouve un ictère due à la cholestase, un amaigrissement, des douleurs au niveau de l'hypochondre droit, une asthénie, une hyperthermie, des vomissements, etc.

### d) La stéatose, la fibrose et la cirrhose hépatique

La Stéatose, est un dépôt de graisses à l'intérieur des cellules hépatiques. Ces graisses sont des triglycérides, qui circulent dans le sang à des taux anormalement élevés chez les consommateurs excessifs d'alcool en raison de l'altération des processus métaboliques des acides gras. Le foie stéatosique augmente de volume, on parle d'hépatomégalie. La Stéatose régresse en principe à l'arrêt de la consommation d'alcool.

Si la consommation d'alcool se poursuit, une inflammation peut apparaître, liée à la réaction du système immunitaire, et une nécrose des cellules hépatiques. Ce processus aboutit à la formation d'un tissu cicatriciel appelé fibrose.

En s'aggravant, la fibrose modifie totalement le tissu hépatique, le foie devient dur, c'est la cirrhose. La cirrhose entraîne une hypertension portale et la formation de varices dans la paroi de l'œsophage. La rupture de ces varices pouvant entraîner une hémorragie digestive. La cirrhose et l'hypertension portale sont souvent associées à une ascite et un ictère, le foie ne pouvant plus assurer ses fonctions normalement.

### e) La stéato-hépatite non alcoolique (NASH)

La NASH est une stéatose inflammatoire. Elle est caractérisée par l'infiltration excessive de graisses de plus de 5% du poids total du foie, sans rapport avec la consommation d'alcool. C'est une maladie silencieuse qui s'installe sur plusieurs années, avant que les symptômes n'apparaissent. La NASH peut évoluer en fibrose, qui peut ensuite mener à une cirrhose et/ou un cancer du foie.

Ses causes principales sont la « malbouffe », l'obésité, le diabète, les carences protéiques, une hyperlipidémie, etc.

## f) Le cancer du foie

Les cancers primitifs du foie peuvent se développer à partir des hépatocytes (carcinome hépatocellulaire et hépatoblastome), des cellules des voies biliaires intrahépatiques (cholangiocarcinome) ou des cellules bordant les sinusoides (angiosarcome et hémangioendothéliome). Le carcinome hépatocellulaire est le cancer primitif du foie le plus fréquent (4<sup>ème</sup> cancer le plus fréquent dans le monde). En Europe, il survient essentiellement sur un foie cirrhotique.

## g) La lithiase biliaire

La lithiase biliaire se définit par la présence de calculs dans la vésicule ou les voies biliaires. En France, la plupart des calculs biliaires se forment dans la vésicule biliaire et sont constitués de cholestérol. Ils se forment quand la bile est trop riche en cholestérol et que la vésicule se contracte mal.

Les facteurs favorisant sont principalement l'âge, le sexe féminin et l'obésité.

La plupart des patients ayant une lithiase biliaire sont asymptomatiques. Les seuls symptômes attribuables à la lithiase, en dehors des complications, sont des crises douloureuses appelées « coliques hépatiques ». Elles surviennent quand les calculs tentent de sortir de la vésicule biliaire.

La complication majeure est la cholécystite, c'est une infection aiguë de la vésicule biliaire qui nécessite un traitement antibiotique.

## 6. Epidémiologie

En Europe, les maladies du foie sont un problème majeur où l'on estime un taux de prévalence de (18) :

- 6% de patients atteints de maladie hépatique
- 2,7% de patients atteints d'hépatite virale, avec une forte disparité en fonction des pays comme le montre les exemples ci-dessous :

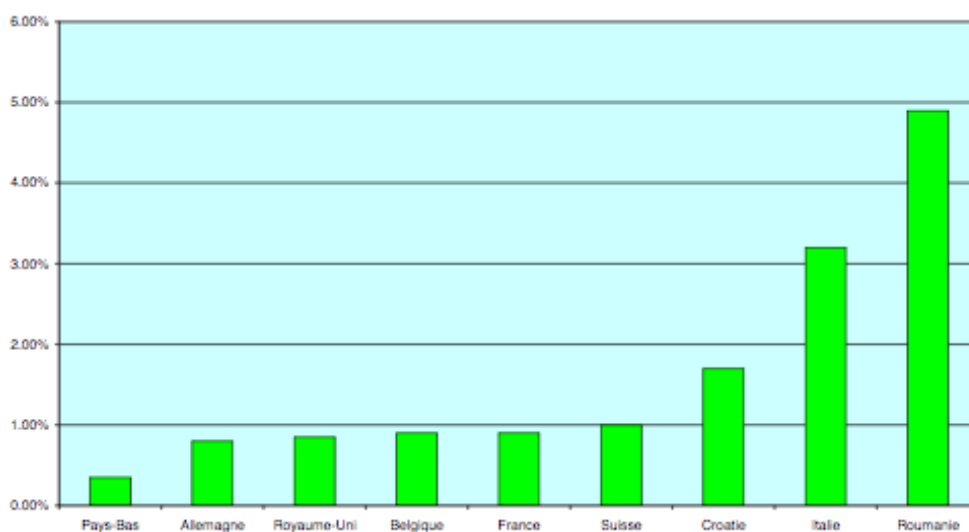


Figure 3 : Prévalence du VHC dans 10 pays Européens

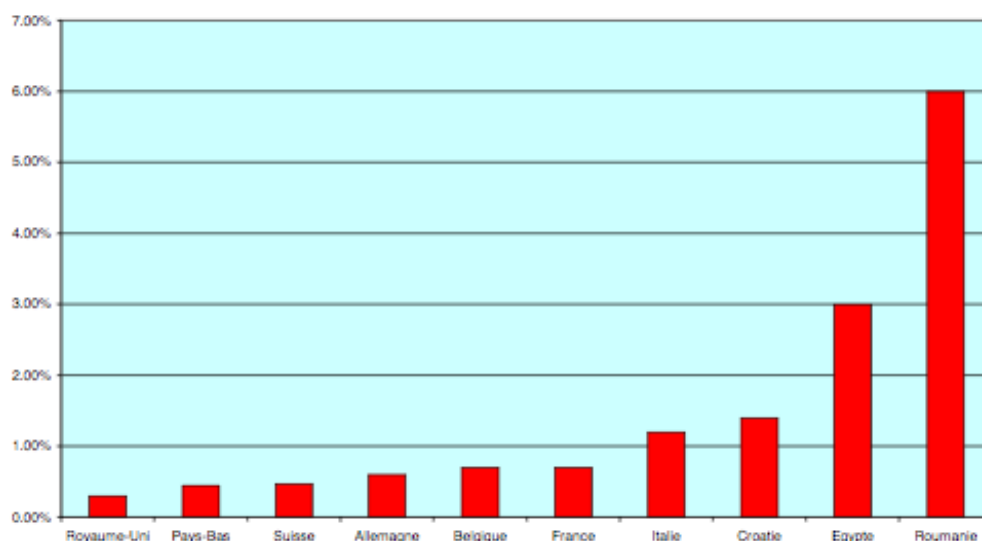


Figure 4 : Prévalence du VHB dans 9 pays Européens et en Egypte

En France, on estime que 80% des maladies du foie sont liées à une consommation excessive d'alcool et aux hépatites.

En 1997, 4,9% des décès étaient causés par les maladies de l'appareil digestif (hors tumeurs du tube digestif et du foie) dont 1,7% sont causés par des cirrhoses hépatiques (19).

## II. Les plantes hépatotropes

### A. Généralités

#### 1. Définition des plantes hépatotropes

Les plantes hépatotropes possèdent un effet au niveau hépatique. Elles peuvent avoir différentes actions :

- Action amphocholérétique : favorise ou ralentit la production de la bile par le foie
- Action cholérétique : stimule la production de la bile par le foie
- Action cholagogue : facilite l'évacuation de la bile de la vésicule et des voies biliaires extra-hépatiques vers l'intestin
- Action hépatoprotectrice : protège le foie lors d'agressions diverses (médicaments, toxiques, alcool, etc)

#### 2. Pourquoi une bonne santé du foie est primordiale pour la santé en général ?

Le foie est l'un des organes les plus importants du corps humain. Il est impliqué dans plus de 300 fonctions vitales telles que les fonctions métaboliques et biochimiques. Au quotidien, le foie fournit de l'énergie et a un rôle anti-infectieux, il filtre le sang, sécrète des hormones, produit la bile, régule le taux de cholestérol, stocke divers nutriments, etc.

Grâce à une bonne santé du foie, l'équilibre hormonal peut être amélioré, l'équilibre métabolique, la digestion, l'immunité et l'état général aussi.

#### 3. Epidémiologie

En France, 12% de la population aurait recours à la phytothérapie (20).

En ce qui concerne la consommation de plantes médicinales chez les patients atteints de maladies hépatiques, les données sont limitées et proviennent de deux enquêtes (21).

La première, américaine, repose sur une centaine de malades et indique que 31% des patients atteints d'hépatopathies chroniques utilisent des plantes médicinales (22).

La seconde enquête est française et a été réalisée sur une période d'un an (2000-2001), sur la base d'une étude prospective exhaustive des patients consultant pour maladie chronique du foie. Une consommation de plantes médicinales était retrouvée

chez 31% des 524 patients inclus. Cette consommation était plus fréquente chez les patients atteints d'hépatite chronique C que chez ceux atteints d'hépatite chronique B ou d'autre hépatopathies chroniques. La prise de plantes médicinales était plus importante chez les femmes que chez les hommes et concernait principalement le Chardon-Marie, la Valériane et le Desmodium (22).

## B. Les plantes hépatotropes dont l'activité est scientifiquement prouvée

### 1. Artichaut

#### 1) Dénomination

- Nom latin : *Cynara scolymus* L.
- Synonymes : Artichaut commun, Bérigoule
- Nom anglais : Globe artichoke
- Famille : Astéraceae
- Parties utilisées : les feuilles de première année.



Figure 5 : *Cynara scolymus*

#### 2) Caractéristiques générales

- Monographie à la Pharmacopée Française et à la Commission E
- Plante dont l'emploi est autorisé dans les compléments alimentaires

#### 3) Caractéristiques botaniques

- Description (2) :

L'artichaut est une grande plante herbacée vivace pouvant atteindre 1,50m de hauteur. La première année, apparaît une rosette de feuilles très grandes, non épineuses, à face supérieure glabre vert cendré et à face inférieure tomenteuse et blanchâtre. La deuxième année, une tige cannelée, robuste et rigide s'élance en déployant des feuilles alternes et garnies d'épines.

Les fleurs qui apparaissent dès la deuxième année sont groupées et de couleur violette.

Le fruit est un akène ovale brun foncé surmonté d'une aigrette blanche.

- Répartition (2) :

L'espèce est essentiellement cultivée dans le Sud-ouest de l'Europe et plus récemment en Amérique et en Asie subtropicale.

#### 4) Caractéristiques chimiques

- Principes actifs (23) :
  - Acides phénols (jusqu'à 6%) : cynarine, acide chlorogénique
  - Acides alcools : acides malique, succinique, lactique, fumarique, citrique.
  - Lactones sesquiterpènes (jusqu'à 5%, responsables de l'amertume de la drogue) : cynaropicrine et autres guaianolides.
  - Flavonoïdes (0,5%)
  - Autres : tanins, coumarines, triterpènes, mucilages, sels de potassium, etc.

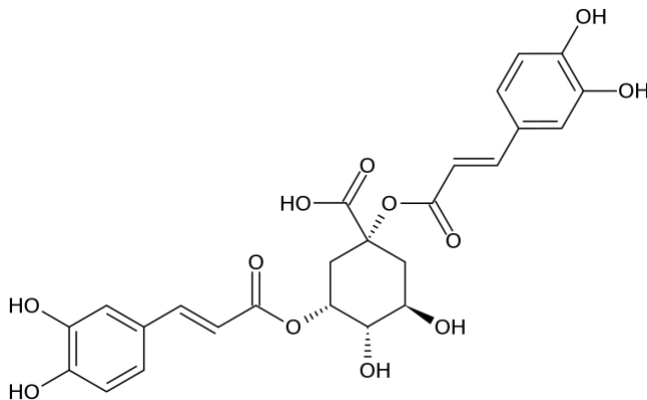


Figure 6 : Structure chimique de la cynarine

#### 5) Caractéristiques pharmacologiques

L'artichaut, par l'action synergique de ses constituants, est cholérétique, amphocholérétique et diurétique. Il augmente la production biliaire, ce qui favorise la digestion et la fonction de drainage hépatique. La cynarine est le composant le plus actif.

Les feuilles de cette plante ont également un pouvoir hépatoprotecteur et régénérateur de la cellule hépatique (24).

Cependant, une étude récente chez l'homme montre que l'extrait de feuilles d'artichaut ne semble pas être efficace sur 12 semaines de traitement pour améliorer les niveaux de transaminases chez les patients atteints d'hépatite C chronique, même si la tolérance à l'extrait est très bonne et qu'il améliore certains symptômes associés après 4 semaines de traitement (fatigue et problèmes articulaires) (25).

#### 6) Mode d'utilisation

- Préparations et posologies :

Teinture mère : 10 à 20 gouttes, 2 à 3 fois par jour

Tisane : 2g en infusion, 3 fois par jour

Gélules de poudre sèche à 200mg : 3 à 5 gélules par jour

- Spécialités à base d'artichaut disponibles en pharmacie :  
Arkogélules artichaut®, Hépax®, Hépaclem®, Chophytol®, Artichaut Elusanes®, Hépanéphrol®, Activ'foie®, Foie Radis noir Artichaut 3 Chênes®, Radis noir Artichaut Superdiet®

## 7) Indications

- L'ESCOP recommande leur usage contre « les douleurs digestives et les troubles hépatobiliaires ».
- L'HMPC et la Commission E reconnaissent l'usage des feuilles d'artichaut pour traiter la dyspepsie.

## 8) Contre-indications

- Lithiase biliaire
- Allergie connue aux Asteracées.

## 9) Précautions d'emploi

- On évitera un usage prolongé de cette plante (en général maximum 2 semaines).
- L'usage chez les enfants de moins de 12 ans et chez la femme enceinte n'est pas recommandé par manque de données.
- Le goût de l'artichaut est très amer, il est donc conseillé de mélanger la tisane à du miel ou à un autre modificateur de goût.

## 2. Boldo

### 1) Dénomination

- Nom latin : *Peumus boldus* Molina.
- Nom anglais : Boldo
- Famille : Monimiaceae
- Partie utilisée : les feuilles



Figure 7 : *Peumus boldus*

### 2) Caractéristiques générales

- Monographie disponible à la Pharmacopée Européenne et à la Commission E
- Plante dont l'emploi est autorisé dans les compléments alimentaires

### 3) Caractéristiques botaniques

- Description :

Le Boldo est un arbuste pouvant atteindre 6m de haut.

Les feuilles opposées sont persistantes et mesurent environ 5cm de long, elles ont une odeur aromatique et un goût épicé.

C'est une espèce dioïque. Les fleurs sont petites et disposées en racèmes. Les fleurs mâles sont à périanthe jaune pâle. Les fleurs femelles uniovulées donnent un fruit glauque et translucide.

- Répartition :

Le Boldo est originaire d'Amérique du Sud et aujourd'hui naturalisé dans le bassin méditerranéen.

### 4) Caractéristiques chimiques

- Principes actifs

- Alcaloïdes aporphinoïdes (0,2 à 0,5%) : boldine, isoboldine
- Flavonoïdes : catéchol
- Polyphénols : catéchine
- Huile essentielle

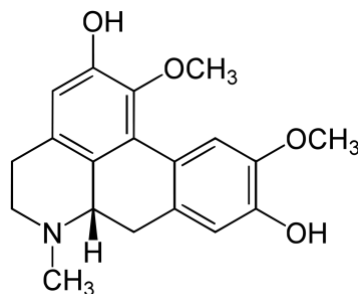


Figure 8 : Structure chimique de la boldine

### 5) Caractéristiques pharmacologiques

Le Boldo possède une activité hépatoprotectrice : à forte dose, l'extrait hydro-alcoolique protège *in vitro* les hépatocytes contre les dommages causés par différents xénobiotiques. La boldine, puissant anti-oxydant, est en partie responsable de l'activité hépatoprotectrice de la plante. Sa capacité à protéger *in vitro* les systèmes biologiques contre l'action peroxydante des radicaux libres a été confirmée sur différents modèles expérimentaux (26–28).

La boldine aurait également une activité cholagogue et cholérétique mais les preuves cliniques sont faibles et cette activité serait liée en partie aux polyphénols (28,29).



## 6) Mode d'utilisation

- Préparations et posologies :  
Infusions : 1-2g de substance végétale 2 à 3 fois/ jour  
Extrait sec : jusque 400mg 2 fois/ jour

- Exemples de spécialités disponibles en pharmacie :  
Arkogélules boldo®, Bolcitol®, Solution stago®, Oxyboldine®, Elusanes Boldo®, Boldoflorine®

## 7) Indications

- Selon l'ESCOP : « les troubles hépatobiliaires mineurs et le traitement symptomatique des problèmes digestifs légers ».
- Selon l'HMPC, le Boldo est « traditionnellement utilisé pour le soulagement les symptômes liés à la dyspepsie et les troubles spasmodiques légers ».

## 8) Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active
- Obstruction des voies biliaires

## 9) Précautions d'emploi

- Selon l'EMA, faute de données suffisantes, cette plante n'est pas recommandée chez les personnes de moins de 18 ans ainsi que chez les femmes enceintes.
- Les personnes souffrant de maladie hépatique doivent consulter leur médecin avant une prise de Boldo.
- Si les symptômes persistent au-delà de 2 semaines de ce traitement, il est préférable de consulter un médecin.
- Attention aux personnes sous anticoagulant oraux, le boldo pourrait en augmenter l'effet, notamment pour la Warfarine (30).

## 3. Chardon-Marie

### 1) Dénomination

- Nom latin : *Silybum marianum* (L.) Gaertn.
- Synonymes : Chardon argenté, Artichaut sauvage
- Nom anglais : Milk thistle, Marian thistle
- Famille : Asteraceae
- Parties utilisées : les feuilles et le fruit mûr sec



Figure 9 : *Silybum marianum*

## 2) Caractéristiques générales

- Monographie disponible à la Pharmacopée Française, à la Pharmacopée Européenne et à la Commission E
- Plante dont l'emploi est autorisé dans les compléments alimentaires

## 3) Caractéristiques botaniques

- Description :

Le chardon-marie est une plante herbacée bisannuelle à racine pivotante épaisse et à tige robuste, dressée, atteignant 30cm à 1,50 mètres de hauteur.

Les feuilles oblongues, pennatilobées, sont caractérisées par une marge ondulée à bord épineux et une couleur vert pâle, ponctuée de marbrures blanches le long des nervures.

Les fleurs violacées sont groupées en capitules solitaires terminaux, émergeant d'une collerette de bractées recourbées en épines.

Les fruits sont des akènes obovoïdes marrons, surmontés d'une longue aigrette blanche.

- Répartition :

On retrouve le Chardon-marie en Europe occidentale et centrale, en Afrique du nord et Amérique du nord.

## 4) Caractéristiques chimiques

- Principes actifs (2,31) :
  - Flavanolignanes (1,5 à 3%) : silymarines (silybine, isosilybine, silydianine et silychristine)
  - Flavonoïdes : quercétol, taxifoline, naringine...
  - Dérivés phénoliques : alcool dihydrodiconiférylique
  - Huile grasse (20 à 30%) concentrée en AG insaturés : linoléique, oléique.
  - Autres : tocophérol (vitamine E), stérols, histamine...

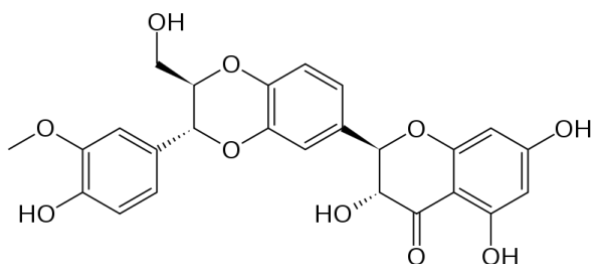


Figure 10 : Structure chimique de la silybine

## 5) Caractéristiques pharmacologiques

Le chardon-marie a une action cholagogue et hépatoprotectrice. Il tire en grande partie son pouvoir hépatoprotecteur, régénérateur tissulaire et drainant hépatobiliaire aux silymarines. La Silybine a des propriétés antiperoxydatives et permet le maintien du pool glutathion, responsable de la détoxification hépatique. Elle change également la structure membranaire des hépatocytes, diminuant ainsi la pénétration de substances toxiques (32–34).

Cependant les méta-analyses réalisées ne permettent pas de conclure à un effet réel du Chardon-Marie ou de ses extraits sur la survie des patients atteints de maladies du foie liées à l'alcoolisme ou aux hépatites B ou C (35).

## 6) Mode d'utilisation

- Préparations et posologies :

Extrait sec et liquide : de 150 à 420mg, divisés en 2-3 prises par jour par voie orale.

- Exemples de spécialités disponibles en pharmacie :

Arkogélules Chardon-Marie®, Legalon®, Activ'foie®

## 7) Indications

- Selon l'HMPC, le Chardon-Marie est « traditionnellement utilisé dans les troubles fonctionnels digestifs attribués à une origine hépatique et biliaire » et comme « traitement de soutien des maladies hépatiques alcooliques ».
- Selon la Commission E, l'usage de l'extrait normalisé à 70-80% de silymarine peut être utilisé pour traiter les intoxications hépatiques et comme adjuvant en cas d'hépatite et de cirrhose du foie.
- Selon l'OMS, il est utilisé pour traiter les hépatites provoquées par des substances chimiques et pour le traitement des troubles digestifs et des calculs biliaires.

## 8) Contre-indications

- Allergie connue aux Astéracées
- Chez les personnes souffrant de crise aiguë d'obstruction des voies biliaires.

## 9) Précautions d'emploi

- Selon l'OMS, l'utilisation de Chardon-Marie chez la femme enceinte ou allaitante et chez les personnes de moins de 18 ans est déconseillée.
- Attention chez les diabétiques, le Chardon-Marie modifie le taux de glucose sanguin.

- Le Chardon-Marie agit au niveau du CYP 3A4 (36), il convient ainsi de faire attention à sa prise concomitante avec des médicaments métabolisés par ce cytochrome.

## 4. Curcuma

### 1) Dénomination

- Nom latin : *Curcuma longa* L. et *Curcuma zanthorrhiza* Roxb.
- Synonyme : Safran des Indes
- Nom anglais : Turmeric
- Famille : Zingiberaceae
- Partie utilisée : le rhizome coupé et séché.



Figure 11 : *Curcuma longa*

### 2) Caractéristiques générales

- Monographie disponible à la pharmacopée européenne (racine de *Curcuma xanthorrhiza*) et à la Commission E.
- Le Curcuma ne fait étonnement pas partie de la liste des plantes dont l'emploi est autorisé dans les compléments alimentaires.

### 3) Caractéristiques botaniques

- Description (31,37,38):

Le Curcuma est une plante herbacée vivace et peut atteindre 1,50m de haut.

La plante a de grandes feuilles lancéolées vert-pâle, longues d'une cinquantaine de centimètres, à l'extrémité en pointe et striées de bandes marron de part et d'autre de la nervure centrale. Ses fleurs sont blanc-jaunâtre à bractées roses. Elles forment un épi apical de 10 à 15 cm de long qui se développe au centre des feuilles.

Le Curcuma possède de nombreux rhizomes aromatiques, ellipsoïdes ou cylindriques, de couleur jaune à orange à l'intérieur.

- Répartition :

Originaire d'Inde et de Malaisie, le Curcuma est cultivé dans toute l'Asie ; on le trouve aussi en Afrique tropicale et aux Antilles.

### 4) Caractéristiques chimiques

- Principes actifs (23):
  - Cucurminoïdes : Curcumine, Déméthoxycurcumine, bisdéméthoxycurcumine
  - Sesquiterpènes : bisabolène, bisacurone, caryophyllène, curcumène
  - Huile essentielle : turmérone, gingibérène, bornéol, terpinène
  - Autres : stéroïdes, monoterpènes, phénylpropanoïdes, lignanes, alcaloïdes...

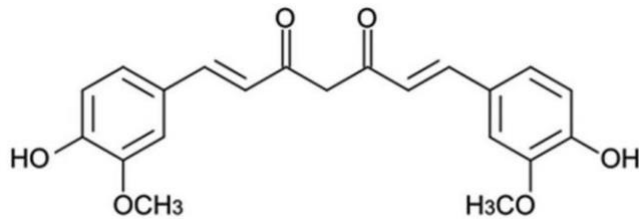


Figure 12 : Structure chimique de la curcumine

## 5) Caractéristiques pharmacologiques

Le Curcuma est un antioxydant et anti-inflammatoire puissant, il possède également des propriétés cholagogues et cholérétiques.

Son efficacité pour soulager la dyspepsie est reconnue selon l'OMS et la Commission E. Les substances amères que renferme le curcuma exerceraient une activité stimulante sur la vésicule biliaire, organe dont la dysfonction peut être cause de dyspepsie. Son efficacité sur la production et la sécrétion de bile a été confirmée par plusieurs études chez les animaux, mais jamais formellement chez l'homme.

L'effet cholérétique et cholagogue seraient également à l'origine d'une contraction de la vésicule biliaire et inhiberait la formation de calculs (39).

De plus, le Curcuma, grâce aux curcuminoïdes, aurait une action hépatoprotectrice contre l'alcool, les métaux ou d'autres toxines fongiques ou chimiques, par stimulation de la synthèse de glutathion (40).

## 6) Mode d'utilisation

- Préparations et posologies (41) :

Tisane : 0,5 à 1g 3 fois par jour

Extrait sec : 80 à 160mg par jour

Poudre : 1,5 à 3g par jour

- Exemples de spécialités disponibles en pharmacie :

Solution Hépatoum®, Anémone®, Choléodoron®, Végetransit®, Activ'foie®

## 7) Indications

- Selon le cahier de l'agence n°3, le curcuma est traditionnellement utilisé comme cholérétique ou cholagogue et dans le traitement symptomatique des troubles fonctionnels digestifs attribués à une origine hépatique.
- L'ESCOP reconnaît également l'usage du Curcuma dans le « traitement symptomatique des troubles digestifs légers et des problèmes biliaires mineurs ».

## 8) Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance
- Obstruction des voies biliaires

## 9) Précautions d'emploi

- L'utilisation chez les enfants de moins de 18 ans n'est pas recommandée, ainsi que chez les femmes enceintes ou allaitantes.
- Si les symptômes persistent au-delà de 2 semaines de traitement, il est préférable de consulter un médecin.
- La prise de poivre noir et de matière grasse simultanément augmentent la biodisponibilité du Curcuma
- Le Curcuma ayant un effet anticoagulant, il est conseillé de stopper toute consommation 2 semaines avant une intervention chirurgicale
- Le Curcuma inhibe l' $\alpha$ -glucosidase, il est donc recommandé aux diabétiques de vérifier leur glycémie après consommation.

## 5. Fumeterre

### 1) Dénomination

- Nom latin : *Fumaria officinalis* L.
- Synonymes : Herbe à la jaunisse, Fleur de terre
- Nom anglais : Fumitory, earth smoke
- Famille : Papaveraceae
- Partie utilisée : les parties aériennes fleuries



Figure 13 : *Fumaria officinalis*

### 2) Caractéristiques générales

- Monographie disponible à la pharmacopée Européenne et à la Commission E
- Plante dont l'emploi est autorisé dans les compléments alimentaires

### 3) Caractéristiques botaniques

- Description (31):

La fumeterre officinale est une plante herbacée de 30cm de hauteur, à tiges fines et souples. Les feuilles alternes sont pennatiséquées et de couleur vert glauque.

Les fleurs en grappes, rose-violacé sont zygomorphes dont le pétale supérieur est prolongé en éperon. Le fruit est une silicule indéhiscente.

- Répartition :

On retrouve la Fumeterre en Europe (excepté l'extrême Nord), en Asie tempérée et en Afrique septentrionale.

#### 4) Caractéristiques chimiques

- Principes actifs :
  - Alcaloïdes benzyloquinoléines : fumarine (protopine), cryptopine, sinactine, corydaline, fumaritine, etc.
  - Alcaloïdes phényloquinoléines : corydamine
  - Autres : flavonoïdes, acides organiques, acides phénols

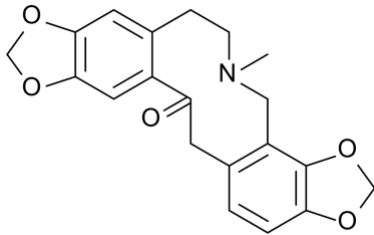


Figure 14 : Structure chimique de la protopine

#### 5) Caractéristiques pharmacologiques

La Fumeterre aurait des propriétés cholérétiques. Selon l'EMA, il permettrait d'augmenter le flux biliaire et d'ainsi soulager les symptômes de l'indigestion.

Les alcaloïdes, principalement la protopine, sont souvent considérés comme responsables d'une part importante de cette activité.

L'expérimentation animale vérifie les propriétés amphocholérétiques et hépatoprotectrices ainsi qu'un effet favorable sur la lithiase. Pour cette dernière activité, les acides alcools pourraient jouer un rôle important (42–44).

Chez l'homme, toutes les observations publiées montrent une évolution favorable des signes généraux associés aux dysfonctionnements hépatiques et une régulation des troubles intestinaux d'origine biliaire (45–47).

#### 6) Mode d'utilisation

- Préparations et posologies (48) :

Infusions : 2g 2 à 3 fois par jour

Extrait sec : 250mg 4 fois par jour

Poudre : 220mg 3 à 5 fois par jour

Extrait liquide et teinture : 2 à 4 ml par jour

- Exemples de spécialités disponibles en pharmacie :

Bolcitol®, Actisane digestion®, Arkogélules fumeterre®, Depuratum®, Elusanes fumeterre®, Oddibil®

## 7) Indications

- Selon l'ESCOP, la Fumeterre est « traditionnellement utilisé comme cholérétique et cholagogue »
- Selon la Commission E, la Fumeterre est utilisée en cas de constipation et de spasmes biliaires douloureux
- Autre : migraine d'origine hépatobiliaire (47)

## 8) Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance
- Obstruction des voies biliaires

## 9) Précautions d'emploi

- Selon l'EMA, par manque de données, il est déconseillé d'utiliser la fumeterre pendant la grossesse, l'allaitement et chez les enfants de moins de 18 ans.
- Si les symptômes persistent au-delà de deux semaines de traitement, il est préférable de consulter un médecin.

## 6. Gingembre

### 1) Dénomination

- Nom latin : *Zingiber officinale* Roscoe.
- Nom anglais : Ginger
- Famille : Zingiberaceae
- Partie utilisée : le rhizome



Figure 15 : *Zingiber officinale*

### 2) Caractéristiques générales

- Monographie disponible à la Pharmacopée Européenne et à la Commission E
- Plante dont l'emploi est autorisé dans les compléments alimentaires.

### 3) Caractéristiques botaniques

- Description (2,49):

Le gingembre est une grande plante herbacée pouvant atteindre 1,50m de hauteur et vivace. Les tiges de la plante sont de deux types : les tiges stériles qui portent des feuilles lancéolées et les tiges fertiles qui portent des écailles glabres. L'inflorescence est caractérisée par des fleurs disposées dans l'axe des bractées.

Le fruit est une capsule charnue contenant des graines noires, et le rhizome est ramifié dans un seul plan et présente la particularité de croître à l'horizontale.



Irrégulier, il est constitué d'éléments tubéreux et noueux, sa peau est beige pâle tandis que sa chair est jaune et juteuse.

- Répartition :

Originnaire d'Asie du Sud-Est il est cultivé comme épice et condiment en Inde, en Chine et dans de nombreux pays tropicaux.

#### 4) Caractéristiques chimiques

- Principes actifs (23) :

- Sesquiterpènes : zingibérène, curcumène, sesquiphéllandrène
- Monoterpènes : phéllandrène
- Arylalcane : gingérols, shogaols (composants de l'oléorésine)
- Sesquiterpénols : nérolidol, sesquiphéllandrol et zingibérol
- Autres : aldéhydes, alcools monoterpéniques, cétones, acides phénoliques, vitamines, minéraux...

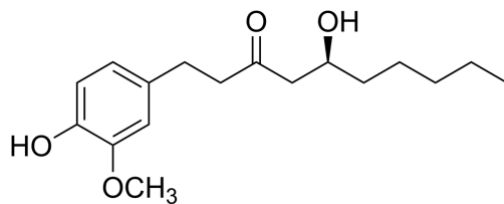


Figure 16 : Structure chimique du 6-Gingérol

#### 5) Caractéristiques pharmacologiques

Le gingembre permet un drainage hépato-biliaire par son action cholagogue et cholérétique. Le gingérol serait responsable de cet effet (50).

Il permet également une hépatoprotection. Chez le rat, *in vitro*, le gingérol et le shogaol protègent les hépatocytes en cas d'intoxication (23). Les expérimentations chez l'animal ont démontré qu'une administration de gingembre pendant plusieurs jours protège contre l'hépatotoxicité de l'acétaminophène et du bromobenzène (51). De plus, le gingembre est doté d'une forte capacité antioxydante et anti-inflammatoire (23).

#### 6) Mode d'utilisation

- Préparations et posologies :

Extrait sec : 300 à 400mg par jour

Infusion ou décoction

- Exemples de spécialités disponibles en pharmacie : Arkogélules Gingembre®, Naturactive Gingembre®

## 7) Indications

- Le Gingembre est utilisé comme drainant hépato-biliaire dans les troubles biliaires et hépatiques
- L'indication majeure du Gingembre est selon le cahier de l'agence n°3 : le mal des transports.

## 8) Contre-indications

- En cas de cancer androgéno-dépendant chez l'homme
- En cas d'hyperthyroïdie frustrée ou avérée ou de Maladie de Basedow

## 9) Précautions d'emploi

- L'usage du gingembre est déconseillé chez les enfants de moins de 6 ans
- L'usage est à éviter en cas d'obstruction des voies biliaires, du fait de son action cholagogue.
- Éviter la prise de Gingembre avec les antiagrégants plaquettaires et les anticoagulants, ce dernier pouvant augmenter le risque de saignements et d'ecchymoses.
- La consommation orale de gingembre est bien tolérée mais des doses supérieures à 5 grammes par jour peuvent augmenter le risque d'effets indésirables et diminuer la tolérance

## 7. Menthe poivrée

### 1) Dénomination

- Nom latin : *Mentha piperita* L.
- Synonyme : Menthe
- Nom anglais : Peppermint
- Famille : Lamiaceae
- Partie utilisée : les feuilles séchées



Figure 17 : *Mentha piperita*

### 2) Caractéristiques générales

- Monographie disponible à la Pharmacopée Européenne et à la Commission E
- Plante dont l'emploi est autorisé dans les compléments alimentaires

### **3) Caractéristiques botaniques**

- Description (3,31) :

C'est une plante hybride (*M. spicata* x *M. aquatica*), vivace, pouvant atteindre environ 60cm de hauteur. Elle possède une tige quadrangulaire, distincte et de couleur rougeâtre et des feuilles opposées, décussées, qui prennent naissance à chaque nœud. Les fleurs sont rouge pâle, en épis et disposées en verticilles.

- Répartition :

La menthe poivrée provient de l'Europe de l'Est. Elle est maintenant naturalisée dans de nombreux pays d'Europe, en Russie, Australie, Nouvelle Zélande et en Amérique du Nord et est cultivée en Europe, en Asie, en Afrique du nord et en Amérique.

### **4) Caractéristiques chimiques**

- Principes actifs :

- Huile essentielle : menthol, néomenthol, isomenthol, menthone, divers monoterpènes, etc.
- Flavonoïdes : ériocitrine
- Acide rosmarinique et dérivés de l'acide caféique

### **5) Caractéristiques pharmacologiques**

La menthe poivrée est principalement spasmolytique, cholérétique et cholagogue. L'infusion de menthe accroît considérablement la sécrétion hépatobiliaire, ceci étant probablement lié à la présence de flavonoïdes. La cholérèse a également pu être évaluée par des essais sur le chien(52,53) .

### **6) Mode d'utilisation**

- Préparations et posologies :

Infusion : 1-3g de drogue 3 fois par jour

### **7) Indications**

- La Menthe poivrée est utilisée dans le traitement symptomatique des troubles digestifs attribués à une origine hépatique.
- Selon la Commission E et l'ESCOP la menthe poivrée est utilisée pour soulager les spasmes gastro-intestinaux et biliaires.

### **8) Contre-indications**

- Hypersensibilité aux préparations de menthe poivrée ou au menthol
- Obstruction des voies biliaires

## 9) Précautions d'emploi

- Si les symptômes persistent au-delà de 2 semaines de traitement, il est préférable de consulter un médecin.
- L'utilisation de menthe poivrée chez les enfants de moins de 4 ans et chez les femmes enceintes ou allaitantes n'est pas recommandée.
- La prise de menthe poivrée doit être évitée chez les patients présentant des reflux gastro-oesophagiens ou des calculs biliaires.
- Attention à ne pas confondre la menthe poivrée avec la menthe verte qui possède les mêmes propriétés stomachique et carminative mais pas les propriétés hépatiques.

## 8. Pissenlit

### 1) Dénomination

- Nom latin : *Taraxacum officinale* (L.) Weber ex F.H.Wigg.
- Synonyme : Dent de lion
- Nom anglais : Dandelion
- Famille : Asteraceae
- Parties utilisées : les parties aériennes et la racine



Figure 18 : *Taraxacum officinale*

### 2) Caractéristiques générales

- Monographie disponible à la Commission E
- Plante dont l'utilisation n'est pas autorisée dans les compléments alimentaires

### 3) Caractéristiques botaniques

- Description (3,31) :

Le pissenlit est une plante herbacée vivace, possédant une forte racine pivotante et des feuilles basales glabres, découpées en dent aiguës. Les capitules floraux solitaires sont composés de fleurs jaunes ligulées et semblables et les akènes sont surmontés d'un pappus soyeux et étalé.

- Répartition :

Le pissenlit est une espèce fréquente dans les prairies, les jardins et sur les bords des chemins. Elle est présente dans tout l'hémisphère nord et a été introduit en Amérique du Sud.

#### **4) Caractéristiques chimiques**

- Principes actifs (23) :
  - Principes amers : lactones sesquiterpéniques (eudesmanolides, germacranolides et guianolides)
  - Triterpènes : taraxastérols
  - Inuline
  - Acides phénols, esters d'inositol, flavonoïdes

#### **5) Caractéristiques pharmacologiques**

Le pissenlit est cholagogue, cholérétique, eupeptique et diurétique, qualités indispensables au traitement des troubles biliaires. Il agit en augmentant l'écoulement biliaire et en stimulant le foie (54,55).

*In vitro*, chez les rongeurs, l'extrait aqueux de racine protège le foie des effets toxiques de l'alcool (56).

#### **6) Mode d'utilisation**

- Préparations et posologies :

Infusion : 4-10g de drogue 3 fois par jour

Extrait sec : 500mg 3 fois par jour avant les repas

- Exemples de spécialités disponibles en pharmacie :

Arkogélules pissenlit®, gastrotisane®, mediflor n°5®, tisane boribel n°10®

#### **7) Indications**

- Selon le cahier de l'Agence n°3, le pissenlit est traditionnellement utilisé comme cholérétique et cholagogue et pour faciliter les fonctions d'élimination.
- Selon la Commission E, il est utilisé pour traiter les troubles de sécrétion biliaire et comme diurétique.
- Le pissenlit peut également être utilisé contre la jaunisse.

#### **8) Contre-indications**

- Occlusion des voies biliaires
- Ulcère gastro-duodéal

#### **9) Précautions d'emploi**

- L'utilisation chez la femme enceinte et allaitante, ainsi que chez l'enfant de moins de 12 ans n'est pas recommandée.
- L'utilisation est à éviter chez les patients diabétiques ou insuffisants rénaux.

- Attention à d'éventuelles dermatites allergiques par contact avec la plante
- Renfermant des composés amères, le pissenlit peut entraîner des hyperacidités gastriques

## 9. Radis noir

### 1) Dénomination

- Nom latin : *Raphanus sativus* L.
- Synonymes : radis d'Espagne, raifort cultivé
- Nom anglais : black radish
- Famille : Brassicaceae
- Partie utilisée : la racine séchée



Figure 19 : *Raphanus sativus*

### 2) Caractéristiques générales

- Présent à la Pharmacopée Française et à la Commission E
- Plante dont l'utilisation est autorisée dans les compléments alimentaires

### 3) Caractéristiques botaniques

- Description (31):

Le radis noir est une plante herbacée le plus souvent bisannuelle, à feuilles rudes et à fleurs blanches en grappes. La volumineuse racine (jusqu'à 50cm de long) est blanche à l'intérieur et noire à l'extérieur avec une surface sillonnée et rugueuse.

- Répartition :

Le radis noir serait originaire d'Asie ou du bassin méditerranéen, il est aujourd'hui cultivé dans la plupart des pays, quel que soit le climat.

### 4) Caractéristiques chimiques

- Principes actifs (23) :
  - Glucosinolates
  - Anthocyanosides
  - Amino-acides, vitamines

### 5) Caractéristiques pharmacologiques

Le Radis noir a des propriétés cholagogues et cholérétiques.

Il a été démontré que le Radis noir stimulait la sécrétion biliaire et provoquait une contraction modérée de la vésicule, entraînant l'élimination des déchets et un drainage hépatique (57–59).

Chez l'homme, un essai conduit sur 40 patients présentant des troubles hépatiques, rapporte de bons résultats quant à la digestion, la pesanteur post prandiale et les ballonnements (60). Cependant, les données pharmacologiques et cliniques du radis noir sont faibles pour confirmer les effets sur le foie.

## 6) Mode d'utilisation

- Préparations et posologies :

Poudre (en gélules) : 350mg avant les 3 repas

Jus préparé à partir de racine fraîche

Infusion : 2g de drogue, 3 fois par jour entre les repas

- Exemples de spécialités disponibles en pharmacie :

Elusane radis noir®, arkogélules radis noir®, Foie Radis noir Artichaut 3 Chênes®, Radis noir Artichaut Superdiet®

## 7) Indications

- Selon les cahiers de l'agence 1998, le radis noir est « traditionnellement utilisé comme cholérétique et cholagogue ».
- Selon la Commission E, il peut être utilisé en cas de troubles digestifs liés à une dyskinésie biliaire.
- Le radis noir est également utilisé comme « draineur hépatique » ainsi qu'en cas de migraine hépatique, de lithiase biliaire et d'insuffisance hépato-biliaire.

## 8) Contre-indications

- Obstruction des voies biliaires

## 9) Précautions d'emploi

- On évitera l'utilisation de Radis noir chez la femme enceinte et allaitante

# 10. Romarin

## 1) Dénomination

- Nom latin : *Rosmarinus officinalis* L.
- Nom anglais : rosmary
- Famille : Lamiaceae
- Partie utilisée : les feuilles et les sommités fleuries



Figure 20 : *Rosmarinus officinalis*

## 2) Caractéristiques générales

- Monographie disponible à la Pharmacopée Européenne et à la Commission E
- Plante dont l'utilisation est autorisée dans les compléments alimentaires

## 3) Caractéristiques botaniques

- Description (3,31) :

Le Romarin est un arbrisseau vivace de 1 à 2 mètres de hauteur, à feuilles opposées et subsessiles, repliées en dessous. Les fleurs axillaires de couleur lilas clair sont disposées vers le sommet des rameaux en courtes grappes. Le fruit est un akène brun.

- Répartition :

Le Romarin est une plante originaire du bassin méditerranéen. Il se développe sur les sols calcaires de faible altitude en France et en Afrique du Nord.

## 4) Caractéristiques chimiques

- Principes actifs (23):
  - Huile essentielle : cinéol, camphre, bornéol, camphène
  - Acides phénols : acide rosmarinique, acide cinnamique, acide caféique
  - Flavonoïdes
  - Dérivés terpéniques : acide carnosique, carnosol, rosmanol, etc.

## 5) Caractéristiques pharmacologiques

La feuille de Romarin est réputée comme cholagogue et cholérétique. Cette activité, surtout dû aux principes amers, est faible mais a été confirmée par l'expérimentation animale à forte dose (23). L'extrait aqueux aurait également une action hépatoprotectrice, réduisant l'hépatotoxicité de certains toxiques (Azathioprine) sur les hépatocytes (61).

## 6) Mode d'utilisation

- Préparations et posologies :

Infusion : 2g de drogue 1 à 2 fois par jour

Poudre de drogue : 1 gélule (290mg) aux 3 repas

Extrait fluide : 1,5 à 3 ml par jour

- Exemples de spécialités disponibles en pharmacie :

Arkogélules romarin®, Depuratum®, Boldoflorine®, Santane O1®, Vitaflor Romarin®



## 7) Indications

- Selon les cahiers de l'agence n°3, le Romarin est « traditionnellement utilisé comme cholagogue et cholérétique » et également dans les troubles digestifs.
- Selon l'ESCOP, il permet une amélioration des fonctions biliaires et hépatiques (62).
- Il peut également être utilisé en cas de spasmes légers des voies biliaires.

## 8) Contre-indications

- Hypersensibilité à l'un des composants
- Obstruction des voies biliaires

## 9) Précautions d'emploi

- L'emploi chez les enfants de moins de 18 ans ainsi que chez les femmes enceintes et allaitantes est déconseillé (63).

# 11. Tilleul

## 1) Dénomination

- Nom latin : *Tilia cordata* Mill., *T. platyphyllos* Scop., *T. x europaea* L.
- Nom anglais : Little-leaf linden, big-leaf linden
- Famille : Tiliaceae
- Partie utilisée : l'aubier et l'inflorescence



Figure 21 : *Tilia cordata*

## 2) Caractéristiques générales

- La monographie des fleurs disponible à l'EMA
- Les fleurs de Tilleul sont inscrites à la Pharmacopée Européenne, Française et à la Commission E
- Plante dont l'emploi est autorisé dans les compléments alimentaires

## 3) Caractéristiques botaniques

- Description (3,31):

Le Tilleul est un grand arbre à l'écorce grise et lisse. Ses feuilles asymétriques sont cordiformes à la base et en forme de pointe à l'autre extrémité. Ses fleurs pentamères sont groupées en cyme. La cyme est soudée par son pédoncule à une longue bractée membraneuse vert-jaune.

- Répartition :

Le Tilleul est une espèce des régions tempérées d'Europe, il est présent partout en France, en Chine et en Turquie.

#### **4) Caractéristiques chimiques**

- Principes actifs (23):
  - Acides phénols : acide caféique et dérivés, libres et estérifiés
  - Tanins, Acide ascorbique, Phloroglucinol (64)
- Principes actifs présents dans les inflorescences :
  - Polyphénols : flavonoïdes (hétérosides du quercétol et du kaempférol), acides phénols, proanthocyanidols, tanins.
  - Polysaccharides : mucilage
  - Huile essentielle

#### **5) Caractéristiques pharmacologiques**

L'aubier de Tilleul possède une action spasmolytique au niveau intestinale et de freiner le débit biliaire chez le chien au niveau vésiculaire (65,66).

Une activité hépatoprotectrice, attribuée principalement au tiliroside présent dans les inflorescences, a pu être mis en évidence sur la souris suite à l'administration de D-galactosamine/lipopolysaccharide (67).

Chez l'homme, des observations ont montré qu'une utilisation régulière de l'aubier serait intéressante dans le traitement des dyskinésies biliaires (68). Cela n'a cependant pas été confirmé par des essais cliniques rigoureux.

#### **6) Mode d'utilisation**

- Préparations et posologies :

Les inflorescences sont utilisées en poudre ou en infusion : 2g 1 à 2 fois par jour.

L'aubier est lui utilisé en poudre ou en décoction : 5 à 10g pour respectivement ¼ à ½ litre d'eau par jour avant les 3 repas.

- Exemples de spécialités disponibles en pharmacie :

Boribel n°8®, Médiflor n°14, Santane N9, Tilleul Vitaflor®

#### **7) Indications**

- Selon la Note explicative de l'agence du médicament, l'aubier de tilleul peut être utilisé comme cholérétique ou cholagogue.
- L'aubier peut également être utilisé lors de migraine hépatique et en tant que spasmolytique dans les coliques hépatiques.
- Ses indications majeures sont les troubles mineurs du sommeil, les refroidissements et la toux.

## 8) Contre-indications

- Hypersensibilité à l'un des composants

## 9) Précautions d'emploi

- L'usage n'est pas recommandé chez la femme enceinte ou allaitante

# C. Les plantes hépatotropes dont l'activité reste à démontrer

## 1. Argousier

### 1) Dénomination

- Nom latin : *Hippophae rhamnoides* L.
- Synonymes : Argasse, Saule épineux
- Nom anglais : Sea buckthorn
- Famille : Eleagnaceae
- Parties utilisées : les baies et les graines



Figure 22 : *Hippophae rhamnoides*

### 2) Caractéristiques générales

- Aucune monographie disponible au niveau Européen ou Français
- Ne fait pas partie des plantes autorisées dans les compléments alimentaires

### 3) Caractéristiques botaniques

- Description (31) :

L'argousier est un arbuste mesurant généralement de 3 à 4 mètres de haut. Il présente une écorce grisâtre et porte des feuilles alternes et lancéolées, argentées au-dessus et roussâtres en dessous ; les rameaux sont porteurs d'épines. C'est une plante dioïque : les fleurs mâles forment des bouquets axillaires et les femelles des grappes raccourcies.

Les fruits appelés argouses, sont des akènes ovales et de couleur jaune orangé.

- Répartition :

L'aire de répartition de l'argousier est très large, on le trouve en Europe centrale et septentrionale, en Asie mineure, en Chine, en Russie et en Amérique du Nord.

#### **4) Caractéristiques chimiques**

- Principes actifs (23) :
  - Acides : malique, quinique, ascorbique
  - Acides gras essentiels insaturés : oléique, linoléiques, palmitoléique, etc.
  - Hétérosides de flavonols
  - Proanthocyanidols
  - Carotènes :  $\beta$ -carotènes et lycopènes
  - Acides aminés, tanins, sucres

#### **5) Caractéristiques pharmacologiques**

Le jus d'argousier peut être utilisé en complément du traitement de l'hépatite C, pour l'apport en vitamines A, B1, B2, B6, C, E.

Quelques études cliniques récentes mentionnent des effets positifs sur la fibrose hépatique (69).

#### **6) Mode d'utilisation**

- Préparations et posologies :  
En jus de fruit  
En infusion des feuilles
  
- Spécialités disponibles à la pharmacie :  
Jus d'Argousier Weleda®

#### **7) Indications**

- L'Argousier peut être utilisé en complément des traitements contre l'hépatite C et la fibrose hépatique.
- L'Argousier est généralement utilisé comme tonifiant et stimulant.

#### **8) Contre-indications**

- Aucune contre-indication n'a été signalée pour l'Argousier

#### **9) Précautions d'emploi**

- Eviter la prise d'Argousier le soir dû à sa forte teneur en vitamine C
- Contient de la vitamine K, il convient donc de faire attention chez les patients sous traitement anti-vitamine K

## 2. Aspérule odorante

### 1) Dénomination

- Nom latin : *Galium odoratum* (L.) Scop
- Synonymes : Gaillet odorant, Muguet des bois
- Nom anglais : Sweet woodruff, woodruff
- Famille : Rubiaceae
- Partie utilisée : les sommités fleuries



Figure 23 : *Galium odoratum*

### 2) Caractéristiques générales

- Monographie disponible à la Pharmacopée Française
- Monographie « négative » à la Commission E, les preuves étant insuffisantes ou les risques importants
- Plante dont l'emploi est autorisé dans les compléments alimentaires

### 3) Caractéristiques botaniques

- Description :

L'Aspérule odorante est une petite plante vivace à tiges verdâtres quadrangulaires, portant à chaque nœud 2 feuilles ovales et opposées, accompagnées de 4 à 6 stipules de taille identique aux feuilles. Les fleurs sont blanches et disposées en corymbes terminaux. Le fruit est petit, globuleux et recouvert de poils.

- Répartition :

Dans les sous-bois et forêts d'Europe au-delà de 400m d'altitude.

### 4) Caractéristiques chimiques

- Principes actifs :
  - Hétéroside coumarinique
  - Iridoïdes : aspéruloside

### 5) Caractéristiques pharmacologiques

Les parties aériennes de l'aspérule odorante ont une action antispasmodique due à la coumarine (23). Elles stimuleraient également les fonctions digestives et hépatiques. Cette action est cependant faiblement démontrée.

### 6) Mode d'utilisation

- Préparations :  
Infusion, tisane et poudre des parties aériennes.

## 7) Indications

- L'Aspérule odorante peut être utilisée comme stimulant hépatique.
- Selon la Note explicative de l'Agence du médicament, elle est utilisée dans les troubles digestifs.

## 8) Contre-indications

- Allergie à l'un des composants

## 9) Précautions d'emploi

- L'aspérule odorante est déconseillée chez les femmes enceintes et allaitantes.
- Elle doit être utilisée à petite dose en raison de sa forte teneur en coumarine.
- Attention, le contact avec la plante peut entraîner une réaction phototoxique par la présence d'hétérosides coumariniques.

## 3. Chélidoine

### 1) Dénomination

- Nom latin : *Chelidonium majus* L.
- Synonymes : Grande éclair, herbe aux verrues
- Nom anglais : Greater celandine
- Famille : Papaveraceae
- Partie utilisée : les parties aériennes



Figure 24 : *Chelidonium majus*

### 2) Caractéristiques générales

- Monographie disponible à la Pharmacopée Européenne et à la Commission E
- Plante dont l'emploi n'est pas autorisé dans les compléments alimentaires

### 3) Caractéristiques botaniques

- Description (3) :

La Chélidoine est une plante ramifiée, d'environ 60cm de haut, à tige dressée et ramifiée, à feuilles bleu-vert alternes, pennatiséquées et découpées en 5 à 7 segments. Les fleurs disposées en ombelles simples, sont constituées de 4 pétales jaune et de nombreuses étamines. Le fruit est une capsule étroite, glabre et non cloisonnée.

- Répartition :

La plante est répandue en Europe, en Asie Centrale et du Nord ainsi qu'en Amérique du Nord.

#### 4) Caractéristiques chimiques

- Principes actifs (23):
  - Alcaloïdes (0,1 à 1%) : chélidonine, chélérythrine, sanguinarine, dihydrocoptisine, berbérine, etc.
  - Acides : chélidonique, malique, citrique, malique
  - Esters d'acides hydroxy-cinnamiques

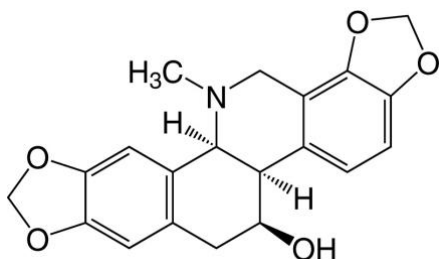


Figure 25 : Structure chimique de la chélidonine

#### 5) Caractéristiques pharmacologiques

En médecine populaire, la chélidoine est cholagogue et spasmolytique. La berbérine serait à l'origine d'une action cholérétique (23).

Selon des expérimentations pharmacodynamiques effectuées sur certains extraits, la Chélidoine posséderait ces propriétés antispasmodiques et cholérétiques mais le niveau de preuves est faible, des études cliniques supplémentaires seraient souhaitables (70).

De plus, des études sur le foie isolé de rat, montrent que l'extrait total de Chélidonium augmente significativement la cholérèse d'où son effet cholérétique (71).

#### 6) Mode d'utilisation

- Préparations et posologies :

Drogue coupée, poudre de drogue ou extrait sec, pour formes liquides ou solides.

Dose journalière moyenne : 2,5g de drogue

- Exemples de spécialités disponibles en pharmacie :

Choléodoron Weleda®, L 114®

## 7) Indications

- Selon la commission E, la Chélidoine est indiquée dans les troubles convulsifs des voies biliaires et du tractus gastro-intestinal.

## 8) Contre-indications

- Obstruction des voies biliaires
- Absorption simultanée d'autres substances nocives pour le foie

## 9) Précautions d'emploi

- Plusieurs cas d'hépatites ont été enregistrés depuis 1990 après la prise de Chélidoine, notamment en Allemagne, directement imputés à la prise de produits à base de chélidoine. Les posologies sont donc à respecter scrupuleusement.
- Si l'utilisation est supérieure à 4 semaines, un bilan hépatique doit être effectué
- Cette plante n'est pas à recommander, car elle pourrait être responsable d'une augmentation des transaminases hépatiques et d'une hépatotoxicité (72,73). Cependant l'infusion n'entraînerait que peu de risques dû à sa faible teneur en alcaloïdes.

## 4. Chicorée

### 1) Dénomination

- Nom latin : *Cichorium intybus* L.
- Synonymes : Fausse gerbe, Barbe-de-capucin
- Nom anglais : Chicory
- Famille : Asteraceae
- Parties utilisées : les parties aériennes et la racine séché



Figure 26 : *Cichorium intybus*

### 2) Caractéristiques générales

- Monographie disponible à la Pharmacopée Européenne et à la Commission E
- Plante dont l'emploi est autorisé dans les compléments alimentaires



### **3) Caractéristiques botaniques**

- Description (31):

C'est une plante herbacée robuste, vivace, mesurant de 40cm à 1m de haut. Sa racine pivotante et charnue mesure généralement 20cm de long. Les feuilles inférieures qui ressemblent à celles du pissenlit sont profondément dentelées, les supérieures sont petites, allongées à lobes profonds. Les fleurs sont d'un bleu vif et en grandes capitules. Le fruit est un akène sans aigrette couronné de minuscules écailles.

- Répartition :

Originaires d'Europe, d'Asie et d'Afrique du Nord. On la retrouve aujourd'hui à peu près partout.

### **4) Caractéristiques chimiques**

- Principes actifs (23):

- Polysaccharides : Inuline
- Lactones sesquiterpéniques : lactucide, lactucopicrine
- Dérivés triterpéniques : taraxastérol
- Alcaloïdes indoliques : harmane et norharmane
- Acides phénols : acide chlorogénique
- Autres : acide caféique, coumarines, flavonoïdes

### **5) Caractéristiques pharmacologiques**

La Chicorée a une action cholérétique, les substances amères des feuilles et des racines ont une action légère sur le foie, la vésicule biliaire et le système digestif, elles entraînent un accroissement de la sécrétion biliaire et stimulent la sécrétion des sucs gastriques. On la consomme lors de troubles hépatiques et pour dissoudre des calculs biliaires ou rénaux (74). C'est à l'inuline que l'on attribue l'essentiel des propriétés de la chicorée. Un effet hépatoprotecteur a également été mis en évidence sur des extraits alcooliques de chicorée (75,76).

Cependant, aucune étude clinique pertinente ne valide les propriétés qui lui ont été attribuées (23).

### **6) Mode d'utilisation**

- Préparations et posologies (23):

Infusion ou décoction : 2g deux fois par jour

- Exemples de spécialités disponibles en pharmacie :

Elixir Dr Bach Chicorée®, Chicorée et café Germaform®,

## 7) Indications

- Selon le cahier de l'agence n°3, elle est traditionnellement utilisée comme cholérétique ou cholagogue.
- Selon l'HMPC, la Chicorée est utilisée pour « soulager les symptômes liés aux troubles digestifs légers ».

## 8) Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances ou à d'autres plantes de la famille des Asteraceae

## 9) Précautions d'emploi

- Si les symptômes persistent au-delà de deux semaines de traitement, il est préférable de consulter un médecin.
- La Chicorée est déconseillée chez les enfants de moins de 12 ans ainsi que chez la femme enceinte et allaitante.
- La chicorée ne doit pas être absorbée à trop fortes doses, car elle peut le cas échéant, s'avérer nocive pour le foie.

## 5. Desmodium

### 1) Dénomination

- Nom latin : *Desmodium adscendens* (Sw.) DC.
- Nom anglais : Salpan
- Famille : Fabaceae
- Parties utilisées : les feuilles et les tiges



Figure 27 : *Desmodium adscendens*

### 2) Caractéristiques générales

- Aucune monographie est disponible pour le Desmodium
- Le Desmodium ne fait pas partie des plantes autorisées dans les compléments alimentaires

### 3) Caractéristiques botaniques

- Description (77) :

Le Desmodium est une plante herbacée vivace et mesure environ 50cm.

Elle présente des feuilles alternes trifoliolées et velues. Les fleurs sont petites, mauves et disposées sur un racème axillaire ; les fruits sont sous forme de gousses articulées et longues de 10 à 15 mm.

- Répartition :

Le Desmodium est originaire de l'Ouest africain. Il est répandu en Amérique latine et dans toutes les zones équatoriales humides.

#### **4) Caractéristiques chimiques**

- Principes actifs (77) :
  - Saponosides triterpénoïdes : soyasaponines, déhydrisoasaponine
  - Flavonoïdes : vitexine et isovitexine
  - Anthocyanes : pélargonidine
  - Dérivés de tryptamine
  - Alcaloïdes d'isoquinoline

#### **5) Caractéristiques pharmacologiques**

En Afrique, cette plante est largement utilisée pour ses effets hépatoprotecteurs et antiviraux. Les études pharmacologiques démontrent une action positive sur les transaminases d'où son effet protecteur (78). Les saponosides seraient responsables de cette action hépatique. Depuis quelques temps, le Desmodium apparaît dans beaucoup de boutiques spécialisées et sur Internet comme étant « hépatoprotecteur et détoxifiant de l'organisme » (23). Il existe cependant peu de preuves d'efficacité du Desmodium dans cette indication.

#### **6) Mode d'utilisation**

- Préparations :  
Infusion, Décoction, Extraits secs
- Exemples de spécialités disponibles en pharmacie :  
Desmodium Phytostandard®, Desmodium Fitoform®, Desmodium Superdiet®

#### **7) Indications**

- Dans la Pharmacopée du Cameroun, le Desmodium est utilisé comme hépatoprotecteur et en complément dans le traitement des hépatites.
- Le Desmodium peut également être utilisé en traitement ou en prévention de l'hépatotoxicité.

#### **8) Contre-indications**

- Allergie à l'un des composants

#### **9) Précautions d'emploi**

- L'utilisation du Desmodium est déconseillée chez la femme enceinte et allaitante ainsi que chez les enfants.

## 6. Eupatoire

### 1) Dénomination

- Nom latin : *Eupatorium cannabinum* L.
- Synonymes : Eupatoire à feuilles de chanvre
- Nom anglais : Hemp agrimony
- Famille : Asteraceae
- Partie utilisée : la plante entière



Figure 28 : *Eupatorium cannabinum*

### 2) Caractéristiques générales

- Pas de monographie disponible
- Plante dont l'emploi n'est pas autorisé en tant que complément alimentaire

### 3) Caractéristiques botaniques

- Description (31) :

L'Eupatoire est une plante herbacée vivace de 60 cm à 1,50m de haut, à tige dressée, simple ou rameuse, en général rougeâtre, poussant sur un court rhizome. Les feuilles opposées sont composées de 3-5 folioles dentées rappelant celle du chanvre indien. Les fleurs, roses ou rougeâtres, tubuleuses, sont groupées en petits capitules eux même réunis en corymbe composé. Les fruits sont des akènes avec le calice adhérent de 2mm et une aigrette de 20-30 poils de 3-5mm.

- Répartition :

L'Eupatoire est une plante très commune, originaire d'Europe centrale, on la trouve aujourd'hui en Europe, en Asie mineure et en Afrique septentrionale.

### 4) Caractéristiques chimiques

- Principes actifs :
  - Huile essentielle : germacrène D,  $\alpha$ -phellandrène et p-cymène
  - Flavonoïdes : astragaline, hypéroside, hispiduline, eupafoline
  - Benzofuranopyrones : euparine
  - Lactones sesquiterpéniques : eupatoriopicrine, eupatolide
  - Alcaloïdes pyrrolizidiniques, triterpènes, acides phénols, polyines

### 5) Caractéristiques pharmacologiques

Traditionnellement reconnue comme cholérétique, l'Eupatoire possède également une activité hépatoprotectrice. La sécrétion de la bile est fortement stimulée.

Aucune étude n'a été réalisée chez l'homme. Cependant chez le rat, une préparation lyophilisée des parties aériennes s'est révélée cholérétique et hépatoprotectrice en évitant l'élévation du taux de transaminases (79,80).

## 6) Mode d'utilisation

- Préparations :  
Infusion et poudre de plante.

## 7) Indications

- L'Eupatoire peut être utilisée dans les troubles digestifs d'origine hépatique

## 8) Contre-indications

- Occlusion des voies biliaires
- Allergie à l'un des composants ou aux Asteraceae

## 9) Précautions d'emploi

- Les lactones sesquiterpéniques de l'Eupatoire sont susceptibles de déclencher des réactions allergiques.
- L'Eupatoire contient des alcaloïdes pyrrolizidiniques, qui sont des composés toxiques. Cependant aucune toxicité n'a été mise en évidence pour l'*Eupatorium cannabinum*, contrairement à l'*Eupatorium adenophorum*. Cette plante est tout de même à éviter.
- Éviter l'utilisation chez les enfants et chez la femme enceinte ou allaitante.

## 7. Gentiane

### 1) Dénomination

- Nom latin : *Gentiana lutea* L.
- Synonymes : Quinquina d'Europe, Quinquina des pauvres
- Nom anglais : Gentian
- Famille : Gentianaceae
- Partie utilisée : les organes souterrains



Figure 29 : *Gentiana lutea*

### 2) Caractéristiques générales

- Monographie disponible à la Pharmacopée Européenne et à la Commission E
- Plante dont l'emploi est autorisé dans les compléments alimentaires

### 3) Caractéristiques botaniques

- Description (3,31) :

La Gentiane est une plante herbacée des montagnes, pouvant atteindre plus de 2m de haut. C'est une plante pérenne à la racine épaissie. Les feuilles sont bleu-vert, sessiles et opposées, largement ovales et à nervures parallèles. La tige dressée est robuste, cylindrique et creuse. Les fleurs sont grandes, jaune et groupées à la base des feuilles supérieures. Le fruit est une capsule ovoïde renfermant de nombreuses graines.

- Répartition :

La Gentiane est présente dans divers massifs montagneux européens, dont les Alpes, le Massif central, le Jura, les Pyrénées et les Vosges.

### 4) Caractéristiques chimiques

- Principes actifs (23):

- Hétérosides amers du type sécoiridoïde : gentiopicroside (jusque 9%), amarogentioside, swéroside, swertiamarine
- Xanthones (colorants jaunes) : gentisine, gentioside
- Oligosaccharides, phytostérols, acide loganique, etc.

### 5) Caractéristiques pharmacologiques

La Gentiane agit comme tonique amer au niveau de l'estomac. La drogue possède également un effet cholagogue sur la vésicule biliaire et stimule la sécrétion enzymatique au niveau de l'intestin grêle. De plus, en inhibant la production de TNF, la gentiane joue un rôle de protecteur hépatique. Parmi les molécules isolées de la racine de gentiane, le gentiopicroside serait responsable de l'action antioxydante et hépatoprotectrice (81).

### 6) Mode d'utilisation

- Préparations et posologies :

Infusion : 1-2g 3 fois par jour

Extrait sec : 2 capsules de 120mg 2-3 fois par jour

Extrait liquide : 1g 2-4 fois par jour

Teinture : 1ml 1-3 fois par jour

- Exemple de spécialité disponible en pharmacie :

Elixir guillet®

## 7) Indications

- La Gentiane peut être utilisée en cas de troubles digestifs (inappétence, flatulences et/ou ballonnements).
- Elle peut également être utilisée comme protecteur hépatique en cas d'utilisation de médicaments hépatotoxiques.

## 8) Contre-indications

- Ulcères gastriques et duodénaux
- Hypersensibilité à la substance active

## 9) Précautions d'emploi

- Il est préférable de consulter un médecin en cas de problèmes aigus se prolongeant au-delà d'une semaine ou se reproduisant périodiquement.
- L'utilisation de Gentiane chez les enfants de moins de 18 ans, chez les femmes enceintes et allaitantes n'est pas recommandée due au manque de données.

## 8. Maté

### 1) Dénomination

- Nom latin : *Ilex paraguariensis* A. St.-Hil.
- Synonymes : Jesuit's tea, yerba maté, Paranatee
- Nom anglais : Mate, Paraguay tea
- Famille : Aquifoliaceae
- Drogue : feuille séchée



Figure 30 : *Ilex paraguariensis*

### 2) Caractéristiques générales

- Monographie disponible à la Pharmacopée Française et à la Commission E
- Plante dont l'emploi est autorisé dans les compléments alimentaires.

### 3) Caractéristiques botaniques

- Description (3,31) :

Le Maté est un arbuste de 4 à 8m de hauteur, à tronc érigé, à feuilles persistantes, alternes, coriaces et à bord dentelé. Les fleurs blanches, dioïques, sont axillaires et forment des cymes serrées aux extrémités des rameaux. Les fruits sont des drupes rouges à la pulpe glutineuse.

- Répartition :

Originaire d'Amérique du Sud, il est très cultivé dans ces pays : Paraguay, Uruguay, Brésil, Argentine.

#### **4) Caractéristiques chimiques**

- Principes actifs (23) :
  - Acides : caféique, chlorogénique, néochlorogénique
  - Flavonoïdes : kaempférol, quercétol et rutoside
  - Saponosides triterpéniques
  - Glucosides sesquiterpéniques
  - Bases puriques : caféine et théobromine

#### **5) Caractéristiques pharmacologiques**

Un effet cholérétique a été mis en évidence, permettant un drainage hépatobiliaire (82) . Cependant les données sont faibles et ne permettent pas d'affirmer cet effet au niveau du foie. Le Maté est également antioxydant, tonique et diurétique.

#### **6) Mode d'utilisation**

- Préparations et posologies (23):

Infusion : 1g 3 fois par jour

- Exemples de spécialités disponibles en pharmacie :

Médiflor n°1®, Arkogélules Maté®, Elusanes Maté®

#### **7) Indications**

- Le Maté peut être utilisé comme drainant hépatobiliaire
- Son indication majeure est selon la Commission E le traitement des fatigues mentales et physiques.

#### **8) Contre-indications**

- Ulcère gastroduodéal, insomnie, hypertension artérielle et arythmie par sa forte teneur en caféine (31).
- Hyperthyroïdisme, car la caféine peut affecter la fonction thyroïdienne.
- Obstruction des voies urinaires (23).

#### **9) Précautions d'emploi**

- Utilisation non recommandée avant le coucher.
- A éviter chez la femme enceinte ou allaitante et avant l'âge de 18 ans.



## 9. Mélisse

### 1) Dénomination

- Nom latin : *Melissa officinalis* L.
- Synonymes : Thé de France, Piment des abeilles
- Nom anglais : Sweet balm, lemon balm
- Famille : Lamiaceae
- Partie utilisée : les feuilles et les sommités fleuries



Figure 31 : *Melissa officinalis*

### 2) Caractéristiques générales

- Monographie disponible à la Pharmacopée Européenne et à la Commission E
- Plante dont l'emploi est autorisé dans les compléments alimentaires

### 3) Caractéristiques botaniques

- Description (2,31) :

La Mélisse est une plante herbacée, vivace, d'environ 30 à 80cm de haut.

Les feuilles, grandes, ovales et pétiolées sont disposées de façon opposée sur la tige. Elles sont gaufrées, vert foncé sur le dessus et vert pâle avec une nervure proéminente sur la face inférieure. Les fleurs apparaissent la deuxième année, blanchâtres ou rosées.

Le fruit est un akène portant 4 graines et le rhizome est court mais porteur de nombreux bourgeons.

- Répartition :

Originaire du bassin méditerranéen, la Mélisse est aujourd'hui spontanée dans toute la France, en Europe centrale, en Asie occidentale et en Afrique.

### 4) Caractéristiques chimiques

- Principes actifs (83) :
  - Huile essentielle composée de monoterpenes (citral, citronellal) et sesquiterpènes ( $\beta$ -caryophyllène, germacrène D).
  - Acides phénols : acide rosmarinique, caféique, chlorogénique
  - Autres : flavonoïdes, tanins, dérivés coumariniques, triterpènes...

### 5) Caractéristiques pharmacologiques

La Mélisse favorise un drainage hépato-biliaire par son action cholérétique, elle est également hépatoprotectrice (84).

## 6) Mode d'utilisation

- Préparations et posologies :

Extrait sec : 100 à 200mg 2-3 fois par jour

Infusion de feuilles : 2g 3 fois par jour

- Exemples de spécialités disponibles en pharmacie :

Eau de mélisse®, Arkogélules Mélisse®

## 7) Indications

- La Mélisse est antispasmodique et peut être utilisée en cas de dyskinésie biliaire et comme drainante hépatique.

## 8) Contre-indications

- Hypothyroïdie sévère d'origine centrale
- Bradycardie sévère
- Occlusion des voies biliaires

## 9) Précautions d'emploi

- Par manque de données, l'EMA ne préconise pas l'usage de la Mélisse avant l'âge de 12 ans.
- Attention à l'effet hypnotique majoré pour les patients sous benzodiazépines.

## 10. Phyllanthus

### 1) Dénomination

- Nom latin : *Phyllanthus niruri* L.
- Nom anglais : Stone breaker
- Nom espagnol : Chanca piedra
- Famille : Phyllanthaceae
- Partie utilisée : la plante entière



Figure 32 : *Phyllanthus niruri*

### 2) Caractéristiques générales

- Aucune monographie est disponible
- Plante dont l'emploi n'est pas autorisé dans les compléments alimentaires

### 3) Caractéristiques botaniques

- Description (31):

Le Phyllanthus est une plante annuelle poussant jusqu'à 60 cm de hauteur. Les feuilles sont petites, vertes au-dessus et plus pâles au-dessous, alternes avec des pétioles courts et un apex arrondi. Les petites fleurs blanchâtres sont disposées à l'aisselle des feuilles. Le fruit est une capsule globuleuse.

- Répartition :

Le Phyllanthus est indigène des forêts humides d'Amazonie et d'autres régions tropicales du monde, où il est très répandu dans ces régions.

### 4) Caractéristiques chimiques

- Principes actifs (31):

- Lignanes : phyllanthine, hypophyllanthine, hinokinine, etc
- Flavonoïdes : nirurine, nirurinétine, astragaline, quercétol, etc
- Phénols, polyphénols et coumarines
- Alcaloïdes pyrrolizidiniques : norsécurinine
- Alcaloïdes indolizidiniques : phyllochrysinine
- Tanins, stéroïdes et triterpènes

### 5) Caractéristiques pharmacologiques

Le Phyllanthus a un effet cholérétique et hépatoprotecteur (85,86).

L'effet hépatoprotecteur a été attribué essentiellement à la présence de lignanes : la phyllanthine et l'hypophyllanthine. Les études *in vitro* et *in vivo* sur le rat ont mis en évidence l'effet protecteur de ces substances par rapport à diverses toxines (87,88). L'effet hépatoprotecteur s'observe également dans les cancers du foie où la survie des souris traitées passe de 33 à 52 semaines et où le développement de la tumeur est ralenti (89).

Les études humaines ont montré de bons résultats dans des cas d'ictères ou d'hépatites chez les enfants ou d'hépatite B chronique chez les adultes traités par de la poudre de plante (90).

Le phyllanthus est également utilisé dans le traitement des calculs en facilitant l'élimination des cristaux d'oxalate de calcium (91). D'où son nom Espagnol « Chanca piedra », qui signifie « briseur de pierre », lié à son utilisation très ancienne chez les indigènes d'Amazonie pour l'élimination des calculs biliaires et urinaires.

### 6) Mode d'utilisation

- Préparations et posologies :

Infusion : 1-2g de drogue 3 fois par jour

Décoction et teinture mère

- Exemples de spécialités disponibles en pharmacie :  
*Phyllanthus niruri* TM Boiron®

## 7) Indications

- Le Phyllanthus est utilisé dans le traitement des calculs biliaires et urinaires,
- Il est également utilisé comme hépatoprotecteur dans le traitement contre l'hépatite B chronique et la jaunisse.

## 8) Contre-indications

- Allergie à l'un des composants

## 9) Précautions d'emploi

- Cette plante est déconseillée chez la femme enceinte pour son action utéro-relaxante.
- Cette plante est à prendre avec précaution chez les patients avec des problèmes cardiaques, dû à un effet hypotenseur.
- Le Phyllanthus contient des alcaloïdes pyrrolizidiniques, qui sont des composés potentiellement hépatotoxiques, cependant aucun cas de toxicité n'a été rapporté (31). Il conviendra tout de même de ne pas dépasser la dose quotidienne et de ne pas dépasser deux semaines de traitement.

# 11. Réglisse

## 1) Dénomination

- Nom latin : *Glycyrrhiza glabra* L.
- Synonymes : Bois doux, racine douce, réglisse.
- Nom anglais : Liquorice
- Famille : Fabaceae
- Partie utilisée : racines et stolons séchés



Figure 33 : *Glycyrrhiza glabra*

## 2) Caractéristiques générales

- Monographie disponible à la Pharmacopée Européenne et à la Commission E
- Plante dont l'utilisation est autorisée dans les compléments alimentaires

## 3) Caractéristiques botaniques

- Description (3) :

La réglisse est une plante herbacée vivace mesurant plus d'1 mètre de haut, à tige dressée et dont les grandes fleurs alternes, ovales, composées, sont couvertes de poils sécréteurs collants. Les fleurs lilas pâle, regroupées en grappes, sont disposées en inflorescence. Son fruit est une gousse plate contenant de nombreuses graines et ses racines forment des rhizomes, épais et allongés.

- Répartition :

La réglisse est originaire du sud de l'Europe et de l'Asie. On la retrouve aujourd'hui sur le pourtour de la Méditerranée, au sud des Etats-Unis, au Moyen-Orient, en Afrique du Nord.

#### **4) Caractéristiques chimiques**

- Principes actifs (23) :

- Saponosides triterpéniques : acide glycyrrhizique
- Flavonoïdes, isoflavonoïdes : liquiritoside, isoliquiritoside
- Coumarines, composés volatils aromatiques, saccharides, ...

#### **5) Caractéristiques pharmacologiques**

La réglisse présente une activité anti-hépatotoxique grâce à l'acide glycyrrhizique. Cette activité a été démontrée *in vitro* et après administration orale, *in vivo* (92).

En Asie, l'acide glycyrrhizique est utilisé en mélange, avec la glycine et la cystéine dans le traitement des hépatites chroniques et de la cirrhose. Les résultats sont encourageants et des études cliniques ont confirmé un effet antiviral dans les cas d'hépatites chroniques A et C (93). Plusieurs études non contrôlées suggèrent que ce composé pourrait diminuer l'activité des transaminases dans les hépatites. Cependant, par manque de données fiables, l'efficacité de la réglisse pour cette indication est incertaine.

Le réglisse aurait également un effet cholérétique (94), une action anti-inflammatoire puissante et antioxydante grâce à l'acide glycyrrhizique

#### **6) Mode d'utilisation**

- Préparations et posologies :

Infusion : 1,5 à 2g : 2 à 4 fois par jour après les repas (maximum 8g de racine par jour)

Extrait mou : 32mg 2-3 fois par jour (maximum 160mg par 24 heures)

- Exemples de spécialités disponibles en pharmacie :

Boldoflorine®, Mediflor n°4®, n°5® et n°7®, Reglisse Phytostandard®

## 7) Indications

- La Réglisse peut être utilisée en soutien des traitements contre l'hépatite A et l'hépatite C.
- Elle est traditionnellement utilisée dans le traitement symptomatique des troubles digestifs et de la toux.

## 8) Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance
- Occlusion des voies biliaires

## 9) Précautions d'emploi

- La portion journalière recommandée ne doit pas conduire à une ingestion d'acide glycyrrhizique supérieure à 100mg. Attention à prendre en compte l'ingestion simultanée de réglisse dans les boissons ou confiseries.
- La réglisse ne doit pas être utilisée pendant plus de 4 semaines.
- La réglisse a un effet hypertenseur, il est donc recommandé de ne pas l'utiliser en cas d'hypertension.
- Il est conseillé de ne pas associer la réglisse à un traitement corticoïde, car ce dernier potentialise l'effet des corticoïdes, ralentit leur élimination et prolonge ainsi leur temps de demi-vie (23).
- L'emploi chez les enfants de moins de 18 ans, chez les femmes enceintes et allaitantes est déconseillé.

## 12. Schisandra de Chine

### 1) Dénomination

- Nom latin : *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill.
- Synonymes : Fruit aux cinq saveurs
- Nom anglais : Schisandra
- Nom chinois : Wu wei zi
- Famille : Schisandraceae
- Partie utilisée : Fruit mûr séché



Figure 34 : *Schisandra chinensis*

### 2) Caractéristiques générales

- Le Schisandra est disponible à la Pharmacopée Chinoise et Russe.
- Le Schisandra ne fait pas partie de la liste des plantes dont l'emploi est autorisé dans les compléments alimentaires.

### **3) Caractéristiques botaniques**

- Description (23) :

Le Schisandra est une liane sauvage pouvant atteindre 9 à 10m de long. Un pétiole porte une feuille simple elliptique. Les fleurs sont blanches, axillaires, solitaires et unisexuées.

Les fruits sont rouges, plus ou moins sphériques, d'un diamètre de 8mm environ de diamètre apparaissant en grappes.

- Répartition :

Le Schisandra est originaire du Nord Est de la Chine et de la Mongolie. Il pousse en montagne dans les ravins et le long des cours d'eau.

### **4) Caractéristiques chimiques**

- Principes actifs (23) :

- Huile essentielle à sesquiterpènes et composés aromatiques
- Lignanes : schizandrine,  $\gamma$ -schizandrine, gomisines, schisandrol
- Acides organiques
- Nortriterpénoïdes lactoniques

### **5) Caractéristiques pharmacologiques**

Des données expérimentales montrent que les constituants du Schisandra sont anti-hépatotoxiques, régénérateurs du parenchyme hépatique. Antioxydants, ils diminuent le taux des transaminases et préviendrait la survenue d'hépatites. La schizandrine serait le composant majeur à l'origine de ces effets (23,95–97).

Cependant les données sont insuffisantes pour confirmer les effets hépatiques du Schizandra.

### **6) Mode d'utilisation**

- Préparations :

Infusion, extrait alcoolique ou poudre de fruit.

### **7) Indications**

- En Chine, le Schizandra est traditionnellement utilisé dans le traitement d'hépatites d'étiologies diverses.
- Il peut être utilisé en temps qu'hépatoprotecteur

### **8) Contre-indications**

- Allergie à l'un des composants de Schisandra

## 9) Précautions d'emploi

- Il est préférable de ne pas utiliser le Schisandra chez la femme enceinte et les enfants.

## 13. Scutellaire du Baïkal

### 1) Dénomination

- Nom latin : *Scutellaria baicalensis* Georgi.
- Synonyme : Scutellaire du lac baïkal, Ougon
- Nom anglais : Baical skullcap
- Nom chinois : Huang Qin
- Famille : Lamiaceae
- Partie utilisée : la racine



Figure 35 : *Scutellaria baicalensis*

### 2) Caractéristiques générales

- Plante inscrite à la Pharmacopée Chinoise
- Plante dont l'emploi est autorisé dans les compléments alimentaires

### 3) Caractéristiques botaniques

- Description (31,98) :

La Scutellaire du baïkal est une herbe vivace, touffue, de 30 à 60cm de haut. Les tiges sont dressées, les feuilles entières, opposées et sessiles sont lancéolées. Ses fleurs sont bleues et forment des grappes. La racine pivotante est grande et allongée, on la récolte quand la plante est âgée d'au moins 3 ou 4 ans.

- Répartition :

Plante originaire d'Asie, on la retrouve en Chine, au Japon, en Corée, en Mongolie et en Russie jusqu'à 2000m d'altitude.

### 4) Caractéristiques chimiques

- Principes actifs :
  - Flavonoïdes : baïcaline, baïcaléine, wogonine
  - Stérols
  - Acide benzoïque

### 5) Caractéristiques pharmacologiques

Chez les animaux, la racine de scutellaire démontre un effet cholérétique (99).



La racine de Scutellaire possède également des propriétés hépatoprotectrices grâce à sa richesse en flavonoïdes. De plus, la baïcaline permet une protection contre l'excès de fer qui est à l'origine d'une hépatotoxicité (100).

Au Japon, les maladies virales du foie sont soignées par un mélange de plantes (le « Sho-saiko-to », « TJ-9 ») où la Scutellaire joue un rôle important. Ce mélange prévient le développement éventuel d'un cancer (101).

## **6) Mode d'utilisation**

- Préparations et posologies :

Infusion : 1 à 2g de plante séchée 3 fois par jour

Extrait sec : 75mg par jour

- Exemples de spécialités disponibles en pharmacie :

Solgar Scutellaire®

## **7) Indications**

- La Scutellaire peut être utilisée comme stimulant des fonctions hépatiques
- Elle peut également être utilisée en complément des traitements contre les hépatites virales.
- La Scutellaire est traditionnellement utilisée en Chine comme anti-inflammatoire.

## **8) Contre-indications**

- Hypersensibilité à l'un des composants

## **9) Précautions d'emploi**

- Des effets de synergie avec des anticoagulants ou des antiplaquettaires ne sont pas à exclure, leur emploi simultané avec la scutellaire est donc déconseillé.
- Attention, la scutellaire peut être confondu avec d'autres plantes, comme les germandrées qui sont hépatotoxiques.
- Cette plante est également retrouvée dans des préparations complexes d'herbes médicinales. Cependant plusieurs cas d'hépatites ont été rapportés chez des patients en consommant. La scutellaire n'est pas démontrée hépatotoxique mais la consommation doit être surveillée et les posologies respectées.
- L'utilisation chez la femme enceinte, allaitante et chez l'enfant est déconseillé.

## 14. Soja

### 1) Dénomination

- Nom latin : *Glycine max* (L.) Merr.
- Nom anglais : Soy, Soybean
- Famille : Fabaceae
- Partie utilisée : la graine



Figure 36 : *Glycine max*

### 2) Caractéristiques générales

- L'huile de soja est inscrite à la Pharmacopée Européenne et les graines sont inscrites à la Pharmacopée Française.
- Plante dont l'emploi est autorisé dans les compléments alimentaires

### 3) Caractéristiques botaniques

- Description (31,102):

Le Soja est une plante herbacée qui n'existe qu'à l'état cultivé. Elle peut atteindre 2m de haut et a une tige rigide, semi-rampante portant des feuilles trimères. Elle a des petites fleurs blanches ou pourpres et des cosses de 2 à 4 fèves ou graines. Les graines sont jaunes, ovales, aplaties ou sphériques

- Répartition :

Le Soja provient d'Indochine, il est cultivé dans les régions chaudes et dans les régions tempérées d'Amérique et d'Europe.

### 4) Caractéristiques chimiques

- Principes actifs (102):
  - Protéines (30%)
  - Huile (17%) contenant l'acide linoléique, alpha-linoléique, oléique, palmitique.
  - Lécithine (2%)
  - Isoflavones : génistéine, daidzéine, glycitéine
  - Coumestrols, stérols, saponines, vitamines, ...

### 5) Caractéristiques pharmacologiques

Les phospholipides contenus dans les graines de soja, sont constitués d'acides gras essentiels comme l'acide linoléique, un oméga-6, dont une partie est normalement synthétisée par le foie. Lors d'une atteinte hépatique, une supplémentation en soja peut compenser son incapacité à effectuer cette synthèse. Les phospholipides ont également la faculté de réduire les symptômes des hépatites chroniques et d'autres dysfonctionnements du foie, telle que l'asthénie (103).

Il a également été démontré que la lécithine de soja avait des propriétés détoxifiantes et antioxydantes pour le foie : on a démontré un effet hépatoprotecteur vis-à-vis de la cirrhose de babouins alcooliques (104)

## **6) Mode d'utilisation**

- Préparations et posologies :

Fèves fraîches ou séchées, poudre, farine, huile, lait, fromage

Poudre de plante: 750-2700mg : 2 à 3 fois par jour (105)

- Exemples de spécialités disponibles en pharmacie :

Lécithine de Soja arkogélules®

## **7) Indications**

- Le Soja peut être utilisé comme hépatoprotecteur
- Le Soja est traditionnellement utilisé pour soulager la fatigue passagère et la sensation de faiblesse

## **8) Contre-indications**

- Hypersensibilité à la substance active, aux aliments à base de Soja, aux arachides ou aux autres plantes de la famille des Fabacées (105). Le Soja est un allergène à déclaration obligatoire.

## **9) Précautions d'emploi**

- L'Anses (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) préconise une dose maximale de 1mg/kg de poids corporel par jour d'isoflavones et déconseille l'utilisation chez les enfants de moins de 3 ans et chez les préadolescents.
- L'utilisation de soja n'est pas recommandée chez les femmes enceintes ou allaitantes, ainsi que chez les femmes ayant des antécédents personnels ou familiaux de cancer du sein, de l'ovaire ou de l'utérus par l'activité oestrogénique des isoflavones.
- Les hommes présentant des troubles de la prostate doivent éviter la consommation de compléments à base de soja (106).
- Les protéines de Soja peuvent interagir avec de nombreux médicaments : les anticoagulants, les hormones thyroïdiennes, les traitements de l'ostéoporose, ou les certaines chimiothérapies. Il est donc recommandé d'éviter la consommation de soja avec ces traitements (106).
- Si les symptômes persistent au-delà de 2 semaines de traitement, il est préférable de consulter un médecin.

## 15. Souci

### 1) Dénomination

- Nom latin : *Calendula officinalis* L.
- Synonymes : Souci des jardins, Fleur de calendule
- Nom anglais : Pot marigold
- Famille : Asteraceae
- Partie utilisée : la fleur



Figure 37 : *Calendula officinalis*

### 2) Caractéristiques générales

- Les fleurs de Souci sont inscrites à la Pharmacopée Européenne et à la Commission E
- Plante dont l'emploi est autorisé dans les compléments alimentaires

### 3) Caractéristiques botaniques

- Description (3,31):

Le Souci est une plante herbacée à tiges robustes et à feuilles sessiles et ovales. Les fleurs jaune-orangé sont insérées sur un capitule à receptacle dépourvu d'écailles.

- Répartition :

Originaire du bassin méditerranéen, le souci est cultivé en Europe, en tout sol.

### 4) Caractéristiques chimiques

- Principes actifs (23) :
  - Flavonoïdes, Acides phénols,
  - Carotènes (lycopène) et xanthophylles (lutéine, zéaxanthine)
  - Dérivés sesquiterpéniques, sesquiterpènes et triterpènes pentacycliques
  - Stéroïdes libres et estérifiés, huile essentielle, etc.

### 5) Caractéristiques pharmacologiques

Une activité hépatoprotectrice a été relevée (107) ; à très faible dose, les extraits aqueux ou hydro-alcooliques de *Calendula* ont un effet protecteur contre la génotoxicité de diéthylnitrosamine sur les hépatocytes du rat (108), tandis qu'ils sont eux même génotoxiques à forte dose (109,110). Le souci serait également employé en cas de douleurs hépatique mais sans aucune base scientifique réelle.

## **6) Mode d'utilisation**

- Préparations et posologies :

Infusion : 1g de drogue 1 fois par jour avant un repas

## **7) Indications**

- Le Souci peut être utilisé en cas de troubles digestifs d'origine hépatique et comme hépatoprotecteur.
- Il est traditionnellement utilisé localement en cas d'inflammations mineures de la peau.

## **8) Contre-indications**

- Hypersensibilité à l'un des composants

## **9) Précautions d'emploi**

- L'utilisation chez les femmes enceintes ou allaitantes ainsi que chez les enfants est déconseillée.

### III. Les limites de la phytothérapie

#### A. L'hépatotoxicité

##### 1. Généralités

###### a) Contexte

Aujourd'hui, de plus en plus de personnes s'intéressent à la phytothérapie et utilisent des plantes pour se soigner. En effet ces personnes sont motivées par le côté naturel ou méfiantes par rapport aux médicaments de synthèse jugés plus dangereux. Cependant, l'utilisation inadaptée ou excessive de produits à base de plantes peut s'avérer dangereuse pour l'organisme et pour le foie. On peut citer notamment des cas d'insuffisance rénale liés aux plantes chinoises, des atteintes cardiaques par intoxication à l'aconit ou des atteintes pulmonaires liées à certaines menthes. Mais ce sont certainement les atteintes hépatiques qui sont les plus marquantes (111).

###### b) Définition de l'hépatotoxicité

L'hépatotoxicité est considérée comme le pouvoir qu'a une substance (médicament, plante médicinale ou agent chimique) de provoquer des dommages au niveau du foie, quelques soient les mécanismes mis en jeu (112).

L'hépatotoxicité se traduit par différents signes cliniques tels que : des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements, des démangeaisons, une jaunisse, une perte d'appétit, une asthénie, une hépatomégalie, etc. Elle se traduit également par une modification des marqueurs biologiques hépatiques (112).

Les substances hépatotoxiques sont susceptibles de reproduire quasiment la totalité des maladies du foie. Cependant, les hépatites aiguës constituent la forme la plus couramment observée.

###### c) Epidémiologie

L'hépatotoxicité des xénobiotiques constitue une cause importante des maladies hépatiques. Les plantes médicinales, de par leur réputation d'innocuité, sont une source d'hépatotoxicité croissante (113).

Selon une étude aux Etats-Unis, sur 845 atteintes hépatiques médicamenteuses, 136 étaient dues à des Compléments alimentaires et végétaux, soit 16%.

Les compléments alimentaires et la phytothérapie seraient responsable de 9% des hépatites médicamenteuses idiosyncrasiques (114).

## 2. Les plantes hépatotoxiques

### a) Les plantes à alcaloïdes pyrrolizidiniques

Les alcaloïdes pyrrolizidiniques sont présents dans plus de 350 espèces végétales.

Les principales espèces responsables d'hépatotoxicité sont :

- Le Seneçon (*Senecio vulgaris* L., Asteraceae)
- La Pétaside (*Petasites hybridus* (L.) « G.Gaertn., B.Mey. & Scherb. », Asteraceae)
- Le Tussilage (*Tussilago farfara* L., Asteraceae)
- La Crotalaire (*Crotalaria retusa* L., Fabaceae)
- La Bourrache (*Borago officinalis* L., Boraginaceae)
- La Consoude (*Symphytum officinale* L., Boraginaceae)
- L'Héliotrope (*Heliotropium europaeum* L., Boraginaceae)

La toxicité est très documentée et apparaît généralement après une utilisation prolongée de la plante. En Afrique du Sud l'intoxication est fréquente par ingestion d'infusion contenant du Seneçon (115). En Inde et en Afghanistan, une série d'empoisonnements s'est produite, par la contamination de farines par les alcaloïdes de l'Héliotrope (116,117). De plus, plusieurs cas d'hépatites ont été observés dans les pays occidentaux chez des patients utilisant des plantes contenant ces alcaloïdes, sous forme d'infusions, de capsules ou de compléments alimentaires (118). En France, une teneur limite en alcaloïdes pyrrolizidiniques est actuellement exigée pour les infusions de Pétaside et de Tussilage et la durée d'utilisation est limitée à 6 semaines par an.

La principale pathologie induite par l'intoxication aux alcaloïdes pyrrolizidiniques est la maladie veino-occlusive. Elle se caractérise par une obstruction de la lumière des veines hépatiques, responsable d'une congestion hépatique et d'une nécrose centrolobulaire. Les symptômes se caractérisent par une douleur abdominale brutale, des diarrhées, des convulsions. On observe également une ascite, une hépatomégalie et une augmentation marquée des transaminases. Lorsque les lésions restent limitées, l'évolution se fait vers une guérison totale. A l'inverse, lorsque les lésions sont étendues, la maladie veino-occlusive peut entraîner une insuffisance hépatique, une fibrose hépatique ou une cirrhose (119).

La toxicité aiguë est reproductible chez les animaux et semble être liée à la biotransformation hépatique des alcaloïdes pyrrolizidiniques par des cytochrome P450 en dérivés pyrroliques qui agissent ensuite comme des agents alkylants (120). Enfin, notons que la prise de phénobarbital (Gardenal\*, Alepsal\*), un puissant inducteur enzymatique, pourrait augmenter la toxicité des pyrrolizidines (121).

## b) Le Chardon à glu

Le Chardon à glu (*Actractylis gummifera* Salzm. ex L.) est une Astéracée présente en Afrique du nord, en Asie mineure et dans le sud de l'Europe (Corse, Espagne, Italie, Portugal). C'est une plante vivace, épineuse, à grosse racine et à fleurs rosâtres. Son nom vient du latex blanc-jaunâtre sécrété par la racine : la « glu » (122).

Le Chardon à glu est une plante toxique dont toutes les parties contiennent les principes toxiques, la racine étant la plus concentrée.

Plusieurs cas d'intoxication au Chardon à glu ont été rapportés : le plus souvent par ingestion accidentelle due à une confusion avec d'autres plantes telles que le Chardon d'Espagne et l'Artichaut sauvage. Chez les enfants, la « glu » est consommée comme du chewing-gum ce qui a valu une intoxication collective en Algérie, entraînant le décès de huit enfants (123). Des cas d'intoxication ont également été rapportés suite à son utilisation comme plante médicinale pour ses propriétés anti-pyrétiques, diurétiques et abortive.

La toxicité du Chardon à glu est liée à deux substances, l'atractylate de potassium et la gummiférine, qui sont des glucosides diterpéniques et capables d'inhiber la phosphorylation oxydative mitochondriale et le cycle de Krebs.

Son mode d'action est à l'origine de l'augmentation de la consommation en glucose, de l'épuisement du stock hépatique en glycogène et de l'inhibition de la gluconéogenèse. Ceci entraînant une hyperglycémie transitoire suivie d'une hypoglycémie prononcée (124,125). L'intoxication entraîne également une toxicité hépatocytaire par induction du stress oxydatif et par déplétion en glutathion, associant une hépatite aiguë et une nécrose hépatocytaire avec élévation des transaminases (126).

Le délai d'apparition des symptômes est variable : six à trente-six heures (126) et les signes cliniques sont des nausées, des vomissements, des maux de tête et des douleurs épigastriques, évoluant le plus souvent vers un coma et à un décès par hépatite fulminante (124).

## c) La Germandrée petit chêne

La Germandrée petit chêne (*Teucrium chamaedrys* L., Lamiaceae) est une plante de la famille des Lamiacées. En France, les parties aériennes étaient en vente libre et inscrites sur la liste des plantes en demande d'autorisation de mise sur le marché de 1986 à 1990. La Germandrée petit chêne était utilisée comme adjuvant des traitements amaigrissants ainsi que dans le traitement symptomatique des diarrhées légères, disponible sous forme de gélules et de sachets (127).



Cependant, après utilisation à grande échelle, les autorités de pharmacovigilance ont reporté de nombreuses intoxications. Dans tous les cas d'intoxication, on a noté une atteinte hépatique : hépatites aiguës cytolitiques ou hépatopathies chroniques et un cas mortel (128,129), entraînant l'interdiction à la vente de la Germandrée petit-chêne en France et dans de nombreux pays Européens.

Les personnes les plus touchées étaient des femmes qui tentaient de perdre du poids. La posologie quotidienne se situait entre 600 et 1600mg par jour et l'hépatite se développait généralement après deux mois de prise (129).

Les premiers signes sont le plus souvent de l'asthénie, des nausées ou des douleurs abdominales. L'ictère est présent initialement dans la majorité des cas (126).

Tous les patients se sont rétablis après l'arrêt du traitement, à l'exception de ceux atteints de cirrhose, ou ont recontracté la pathologie lors d'une réexposition accidentelle (130).

Les causes habituelles d'hépatites ayant été écartées, et les autres médicaments pris par les patients étant peu suspects, l'hépatite toxique liée à la Germandrée a été retenue comme hypothèse la plus plausible par les auteurs (126).

Les molécules incriminées seraient les labdanes diterpéniques, qui sont métabolisés par les cytochromes P450 3A4 en métabolites toxiques. Ces métabolites toxiques consomment du glutathion et entraîneraient un accroissement en calcium intracellulaire et par la suite une apoptose hépatocytaire (131) .

#### d) Les plantes chinoises

En raison de la popularité croissante des thérapies orientales, l'utilisation de la phytothérapie chinoise a considérablement augmenté. En Chine, l'utilisation des plantes médicinales est très ancienne et la plupart des médicaments chinois sont des mélanges de quatre ou cinq plantes différentes. En général, une ou deux de ces plantes permettent l'action pharmacologique et les autres agissent en synergie avec la (ou les) principale(s) ou en modifient la toxicité. Ces mélanges de plantes rendent très difficile l'identification des composés responsables d'une éventuelle toxicité.

**Jin Bu Huan** (*Lycopodium serratum* Thunb.) est utilisé pour ses propriétés sédatives et analgésiques. Il est commercialisé aux Etats-Unis sous forme de comprimés et a été responsable de 7 cas d'hépatites aiguës depuis sa commercialisation. Dans tous les cas, l'évolution a été favorable, le plus souvent 2 mois après l'arrêt du traitement (132).

Le mécanisme de toxicité est incertain, il pourrait s'agir d'un mécanisme immuno-allergique ou d'une toxicité directe. La tétrahydropalmitine entrant dans la composition du Jin Bu Hun, possède des analogies structurales avec les alcaloïdes pyrrolizidiniques et pourrait être responsable de cette toxicité directe (111).

**Ma Huang** (*Ephedra sinica* Stapf.), utilisé en association aux traitements pour la perte de poids, a été responsable d'hépatites aiguës chez des consommatrices (133).

L'hépatotoxicité de Ma Huang pourrait être lié à la présence de L-éphédrine, un alcaloïde dérivé de la phénéthylamine dont la structure chimique est proche de l'amphétamine et de l'adrénaline (134).

En plus de l'hépatotoxicité, le Ma Huang peut être responsable de troubles cardiovasculaires et d'atteintes cérébrales avec des troubles psychotiques (134).

Récemment, d'autres exemples d'hépatotoxicité avec des plantes asiatiques de médecine traditionnelle chinoise ont été décrits. En particulier des hépatites aiguës ont été observées avec la préparation **TJ9** (Xiao Chai-Chu-Tang) (135).

### e) La racine de Kava

La racine de Kava (*Piper methysticum* G.Forst., Piperaceae) était utilisée comme remède psychotrope traditionnel en Polynésie.

Dans les pays industrialisés, les préparations contenant du Kava sont commercialisées avec succès dans le traitement des troubles anxieux, dépressifs et les troubles du sommeil (136). Cependant, dès 1998, l'Allemagne a vécu ses premiers cas d'hépatites sévères consécutives à l'ingestion d'extraits de Kava (137). Depuis, plus de 70 cas d'atteintes hépatiques ont été rapportées en Europe et aux Etats-Unis, avec au moins 11 transplantations hépatiques et 4 décès (136–138). Plusieurs pays européens ont ainsi décidé d'interdire tous les produits de phytothérapie à base de Kava. En France, sa vente est interdite depuis 2003. Or, notons que les extraits aqueux de Kava consommés en Polynésie n'ont jusqu'à présent jamais été associés à des cas d'hépatotoxicité sévère, mais seulement à des perturbations modérées du bilan hépatique (140).

Le mécanisme de toxicité n'est pas connu. Cependant, nous savons que l'activité sédatrice du Kava est causée par les kavalactones. Ce sont des lactones phényles propaniques, agonistes des récepteurs GABA, qui inhibent les neurones activateurs de la formation réticulaire et du système limbique (136).

Les spécialités de Kava commercialisées en Europe et aux Etats-Unis (60% d'alcool ou d'acétone) contiennent trente fois plus de kavalactones que les extraits aqueux traditionnels de cette plante. En cas d'ingestion d'un extrait alcoolique ou d'acétone de Kava, les mécanismes de détoxification de l'organisme tel que le glutathion seraient saturés et cette accumulation de kavalactones serait alors responsable des lésions hépatiques (141).

Il est également intéressant de constater qu'une corrélation a été élaborée entre le risque de toxicité de cette plante et le déficit en cytochrome P450 2D6 : ce polymorphisme serait retrouvé chez 10% de la population Occidentale mais absent dans la population du Pacifique Sud, expliquant l'absence d'hépatite aiguë dans cette région (142).

Au niveau du tableau clinique, les symptômes s'installent généralement entre 3 et 6 semaines après la mise en route du traitement. Il s'agit essentiellement de troubles moteurs, de tremblements, de sédation et de troubles visuels. Une hépatite aiguë cytolitique peut survenir dans un délai variable de 15 jours à un an en fonction de la quantité consommée. L'évolution a été le plus souvent favorable après arrêt de l'exposition, avec une normalisation des transaminases en 2 mois (143).

#### f) Le thé vert

Le thé vert (*Camellia sinensis* (L.) Kuntze., Theaceae) est l'une des boissons les plus consommées dans le monde. Originaire des forêts asiatiques, le théier est cultivé en Inde, au Sri-Lanka, en Chine et sur le continent africain.

L'utilisation du thé vert remonte à plus de 4000 ans en Orient. Commercialement, on distingue le thé vert (séché rapidement), le thé noir (fermenté puis séché) et peu connu en Europe le thé oolong (demi-fermenté). Le thé vert possède diverses propriétés, telles qu'une activité anti-oxydante, un effet hypocholestérolémiant, une réduction de la pression artérielle, un effet protecteur contre le cancer, etc. La phytothérapie s'est surtout intéressée aux vertus amaigrissantes du thé vert. Ce dernier a également été proposé en France dans le traitement des asthénies fonctionnelles, des états fébriles et grippaux et comme adjuvant des cures de diurèse. Le thé vert (extrait hydro-alcoolique, extrait aqueux, poudre de feuille) entre en France dans la composition de plus de 10 spécialités pharmaceutiques dont certaines ont bénéficié d'une AMM (23).

En 1999, un extrait hydro-alcoolique fort de thé vert est commercialisé en France : Exolise® du laboratoire Arkopharma. Jusque 1999, aucun cas d'hépatotoxicité liée à la consommation de thé vert n'avait été décrit dans la littérature. Cependant, entre 1999 et 2003, 13 cas d'atteintes hépatiques ont été reportés suite à la consommation d'Exolise® (144). Les symptômes ayant conduit les malades à consulter étaient des épigastralgies, un ictère, une asthénie, des nausées et des céphalées qui survenaient 10 jours à 5 mois après le début du traitement. Une hépatite mixte a été observée chez 10 des 13 malades. Pour tous les patients, l'évolution a été favorable en général en 2 mois, avec également un cas de réintroduction positive. L'Afssaps (aujourd'hui l'ANSM) avait ainsi retiré du marché l'Exolise® en avril 2003.

Un cas d'atteinte hépatique a également été rapporté chez une patiente à deux reprises : en 1997 après la consommation de Mincifit® (extrait hydro-alcoolique de thé vert) et en 2002 après la consommation de Dynasvelte Forte® (café soluble). Ces préparations étaient consommées à visée amaigrissante et ont comme principe actif commun le gallate d'épigallocatechol (GEPC), qui est un composé phénolique entrant dans la feuille de théier (145).

Les mécanismes impliqués dans l'hépatotoxicité du thé vert ne sont pas connus pour le moment. Le mode d'extraction des préparations pourrait en être la cause. En effet Exolise® et Mincifit® sont des extraits hydro-alcooliques de thé vert. L'alcool étant majoritaire dans ces produits, il pourrait être responsable d'une toxicité directe sur les hépatocytes mais pourrait surtout permettre d'extraire plus de GEPC que par l'eau et expliquer l'innocuité des extraits aqueux de thé vert. Cependant des études supplémentaires doivent être entreprises pour affirmer la toxicité hépatique du GEPC.

### g) L' Actée à grappes noires

L'Actée à grappes noires (*Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt., Ranunculaceae) est une plante médicinale Nord-Américaine, appelée « Herbe aux punaises », dont les racines sont utilisées dans le traitement de la ménopause (126). Elle est inscrite à la 8<sup>ème</sup> édition de la Pharmacopée Européenne et à la Pharmacopée Française où elle apparaît dans la liste A des plantes médicinales. En France, un extrait hydro-alcoolique titré à 8% de triterpénoïdes de *Cimifuga racemosa* est utilisé dans un médicament à base de plante dénommé Cimipax® utilisé pour soulager certains troubles de la ménopause (146).

En 2006, l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) a recensé 42 cas d'atteintes hépatiques associées à la prise de cette plante en Europe (147). En France, un cas d'atteinte hépatique a été rapporté suite à la consommation de teinture mère d'Actée à grappes et un autre cas après consommation de compléments alimentaires d'Actée à grappes (147,148).

L'EMA et le Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) ont annoncé : « Un lien possible entre les produits à base d'herbes médicinales contenant de la *Cimicifuga racemosa* rhizoma (racine d'Actée à grappes) et l'hépatotoxicité ». Cependant la majorité des cas est peu documentée ou concerne des patients ayant des pathologies ou des médicaments pouvant expliquer le tableau clinique. De plus, on ne retrouve pas d'ingrédients hépatotoxiques dans l'Actée à grappes noires. Le rhizome d'Actée à grappes renfermerait des phyto-estrogènes, qui n'ont pas été confirmés lors des recherches récentes et des triterpènes tétracycliques, de type cycloartanes (actéine, cimiacémoside, etc.) (126), dont la toxicité n'a pas été prouvée. Ce qui pourrait indiquer une contamination du produit final plutôt qu'une toxicité de la plante elle-même (149). Il est également intéressant de noter qu'il peut exister une confusion de l'Actée à grappes noires avec l'Actée à grappes bleues (*Caulophyllum thalictroides*) ou blanches (*Actaea alba*) qui n'ont pas les mêmes propriétés et qui sont toutes les deux toxiques. Malgré le lien de causalité pas formellement établie entre la plante et l'intoxication, l'utilisation doit être contrôlée et les posologies respectées.

Depuis 2006, l'Australie et la Grande-Bretagne ont décrété que les suppléments contenant de l'Actée à grappes noires devaient afficher une mise en garde au sujet d'une potentielle toxicité hépatique (150).

Enfin, notons que l'Actée à grappes peut être remplacée par le Trèfle rouge (*Trifolium rubens*). Cette plante est également utilisée pour soulager les troubles de la ménopause par sa riche concentration en isoflavones, des phyto-estrogènes et n'entraîne pas d'hépatotoxicité.

### 3. Les facteurs pouvant favoriser l'hépatotoxicité

Certains facteurs spécifiques à la phytothérapie favorisent l'hépatotoxicité :

- Le manque de contrôle sur la vente des spécialités de phytothérapie dans le monde.
- La contrefaçon des plantes et la vente sur internet qui n'est pas sécurisée.
- Une éventuelle contamination par des polluants, une autre plante toxique, une ou des substances médicamenteuses synthétiques, des métaux, des micro-organismes, des pesticides, etc.
- L'ignorance de la toxicité de la plante.
- Une erreur d'étiquetage du produit final.
- Le non-respect de la dose, de la forme pharmaceutique et/ou des méthodes de préparation influant sur la concentration des composés. Le principe actif pouvant ainsi se retrouver à des taux anormalement élevés.
- La phytothérapie sauvage et la connaissance inadéquate des plantes chez le consommateur pouvant entraîner la confusion d'une plante toxique avec une plante alimentaire
- Le non-respect du moment de récolte des plantes, le métabolisme des plantes variant en fonction des saisons et du moment de la journée. La composition d'une plante peut également changer en fonction de la région de récolte et des changements climatiques.
- Le non-respect de la partie de plante utilisée, la composition et la concentration des composés variant d'une partie à une autre.

Certains facteurs spécifiques au patient peuvent influencer l'hépatotoxicité :

- L'âge du patient, les personnes âgées étant plus à risque de toxicité car elles prennent généralement plusieurs médicaments et avec les années, le foie est moins efficace.
- L'état de santé initial du patient et ses pathologies associées (certaines pathologies pouvant être à l'origine d'une modification du bilan hépatique).
- L'alcoolisme chronique
- L'automédication et la prise éventuelle de médicaments hépatotoxiques pouvant être à l'origine de l'hépatotoxicité.

- L'effet toxique peut encore être modulé par des systèmes de défense : la charge de glutathion par exemple, est très abaissée par le jeûne.

## 4. Phytovigilance

La phytovigilance consiste en la surveillance des effets indésirables et des interactions médicamenteuses consécutifs à l'emploi de médicaments ou de produits à base de plantes (1). C'est une discipline qui relève du système de pharmacovigilance.

Tout pharmacien suspectant une hépatotoxicité grave ou inattendu susceptible d'être lié à un produit à base de plante, est tenu d'en informer les autorités correspondantes.

Les notifications qui concernent les médicaments à base de plantes passent par le système de pharmacovigilance de l'ANSM, celles relatives aux compléments alimentaires à base de plantes s'effectuent par le système de nutrivigilance de l'ANSES.

Le système de vigilance relatif aux plantes médicinales et aux produits à base de plantes permet de mieux connaître leur toxicité intrinsèque potentielle, qui représente une première limite de la phytothérapie (151).

Parmi les autres dangers potentiels figurent le risque d'interactions entre les plantes médicinales et les médicaments.

## B. Les interactions plantes – médicaments

### 1. Généralités

Contrairement aux médicaments de synthèse, les produits à base de plantes contiennent de nombreux principes actifs. Ainsi, le risque d'interactions entre les plantes et les médicaments est, en théorie, supérieur au risque d'interactions entre les médicaments de synthèse entre eux.

Les médicaments ou produits à base de plantes peuvent provoquer des interactions de type pharmacodynamique, c'est à dire qu'ils peuvent soit potentialiser soit diminuer l'effet d'un médicament par une action pharmacologique agoniste ou antagoniste. Ils peuvent également entraîner des interactions de type pharmacocinétiques, le plus souvent en venant modifier le métabolisme du médicament, notamment par des interactions au niveau des isoenzymes du cytochrome P450 ou de la glycoprotéine P (152).

## 2. Les principaux acteurs du métabolisme hépatique responsables d'interactions

La majorité des médicaments est métabolisée par le foie et l'absorption simultanée de plusieurs médicaments (dont ceux à base de plantes) peut être un facteur influençant le métabolisme et ainsi être responsable d'interactions médicamenteuses.

Le terme de métabolisme fait référence à la transformation par une réaction enzymatique, d'un médicament en un ou plusieurs métabolites actifs ou inactifs au plan pharmacologique. Le métabolisme des médicaments concerne essentiellement les molécules liposolubles, dont la structure chimique doit être modifiée afin de la rendre plus hydrosoluble et ainsi être éliminée plus facilement. Le métabolisme est donc un processus qui contribue à l'élimination des médicaments.

Les hépatocytes possèdent un grand nombre d'enzymes impliquées dans le métabolisme des médicaments. On distingue les enzymes de Phase I et les enzymes de phase II :

- La Phase I constitue les réactions d'oxydoréduction, essentiellement représentée par la famille enzymatique des cytochromes P450, qui modifie la structure moléculaire par hydroxylation ou déméthylation.  
Le cytochrome P450 (CYP450) est un système complexe d'isoenzymes. Quatre de ces isoenzymes sont impliqués dans le métabolisme d'environ 90% des médicaments couramment utilisés : CYP2C9, CYP2D6, CYP1A2 et CYP3A4 le plus important.  
En présence d'un inducteur enzymatique, les médicaments métabolisés par le cytochrome P450 (ANNEXE 1) ont un métabolisme accéléré et leur demie-vie d'élimination plasmatique diminue, l'effet du médicament peut ainsi être diminué.  
Au contraire, en présence d'un inhibiteur enzymatique, le métabolisme des médicaments est diminué et leur demie-vie augmente, l'effet du médicament est augmenté (153).
- La Phase II constitue les réactions de conjugaison, représentée par les enzymes de la famille des glucuronyl-transférases (UGT) et des glutathion-S-transférases (GST) qui rajoutent à la molécule un composé hydrosoluble. Celles-ci ont un rôle capital dans la prévention de la toxicité, en formant des composés biologiquement inactifs et hydrosolubles.

Les hépatocytes contiennent également un transporteur : la Glycoprotéine P (PGP), exprimée aussi au niveau intestinal. C'est un transporteur membranaire permettant l'efflux de toutes sortes de substrats dont les médicaments. Elle diminue

l'absorption intestinale des médicaments substrats, et augmente leur élimination hépatique et rénale.

Comme les cytochromes, la PGP est sensible à son induction ou son inhibition par des xénobiotiques. En présence d'un inducteur de la PGP les concentrations plasmatiques d'un médicament substrat de la PGP (ANNEXE 1) seront diminuées et son effet sera moindre. Au contraire, en présence d'un inhibiteur de la PGP, une augmentation des concentrations plasmatiques des médicaments substrats est prévisible avec un risque de toxicité associé (153).

De plus, les substrats de la PGP sont la plupart du temps métabolisés par le CYP 3A4. Le CYP 3A4 et la PGP travaillent ainsi en synergie en s'opposant à la pénétration des médicaments dans l'organisme, c'est ce qu'on appelle le phénomène de premier passage. Les plantes agissantes au niveau du CYP 3A4 et de la PGP (ANNEXE 1) entraînent ainsi un risque d'interactions avec des médicaments pris en charge par ces derniers.

### 3. Les plantes responsables d'une forte interaction médicamenteuse

#### a) Le Chardon-Marie

##### → Cf Monographie Partie II.

Selon l'HMPC, le Chardon-Marie est « traditionnellement utilisé pour soulager les troubles digestifs avec sensation de ballonnements et de flatulences ».

Le Chardon-Marie est hépatoprotecteur et possède également des effets antioxydants et hypoglycémiant.

Il inhibe fortement le CYP 3A4 (154–156) et plus faiblement la PGP (157).

Les médicaments susceptibles d'interagir avec le Chardon-Marie (158) :

- Antidiabétiques oraux et insuline (risque d'hypoglycémie par addition d'effets)
- Médicaments substrats du CYP 3A4 et de la PGP

#### b) Le Ginkgo

Nom latin : *Ginkgo biloba* L.

Nom anglais : Ginkgo

Synonymes : Arbre aux Ecus

Famille : Ginkgoaceae

Partie utilisée : Feuilles



Selon l'HMPC, le Ginkgo est utilisé pour « améliorer les fonctions cognitives et la démence légère chez les personnes âgées »

Le Ginkgo a des effets anticoagulants et vasculoprotecteurs.

Au niveau de sa composition chimique, on retrouve des polyphénols, des flavonoïdes antioxydants et des terpénolactones (bilobalides, ginkgolides A, B, C et J) (159).

Les effets du Ginkgo sont incertains sur le CYP 3A4 (inhibition ou induction, les études sont contradictoires) mais ce dernier entraîne une faible inhibition du CYP 1A2, du CYP 2C19 (160) et de la PGP (161).

Les médicaments susceptibles d'interagir avec le Ginkgo :

- ➔ Antiagrégants et Anticoagulants (augmentation du risque de saignements par inhibition du PAF (facteur activateur de plaquettes)) (162)
- ➔ Antipsychotiques (possible augmentation de l'efficacité de l'Halopéridol et de l'Olanzapine mais également de leurs effets indésirables) (163,164)
- ➔ Antiépileptiques (diminution de l'efficacité de certains antiépileptiques et majoration des crises convulsives) (165)
- ➔ Inhibiteurs de la pompe à proton (diminution de l'action de l'Oméprazole par induction métabolique) (166)

### c) Le Ginseng

Nom latin : *Panax ginseng* C.A.Mey.

Nom anglais : Asian ginseng

Famille : Araliaceae

Partie utilisée : Racine

Selon l'HMPC, le Ginseng est « traditionnellement utilisé dans les états de fatigue passagers ».

Le Ginseng est une plante adaptogène, elle aide l'organisme à lutter contre le stress et les agressions et favoriserait un retour à l'équilibre. Elle a des propriétés immunostimulantes et hypoglycémiantes (167).

On retrouve dans sa composition chimique des saponosides triterpéniques : les ginsenosides (dont la concentration varie selon les espèces, donnant des effets pharmacologiques différents) responsables en grande partie de son activité (167).

Le Ginseng entrainerait une inhibition du CYP 1A2, du CYP 3A4 (168) et de la PGP (169).

Les médicaments susceptibles d'interagir avec le Ginseng (170,171):

- ➔ Anticoagulant (diminution de l'INR et de l'effet de la Warfarine) (172)

- Antidiabétiques oraux et insuline (augmentation du risque d'hypoglycémie par addition d'effets)
- Inhibiteurs de protéine tyrosine-kinase (augmentation de l'hépatotoxicité de l'Imatinib par inhibition du CYP 3A4)
- Médicaments substrats du CYP 1A2, du CYP 3A4 et de la PGP

#### d) Le Millepertuis

Nom latin : *Hypericum perforatum* L.

Nom anglais : Saint John's wort

Synonymes : Herbe de la Saint-Jean, Herbe aux piqûres

Famille : Hypericaceae

Partie utilisée : Sommités fleuries

Selon l'HMPC, le Millepertuis est « traditionnellement utilisé dans les manifestations dépressives légères et transitoires ».

On retrouve principalement au niveau de sa composition des naphthodianthrones (l'hypéricine et la pseudohypéricine) et des dérivés du phloroglucinol (l'hyperforine), responsables de son activité (173)

Il semblerait que l'hyperforine soit responsable de l'effet inducteur sur le CYP 3A4, le CYP 2E1, le CYP 2C19 et la PGP, ceci expliquant les interactions médicamenteuses.

Les médicaments susceptibles d'interagir avec le Millepertuis :

- Antidépresseurs ISRS, IRSNA, IMAO et les triptans (addition d'effets sérotoninergiques avec risque de syndrome sérotoninergique)

Par induction des différents CYP 450 et de la PGP, le Millepertuis entraîne une diminution des concentrations plasmatiques et ainsi une diminution de l'effet thérapeutique des médicaments suivants (170,174)

- Immunosuppresseurs (Cyclosporine et Tacrolimus)
- Anticancéreux (Irinotécan, Etoposide, Imatinib)
- Antirétroviraux, antifongiques azolés
- Antiépileptiques, benzodiazépines (Alprazolam), antidépresseurs tricycliques (Amitriptylline)
- Contraceptifs oraux
- Digoxine, antiangineux (Ivabradine), anticoagulants, inhibiteurs calciques (Nifédipine, Verapamil)
- Hypolipémiants (Simvastatine, Atorvastatine)
- Opioides (Méthadone)
- Inhibiteurs de la pompe à protons (Oméprazole)
- Théophylline

## e) La Réglisse

### → Cf Monographie Partie II

Selon l'HMPC la Réglisse est « traditionnellement utilisé dans le traitement des troubles digestifs tels que les ballonnements épigastriques, la lenteur à la digestion, les éructations et les flatulences »

On notera un effet hypertenseur, anti-inflammatoire et antitussif de la Réglisse. Cette dernière entraîne une induction du CYP 3A4 (175,176) et une inhibition de la PGP (177).

Les médicaments susceptibles d'interagir avec la Réglisse (178) :

- Antihypertenseurs (antagonisme d'action)
- Diurétiques (addition d'effets hypokaliémiants et rétention hydrosodée, avec diminution de l'action du spironolactone)
- Corticostéroïdes (addition d'effets hypokaliémiants, rétention hydrosodée et diminution de l'élimination de la prédnisolone)
- Médicaments substrats du CYP 3A4 et de la PGP

## 4. Les plantes responsables d'une faible interaction médicamenteuse

### a) L'Ail

Nom latin : *Allium sativum* L.

Synonymes : Ail cultivé, ail à tige tendre

Nom anglais : Garlic

Famille : Liliaceae

Partie utilisée : Bulbe

L'Ail est selon l'HMPC « traditionnellement utilisé dans le traitement des troubles circulatoires mineurs ».

Il possède des effets hypocholesterolémiant, hypotensif, antiagrégant et anticoagulant et permet également une stimulation de l'immunité (179).

Au niveau de sa composition chimique on retrouve des composés organosulfurés (thiosulfonates) comme l'alliine dans l'ail frais ou l'allicine dans la poudre d'ail (179).

L'Ail entraîne une faible induction du CYP3A4 (180,181) et de la glycoprotéine P (182).

Il semblerait par ailleurs que les métabolites de l'allicine (polysulfides) soient responsables de cette induction enzymatique, car les produits à base de d'Ail dépourvus d'allicine n'induisent pas le CYP3A4.

Les médicaments susceptibles d'interagir avec l'Ail (183,184) :

- Antiagrégants et anticoagulants (augmentation du risque de saignements par addition d'effets).
- Insuline et antidiabétiques oraux (augmentation du risque d'hypoglycémie par addition d'effets).
- Antihypertenseurs (risque d'hypotension par addition d'effets).
- Inhibiteurs de protéases (diminution des concentrations plasmatiques du Saquinavir par l'ail avec risque de diminution de l'effet thérapeutique).
- Médicaments anticancéreux : possible diminution des concentrations plasmatiques de certains anticancéreux métabolisés par le CYP3A4.
- Médicaments substrats du CYP 3A4 et de la PGP

## b) Le Curcuma

→ ***Cf Monographie Partie II.***

Selon l'HMPC, le Curcuma est « traditionnellement utilisé pour augmenter le flux biliaire et ainsi soulager les symptômes de l'indigestion ».

Le Curcuma a des effets anti-agrégants, hypoglycémisants et antioxydants.  
Il inhibe le CYP 3A4 (185) et faiblement la PGP (186).

Les médicaments susceptibles d'interagir avec le Curcuma (187):

- Anticoagulants et antiagrégants (addition d'effets entraînant un risque de saignements)
- Antidiabétiques (addition d'effets entraînant un risque d'hypoglycémie)
- Anticancéreux à base de cyclophosphamide, doxorubicine (diminution de l'activité des anticancéreux)
- Médicaments substrats du CYP 3A4 et de la PGP

## c) L'Echinacée pourpre

Nom latin : *Echinacea purpurea* (L.) Moench.

Nom anglais : Coneflower, purple coneflower

Famille : Asteraceae

Partie utilisée : racine ou tige feuillée

L'Echinacée pourpre est utilisée pour améliorer les capacités de défense naturelle dans la prévention et le traitement des infections respiratoires hautes (188).

Au niveau de sa composition chimique, on retrouve (179) :

- Des polysaccharides et des composés phénoliques (dérivés de l'acide caféique, acide cichorique, echinacosides)
- Des alkylamides

L'Echinacée semblerait induire le CYP3A4 hépatique et inhiber le CYP1A2 (189).

De plus, selon une étude clinique l'Echinacée inhiberait la glycoprotéine P *in vitro*. Cependant, aucune autre étude ne vient confirmer ces résultats (190)

Les médicaments susceptibles d'interagir avec l'Echinacée pourpre (191) :

- Médicaments immunosuppresseurs (ciclosporine, méthotrexate) : antagonisme d'action par une action immunomodulatrice de l'Echinacée (192)
- Médicaments substrats du CYP1A2, du CYP3A4 et de la PGP

#### d) L'Eleuthérocoque

Nom latin : *Eleutherococcus senticosus* (Rupr. & Maxim.) Maxim.

Synonymes : Ginseng sibérien

Nom anglais : Siberian ginseng

Famille : Araliaceae

Partie utilisée : Racine

Selon l'HMPC, l'Eleuthérocoque est « traditionnellement utilisé pour soulager les symptômes de l'asthénie, tels que la fatigue et la faiblesse ».

L'Eleuthérocoque a des propriétés anti-oxydantes, immunomodulatrices et hypoglycémiantes (193–195).

Au niveau de sa composition chimique, on retrouve des hétérosides très hétérogènes appelés éleuthérosides comme l'éleuthérosides A et l'éleuthérosides B (syringine) à l'origine de ses effets.

L'Eleuthérocoque n'aurait pas d'action au niveau du CYP3A4 mais entrainerait une inhibition du CYP1A2, du CYP2C9 (194) et de la PGP (196).

Les médicaments susceptibles d'interagir avec l'Eleuthérocoque :

- Antiagrégants plaquettaires et anticoagulants (augmentation du risque de saignements par addition d'effets) (197)
- Antidiabétiques oraux et insuline (augmentation du risque d'hypoglycémie par addition d'effets) (195)
- Digoxine (augmentation de la digoxinémie) (198)
- Médicaments substrats du CYP3A4, du CYP1A2, du CYP2C9 et de la PGP

## e) Le Gingembre

### → Cf Monographie Partie II

Selon l'HMPC, le Gingembre est « traditionnellement utilisé dans le mal des transports ».

Le Gingembre aurait également des effets antiagrégants et hypoglycémiants.

Au niveau pharmacocinétique, il n'existe actuellement pas d'études montrant un effet du gingembre sur les cytochromes ou la glycoprotéine P. On note cependant, qu'une partie du 6-gingérol est éliminée par le foie (199)

Les médicaments susceptibles d'interagir avec le Gingembre :

- Antiagrégants plaquettaires, anticoagulants (augmentation du risque de saignement par addition d'effets) (200).
- Antidiabétiques et insuline (augmentation du risque d'hypoglycémie par addition d'effets) (199,201).
- Antihypertenseurs (augmentation du risque d'hypotension par addition d'effets avec les inhibiteurs calciques) (202).

## f) Le Soja

### → Cf Monographie Partie II

Selon l'HMPC, le Soja est « traditionnellement utilisé pour soulager la fatigue passagère et la sensation de faiblesse ».

Le Soja possède des effets hypocholestérolémiant, oestrogénique et a une action inhibitrice de l'alpha-glucosidase.

Il entraîne également une inhibition du CYP 3A4 et du CYP 2C9 (203,204) et une possible induction de la PGP (205).

Les médicaments susceptibles d'interagir avec le Soja (206) :

- Hormones thyroïdiennes (diminution de l'absorption de la Lévothyroxine) (207)
- Anticancéreux (diminution de l'efficacité des anticancéreux du Tamoxifène et de l'Anastrozole)
- Antidiabétiques oraux
- Anticoagulants (diminution de l'effet des anti vitamines K)
- Médicaments substrats du CYP 3A4, CYP2C9 et de la PGP.

## g) Le Thé vert

Nom latin : *Camellia sinensis* (L.) Kuntze

Nom anglais : Green tea

Famille : Théaceae

Partie utilisée : Feuilles

Selon l'HMPC, le thé vert est « traditionnellement utilisé pour soulager la fatigue et la sensation de faiblesse »

Au niveau de sa composition chimique, on note la présence d'acides aminés (principalement de la théanine), de bases puriques (la caféine, encore appelée « théine » à tort), des composés phénoliques (acides chlorogénique et caféique), etc (23).

Le thé vert aurait également un effet hypolipémiant et cardioprotecteur. Il entraîne une inhibition du CYP 3A4 (208) et de la PGP (209).

Les médicaments susceptibles d'interagir avec le Thé vert (170,210) :

- ➔ Médicaments hépatotoxiques : risque majoré d'effets indésirables hépatotoxiques
- ➔ Compléments à base de fer (diminution de l'absorption du fer)
- ➔ Anticoagulants (diminution de l'INR avec diminution de l'efficacité du médicament)
- ➔ Antihypertenseurs (antagonisme d'action)
- ➔ Codéine (diminution de l'absorption de la codéine)
- ➔ Atropine (diminution de l'absorption de l'atropine)
- ➔ Médicaments substrats du CYP 3A4 et de la PGP

## 5. Les facteurs à prendre en compte lors d'une interaction plante - médicament

Des facteurs sont à prendre en compte (autre que l'induction ou l'inhibition enzymatique) lors d'une éventuelle interaction entre une plante et un médicament :

- L'âge de la personne,
- Le sexe,
- La nutrition,
- L'imprégnation hormonale,
- Le polymorphisme génétique,
- L'alcoolisme chronique,
- Certaines maladies associées comme l'hyperthyroïdie, l'insuffisance hépatique et la cirrhose.

## IV. Cas de comptoir

### A. La « crise de foie »

- **Cas**

Mr N. 47 ans, se présente à la pharmacie pour une « crise de foie ». Il revient d'un mariage et avoue avoir beaucoup mangé et consommé de l'alcool.

Au niveau symptomatique, Mr N. se sent barbouillé, nauséux, il a la langue pâteuse et ressent une lourdeur d'estomac, de l'aérophagie. Sa digestion n'est pas normale depuis ce week-end.

- **Contexte**

Une « crise de foie » est en réalité le plus souvent une indigestion et survient à la suite d'une consommation importante d'aliments gras, de repas copieux et/ou trop rapide, de consommation de tabac et d'alcool, etc. Les sucs digestifs et la sécrétion biliaire se trouvent alors en quantité insuffisante pour assurer une bonne digestion. Il s'en suit une lenteur à digérer, une lourdeur postprandiale, des nausées et parfois une mauvaise haleine.

- **Conseils**

Pour améliorer la digestion, les plantes telles que le **Boldo**, le **Radis noir**, le **Romarin** et l'**Artichaut** peuvent être conseillées. Ces plantes sont cholérétiques et vont permettre une stimulation de la sécrétion biliaire, favorisant ainsi une meilleure digestion.

Elles sont à prendre au début du repas, seules ou associées à des médicaments hépatotropes comme l'Oxyboldine® et le Citrate de bétaïne®.

On peut prendre comme exemple les produits à base de plantes suivants :

- **Ergydigest® de Nutergia** : c'est une solution aqueuse qui associe :
  - L'artichaut (1440 mg EQPS / 20 ml),
  - Le radis noir (900 mg EQPS/ 20 ml),
  - Le romarin (640 mg EQPS / 20 ml)
  - La bardane (320 mg EQPS / 20 ml)
  - De nombreux oligoéléments (du zinc, du chrome, du molybdène) qui agissent comme cofacteurs enzymatiques facilitant ainsi les réactions métaboliques hépatiques.

Ces composés contribuent à faciliter la digestion, à soutenir le foie et la fonction biliaire. La posologie est de 10 à 20 ml par jour, à prendre de préférence en dehors des repas.



- **Radis noir et artichaut® de Fitoform** qui contient :
  - De l'artichaut (350 mg, soit 5250 mg EQPS / ampoule)
  - Du radis noir (teneur inconnu)
 La posologie est de 1 ampoule par jour de préférence le matin à jeun.
  
- **Radis noir et artichaut® de Phytostandard** qui contient :
  - De l'extrait d'artichaut (216 mg / 3 comprimés)
  - De l'extrait de radis noir (204 mg / 3 comprimés)
 La posologie est de 1 à 3 comprimés par jour en dehors des repas.
  
- **Arkogélules Radis noir®** : c'est un extrait concentré contenant :
  - Du radis noir (1000 mg / 3 gélules)
 La posologie est de 1 à 3 gélules par jour.
  
- **Radis noir® de Naturactive** : c'est un extrait concentré contenant :
  - Du radis noir (400 mg / 2 gélules)
 La posologie est de 1 gélule matin et soir.
  
- **Elusanes Boldo® de Naturactive** : c'est un extrait concentré contenant :
  - Du boldo (400 mg / 2 gélules)
 La posologie est de 1 à 2 gélules, 2 fois par jour.

- **Recommandations**

On peut également conseiller au patient de boire beaucoup d'eau, de diminuer ses portions alimentaires ainsi qu'éviter les aliments gras et l'alcool pendant quelques jours.

## B. Le drainage hépatique

- **Cas**

Mme A. 33 ans, se présente à la pharmacie pour « nettoyer son foie » à l'occasion du changement de saison. Elle est en bonne santé, ne fume pas, ne consomme pas d'alcool et très peu de médicaments à l'exception de sa pilule oestro-progestative.

- **Contexte**

Le drainage hépatique permet de détoxifier l'organisme des toxines qu'il a accumulé en raison de facteurs alimentaires, environnementaux, etc. C'est une sorte

de « nettoyage » permettant la stimulation des émonctoires dont le foie et ainsi d'évacuer plus facilement les toxines accumulées.

Le foie est de loin le lieu de détoxification principal de l'organisme et peut théoriquement fonctionner seul. Cependant, sa capacité n'a pas augmenté depuis des millénaires alors que notre exposition aux polluants ne cesse de croître. Mme A. n'est pas exposée au tabac, à l'alcool et aux médicaments mais il faut savoir que tout le monde est touché par la pollution atmosphérique et la pollution alimentaire qui ne font qu'augmenter avec l'industrialisation.

L'effet de ces cures de détoxification est principalement axé sur l'amélioration des fonctions digestives et d'élimination grâce à l'association de plantes qui stimulent les fonctions hépatiques.

- **Conseils**

On peut conseiller à Mme A. de prendre des compléments à base d'**artichaut**, de **desmodium**, de **radis noir**, de **chardon-marie**, etc.

- **Ergyepur® de Nutergia** est une solution aqueuse associant :

- Le chardon-marie (1600 mg EQPS / 20ml)
- L'artichaut (1200 mg EQPS / 20 ml)
- Le desmodium (1160 EQPS / 20 ml)
- Le boldo (40 mg EQPS / 20 ml)
- Des oligoéléments (du zinc, du cuivre et du molybdène).

Ce complément assure un bon fonctionnement hépatique et une action au niveau de la phase 1 de la métabolisation ; ceci permettant la transformation des toxines en dérivés oxydatifs. La posologie est de 10 à 20 ml par jour en dehors des repas.

On peut conseiller de coupler ce complément à deux autres produits de la même gamme :

- **Biotaurine®** est un complément alimentaire sous forme de gélules. Il va agir au niveau de la phase 2 de la métabolisation, en augmentant l'activité enzymatique hépatique. Ceci permettant la transformation des dérivés oxydatifs en dérivés hydrosolubles. Cette action est favorisée par la présence :

- D'extrait de radis noir (30 mg / 2 gélules)
- D'extrait de brocoli, riche en sulforaphane. Ce composé permet le métabolisme des oestrogènes ; ce qui est intéressant pour Mme A. qui est sous pilule oestroprogestative.
- De taurine, c'est un acide aminé soufré et puissant antioxydant.

- De glutathion, c'est également un puissant anti-oxydant avec un rôle crucial dans la détoxification de l'organisme. Son rôle protecteur est renforcé par la présence d'oligoéléments tels que le zinc et le sélénium.
- Des oligoéléments (du zinc, du sélénium)
- De vitamine B6 et B9, d'extrait de millet et d'ail.  
La posologie de ce complément est de 2 à 4 gélules le soir.

- **Ergydraine®** est une solution aqueuse associant :

- La reine des près (1600 mg EQPS / 20 ml)
- L'artichaut (1200 mg EQPS / 20 ml)
- Le cassis (1000 mg EQPS / 20ml)
- Le tilleul (800 mg EQPS / 20 ml)
- Des oligoéléments (du chrome)

Ce complément permet de drainer et éliminer les toxines hydrosolubles. La posologie est de 10 à 20 ml par jour en dehors des repas. On l'utilise après la cure d'Ergyepur® et de Biotaurine®.

- **Arkogélules Radis noir®** est un extrait concentré contenant :

- Du radis noir (1000 mg / 3 gélules)

Le radis noir est riche en composés soufrés : les glucosinates, qui stimulent les enzymes hépatiques de phase 2.

La posologie est de 1 à 3 gélules par jour.

- **Radis noir® de Naturactive** est un extrait concentré contenant :

- Du radis noir (400 mg / 2 gélules)

La posologie est de 1 gélule matin et soir.

- **Arkofluide Détoxifiant hépatique®** qui associe des extraits :

- De chardon marie (450 mg / ampoule)
- De romarin (450 mg / ampoule)
- De desmodium (300 mg / ampoule)
- De chrysanthellum (300 mg / ampoule)

Ce complément favorise une bonne digestion, facilite les fonctions dépuratives de l'organisme et le bon fonctionnement hépatique. La posologie est de 1 ampoule par jour.

### • **Recommandations**

Le drainage hépatique est amélioré par la pratique sportive permettant de mobiliser les toxines. On recommandera à Mme A. de pratiquer une activité sportive, de boire beaucoup d'eau, d'éviter les excès ainsi que les carences.

## C. L'alcool et le foie

- **Cas**

Mr B. 45 ans se présente à la pharmacie avec l'ordonnance suivante :

- Acamprosate 2cp x 3/j
- Alprazolam 0,25mg 1 cp/j

Mr B. est suivi depuis quelques mois pour un sevrage alcoolique. Il a entendu parler de certaines plantes qui pourraient avoir un effet bénéfique sur son foie.

- **Contexte**

L'Acamprosate (Aotal®) agit sur l'activité GABAergique et antagonise l'action des acides aminés excitateurs, en particulier celle du glutamate. Il est indiqué en cas d'alcoolodépendance, dès l'arrêt de l'alcool.

L'Alprazolam (Xanax®) est un anxiolytique de la famille des benzodiazépines. Il se fixe spécifiquement sur le récepteur GABA-A. Il est utilisé dans le traitement de l'anxiété et dans le cadre du sevrage alcoolique.

Les personnes ayant une consommation excessive d'alcool endommagent plusieurs systèmes au sein de leur organisme. Parmi les complications de l'abus d'alcool, les maladies du foie sont les plus fréquentes car le foie est le principal organe assurant la transformation de l'éthanol (211). C'est donc au niveau hépatique, que l'éthanol est métabolisé en acétaldéhyde, un métabolite hautement toxique.

- **Conseils**

On peut proposer à Mr B., en complément de son traitement, plusieurs plantes qui auront une action hépatoprotectrice, antioxydante et/ou anti-inflammatoire : le **chardon-marie**, le **desmodium**, le **curcuma**.

- **Ergyepur®** (vu précédemment) est une solution aqueuse sans alcool qui contient :
  - ➔ Du chardon-marie (1600 mg EQPS / 20 ml), utilisé en cas de problèmes hépatique et pour protéger le foie face à des substances toxiques telle que l'alcool. Il est hépatoprotecteur et selon l'HMPC, il peut être utilisé en « traitement de soutien des maladies hépatiques alcooliques ».
  - ➔ Du desmodium (1160 mg EQPS / 20 ml) qui favorise un bon fonctionnement hépatique. Il est hépatoprotecteur et peut être conseillé chez les patients cancéreux ainsi que chez les patients alcooliques.

- **Ergydesmodium®** est une solution aqueuse sans alcool qui contient :
  - Du desmodium (600 mg EQPS / 20 ml)
  - Des oligoéléments (sélénium et molybdène). Le sélénium permet d'augmenter le pool de glutathion, favorisant ainsi la détoxification hépatique. Il a également une action anti-oxydante, anti-radicalaire et anti-inflammatoire  
La posologie de ce complément est de 10 à 20 ml par jour, de préférence en dehors des repas.
  
- **Ergycare®** est un complément alimentaire sous forme de gélules. Il contient :
  - De l'extrait de curcuma (857 mg / 3 gélules).  
Selon l'HMPC, la posologie est de 600 à 1320 mg / jour d'extrait sec.
  - De l'extrait de poivre noir (60 mg / 3 gélules)
  - De l'extrait de brocoli (25 mg / 3 gélules)
  - De l'acétylcystéine, de la vitamine B3, du zinc.  
Le curcuma est riche en polyphénols dont la curcumine. C'est un hépatoprotecteur et puissant anti-inflammatoire. Le curcuma et les sulforaphanes contenus dans le brocoli activent les enzymes de la phase 2 de la métabolisation hépatique permettant ainsi la transformation des dérivés oxydés en dérivés hydrosolubles éliminables. Le curcuma a également une action contre le stress en diminuant le taux de cortisol, ce qui peut être également intéressant pour Mr B. Le poivre permet de potentialiser l'effet du curcuma. La posologie est de 1 à 3 gélules au cours des repas.

## D. Anticancéreux hépatotoxiques

- **Cas**

Mme D. 35 ans est une patiente habituelle. Elle se présente à la pharmacie et recherche une solution naturelle pour protéger son foie car elle prend du Tamoxifène depuis 6 mois et a lu sur Internet que ce médicament était hépatotoxique.

- **Contexte**

Le Tamoxifène (Nolvadex®) est un anti-oestrogène utilisé dans le traitement et la prévention du cancer du sein. C'est un modulateur sélectif des récepteurs à l'oestrogène, avec une activité antagoniste au niveau des seins et un effet estrogénique sur l'endomètre, les os, le cerveau et le foie. Le Tamoxifène est prescrit pour 5 ans, chez des patientes atteintes du cancer du sein ayant subi une chirurgie ou une radiothérapie, pour réduire le risque de récurrence.

Le Tamoxifène utilisé sur le long terme a été associé au développement de stéatose hépatique, de cirrhose et à de rares cas d'atteintes hépatiques aiguës (212). Cependant les complications hépatiques sont rares.

- **Conseils**

Nous pouvons conseiller à Mme D. la prise de certains compléments à base de Desmodium (213).

Le **Desmodium** (*Desmodium adscendens*) est hépatoprotecteur, c'est un complément intéressant pour un foie hypersollicité comme celui de Mme D. qui est sous traitement depuis plusieurs mois et qui a subi de nombreuses chimiothérapies. Les saponosides seraient à l'origine de cet effet.

- **Ergydesmodium® de Nutergia** est une solution aqueuse qui comprend :
  - Du desmodium (600 mg EQPS / 20 ml)
  - Des oligoéléments (du sélénium et du molybdène)La posologie est de 10 à 20 ml / jour.
- **Desmodium® Phytostandard** est constitué :
  - D'extrait de desmodium (308 mg / 2 gélules)La posologie est de 1 à 2 gélules / jour.

- **Recommandations**

Le desmodium n'interagit pas avec le Tamoxifène. Il faut cependant rester très vigilant face à des patients sous anti-cancéreux et éviter les compléments et mélanges contenant de nombreuses plantes et composants. Il est également préférable de faire valider automatiquement le traitement par l'oncologue.

Nous éviterons les compléments à base de Soja car ils contiennent des phyto-oestrogènes comparables aux hormones oestrogéniques féminines, qui peuvent ainsi interagir avec le Tamoxifène (185).

Nous éviterons également les produits à base de chardon-marie et de curcuma. Ce sont des plantes inhibitrices du CYP 3A4 et de la PGP et le Tamoxifène est un substrat du CYP 3A4 et de la PGP (185).

Néanmoins, en recherchant les propriétés de ces plantes par le biais de diverses études, nous aurions pu penser qu'elles étaient appropriées chez un patient sous traitement anti-cancéreux :

- Le **Chardon-Marie** (*Silybum marianum*) a des propriétés hépatoprotectrices face à des substances toxiques telles que l'alcool ou certains médicaments, des propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires. Le Chardon-Marie pourrait également ralentir le processus cancéreux (214).

- Le **Curcuma** (*Curcuma xanthorrhiza*) est hépatoprotecteur et ralentirait le développement de plusieurs types de cancers. (215,216).

Le curcuma et le chardon-marie ont certes des effets anti-cancéreux (souvent démontrés chez l'animal mais peu chez l'homme), mais nous devons rester vigilant car dans certains cas, comme celui de Mme D., ces plantes peuvent être inadaptées.

## E. Discussion

Nous avons ici énoncé 4 cas de comptoir différents, que l'on peut rencontrer à l'officine. Des produits ont été proposés, dont la majorité du laboratoire Nutergia. Ce laboratoire propose une large gamme de produits nous intéressant ici. Nous les avons comparés avec d'autres produits.

Les teneurs en plantes ne sont pas les mêmes d'un produit à un autre. Cependant, en choisissant un produit de phytothérapie, nous devons prendre en compte sa teneur en plante mais également sa teneur en principes actifs, sa qualité, la présence éventuelle d'autres composants, etc. En effet, beaucoup de produits proposent une association de plantes et divers composants qui agissent en synergie.

Au niveau de la qualité, il est préférable de choisir un produit dépourvu de conservateurs, de colorants, d'arômes, d'additifs de synthèse et d'allergènes. De plus, il faut faire preuve de grande vigilance avant d'acheter certains produits par exemple sur internet, car il peut échapper à la législation française ou européenne.

Pour un produit en phytothérapie, nous devons prendre en compte sa teneur en plantes et celle en principes actifs. La concentration en principes actifs est rarement connu mais la teneur en plante peut être évaluée par sa quantité en plante sèche ou en extrait.

### Prenons pour exemple l'artichaut :

Selon l'HMPC, les posologies en utilisation traditionnelle sont les suivantes :

- ➔ Feuilles sèches pour infusion : 1500 mg x 4 fois par jour (soit 6000 mg)
- ➔ Poudre de feuilles : 600-1500 mg par jour
- ➔ Extrait sec par extraction aqueuse de plantes sèches (Ratio 2,5–7,5 : 1) : 600-1320 mg par jour
- ➔ Extrait sec par extraction aqueuse de plantes fraîches (Ratio 15-35 : 1) : 900-2400 mg par jour
- ➔ Extrait mou par extraction aqueuse de plantes fraîches (Ratio 15-30 : 1) : 600-1200 mg par jour

Comparons les dosages de l'HMPC à ceux des produits cités contenant de l'artichaut :

- L'artichaut et le radis noir de Fitoform : ce produit contient 5250 mg d'artichaut en équivalent plante sèche. La quantité d'artichaut pour ce produit est légèrement en dessous recommandations de l'HMPC (6000 mg par jour).
- Le produit d'artichaut et de radis noir de Phytostandard (Pileje) contient 216 mg d'extrait sec d'artichaut (obtenu par extraction de la plante fraîche) pour 3 comprimés. La quantité d'artichaut est donc bien inférieur à la quantité recommandée par l'HMPC. Cependant, Pileje prône un procédé d'extraction particulier, qui aboutit à un résultat de meilleure qualité que les autres produits proposés sur le marché.
- Pour Ergydigest, Ergydraine et Ergyepur de Nutergia, la quantité se situe entre 1200 et 1400 mg d'artichaut en équivalent plante sèche. Ces quantités sont donc inférieures aux recommandations de l'HMPC. Néanmoins, ces produits contiennent de nombreux autres composants qui agissent en synergie.

Cela représente toute la difficulté de la mise en place d'un traitement de phytothérapie. En effet, d'un produit à un autre les dosages en plantes, les concentrations en principes actifs, les modes de préparations et les composés qui lui sont associés différent. Lorsque l'on regarde les produits à base de plantes disponibles en pharmacie, beaucoup semblent sous-dosés par rapports aux posologies proposées par l'HMPC. Cependant, les recommandations de l'HMPC sont destinées à l'utilisation de la plante « seule ». Or, certains produits sont considérés comme sous-dosés mais associent plusieurs plantes ; ces plantes agissent en synergie et nécessitent ainsi une plus faible quantité pour obtenir l'effet thérapeutique souhaité.

De plus, à la demande d'un produit de phytothérapie, beaucoup de patients informent peu les pharmaciens sur leurs traitements. Lors du conseil et la délivrance d'éventuels produits à base de plantes, il est primordial de questionner le patient sur ses traitements concomitants chroniques ou d'automédication. Prenons comme exemple le curcuma qui est une plante « à la mode » mais pouvant interagir avec de nombreux médicaments.



## Conclusion

On constate aujourd'hui un réel engouement pour les médecines alternatives et un retour aux thérapies ancestrales. C'est pourquoi, recueillir les connaissances rassemblées au fil des siècles concernant les effets des plantes sur un organe majeur du corps humain : le foie, semblait essentiel.

Un certain nombre de plantes médicinales montrent une activité prometteuse dans les maladies et le bien-être du foie. Ces plantes permettent d'améliorer les fonctions hépatiques et de traiter de nombreux maux et pathologies en lien avec le foie. A l'inverse, de nombreux cas d'hépatotoxicité et d'interactions avec des médicaments ont été rapportés suite à la prise de plantes. Le métabolisme des xénobiotiques a lieu majoritairement au niveau du foie et certaines plantes peuvent interagir au niveau de ces étapes métaboliques, à l'origine d'inefficacité thérapeutique ou de toxicité.

Le pharmacien se voit de plus en plus confronté aux patients souhaitant recourir aux médecines alternatives et aux plantes médicinales. Les patients sont très souvent convaincus de l'innocuité de cette médecine et informent en général peu les professionnels de santé de leur utilisation. Par ses connaissances, le pharmacien a un rôle d'information et de conseil indispensable, pour permettre une délivrance sécuritaire.

La phytothérapie est une médecine très ancienne, mais beaucoup d'éléments méritent d'être approfondis, tant sur le potentiel thérapeutique que toxique, pour confirmer et approfondir les résultats obtenus à ce jour.

## Annexe

ANNEXE 1 : Substrats du cytochrome P450 3A4 et de la PGP et plantes inductrices et inhibitrices

	<b>PRINCIPAUX SUBSTRATS</b>	<b>PLANTES INHIBITRICES</b>	<b>PLANTES INDUCTRICES</b>
<b>CYP 3A4</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Rivaroxaban, apixaban</li> <li>- Imatinib</li> <li>- Ciclosporine, tacrolimus</li> <li>- Sildénafil, tadalafil</li> <li>- Verapamil, Diltiazem</li> <li>- Ergotamine, dihydroergotamine</li> <li>- Amiodarone, clopidogrel</li> <li>- Colchicine</li> <li>- Midazolam, alprazolam, zolpidem, zopiclone</li> <li>- Clozapine</li> <li>- Bromocriptine</li> <li>- Simvastatine, atorvastatine</li> <li>- Vinca-alcaloïdes cytotoxiques, ifosfamide</li> <li>- Tamoxifène</li> <li>- Amlodipine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Chardon-marie</li> <li>- Curcuma</li> <li>- Ginkgo ?</li> <li>- Ginseng</li> <li>- Soja</li> <li>- Thé vert</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ail</li> <li>- Echinacée pourpre</li> <li>- Ginkgo ?</li> <li>- Millepertuis</li> <li>- Réglisse</li> </ul>
<b>PGP</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Rivaroxaban, apixaban</li> <li>- Imatinib</li> <li>- Ciclosporine, tacrolimus</li> <li>- Sildénafil</li> <li>- Atorvastatine</li> <li>- Carvédilol, bisoprolol, celiprolol</li> <li>- Verapamil, Diltiazem</li> <li>- Clopidogrel</li> <li>- Digoxine</li> <li>- Colchicine</li> <li>- Clozapine, Aripiprazole</li> <li>- Bromocriptine</li> <li>- Vinca-alcaloïdes cytotoxiques</li> <li>- Tamoxifène</li> <li>- Amitriptyline, citalopram, venlafaxine</li> <li>- Métopropramide</li> <li>- Zolmitriptan</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Chardon-marie</li> <li>- Curcuma</li> <li>- Echinacée pourpre</li> <li>- Eleuthérocoque</li> <li>- Ginkgo</li> <li>- Ginseng</li> <li>- Réglisse</li> <li>- Thé vert</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ail</li> <li>- Millepertuis</li> <li>- Soja</li> </ul>

## Bibliographie

1. J31-Dossier-PlantesMedicinalesCultivezLongueurAvance.pdf [Internet]. [cité 11 nov 2018]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/131067/682045/version/2/file/J31-Dossier-PlantesMedicinalesCultivezLongueurAvance.pdf>
2. Charrié J-C, Hedayat K, Chastel B, Cieur-Tranquard C, Combe P, Damak M, et al. Plantes médicinales: phytothérapie clinique intégrative et médecine endobiogénique. Lapraz J-C, éditeur. Paris, France: Lavoisier Tec & Doc; 2017. xv+688.
3. Lassechere Bernard M. Plantes thérapeutiques: tradition, pratique officinale, science et thérapeutique. Wichtl M, Anton R, éditeurs. Paris, France: Tec Doc; 2003. xcvi+692.
4. Morel J-M, Pelt J-M. Traité pratique de phytothérapie: remèdes d'hier pour médecine de demain. Paris, France: Grancher; 2008. 618 p.
5. ANSM - Mélanges pour tisanes pour préparations officinales.pdf [Internet]. [cité 18 oct 2018]. Disponible sur: [https://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/60d8887f6163e4da4f8f67459d6d2098.pdf](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/60d8887f6163e4da4f8f67459d6d2098.pdf)
6. Qu'est-ce que la Pharmacopée ? - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 18 oct 2018]. Disponible sur: [https://ansm.sante.fr/Activites/Pharmacopée/Qu-est-ce-que-la-Pharmacopée/\(offset\)/0](https://ansm.sante.fr/Activites/Pharmacopée/Qu-est-ce-que-la-Pharmacopée/(offset)/0)
7. La Phytothérapie Clinique Individualisée [Internet]. IESV. [cité 18 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.iesv.org/la-phytotherapie-clinique-individualisee/>
8. Goetz P, Ghedira K. Phytothérapie anti-infectieuse. Paris, France: Springer, DL 2012; 2012. xiii+382.
9. Bedossa P. Morphological aspects of the normal and pathological liver. *Pathol Biol.* nov 1999;47(9):879-85.
10. Benhamou J-P, Erlinger S. Maladies du foie et des voies biliaires. Paris, France: Flammarion médecine-sciences, DL 2008; 2008. xi+220; vii.
11. Dervaux J. Les maladies du foie et de la vésicule. Causes, prévention, traitements naturels
12. Cours Médecine, Ostéopathie - Anatomie - Foie et Pancréas : annexes du tube digestif [Internet]. [cité 18 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.cours-medecine.info/anatomie/annexes-tube-digestif-foie-pancreas.html?page=annexes-tube-digestif-foie-pancreas>
13. Anatomie du foie - Cancer du foie [Internet]. [cité 18 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-foie/Anatomie-du-foie>
14. Centre Hépto-Biliaire Paul Brousse [Internet]. Centre Hépto-Biliaire Paul Brousse. [cité 18 oct 2018]. Disponible sur: <http://www.centre-hepato-biliaire.org/>
15. Haine C. Iatrogénie et fonctions hépatiques. [Toulouse]: Université Toulouse III; 2015.
16. Payen J-L. Il était un Foie: crise et énigmes d'un organe Hépatant. Les Ulis, France: EDP sciences; 2018. 219 p.
17. Vinel JP. Hépatites virales.pdf [Internet]. [cité 18 oct 2018]. Disponible sur: <http://www.medecine.ups-tlse.fr/dcem3/module16/chap%203-foie-Voies%20Biliaires.2008-09.pdf>
18. ELPA - Les maladies du foie en Europe et dans le bassin Méditerranéen.pdf

- [Internet]. [cité 18 oct 2018]. Disponible sur: [http://www.soshepatites.org/actu/pdf/elpa\\_enquete](http://www.soshepatites.org/actu/pdf/elpa_enquete)
19. Epidémiologie maladies digestives et hépatiques.pdf [Internet]. [cité 26 oct 2018]. Disponible sur: [https://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/Rubrique\\_Professionnels/livre\\_blanc\\_HGE/chapitre2.pdf?fbclid=IwAR0tzi06s0wEL6AOicXEEOb\\_qYAAHrp9gIZMnoz5d1C0NdE-uiKQZ6IOHWg](https://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/Rubrique_Professionnels/livre_blanc_HGE/chapitre2.pdf?fbclid=IwAR0tzi06s0wEL6AOicXEEOb_qYAAHrp9gIZMnoz5d1C0NdE-uiKQZ6IOHWg)
  20. Barnes PM, Powell-Griner E, McFann K, Nahin RL. Complementary and alternative medicine use among adults: United States, 2002. *Adv Data*. 27 mai 2004;(343):1-19.
  21. Larrey D. Hépatotoxicité de la phytothérapie.pdf [Internet]. [cité 18 oct 2018]. Disponible sur: <http://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/file/pdf/333.pdf>
  22. Stickel F, Patsenker E, Schuppan D. Herbal hepatotoxicity. *Journal of Hepatology*. nov 2005;43(5):901-10.
  23. Bruneton J. Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales. Paris, France: Éd. Tec & doc; 2009. 1269 p.
  24. Joy JF, Haber SL. Clinical uses of artichoke leaf extract. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 15 sept 2007;64(18):1904-9.
  25. Huber R, Müller M, Naumann J, Schenk T, Lütke R. Artichoke leave extract for chronic hepatitis C - a pilot study. *Phytomedicine*. sept 2009;16(9):801-4.
  26. Schmeda-Hirschmann G, Rodriguez JA, Theoduloz C, Astudillo SL, Feresin GE, Tapia A. Free-radical scavengers and antioxidants from *Peumus boldus* Mol. (« Boldo »). *Free Radic Res*. avr 2003;37(4):447-52.
  27. Lanhers MC, Joyeux M, Soulimani R, Fleurentin J, Sayag M, Mortier F, et al. Hepatoprotective and Anti-Inflammatory Effects of a Traditional Medicinal Plant of Chile, *Peumus boldus*. *Planta Med*. avr 1991;57(02):110-5.
  28. Jiménez I, Speisky H. Biological disposition of boldine: in vitro and in vivo studies. *Phytother Res*. juin 2000;14(4):254-60.
  29. Speisky H, Cassels BK. Boldo and boldine: an emerging case of natural drug development. *Pharmacol Res*. févr 1994;29(1):1-12.
  30. Lambert JP, Cormier J. Potential interaction between warfarin and boldo-fenugreek. *Pharmacotherapy*. avr 2001;21(4):509-12.
  31. Rombi M, Robert D, Guedon D, Rosier-Sala C, Renzacci E. 120 plantes médicinales: composition, mode d'action et intérêt thérapeutique : ...de l'ail à la vigne rouge. Monaco, Monaco: Éditions Alpen; 2007. 527 p.
  32. Abenavoli L, Capasso R, Milic N, Capasso F. Milk thistle in liver diseases: past, present, future. *Phytother Res*. oct 2010;24(10):1423-32.
  33. Polyak SJ, Morishima C, Lohmann V, Pal S, Lee DYW, Liu Y, et al. Identification of hepatoprotective flavonolignans from silymarin. *Proc Natl Acad Sci USA*. 30 mars 2010;107(13):5995-9.
  34. Rambaldi A, Jacobs BP, Gluud C. Milk thistle for alcoholic and/or hepatitis B or C virus liver diseases. *Cochrane Database Syst Rev*. 17 oct 2007;(4):CD003620.
  35. Jacobs BP, Dennehy C, Ramirez G, Sapp J, Lawrence VA. Milk thistle for the treatment of liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med*. 15 oct 2002;113(6):506-15.
  36. Venkataramanan R, Ramachandran V, J Komoroski B, Zhang S, L Schiff P, Strom S. Milk thistle, a herbal supplement, decreases the activity of CYP3A4 and uridine diphosphoglucuronosyl transferase in human hepatocyte cultures. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*. 1 déc 2000;28:1270-3.
  37. Curcuma - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 18 oct 2018].

Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/curcuma-longa.html>

38. Le guide des plantes qui soignent. Issy-les-Moulineaux, France: Vidal; 2010. 465 p.
39. Rasyid A, Rahman ARA, Jaalam K, Lelo A. Effect of different curcumin dosages on human gall bladder. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*. déc 2002;11(4):314-8.
40. Song EK, Cho H, Kim JS, Kim NY, An NH, Kim JA, et al. Diarylheptanoids with free radical scavenging and hepatoprotective activity in vitro from *Curcuma longa*. *Planta Med*. déc 2001;67(9):876-7.
41. Community Herbal Monograph on *Curcuma longa* L. 2010.pdf [Internet]. [cité 18 oct 2018]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/documents/herbal-monograph/community-herbal-monograph-curcuma-longa-l-rhizoma\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/herbal-monograph/community-herbal-monograph-curcuma-longa-l-rhizoma_en.pdf)
42. Giroux J, Boucard M, S Beaulaton I. Modifiers of choleresis: should one speak of amphocholoretics. *Thérapie*. 1 juill 1966;21:889-902.
43. Aktay G, Deliorman D, Ergun E, Ergun F, Yeşilada E, Cevik C. Hepatoprotective effects of Turkish folk remedies on experimental liver injury. *J Ethnopharmacol*. nov 2000;73(1-2):121-9.
44. Fiegel G. Amphocholoretic effect of *Fumaria officinalis*. *Z Allgemeinmed*. 10 déc 1971;47(34):1819-20.
45. Hentschel C, Dressler S, Hahn EG. *Fumaria officinalis* (fumitory)--clinical applications. *Fortschr Med*. 10 juill 1995;113(19):291-2.
46. Anousheh D. Ethno-botanical, Bioactivities and Medicinal Mysteries of *Fumaria officinalis* (Common Fumitory). *Pharm Biomed Sci*. 16 janv 2016;
47. Barré Y. Migraine and *Fumaria officinalis*. *Sem Ther*. mai 1967;43(5):307-8.
48. Community herbal monograph on *Fumaria officinalis* L., herba. :6.
49. WHO Consultation on selected medicinal plants. WHO monographs on selected medicinal plants. Volume 1. Organisation mondiale de la santé, éditeur. Geneva, Suisse: World Health Organization; 1999. v+289.
50. Yamahara J, Miki K, Chisaka T, Sawada T, Fujimura H, Tomimatsu T, et al. Cholagogic effect of ginger and its active constituents. *J Ethnopharmacol*. mai 1985;13(2):217-25.
51. Ajith TA, Hema U, Aswathy MS. *Zingiber officinale* Roscoe prevents acetaminophen-induced acute hepatotoxicity by enhancing hepatic antioxidant status. *Food Chem Toxicol*. nov 2007;45(11):2267-72.
52. McKay DL, Blumberg JB. A review of the bioactivity and potential health benefits of peppermint tea (*Mentha piperita* L.). *Phytother Res*. août 2006;20(8):619-33.
53. Grigoleit HG, Grigoleit P. Peppermint oil in irritable bowel syndrome. *Phytomedicine*. août 2005;12(8):601-6.
54. L'abc Des Plantes, Le Guide De La Phytothérapie. Romart; 1999.
55. Bézanger-Beauquesne L, Pinkas M, Torck M. Les plantes dans la thérapeutique moderne: actualisation 1990. Paris, France: Maloine; 1991. 82 p.
56. Delaveau P. Pissenlit - Actual Pharm. 1988;49-50.
57. Wilkinson AP, Rhodes MJC, Fenwick RG. Myrosinase activity of cruciferous vegetables. *Journal of the Science of Food and Agriculture*. 1 mai 1984;35(5):543-52.
58. Nugon-Baudon L, Rabot S. Glucosinolates and glucosinolate derivatives: implications for protection against chemical carcinogenesis. *Nutr Res Rev*. janv 1994;7(1):205-31.
59. Delaveau P. Radis noir - Actual Pharm. 1983;33-4.

60. Sipos P, Hagymási K, Lugasi A, Fehér E, Blázovics A. Effects of black radish root (*Raphanus sativus* L. var *niger*) on the colon mucosa in rats fed a fat rich diet. *Phytother Res.* nov 2002;16(7):677-9.
61. Amin A, Hamza AA. Hepatoprotective effects of *Hibiscus*, *Rosmarinus* and *Salvia* on azathioprine-induced toxicity in rats. *Life Sci.* 3 juin 2005;77(3):266-78.
62. European Scientific Cooperative on Phytotherapy, éditeur. *E/S/C/O/P monographs: the scientific foundation for herbal medicinal products.* Exeter, Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord: ESCOP; 2003. xiv+556.
63. final-community-herbal-monograph-rosmarinus-officinalis-l-aetheroleum\_en.pdf [Internet]. [cité 19 oct 2018]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-rosmarinus-officinalis-l-aetheroleum\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-rosmarinus-officinalis-l-aetheroleum_en.pdf)
64. Delaveau P. *Tilleul - Actual Pharm.* 1982;53-4.
65. Cahen R, Hirsch C, Pessonnier A. Pharmacodynamic study of sapwood of *T. cordata*: mechanism of the intestinal spasmolytic effect. *Compte Rendu Hebdomadaire des Seances de l'Academie des Sciences.* 1960;251(14):1433-5.
66. Cahen R, Aubron S. The effect of nebulized sap of linden on choleresis in the dog. *C R Seances Soc Biol Fil.* 1961;155:1218-22.
67. Matsuda H, Ninomiya K, Shimoda H, Yoshikawa M. Hepatoprotective principles from the flowers of *Tilia argentea* (linden): structure requirements of tiliroside and mechanisms of action. *Bioorg Med Chem.* mars 2002;10(3):707-12.
68. Debray C, Hardouin JP, Fablet J. Therapeutic action of *Tiliae silvestris alburnum* on hepato-biliary disease and migraine. *Presse Med.* 18 juin 1960;68:1165-6.
69. Gao Z-L, Gu X-H, Cheng F-T, Jiang F-H. Effect of sea buckthorn on liver fibrosis: a clinical study. *World J Gastroenterol.* juill 2003;9(7):1615-7.
70. Hahn R, Nahrstedt A. Hydroxycinnamic Acid Derivatives, Caffeoylmalic and New Caffeoylaldonic Acid Esters, from *Chelidonium majus*\*,1. *Planta Med.* févr 1993;59(1):71-5.
71. Vahlensieck U, Hahn R, Winterhoff H, Gumbinger HG, Nahrstedt A, Kemper FH. The effect of *Chelidonium majus* herb extract on choleresis in the isolated perfused rat liver. *Planta Med.* juin 1995;61(3):267-71.
72. Strahl S, Ehret V, Dahm HH, Maier KP. Necrotizing hepatitis after taking herbal remedies. *Dtsch Med Wochenschr.* 20 nov 1998;123(47):1410-4.
73. Benninger J, Schneider HT, Schuppan D, Kirchner T, Hahn EG. Acute hepatitis induced by greater celandine (*Chelidonium majus*). *Gastroenterology.* nov 1999;117(5):1234-7.
74. Khare CP, éditeur. *Indian herbal remedies: rational Western therapy, ayurvedic, and other traditional usage, botany.* Berlin, Allemagne; 2004. ix+523.
75. Ahmed B, Al-Howiriny TA, Siddiqui AB. Antihepatotoxic activity of seeds of *Cichorium intybus*. *J Ethnopharmacol.* août 2003;87(2-3):237-40.
76. Chandra K. Therapeutic potential of *Cichorium intybus* in life style disorders: a review. *AJPCR.* 1 janv 2016;Vol 9:20-5.
77. Tubery P. *Desmodium adscendens - Etude Botanique* [Internet]. [cité 19 oct 2018]. Disponible sur: <http://tubery.pierre.free.fr/articles.php?lng=fr&pg=4>
78. Magielse J, Arcoraci T, Breynaert A, van Dooren I, Kanyanga C, Fransen E, et al. Antihepatotoxic activity of a quantified *Desmodium adscendens* decoction and D-pinitol against chemically-induced liver damage in rats. *J Ethnopharmacol.* 7 mars 2013;146(1):250-6.
79. Lexa A, Fleurentin J, Lehr PR, Mortier F, Pruvost M, Pelt JM. Choleric and

- hepatoprotective properties of *Eupatorium cannabinum* in the rat. *Planta Med.* avr 1989;55(2):127-32.
80. Propriétés cholérétiques, antihépatotoxiques et diurétiques d'*eupatorium cannabinum* L. : approche ethnopharmacologique. [Metz]: Université de Metz; 1988.
81. Hase K, Xiong Q, Kadota S. Hepatoprotective effect of plant components: Inhibition of tumornecrosis factor- $\alpha$ -dependent inflammatory liver injury. In: Atta-ur-Rahman, éditeur. *Studies in Natural Products Chemistry* [Internet]. Elsevier; 2001 [cité 19 oct 2018]. p. 459-82. (Bioactive Natural Products (Part F); vol. 25). Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1572599501800156>
82. Gorzalczany S, Filip R, Alonso MR, Miño J, Ferraro GE, Acevedo C. Choleric effect and intestinal propulsion of « mate » (*Ilex paraguariensis*) and its substitutes or adulterants. *J Ethnopharmacol.* mai 2001;75(2-3):291-4.
83. WHO Consultation on selected medicinal plants. WHO monographs on selected medicinal plants. Volume 2. Organisation mondiale de la santé, éditeur. Geneva, Suisse: World Health Organization; 2002. v+357.
84. Bolkent S, Yanardag R, Karabulut-Bulan O, Yesilyaprak B. Protective role of *Melissa officinalis* L. extract on liver of hyperlipidemic rats: a morphological and biochemical study. *J Ethnopharmacol.* 14 juill 2005;99(3):391-8.
85. Khanna AK, Rizvi F, Chander R. Lipid lowering activity of *Phyllanthus niruri* in hyperlipemic rats. *J Ethnopharmacol.* sept 2002;82(1):19-22.
86. Umarani D, Devaki T, Govindaraju P, Shanmugasundaram KR. Ethanol induced metabolic alterations and the effect of *phyllanthus niruri* in their reversal. *Anc Sci Life.* janv 1985;4(3):174-80.
87. Syamasundar KV, Singh B, Thakur RS, Husain A, Kiso Y, Hikino H. Antihepatotoxic principles of *Phyllanthus niruri* herbs. *J Ethnopharmacol.* sept 1985;14(1):41-4.
88. Trading J. Supplement Health Report: Chanca piedra - Technical Data Report [Internet]. Supplement Health Report. 2016 [cité 19 oct 2018]. Disponible sur: <http://supplementreport.blogspot.com/2016/11/chanca-piedra-technical-data-report.html>
89. Rajeshkumar NV, Kuttan R. *Phyllanthus amarus* extract administration increases the life span of rats with hepatocellular carcinoma. *J Ethnopharmacol.* nov 2000;73(1-2):215-9.
90. Wang MX, Cheng HW, Li YJ, Meng LM, Mai K. Efficacy of *Phyllanthus* spp. in treating patients with chronic hepatitis B. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi.* déc 1994;19(12):750-1, 764.
91. Barros ME, Schor N, Boim MA. Effects of an aqueous extract from *Phyllanthus niruri* on calcium oxalate crystallization in vitro. *Urol Res.* févr 2003;30(6):374-9.
92. Nose M, Ito M, Kamimura K, Shimizu M, Ogihara Y. A comparison of the antihepatotoxic activity between glycyrrhizin and glycyrrhetic acid. *Planta Med.* avr 1994;60(2):136-9.
93. Fiore C, Eisenhut M, Krausse R, Ragazzi E, Pellati D, Armanini D, et al. Antiviral effects of *Glycyrrhiza* species. *Phytother Res.* févr 2008;22(2):141-8.
94. Raggi MA, Bugamelli F, Nobile L, Curcelli V, Mandrioli R, Rossetti A, et al. The choleric effects of licorice: identification and determination of the pharmacologically active components of *Glycyrrhiza glabra*. *Boll Chim Farm.* déc 1995;134(11):634-8.
95. Azzam HS, Goertz C, Fritts M, Jonas WB. Natural products and chronic hepatitis C virus. *Liver Int.* févr 2007;27(1):17-25.
96. Lu Y, Chen D-F. Analysis of *Schisandra chinensis* and *Schisandra sphenanthera*. *J Chromatogr A.* 13 mars 2009;1216(11):1980-90.

97. Panossian A, Wikman G. Pharmacology of *Schisandra chinensis* Bail.: an overview of Russian research and uses in medicine. *J Ethnopharmacol.* 23 juill 2008;118(2):183-212.
98. Ody P. *Les plantes médicinales: encyclopédie pratique.* Paris, France; 2001. 240 p.
99. Kowalczyk E, Krzesiński P, Kura M, Niedworok J, Kowalski J, Błaszczak J. Pharmacological effects of flavonoids from *Scutellaria baicalensis*. *Prz Lek.* 2006;63(2):95-6.
100. Zhao Y, Li H, Gao Z, Xu H. Effects of dietary baicalin supplementation on iron overload-induced mouse liver oxidative injury. *Eur J Pharmacol.* 21 févr 2005;509(2-3):195-200.
101. Yamashiki M, Nishimura A, Huang XX, Nobori T, Sakaguchi S, Suzuki H. Effects of the Japanese herbal medicine « Sho-saiko-to » (TJ-9) on interleukin-12 production in patients with HCV-positive liver cirrhosis. *Dev Immunol.* 1999;7(1):17-22.
102. Iserin P. *Larousse des plantes médicinales.* Paris, France: Larousse, DL 2001; 2001. 335 p.
103. Schulz V, Tyler VE, Hänsel R. *Rational phytotherapy: a physician's guide to herbal medicine.* Berlin, Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord; 2001. xix+383.
104. Lieber CS, Robins SJ, Li J, DeCarli LM, Mak KM, Fasulo JM, et al. Phosphatidylcholine protects against fibrosis and cirrhosis in the baboon. *Gastroenterology.* janv 1994;106(1):152-9.
105. European Union herbal monograph on *Glycine max* (L.) Merr., lecithinum, final. :5.
106. Protéines de soja - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 19 oct 2018]. Disponible sur: <https://eukasante.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/proteines-soja.html>
107. Rusu MA, Tamas M, Puica C, Roman I, Sabadas M. The hepatoprotective action of ten herbal extracts in CCl4 intoxicated liver. *Phytother Res.* sept 2005;19(9):744-9.
108. Pérez-Carreón JI, Cruz-Jiménez G, Licea-Vega JA, Arce Popoca E, Fattel Fazenda S, Villa-Treviño S. Genotoxic and anti-genotoxic properties of *Calendula officinalis* extracts in rat liver cell cultures treated with diethylnitrosamine. *Toxicol In Vitro.* juin 2002;16(3):253-8.
109. Barajas-Farias L, Pérez-Carreón J, Arce-Popoca E, Fattel-Fazenda S, Alemán-Lazarini L, Hernández-García S, et al. A Dual and Opposite Effect of *Calendula officinalis* Flower Extract: Chemoprotector and Promoter in a Rat Hepatocarcinogenesis Model. *Planta medica.* 1 mars 2006;72:217-21.
110. Jiménez-Medina E, Garcia-Lora A, Paco L, Algarra I, Collado A, Garrido F. A new extract of the plant *Calendula officinalis* produces a dual in vitro effect: cytotoxic anti-tumor activity and lymphocyte activation. *BMC Cancer.* 5 mai 2006;6:119.
111. Larrey D. Hépatotoxicité de la phytothérapie [Internet]. [cité 19 oct 2018]. Disponible sur: <http://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/file/pdf/333.pdf>
112. Guide thérapeutique VIH-Montréal [Internet]. [cité 19 oct 2018]. Disponible sur: [http://www.guidetherapeutiquevih.com/pdf/short/ES\\_Hepatotoxicite\\_Courte.pdf](http://www.guidetherapeutiquevih.com/pdf/short/ES_Hepatotoxicite_Courte.pdf)
113. Larrey D. Foie, médicaments et agents chimiques. /data/revues/03998320/v33i12/S0399832009003777/ [Internet]. 9 déc 2009 [cité 19 oct 2018]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/236761>
114. Chalasani N, Fontana RJ, Bonkovsky HL, et al. Causes, clinical features, and



- outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States. *Gastroenterology*. déc 2008;135(6):1924-34, 1934.e1-4.
115. Nolan JP, Scheig RL, Klatskin G. Delayed hepatitis and cirrhosis in weanling rats following a single small dose of the senecio alkaloid, lasiocarpine. *Am J Pathol*. juill 1966;49(1):129-51.
116. Weston CF, Cooper BT, Davies JD, Levine DF. Veno-occlusive disease of the liver secondary to ingestion of comfrey. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 18 juill 1987;295(6591):183.
117. Tandon BN, Tandon HD, Tandon RK, Narndranathan M, Joshi YK. An epidemic of veno-occlusive disease of liver in central India. *Lancet*. 7 août 1976;2(7980):271-2.
118. Sicot C, Bismuth C, Frejaville JP, et al. Toxic hepatitis. *Rev Fr Etud Clin Biol*. févr 1969;14(2):192-212.
119. DeLeve LD, Shulman HM, McDonald GB. Toxic injury to hepatic sinusoids: sinusoidal obstruction syndrome (veno-occlusive disease). *Semin Liver Dis*. févr 2002;22(1):27-42.
120. Stickel F, Seitz HK. The efficacy and safety of comfrey. *Public Health Nutr*. déc 2000;3(4A):501-8.
121. Dannhardt G. Pyrrolizidin-Alkaloide: Chemistry and Toxicology of Pyrrolizidine Alkaloids. Von A. R. Mattocks. Academic Press, London - Orlando - San Diego - New York - Austin - Montreal - Sydney - Tokyo - Toronto 1986. 393 S., ISBN 0-12-480570-1. *Nachrichten aus Chemie, Technik und Laboratorium*. 1 janv 1987;35(1):41-41.
122. Intoxication par *Atractylis gummifera* L. Données du centre antipoison et de pharmacovigilance du Maroc [Internet]. ResearchGate. [cité 19 oct 2018]. Disponible sur: [https://www.researchgate.net/publication/263110775\\_Intoxication\\_par\\_Atractylis\\_gummifera\\_L\\_Donnees\\_du\\_centre\\_antipoison\\_et\\_de\\_pharmacovigilance\\_du\\_Maroc](https://www.researchgate.net/publication/263110775_Intoxication_par_Atractylis_gummifera_L_Donnees_du_centre_antipoison_et_de_pharmacovigilance_du_Maroc)
123. Lemaigre G, Tebbi Z, Galinsky R, Michowicz S, Abelanet R. Fulminating hepatitis caused by glue thistle (*Atractylis glummifera*-L.), poisoning. Anatomopathological study of 4 cases. *Nouv Presse Med*. 22 nov 1975;4(40):2565-8.
124. Georgiou M, Sianidou L, Hatzis T, Papadatos J, Koutselinis A. Hepatotoxicity due to *Atractylis gummifera*-L. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1988;26(7):487-93.
125. Skalli S, Alaoui I, Pineau A, Zaid A, Soulaymani R. *Atractylis gummifera* L. poisoning: a case report. *Bull Soc Pathol Exot*. nov 2002;95(4):284-6.
126. Bruneton J. *Plantes toxiques: végétaux dangereux pour l'homme et les animaux*. Paris, France: Éditions Tec & doc; 2002. 564 p.
127. Herbal and Dietary Supplement Induced Liver Injury [Internet]. [cité 19 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5117680/>
128. Mostefa-Kara N, Pauwels A, Pines E, Biour M, Levy VG. Fatal hepatitis after herbal tea. *Lancet*. 12 sept 1992;340(8820):674.
129. Laliberté L, Villeneuve JP. Hepatitis after the use of germander, a herbal remedy. *CMAJ*. 1 juin 1996;154(11):1689-92.
130. Teschke R, Frenzel C, Schulze J, et al. Herbalife hepatotoxicity: Evaluation of cases with positive reexposure tests. *World J Hepatol*. 27 juill 2013;5(7):353-63.
131. Brewer CT, Chen T. Hepatotoxicity of Herbal Supplements Mediated by Modulation of Cytochrome P450. *Int J Mol Sci* [Internet]. 8 nov 2017 [cité 19 oct 2018];18(11). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5713322/>
132. Woolf GM. Acute Hepatitis Associated with the Chinese Herbal Product Jin Bu

- Huan. *Annals of Internal Medicine*. 15 nov 1994;121(10):729.
133. Nadir A, Agrawal S, King PD, Marshall JB. Acute hepatitis associated with the use of a Chinese herbal product, ma-huang. *Am J Gastroenterol*. juill 1996;91(7):1436-8.
134. Anton R, Frohne D, Pfänder HJ, Bernard M. *Plantes à risques*. Paris, France: Éd. Tec & doc : Lavoisier; 2009. xlviii+460.
135. Hépatotoxicité de la phytothérapie : données cliniques, biologiques, histologiques et mécanismes en cause pour quelques exemples caractéristiques | Request PDF [Internet]. ResearchGate. [cité 19 oct 2018]. Disponible sur: [https://www.researchgate.net/publication/246227169\\_Hepatotoxicite\\_de\\_la\\_phytotherapie\\_donnees\\_cliniques\\_biologiques\\_histologiques\\_et\\_mecanismes\\_en\\_cause\\_pour\\_quelques\\_exemples\\_caracteristiques](https://www.researchgate.net/publication/246227169_Hepatotoxicite_de_la_phytotherapie_donnees_cliniques_biologiques_histologiques_et_mecanismes_en_cause_pour_quelques_exemples_caracteristiques)
136. Davies LP, Drew CA, Duffield P, Johnston GAR, Jamieson DD. Kava Pyrones and Resin: Studies on GABAA, GABAB and Benzodiazepine Binding Sites in Rodent Brain. *Pharmacology & Toxicology*. 1 août 1992;71(2):120-6.
137. Escher M, Desmeules J, Giostra E, Mentha G. Hepatitis associated with Kava, a herbal remedy for anxiety. *BMJ*. 20 janv 2001;322(7279):139.
138. Lakhan SE, Vieira KF. Nutritional and herbal supplements for anxiety and anxiety-related disorders: systematic review. *Nutr J*. 7 oct 2010;9:42.
139. Russmann S, Lauterburg BH, Helbling A. Kava hepatotoxicity. *Ann Intern Med*. 3 juill 2001;135(1):68-9.
140. Kava in Arnhem Land: A review of consumption and its social correlates | The Lowitja Institute [Internet]. [cité 19 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.lowitja.org.au/kava-arnhem-land-review-consumption-and-its-social-correlates>
141. Whitton PA, Lau A, Salisbury A, Whitehouse J, Evans CS. Kava lactones and the kava-kava controversy. *Phytochemistry*. oct 2003;64(3):673-9.
142. Wanwimolruk S, Bhawan S, Coville PF, Chalcraft SC. Genetic polymorphism of debrisoquine (CYP2D6) and proguanil (CYP2C19) in South Pacific Polynesian populations. *Eur J Clin Pharmacol*. juill 1998;54(5):431-5.
143. Cairney S, Maruff P, Clough AR, et al. Saccade and cognitive impairment associated with kava intoxication. *Hum Psychopharmacol*. oct 2003;18(7):525-33.
144. Seddik M, Lucidarme D, Creusy C, Filoche B. Is Exolise hepatotoxic? *Gastroenterol Clin Biol*. sept 2001;25(8-9):834-5.
145. Peyrin-Biroulet L, Petitpain N. Hépatotoxicité probable du gallate d'épigallocatechol utilisé en phytothérapie. /data/revues/03998320/00280004/403\_2/ [Internet]. 29 févr 2008 [cité 19 oct 2018]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/99928>
146. Anses - Compléments alimentaires ayant fait l'objet de signalements [Internet]. [cité 19 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2007sa0171.pdf>
147. Médicaments et produits à base de plante : Actée à grappes (*Actaea racemosa* ou *Cimicifuga racemosa*) et atteintes hépatiques - ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 19 oct 2018]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/Medicaments-et-produits-a-base-de-plante-Actee-a-grappes-Actaea-racemosa-ou-Cimicifuga-racemosa-et-atteintes-hepatiques>
148. Gagnon A, Groleau P. *Le guide des plantes qui soignent*. Issy-les-Moulineaux, France: Vidal; 2010. 465 p.
149. Safety of blackcohosh.pdf [Internet]. [cité 19 oct 2018]. Disponible sur:

- [https://nccih.nih.gov/sites/nccam.nih.gov/files/news/blackcohosh\\_mtngsumm.pdf](https://nccih.nih.gov/sites/nccam.nih.gov/files/news/blackcohosh_mtngsumm.pdf)
150. blackcohosh clinical overview.pdf [Internet]. [cité 19 oct 2018]. Disponible sur: [http://cms.herbalgram.org/press/files/black\\_cohosh\\_20020729.pdf](http://cms.herbalgram.org/press/files/black_cohosh_20020729.pdf)
151. Lehmann H, Pabst J-Y. La phytovigilance : impératif médical et obligation légale. *Annales Pharmaceutiques Françaises*. 1 janv 2016;74(1):49-60.
152. Fattering K, MeierAbt A. Interactions entre phytothérapie et médicaments. *Forum Médical Suisse*. 16 juill 2003;3(29):693-700.
153. *Revue Prescrire*. Eviter les effets indésirables par interactions médicamenteuses, comprendre et décider. 2010 [cité 20 oct 2018]; Disponible sur: <http://www.prescrire.org/Fr/123/513/49138/0/PositionDetails.aspx>
154. Mooiman KD, Maas-Bakker RF, Moret EE, Beijnen JH, Schellens JHM, Meijerman I. Milk thistle's active components silybin and isosilybin: novel inhibitors of PXR-mediated CYP3A4 induction. *Drug Metab Dispos*. août 2013;41(8):1494-504.
155. Gurley B, Hubbard MA, Williams DK, Thaden J, Tong Y, Gentry WB, et al. Assessing the clinical significance of botanical supplementation on human cytochrome P450 3A activity: comparison of a milk thistle and black cohosh product to rifampin and clarithromycin. *J Clin Pharmacol*. févr 2006;46(2):201-13.
156. Fuhr U, Beckmann-Knopp S, Jetter A, Lück H, Mengs U. The effect of silymarin on oral nifedipine pharmacokinetics. *Planta Med*. nov 2007;73(14):1429-35.
157. Wu J-W, Lin L-C, Tsai T-H. Drug-drug interactions of silymarin on the perspective of pharmacokinetics. *J Ethnopharmacol*. 21 janv 2009;121(2):185-93.
158. Milk Thistle [Internet]. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. [cité 21 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.mskcc.org/cancer-care/integrative-medicine/herbs/milk-thistle>
159. Ginkgo - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 22 oct 2018]. Disponible sur: <https://eukasante.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/ginkgo-biloba.html>
160. Gaudineau C, Beckerman R. Inhibition of human P450 enzymes by multiple constituents of the Ginkgo biloba extract. [cité 20 oct 2018]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
161. Fan L, Mao X-Q, Tao G-Y, Wang G, Jiang F, Chen Y, et al. Effect of Schisandra chinensis extract and Ginkgo biloba extract on the pharmacokinetics of talinolol in healthy volunteers. *Xenobiotica*. mars 2009;39(3):249-54.
162. Bone K. Potential interaction of Ginkgo biloba leaf with antiplatelet or anticoagulant drugs: what is the evidence? [cité 20 oct 2018]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
163. Zhang XY, Zhou DF, Zhang PY, Wu GY, Su JM, Cao LY. A double-blind, placebo-controlled trial of extract of Ginkgo biloba added to haloperidol in treatment-resistant patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. nov 2001;62(11):878-83.
164. Atmaca M, Tezcan E. The effect of extract of ginkgo biloba addition to olanzapine on therapeutic effect and antioxidant enzyme levels in patients with schizophrenia. [cité 20 oct 2018]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
165. Granger A. Ginkgo biloba precipitating epileptic seizures. [cité 20 oct 2018]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ginkgo+biloba+precipitating+epileptic+seizures>
166. Yin OQP, Tomlinson B, Waye MMY, Chow AHL, Chow MSS. Pharmacogenetics and herb-drug interactions: experience with Ginkgo biloba and omeprazole. *Pharmacogenetics*. déc 2004;14(12):841-50.

167. Ginseng - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 22 oct 2018]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/ginseng.html>
168. Budzinski JW, Foster BC, Vandenhoeck S, Arnason JT. An in vitro evaluation of human cytochrome P450 3A4 inhibition by selected commercial herbal extracts and tinctures. *Phytomedicine*. juill 2000;7(4):273-82.
169. Etheridge AS, Black SR, Patel PR, So J, Mathews JM. An in vitro evaluation of cytochrome P450 inhibition and P-glycoprotein interaction with goldenseal, Ginkgo biloba, grape seed, milk thistle, and ginseng extracts and their constituents. *Planta Med*. juill 2007;73(8):731-41.
170. Navarette S, Saussays C. Les interactions entre plantes et médicaments.
171. Ginseng (Asian) [Internet]. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. [cité 20 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.mskcc.org/cancer-care/integrative-medicine/herbs/ginseng-asian>
172. Yuan C-S, Wei G, Dey L, Karrison T, Nahlik L, Maleckar S, et al. Brief communication: American ginseng reduces warfarin's effect in healthy patients: a randomized, controlled Trial. *Ann Intern Med*. 6 juill 2004;141(1):23-7.
173. Millepertuis - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 26 oct 2018]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/millepertuis-hypericum-perforatum.html>
174. St. John's Wort [Internet]. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. [cité 20 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.mskcc.org/cancer-care/integrative-medicine/herbs/st-john-wort>
175. Cantelli-Forti G, Maffei F, Hrelia P, Bugamelli F, Bernardi M, D'Intino P, et al. Interaction of licorice on glycyrrhizin pharmacokinetics. *Environ Health Perspect*. nov 1994;102 Suppl 9:65-8.
176. Li HY, Xu W, Su J, et al. In vitro and in vivo inhibitory effects of glycyrrhetic acid on cytochrome P450 3A activity. *Pharmacology*. 2010;86(5-6):287-92.
177. Satoh T, Watanabe Y, Ikarashi N, Ito K, Sugiyama K. Effects of Kampo medicines on P-glycoprotein. *Biol Pharm Bull*. déc 2009;32(12):2018-21.
178. Licorice [Internet]. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. [cité 20 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.mskcc.org/cancer-care/integrative-medicine/herbs/licorice>
179. Bruneton J. *Phytothérapie: les données de l'évaluation*. Paris, France: Éditions Tec & doc, DL 2012; 2012. 242 p.
180. Berginc K, Trontelj J, Kristl A. The influence of aged garlic extract on the uptake of saquinavir and darunavir into HepG2 cells and rat liver slices. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2010;25(3):307-13.
181. Foster B, Foster M, Vanhenhoek S. An in vitro evaluation of human cytochrome P4503A4 and P-glycoprotein inhibition by garlic. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical sciences*. 2001;
182. Hajda J, Rentsch KM, Gubler C, et al. Garlic extract induces intestinal P-glycoprotein, but exhibits no effect on intestinal and hepatic CYP3A4 in humans. *Eur J Pharm Sci*. 23 déc 2010;41(5):729-35.
183. Garlic [Internet]. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. [cité 20 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.mskcc.org/cancer-care/integrative-medicine/herbs/garlic>
184. Brantley SJ, Argikar AA, et al. Herb–Drug Interactions: Challenges and Opportunities for Improved Predictions. *Drug Metab Dispos*. mars 2014;42(3):301-17.
185. Substrats, inhibiteurs et inducteurs Cytochromes.pdf [Internet]. [cité 11 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.hug->

ge.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie\_et\_toxicologie\_cliniques/a5\_cytoc hromes\_6\_2.pdf

186. Zhang W, Lim L-Y. Effects of spice constituents on P-glycoprotein-mediated transport and CYP3A4-mediated metabolism in vitro. *Drug Metab Dispos.* juill 2008;36(7):1283-90.

187. Turmeric | Memorial Sloan Kettering Cancer Center [Internet]. [cité 21 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.mskcc.org/cancer-care/integrative-medicine/herbs/turmeric>

188. Caruso TJ, Gwaltney JM. Treatment of the common cold with echinacea: a structured review. *Clin Infect Dis.* 15 mars 2005;40(6):807-10.

189. Gorski JC, Huang S-M, Pinto A, Hamman MA, Hilligoss JK, Zaheer NA, et al. The effect of echinacea (*Echinacea purpurea* root) on cytochrome P450 activity in vivo. *Clin Pharmacol Ther.* janv 2004;75(1):89-100.

190. Modarai M, Silva E, Suter A, Heinrich M, Kortenkamp A. Safety of Herbal Medicinal Products: Echinacea and Selected Alkylamides Do Not Induce CYP3A4 mRNA Expression. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2011;2011:213021.

191. Echinacea [Internet]. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. [cité 21 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.mskcc.org/cancer-care/integrative-medicine/herbs/echinacea>

192. Brinker F. Herbal contraindications and drug interactions plus herbal adjuncts with medicines. Sandy, OR, Etats-Unis d'Amérique: Eclectic Medical Publications; 2010. xxiv+598.

193. Liang Q, Qu S, Yu X, Xu H, Sui D. *Acanthopanax senticosus* saponins ameliorates oxidative damage induced by hydrogen peroxide in neonatal rat cardiomyocytes. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi.* oct 2009;34(19):2489-93.

194. Rogala E, Skopińska-Rózewska E, Sawicka T, Sommer E, Prosińska J, Drozd J. The influence of *Eleutherococcus senticosus* on cellular and humoral immunological response of mice. *Pol J Vet Sci.* 2003;6(3 Suppl):37-9.

195. Niu H-S, Liu I-M, Cheng J-T, Lin C-L, Hsu F-L. Hypoglycemic effect of syringin from *Eleutherococcus senticosus* in streptozotocin-induced diabetic rats. *Planta Med.* févr 2008;74(2):109-13.

196. Takahashi T, Kaku T, Sato T, Watanabe K, Sato J. Effects of *Acanthopanax senticosus* HARMS extract on drug transport in human intestinal cell line Caco-2. *J Nat Med.* janv 2010;64(1):55-62.

197. Yun-Choi HS, Kim JH, Lee JR. Potential inhibitors of platelet aggregation from plant sources, III. *J Nat Prod.* déc 1987;50(6):1059-64.

198. McRae S. Elevated serum digoxin levels in a patient taking digoxin and Siberian ginseng. *CMAJ.* 1 août 1996;155(3):293-5.

199. Li Y, Tran VH, Duke CC, Roufogalis BD. Preventive and Protective Properties of *Zingiber officinale* (Ginger) in Diabetes Mellitus, Diabetic Complications, and Associated Lipid and Other Metabolic Disorders: A Brief Review. *Evid Based Complement Alternat Med* [Internet]. 2012 [cité 21 oct 2018];2012. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3519348/>

200. Mousa SA. Antithrombotic effects of naturally derived products on coagulation and platelet function. *Methods Mol Biol.* 2010;663:229-40.

201. Akhani SP, Vishwakarma SL, Goyal RK. Anti-diabetic activity of *Zingiber officinale* in streptozotocin-induced type I diabetic rats. *J Pharm Pharmacol.* janv 2004;56(1):101-5.

202. Ghayur MN, Gilani AH. Ginger lowers blood pressure through blockade of voltage-dependent calcium channels. *J Cardiovasc Pharmacol.* janv

2005;45(1):74-80.

203. Anderson GD, Rosito G, Mohustsy MA, Elmer GW. Drug interaction potential of soy extract and Panax ginseng. *J Clin Pharmacol.* juin 2003;43(6):643-8.

204. Foster BC, Vandenhoeck S, Hana J, Krantis A, Akhtar MH, Bryan M, et al. In vitro inhibition of human cytochrome P450-mediated metabolism of marker substrates by natural products. *Phytomedicine.* mai 2003;10(4):334-42.

205. Evans AM. Influence of dietary components on the gastrointestinal metabolism and transport of drugs. *Ther Drug Monit.* févr 2000;22(1):131-6.

206. Soy [Internet]. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. [cité 21 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.mskcc.org/cancer-care/integrative-medicine/herbs/soy>

207. Bell DS, Ovalle F. Use of soy protein supplement and resultant need for increased dose of levothyroxine. *Endocr Pract.* juin 2001;7(3):193-4.

208. Wanwimolruk S, Wong K, Wanwimolruk P. Variable inhibitory effect of different brands of commercial herbal supplements on human cytochrome P-450 CYP3A4. *Drug Metabol Drug Interact.* 2009;24(1):17-35.

209. Choi J-S, Burm J-P. Effects of oral epigallocatechin gallate on the pharmacokinetics of nicardipine in rats. *Arch Pharm Res.* déc 2009;32(12):1721-5.

210. Green Tea [Internet]. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. [cité 21 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.mskcc.org/cancer-care/integrative-medicine/herbs/green-tea>

211. Alcool et foie [Internet]. Centre Hépato-Biliaire Paul Brousse. 2014 [cité 21 oct 2018]. Disponible sur: <http://www.centre-hepato-biliaire.org/maladies-foie/alcool-et-foie.html>

212. Tamoxifen [Internet]. [cité 21 oct 2018]. Disponible sur: <https://livertox.nlm.nih.gov/Tamoxifen.htm>

213. Alimentation complémentaire lors d'un cancer | Fondation contre le Cancer [Internet]. [cité 21 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.cancer.be/aide-aux-patients/alimentation-pendant/apr-s-un-cancer/pendant-un-cancer/alimentation-compl-mentaire>

214. Anticancerfund | Investing in promising cancer treatments, putting patient needs first [Internet]. [cité 21 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.anticancerfund.org/>

215. Belcaro G, Hosoi M, Pellegrini L, et al. A controlled study of a lecithinized delivery system of curcumin (Meriva®) to alleviate the adverse effects of cancer treatment. *Phytother Res.* mars 2014;28(3):444-50.

216. Panahi Y, Saadat A, Beiraghdar F, Sahebkar A. Adjuvant therapy with bioavailability-boosted curcuminoids suppresses systemic inflammation and improves quality of life in patients with solid tumors: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Phytother Res.* oct 2014;28(10):1461-7.

## Sources des figures

- Figure 1. Anatomie du foie [Internet]. [cité 11 nov 2018]. Disponible sur: [https://images.medicinenet.com/images/pancreas\\_07.jpg](https://images.medicinenet.com/images/pancreas_07.jpg)
- Figure 2. Anatomie du foie - Cancer du foie [Internet]. [cité 11 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-foie/Anatomie-du-foie>
- Figures 3 et 4. ELPA - Les maladies du foie en Europe et dans le bassin Méditerranéen.pdf [Internet]. [cité 18 oct 2018]. Disponible sur: [http://www.soshepatites.org/actu/pdf/elpa\\_enquete](http://www.soshepatites.org/actu/pdf/elpa_enquete)
- Figure 5. Artichaut [Internet]. [cité 24 oct 2018]. Disponible sur: <http://www.doctissimo.fr/html/sante/phytotherapie/plante-medicinale/artichaut.htm>
- Figure 6. structure cynarine [Internet]. [cité 11 nov 2018]. Disponible sur: <http://file.selleckchem.com/downloads/struct/cynarine-chemical-structure-S2675.gif>
- Figure 7. Boldo [Internet]. Zoom's Edible Plants. 2011 [cité 24 oct 2018]. Disponible sur: <https://zoom50.wordpress.com/2011/11/06/baldinaboldo-leavespeumus-boldus-molina/>
- Figure 8. boldine-chemical-structure [Internet]. [cité 11 nov 2018]. Disponible sur: <https://file.selleck.cn/downloads/struct/boldine-chemical-structure-s9050.gif>
- Figure 9. Chardon-Marie [Internet]. [cité 24 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.visoflora.com/images/original/chardon-marie-fleur-visoflora-13982.jpg>
- Figure 10. Silibinin-silybin-chemical-structure [Internet]. [cité 11 nov 2018]. Disponible sur: <http://file.selleckchem.com/downloads/struct/Silibinin-silybin-chemical-structure-S2357.gif>
- Figure 11. Curcuma [Internet]. [cité 24 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.spigol.com/media/catalog/product/i/m/image2.jpg>
- Figure 12. structure curcumine [Internet]. [cité 11 nov 2018]. Disponible sur: [https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/f/fd/Curcumin\\_structure.png](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/f/fd/Curcumin_structure.png)
- Figure 13. Fumeterre [Internet]. Wikipédia. 2016 [cité 24 oct 2018]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Fumeterre&oldid=131162003>
- Figure 14. structure protopine [Internet]. [cité 11 nov 2018]. Disponible sur: [https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/a/a8/Protopine\\_structure.svg](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/a/a8/Protopine_structure.svg)
- Figure 15. Gingembre [Internet]. [cité 24 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.bing.com/images/search?view=detailV2&ccid=eRklzaNL&id=BAB3653CA48EEBF1D83B13D5CF4D5E671D96E701&thid=OIP.eRklzaNLZVmFEazyudwV3AHaE8&mediurl=https%3a%2f%2fwww.specialfruit.com%2ffr%2fthumbnail%2fproductFull%2fproduct-1422542785>
- Figure 16. Chemical-structure-of-6-gingerol [Internet]. [cité 11 nov 2018]. Disponible sur: [https://www.researchgate.net/profile/Xiaodong\\_Zhuang5/publication/249967562/figure/fig3/AS:305456707850252@1449837962297/Chemical-structures-of-higenamine-a-and-6-gingerol-b.png](https://www.researchgate.net/profile/Xiaodong_Zhuang5/publication/249967562/figure/fig3/AS:305456707850252@1449837962297/Chemical-structures-of-higenamine-a-and-6-gingerol-b.png)
- Figure 17. Menthe poivrée [Internet]. Wikipédia. 2018 [cité 24 oct 2018]. Disponible sur: [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Menthe\\_poivr%C3%A9e&oldid=149038459](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Menthe_poivr%C3%A9e&oldid=149038459)

- Figure 18. Pissenlit [Internet]. [cité 24 oct 2018]. Disponible sur: <http://media.ooreka.fr/html/sante/phytotherapie/plante-medicinale/pissenlit.jpg>
- Figure 19. Radis noir [Internet]. [cité 24 oct 2018]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/images/search?view=detailV2&ccid=REjX3BJn&id=12583>
- Figure 20. Romarin [Internet]. [cité 24 oct 2018]. Disponible sur: <https://media.ooreka.fr/public/image/plant/64/varietyImage/3f9r03qw92as4ogko8so4kg4s-full-9364510.jpg>
- Figure 21. Tilleul [Internet]. [cité 11 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.bing.com>
- Figure 22. Argousier [Internet]. [cité 26 oct 2018]. Disponible sur: [https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/b/b2/Seabuckthorn\\_berries%2C\\_Nubra\\_valley%2C\\_Ladakh.jpg](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/b/b2/Seabuckthorn_berries%2C_Nubra_valley%2C_Ladakh.jpg)
- Figure 23. Aspérule odorante [Internet]. [cité 26 oct 2018]. Disponible sur: [https://fr.wikipedia.org/wiki/Galium\\_odoratum#/media/File:Galium\\_odoratum.jpg](https://fr.wikipedia.org/wiki/Galium_odoratum#/media/File:Galium_odoratum.jpg)
- Figure 24. Chélidoine [Internet]. [cité 26 oct 2018]. Disponible sur: <http://www.doctissimo.fr/html/sante/phytotherapie/plante-medicinale/chelidoine.htm>
- Figure 25. structure chelidonine [Internet]. [cité 11 nov 2018]. Disponible sur: [https://www.spandidos-publications.com/article\\_images/mmr/12/2/MMR-12-02-2161-g00.jpg](https://www.spandidos-publications.com/article_images/mmr/12/2/MMR-12-02-2161-g00.jpg)
- Figure 26. Chicorée [Internet]. [cité 26 oct 2018]. Disponible sur: [https://fr.wikipedia.org/wiki/Cichorium\\_intybus#/media/File:Cichorium\\_intybus1.jpg](https://fr.wikipedia.org/wiki/Cichorium_intybus#/media/File:Cichorium_intybus1.jpg)
- Figure 27. Desmodium [Internet]. [cité 26 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.bing.com/images/search?view=detailV2&ccid=qsLASIsZ&id=AD1B991781F80DBE1E40E693CB383F101BB97942&thid=OIP.qsLASIsZsnRbeu1MyfV1gQHaGu&medi>
- Figure 28. Eupatoire [Internet]. Medisite. [cité 26 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.medisite.fr/dictionnaire-des-plantes-medicinales-eupatoire.1070246.8.html>
- Figure 29. Gentiane [Internet]. [cité 26 oct 2018]. Disponible sur: <http://www.doctissimo.fr/html/sante/phytotherapie/plante-medicinale/gentiane.htm>
- Figure 30. Maté [Internet]. [cité 26 oct 2018]. Disponible sur: <http://tropicalflowers.la.coocan.jp/Aquifoliaceae/Ilex%20paraguariensis/DSC04191.JPG>
- Figure 31. Mélisse [Internet]. [cité 26 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.visoflora.com/images/original/melisse-officinale---melissa-officinalis-visoflora-14953.jpg>
- Figure 32. Phyllanthus [Internet]. [cité 26 oct 2018]. Disponible sur: [https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/7/70/Keezhaarnelli\\_Phyllanthus\\_niruri\\_1.jpg/220px-Keezhaarnelli\\_Phyllanthus\\_niruri\\_1.jpg](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/7/70/Keezhaarnelli_Phyllanthus_niruri_1.jpg/220px-Keezhaarnelli_Phyllanthus_niruri_1.jpg)
- Figure 33. Réglisse [Internet]. [cité 26 oct 2018]. Disponible sur: <https://santeauquotidien.files.wordpress.com/2010/10/regliss.jpg>
- Figure 34. Schisandra de Chine [Internet]. [cité 26 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.mr-plantes.com/wp-content/uploads/2015/01/Schisandra-chinensis-300x227.jpg>
- Figure 35. Scutellaire du Baikal [Internet]. Wikipédia. 2018 [cité 26 oct 2018]. Disponible sur:



[https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Scutellaria\\_baicalensis&oldid=150955498](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Scutellaria_baicalensis&oldid=150955498)

Figure 36. Soja [Internet]. Wikipédia. 2018 [cité 26 oct 2018]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Soja&oldid=151537600>

Figure 37. Souci [Internet]. [cité 26 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.rustica.fr/images/221813j-l720-h512.jpg>

Université de Lille  
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2018/2019

**Nom :** DECOCK  
**Prénom :** Camille

**Titre de la thèse :** LE FOIE ET LA PHYTOTHERAPIE

**Mots-clés :** Foie, phytothérapie, hépatoprotection, plantes hépatotropes, hépatotoxicité, interactions plantes-médicaments.

---

**Résumé :**

Le foie est un organe vital. Un grand nombre de plantes médicinales peuvent améliorer ou maintenir la fonction hépatique et montrent une activité prometteuse dans les hépatopathies. Outre ces plantes hépatotropes, on trouve également des plantes hépatotoxiques, à l'origine de lésions hépatiques aiguës et/ ou chroniques survenues après leur ingestion. De plus, des interactions ont été observées après l'association simultanée de plantes et de médicaments, l'interaction ayant le plus souvent lieu au niveau du foie. La phytothérapie est certes une médecine naturelle, mais n'est pas anodine et nécessite une certaine sécurité et surveillance de la part du pharmacien.

---

**Membres du jury :**

**Président :** Monsieur HENNEBELLE Thierry, Professeur en Pharmacognosie, Faculté de Pharmacie Lille 2.

**Directeur :** Monsieur ROUMY Vincent, Maître de conférences en Pharmacognosie, Faculté de Pharmacie Lille 2.

**Membre extérieur :** Monsieur BOMY Éric, Docteur en Pharmacie, Pharmacien titulaire à Calais.