

La phytothérapie au Canada

Mise à jour 2008

Andrea Hudson, BA Psych, BScPhm, PharmD, RPh

Ce programme a été approuvé pour **2,5 UFC**
par le Conseil canadien
de l'éducation permanente en pharmacie
Dossier CCEPP n° 829-1208UD
En vigueur jusqu'au 3 février 2012



Cette leçon a été préparée grâce à une subvention
à l'éducation non assujettie à restrictions de la part de

ratiopharm

Résumé de la leçon

Ce programme est une mise à jour de la deuxième partie de la leçon de formation continue sur la phytothérapie au Canada, présentée en 2000. Il décrit sept plantes médicinales différentes et contient sept études de cas. Les plantes médicinales présentées sont :

- le gingembre;
- le chardon-Marie;
- la valériane;
- la camomille allemande ou petite camomille;
- l'onagre;
- l'igname sauvage;
- la réglisse.

Cette leçon offrira également des explications détaillées sur l'homéopathie, les suppléments alimentaires et la naturopathie. Elle va permettre aux pharmaciens communautaires d'offrir des conseils appropriés à leurs clients en ce qui concerne ces différentes modalités de traitement. De plus, nous identifions et décrivons des ressources en herboristerie et fournissons des conseils aux participants pour qu'ils puissent évaluer de manière critique les sources d'information tant imprimées qu'électroniques.

Objectifs d'apprentissage

Au terme de cette formation, les participants seront en mesure d'atteindre les objectifs suivants :

- Différencier la phytothérapie de l'homéopathie et des suppléments nutritionnels;
- Surmonter les difficultés à obtenir des renseignements sur la phytothérapie;
- Faire plus facilement l'évaluation critique des revendications commerciales;
- Comprendre les caractéristiques principales des lois actuelles régissant les produits naturels et se former sur les changements réglementaires proposés;
- Conseiller les patients au sujet de sept plantes médicinales courantes : le gingembre, le chardon-Marie, la valériane, la camomille allemande, l'onagre, l'igname sauvage et la réglisse;
- Expliquer aux patients ce qu'ils peuvent attendre de ces plantes médicinales en matière d'action et d'effets secondaires;
- Mettre en garde les patients contre l'utilisation de plantes médicinales lorsqu'il existe des contre-indications.

Avertissement

Nous avons préparé avec la plus grande rigueur ces séries éducatives. Néanmoins MediResource Inc., les auteurs, les réviseurs et les correcteurs déclinent toute responsabilité pour des erreurs ou des conséquences résultant de l'utilisation de l'information contenue dans ce programme. Compte tenu des changements constants dans la pratique et des différences régionales, l'interprétation de l'information contenue dans cette leçon et son application à leur propre pratique demeurent la

responsabilité des lecteurs en tant que professionnels. Tous droits réservés.

Conformément aux sections 10.2 et 10.3 des *Guidelines and Criteria for CCCEP Accreditation* du Conseil canadien de l'éducation permanente en pharmacie, l'auteure, les examinateurs spécialistes et MediResource Inc. déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts, ni actuel ni éventuel, à l'égard du commanditaire de cette leçon de formation continue.

À propos de l'auteur

Andrea Hudson, BA Psych, BScPhm, PharmD, RPh

Andrea Hudson a obtenu son diplôme de Docteur en pharmacie de l'Université de Toronto en 1995. Depuis, elle a participé à l'élaboration et à la mise sur pied de nombreux programmes de formation continue destinés aux pharmaciens et aux autres professionnels de la santé. Ces programmes traitent de différentes maladies et de sujets liés à la pratique de la profession, comme la phytothérapie. Ses domaines d'intérêt comprennent la recherche sur la pratique professionnelle, les techniques de communication et la médecine factuelle. Tout en travaillant à temps partiel dans une pharmacie communautaire, Andrea rédige et révisé des articles d'information médicale destinés au public sur Internet.

À propos des examinateurs

Zubin Austin, BScPhm, MBA, MSc PhD

Zubin Austin est professeur agrégé et professeur OCP en pharmacie à la faculté de pharmacie Leslie Dan Faculty, Université de Toronto. Il a publié plus de 55 manuscrits soumis à l'examen des pairs et s'est vu décerner de nombreux prix pour l'enseignement et la recherche. Parmi ses domaines de recherche, mentionnons la formation des patients et des professionnels de la santé ainsi que les soins collaboratifs interprofessionnels.

Paul Richard Saunders, MSc, PhD, ND, DHANP, CCH

Après un doctorat en écologie végétale de la Duke University, Paul Saunders a reçu sa formation auprès du Ontario College of Naturopathic Medicine (devenu maintenant un établissement canadien) suivie d'un diplôme de ND au National College of Naturopathic Medicine, Portland, Oregon. Dr Saunders a mis sur pied la pratique de l'examen par les pairs durant son mandat de rédacteur en chef du *Canadian Journal of Herbalism* (2000-2002); il continue à publier des articles revus par des pairs. Durant sa carrière, Dr Saunders a participé à de nombreuses conférences, a été conférencier devant d'éminents auditoires, et a été récipiendaire de différents prix et distinctions. Dr Saunders mène des recherches et enseigne la médecine botanique, la thérapie parentérale, la vénipuncture, ainsi que l'art et la pratique de la naturopathie. Il possède un cabinet privé à Dundas, Ontario.

Table des matières

page	
1	1. Introduction
1	2. Qu'est-ce exactement que la phytothérapie?
1	3. Formulations spéciales
1	3.1 Tisanes
2	3.2 Teintures
2	3.3 Extraits standardisés
2	4. Distinction entre phytothérapie et d'autres formes de médecine complémentaire et parallèle
2	4.1 Homéopathie
3	4.2 Suppléments nutritionnels
3	4.3 Naturopathie
4	5. Réglementation de la phytothérapie au Canada
4	5.1 Preuves à l'appui des allégations
5	5.2 Contrôle de la qualité
6	6. Innocuité des plantes médicinales
6	<i>Tableau 1. Mécanismes potentiels des réactions indésirables associées aux plantes médicinales</i>
6	<i>Tableau 2. Exemples de réactions indésirables potentielles associées à des plantes médicinales</i>
7	7. Interactions plantes-médicaments
7	7.1 Interactions pharmacocinétiques
7	7.2 Interactions pharmacodynamiques
7	8. Sources d'information sur la phytothérapie
8	8.1 Approche générale pour conseiller les patients
9	9. Cas n° 1
9	9.1 Monographie de plante médicinale : Gingembre
11	10. Cas n° 2
11	10.1 Monographie de plante : Igname sauvage
13	11. Cas n° 3
13	11.1 Monographie de plante : Valériane
15	12. Cas n° 4
15	12.1 Monographie de plante médicinale : Camomille allemande
17	13. Cas n° 5
17	13.1 Monographie de plante médicinale : Onagre
19	14. Cas n° 6
19	14.1 Monographie de plante médicinale : Réglisse
21	15. Cas n° 7
21	15.1 Monographie de plante médicinale : Chardon-Marie
23	Bibliographie
31	Annexe
32	Questions

1. Introduction

La phytothérapie (connue aussi sous le nom de médecine par les plantes) est généralement considérée comme une forme de médecine complémentaire ou parallèle (MCP). À l'heure actuelle, on estime qu'environ 54 % des Canadiens ont utilisé une forme ou une autre de médecine parallèle et que plus de 5 milliards de dollars sont dépensés chaque année pour des traitements et des produits de médecine parallèle¹. Selon AC Nielson Canada, les ventes totales des six principaux produits à base de plantes médicinales dans les pharmacies canadiennes (échinacée, ail, ginseng, ginkgo biloba, huile d'onagre et millepertuis) atteignaient en 2001 presque les 57 millions de dollars (*Pharmacy Post*, avril 2002.). Un sondage récent d'un échantillon aléatoire de survivantes de cancer du sein en Ontario a révélé que près de 25 % des personnes interrogées faisaient appel à la phytothérapie².

De plus, l'utilisation de la phytothérapie semble connaître une croissance importante, bien plus rapide que celle d'autres formes de MCP. En général, l'utilisation des MCP semble être plus fréquente chez les femmes (qui ont aussi signalé qu'elles utilisaient plus de services de soins de santé conventionnels) et chez les personnes ayant reçu un diagnostic de maladie chronique. De plus, différentes études ont trouvé une corrélation entre l'utilisation des MCP et des revenus et un niveau d'éducation plus élevés que la moyenne. Les pharmaciens deviennent de plus en plus les principales sources d'information concernant les MCP et la phytothérapie en particulier, en partie parce que les patients peuvent les aborder plus facilement.

Les motifs incitant les patients à faire appel à la médecine complémentaire ou parallèle (MCP) sont complexes. Globalement, il est important que les patients qui veulent utiliser la MCP en étudient la crédibilité et en évaluent les bienfaits par rapport aux risques potentiels. Les pharmaciens peuvent adopter une approche systématique qui a été développée pour conseiller ces patients sur les produits de santé naturels³ et sur la MCP en général⁴. Nous y reviendrons plus en détail plus loin.

Un des aspects importants lorsqu'on conseille les patients intéressés par les MCP est de les aider à différencier la phytothérapie des autres formes de MCP, comme l'homéopathie, la naturopathie et l'utilisation de suppléments nutritionnels. Alors que quelques conseils généraux peuvent parfois s'appliquer à toutes ces formes de traitement, d'autres questions d'innocuité et d'efficacité sont propres à la phytothérapie.

2. Qu'est-ce exactement que la phytothérapie?

La phytothérapie est l'utilisation de plantes, d'algues, de champignons ou de leurs extraits à des fins thérapeutiques, pour prévenir, traiter ou soulager une maladie ou un symptôme. Bien d'autres termes sont utilisés pour décrire la phytothérapie, par exemple la médecine par les plantes et l'herboristerie. La pharmacognosie est la discipline qui couvre tous les domaines de la recherche sur les plantes médicinales.

Il existe différentes approches quant à l'utilisation médicinale des plantes. Par exemple, les praticiens de médecine chinoise traditionnelle et de médecine ayurvédique (c.-à.-d. d'Inde Orientale) prescriraient des plantes médicinales bien différentes d'un herboriste formé en Occident. Ces différences sont basées sur des conceptions de la santé et des paradigmes différents quant aux mécanismes de la maladie et à l'origine des symptômes du patient.

Aujourd'hui, la présence de produits utilisés aussi bien par les praticiens orientaux qu'occidentaux dans les pharmacies peut présenter bien des défis pour le pharmacien, en raison des schémas posologiques variables ainsi que des formulations peu connues.

3. Formulations spéciales

Les plantes médicinales ne sont pas forcément offertes sous forme de comprimés, de capsules et de mélanges auxquels les pharmaciens sont habitués. Bien que certains fabricants aient découvert des méthodes permettant d'incorporer des formulations traditionnelles à des préparations ressemblant aux médicaments modernes, il est important de comprendre la formulation visée pour pouvoir déterminer la dose appropriée. Voici quelques formulations des plus populaires de médicaments à base de plantes médicinales :

3.1 Tisanes

Les tisanes sont offertes sous forme de décoction ou d'infusion. La décoction est réservée aux parties fibreuses ou charnues des plantes, comme la racine et l'écorce. La réglisse est un exemple de plante utilisée en décoction, préparée en faisant directement bouillir la plante dans l'eau. L'infusion s'utilise pour les parties plus délicates des plantes, comme les feuilles et les fleurs (p. ex. : menthe poivrée, citronnelle).

3.2 Teintures

La teinture est produite à partir de la macération ou de la filtration de matières végétales dans un mélange d'eau et d'alcool. En changeant la proportion d'eau par rapport à celle de l'alcool, il est possible d'influencer le type de composants extraits en fonction de leur solubilité relative dans l'alcool et dans l'eau. Les teintures sont particulièrement populaires auprès des praticiens qui utilisent des plantes brutes, car elles permettent la préparation de combinaisons spécifiques répondant aux besoins individuels du patient. Cependant, les teintures ne sont pas toujours les formulations appropriées, car le procédé d'extraction pourrait éliminer des substances importantes. Par exemple, il a été cliniquement prouvé que les comprimés blancs à base de feuille de grande camomille diminuaient l'incidence et la gravité des migraines, alors qu'une teinture s'est montrée inefficace⁵.

3.3 Extraits standardisés

Un extrait standardisé est un produit commercial dans lequel une concentration précise d'un composant particulier ou d'un groupe de composants est garantie. Bien que tous les composants d'origine puissent encore être présents, ils se retrouvent souvent dans des proportions différentes de celles de la plante d'origine. Étant donné que les plantes médicinales contiennent plusieurs substances actives, il est impossible de normaliser un produit par rapport à un seul agent actif auquel on attribuerait les propriétés médicinales de la plante. Le plus souvent, pour normaliser le produit, on choisit un composant « marqueur ». Il s'agit habituellement de l'agent actif sur le plan biologique contribuant aux effets de la plante, comme l'hyperforine pour le millepertuis, mais ce peut être aussi un agent inactif caractéristique de l'espèce ou de la variété de la plante, comme l'échinacoside pour l'échinacée. Le but du processus de normalisation est de garantir l'identité, la qualité et l'uniformité du produit.

4. Distinction entre phytothérapie et d'autres formes de médecine complémentaire et parallèle

Les pharmaciens doivent souvent enseigner à leurs patients comment faire la distinction entre les nombreux traitements regroupés sous l'appellation MCP. Il est important de réaliser que les termes médecine complémentaire et médecine douce ont

une signification plus politique que pratique⁶. À mesure qu'un nombre croissant de preuves scientifiques appuie l'innocuité et l'efficacité de certains agents et traitements considérés auparavant comme complémentaires ou non conventionnels (par exemple, l'utilisation du millepertuis dans les dépressions légères à modérées) et que le nombre de cours de MCP s'accroît dans les écoles de médecine et de pharmacie en Amérique du Nord, cette définition de la MCP devient moins claire. En dépit du manque de précision dans les définitions de la MCP, la plupart des gens (en particulier, les professionnels de la santé occidentaux) font intuitivement une distinction entre les traitements considérés comme des MCP et les traitements utilisés en médecine conventionnelle. Il est plus compliqué de faire une distinction entre les différents traitements faisant partie de la MCP en tant que telle. Ce qui prête le plus à confusion pour les pharmaciens communautaires, c'est de faire la distinction entre la phytothérapie et la médecine homéopathique, les suppléments nutritionnels et la naturopathie.

4.1 Homéopathie

L'exercice de l'homéopathie repose essentiellement sur la philosophie de « *similia similibus curentur* » ou « les semblables soignent les semblables »⁷. En termes plus simples, une substance qui, à hautes doses, provoque une action physiologique particulière (p. ex. : du venin d'abeille), peut être utilisée à des doses plus faibles pour traiter une affection présentant des symptômes similaires (p. ex. : inflammation, rougeur cutanée, douleur pulsatile)⁸. Les médicaments (ou remèdes) homéopathiques sont fabriqués en diluant systématiquement le produit brut (de base) en séries de dilutions de 1 dans 10 (décimales ou X, D, DH), 1 dans 100 (centésimales ou C, CH, K) ou 1 dans 1 000 (millésimales ou M) (dilutions infinitésimales). Par exemple, pour un produit qui affiche une dilution de 6X, 6D ou 6 DH, la substance brute a fait l'objet d'une série de six dilutions de 1 dans 10. De même, un produit affichant 2C, 2 CH renferme une substance brute qui a fait l'objet de deux dilutions de 1 dans 10. La principale controverse entourant l'homéopathie est que les remèdes obtenus à partir de dilutions supérieures ou égales à la 12^e centésimale (« 12CH » ou 10⁻²⁴) ne contiennent aucun des produits bruts d'origine, parce qu'ils sont dilués au-delà du nombre d'Avogadro (6,02 × 10²³, nombre de molécules dans une mole)⁸. Ce fait va à l'encontre de la comparaison faite par plusieurs entre l'immunisation et les préparations homéopathiques fortement diluées.

La majorité des remèdes homéopathiques commerciaux sont fabriqués selon les procédés de fabrication en vigueur des pharmacopées française,

allemande ou américaine. La qualité et l'uniformité des produits homéopathiques sont donc excellentes, ce qui n'est pas toujours le cas des préparations à base de plantes⁸. Tandis qu'à l'origine les remèdes homéopathiques étaient administrés comme remèdes ne contenant qu'un seul ingrédient (homéopathie classique), les produits homéopathiques d'automédication actuellement sur le marché contiennent souvent plus d'un médicament homéopathique et sont même parfois associés à des plantes médicinales⁸.

Le mécanisme d'action de l'homéopathie n'est pas clair. Beaucoup d'homéopathes croient que les remèdes n'agissent pas sur la maladie, mais plutôt renforcent le corps, lequel se guérit par sa propre autodéfense. C'est ce qu'on appelle couramment la « force vitale »⁷. D'après cette philosophie, on considère les symptômes des patients comme le résultat de « déséquilibres » particuliers de cette force vitale. Le manque d'explication plausible est un écueil majeur à l'acceptation générale de l'homéopathie, en particulier auprès des professionnels de la santé conventionnels des pays occidentaux. Cependant, il est important de noter qu'on manque parfois d'un modèle biomédical satisfaisant pour expliquer les réponses de certains médicaments conventionnels importantes sur le plan clinique. La plupart des recherches récentes ont mis l'accent sur l'évaluation de l'efficacité de l'homéopathie. Bien qu'un certain nombre d'essais cliniques aient démontré que l'homéopathie est supérieure au placebo^{7,9-13}, on a souvent remis en question la qualité des essais et les conclusions qui en sont tirées^{7,14}. Une méta-analyse de 89 essais, effectuée en 1997, indiquait que l'homéopathie, en tant que discipline, était probablement supérieure au placebo¹⁵. Cependant, on pourrait en partie attribuer ce résultat aux bienfaits plus importants associés aux essais dont la conception était moins bonne¹⁶. On a également remis en question la pertinence de ces études, étant donné qu'elles seraient comparables à une analyse de tous les essais sur les médicaments conventionnels, qui affirmerait que les médicaments sont plus efficaces que les placebos¹⁷. Et, effectivement, une méta-analyse récente comparant 110 essais homéopathiques à 110 essais correspondants portant sur des médicaments conventionnels (tous contrôlés par placebo) a signalé que les effets cliniques de l'homéopathie étaient probablement de types placebo, une fois qu'on a pris en compte les biais des essais¹⁸.

Des effets indésirables directement attribuables aux médicaments homéopathiques n'ont été observés que très rarement et étaient associés à des produits dénaturés¹⁹. De plus, on a signalé des réactions allergiques à des produits homéopathiques peu dilués (c.-à.-d., qui contiennent encore de petites quantités du produit de base)⁷. Enfin,

au Royaume-Uni, une étude des effets indésirables attribués à la MCP a révélé un certain nombre de cas de problèmes indirects, dus à de mauvais conseils de la part des homéopathes²⁰.

4.2 Suppléments nutritionnels

L'utilisation de suppléments nutritionnels constitue une part importante de la MCP en Amérique du Nord. Bien qu'aucune définition des suppléments nutritionnels ne soit acceptée de manière universelle, on y classe généralement les vitamines, les minéraux, les acides aminés, les acides gras essentiels, les enzymes digestives et les dérivés de ces substances⁶. La vitamine C, la vitamine E, le zinc, le magnésium, les sels de glucosamine, le coenzyme Q10 et la broméline en sont des exemples. Pour décrire ce traitement, les praticiens de MCP utilisent de plus en plus le terme de *médecine orthomoléculaire*, définie comme l'utilisation de fortes doses pharmacologiques de substances nutritionnelles pour modifier des fonctions biochimiques précises dans l'organisme⁶. Bien que les mécanismes d'action de base de ces nombreux agents soient en général plus couramment acceptés par les professionnels de la santé conventionnelle que par les homéopathes, leur innocuité et leur efficacité font encore l'objet de bien des débats. La qualité des preuves à l'appui de l'utilisation de ces agents varie énormément d'un supplément à un autre²¹. En général, ces suppléments se prêtent bien aux méthodes d'évaluation clinique conventionnelles comme les essais contrôlés randomisés, bien que relativement peu d'essais de ce genre aient été menés jusqu'à présent.

Certains produits commercialisés comme suppléments nutritionnels proviennent de sources végétales et, par conséquent, on les confond souvent avec des plantes médicinales. Il s'agit par exemple des extraits riches en proanthocyanidine comme le pycnogénol et l'extrait de pépins de raisins, des flavonoïdes comme la quercétine et la rutine, ainsi que des enzymes digestives comme la broméline (provenant de l'ananas) et la papaïne (provenant de la papaye). En général, on ne considère pas les produits à base de plante entière comme des suppléments nutritionnels, mais il existe des exceptions, comme les plantes couramment utilisées en cuisine (c.-à.-d. l'ail et le gingembre).

4.3 Naturopathie

La naturopathie est une discipline qui ne se définit pas par l'emploi d'un supplément spécifique. La naturopathie est une profession éclectique réglementée dans quatre provinces (Ontario, Colombie-Britannique, Saskatchewan et Manitoba). Les naturopathes sont des généralistes qui utilisent

un certain nombre de traitements de MCP, dont la phytothérapie. En fait, les naturopathes sont les seuls cliniciens de MCP obligés de passer des examens pour obtenir un permis d'exercice. Beaucoup de produits de MCP sont appelés produits de naturopathie, ce qui ne fournit que peu d'indication sur le genre du produit, voire aucune. Ce terme n'est pas propre à la phytothérapie et il faut l'éviter, en raison des malentendus qu'il peut créer. Pour obtenir plus de renseignements sur la naturopathie au Canada, vous pouvez consulter le site Internet du Collège canadien de naturopathie (CCNM), www.ccnm.edu, ou celui de l'Association canadienne des docteurs en naturopathie : www.cand.ca.

5. Réglementation de la phytothérapie au Canada²²

La Direction des produits de santé naturels (DPSN) a récemment été mise sur pied pour réglementer les produits de santé naturels vendus au Canada. Elle fait partie de la Direction générale des produits de santé et des aliments de Santé Canada. Le Règlement sur les produits de santé naturels, qui est entré en vigueur le 1er janvier 2004, définit les produits de santé naturels comme étant :

- les vitamines et minéraux;
- les remèdes à base de plantes médicinales;
- les remèdes homéopathiques;
- les médicaments traditionnels comme ceux qui s'utilisaient dans les médecines traditionnelles chinoise et ayurvédique;
- les probiotiques;
- d'autres produits comme les acides aminés et les acides gras essentiels.

Les produits de santé naturels peuvent être fabriqués, vendus ou représentés comme un médicament classique, pour être utilisés dans :

- le diagnostic, le traitement, l'atténuation ou la prévention d'une maladie, d'un trouble ou d'un état physique anormal ou de leurs symptômes chez l'homme (*allégations thérapeutiques*);
- la restauration ou la correction des fonctions organiques chez l'homme (*allégations concernant la réduction des risques*).

Cependant, on peut également fabriquer ou vendre ces produits dans le but de modifier les fonctions organiques chez l'homme, comme de modifier ces fonctions de telle manière qu'elles conservent ou facilitent la bonne santé (*allégations relatives à la structure et à la fonction*).

Pour pouvoir être considérés comme des produits en vente libre, les produits de santé naturels doivent faire preuve d'innocuité, pouvoir faire l'objet d'un choix personnel et d'une autogestion de la santé et être vendus sans ordonnance. Les produits vendus sur ordonnance continueront à être régis par le Règlement sur les aliments et les drogues.

Le Règlement sur les produits de santé naturels prévoit une approche progressive, avec une période de transition en trois phases amorcée en janvier 2004 et qui s'échelonne sur 6 ans selon le calendrier suivant :

- À compter du 1^{er} janvier 2004, tous les produits de santé naturels actuellement dotés d'une licence de commercialisation, comme un numéro d'identification du médicament (DIN), auront un numéro de produit naturel ou un DIN-HM (remède homéopathique); tous les nouveaux produits qui répondent à la définition des produits de santé naturels doivent être immédiatement conformes au *Règlement sur les produits de santé naturels* et doivent obtenir une licence de commercialisation avant de pouvoir être vendus au Canada;
- À compter du 1^{er} janvier 2006, tous les fabricants, importateurs, emballeurs et étiqueteurs devront employer de bonnes pratiques de fabrication et posséder des licences d'exploitation.
- Tous les produits de santé naturels devront être conformes au Règlement d'ici le 1^{er} janvier 2010.

Pendant cette période de transition, Santé Canada établira les priorités en se basant sur la réduction du risque et concentrera ses efforts en matière de conformité aux catégories de produits de santé naturels dépourvus de licences de commercialisation.

5.1 Preuves à l'appui des allégations

Le Règlement sur les produits de santé naturels nécessite que les postulants à une licence pour produit naturel soumettent une analyse globale de toutes les preuves relatives aux allégations proposées concernant le produit de santé naturel et en fournissent les références appropriées. On peut faire appel à tout un éventail de preuves, pouvant comprendre notamment les éléments suivants (classés par ordre décroissant en fonction de leur qualité [poids]) :

- références liées à des preuves scientifiques (classées par ordre décroissant en fonction de leur poids) :
 - › études méthodiques et méta-analyses d'essais cliniques contrôlés randomisés;

- › essais contrôlés randomisés;
- › études non randomisées ou sans groupes témoins²³⁵
- › études descriptives et observationnelles (p. ex. : études corrélationnelles, études de cohortes, études cas-témoin);
- › articles publiés après soumission à des comités de lecture, rapports d'organismes de réglementation réputés, expérience antérieure de commercialisation, rapports d'experts.
- références liées à l'utilisation traditionnelle :
 - › une référence à la pharmacopée (p. ex. : *Pharmacopée de la République populaire de Chine* ou *Normes nationales des médicaments*, ou *Pharmacopée ayurvédique de l'Inde*)²³⁵; ou
 - › au moins deux références indépendantes liées à une utilisation traditionnelle; ou
 - › une référence indépendante et un rapport concernant l'avis d'un expert.

Lorsque les allégations concernant l'usage d'un produit de santé naturel se fondent sur l'utilisation traditionnelle, les preuves à l'appui pourraient être de niveau plus faible. Cependant, la DPSN exige que le produit naturel en question ait fait l'objet d'au moins 50 années consécutives d'utilisation traditionnelle. Les allégations d'utilisation traditionnelle peuvent s'appuyer sur des références à la pharmacopée pertinente à l'origine de cette utilisation. Ainsi, un produit utilisé dans la médecine traditionnelle chinoise pourrait s'appuyer sur la *Pharmacopée de la République populaire de Chine* ou sur les *Normes nationales des médicaments* à titre de référence. Afin d'utiliser une référence à la pharmacopée, le produit de santé naturel doit être identique à celui indiqué dans la pharmacopée pour ce qui est des éléments suivants : ingrédients médicinaux, quantité d'équivalent de la substance brute, emploi ou indication, dose, voie d'administration, durée d'utilisation, présentation, mode d'emploi, renseignements sur les risques, et méthode de préparation. Les produits traditionnels qui ne répondent pas aux exigences de la pharmacopée doivent être appuyés par au moins deux références qui ne renvoient pas à la même source, ni l'une à l'autre. S'il n'existe qu'une seule référence, ou si les références renvoient à une source unique, un rapport d'expert fondé sur au moins 50 ans d'expérience pourrait servir de deuxième référence²³⁵.

5.2 Contrôle de la qualité

Un des buts du Règlement sur les produits de santé naturels est de résoudre le problème du mauvais contrôle de la qualité. Cela nécessite que

tous les fabricants de produits de santé naturels obtiennent des licences d'exploitation et suivent les bonnes pratiques de fabrication, à compter du 1^{er} janvier 2006. Cette mesure est un point crucial du Règlement sur les produits de santé naturels, étant donné que de nombreux consommateurs supposaient auparavant que les produits à base de plantes médicinales, puisqu'ils étaient emballés comme des produits pharmaceutiques, avaient répondu à des normes de qualité. Malheureusement, il n'y avait aucune garantie que le flacon renfermait le produit désigné. Pire encore, il n'y avait aucune garantie que le produit était fabriqué selon des normes sécuritaires et acceptables. Un mauvais contrôle de la qualité peut entraîner des posologies erronées ou une contamination. Des contaminants peuvent se glisser dans les emballages des produits naturels, comme des microbes provenant de plantes mal transformées ou des plantes mal identifiées. Ou encore, il peut y avoir contamination par des produits pharmaceutiques, par inadvertance s'ils sont fabriqués à l'aide des mêmes appareillages, ou volontairement (adultération) afin de justifier les allégations ou l'efficacité du produit. Effectivement, on a associé des cas de toxicité liée à un produit naturel à une contamination par des pesticides et des herbicides. Cela peut se révéler particulièrement vrai pour les produits importés ou les produits fabriqués à partir de produit brut importé provenant de plantes médicinales.

Un groupe d'investigateurs a publié une étude en 1994 où il a examiné 50 produits à base de ginseng vendus dans les pharmacies ou les magasins de remèdes naturels réputés de 11 pays. Chaque préparation était analysée trois fois, à l'aveugle. Dans 44 de ces préparations, la concentration en ginsenosides variait de 1,9 % à 9,0 % (on recommande un minimum de 7,0 % de ginsenosides). Cinq produits ne contenaient aucun ginsenoside et un contenait à la place de l'éphédrine²³.

Un exemple d'une grande couverture médiatique est la mise en garde lancée en 2002 par Santé Canada contre sept produits à base de plantes médicinales, fabriqués aux États-Unis mais qui avaient du succès auprès des Canadiens, parce qu'ils contenaient des médicaments non déclarés vendus sur ordonnance dont l'indométhacine, le diéthylstilbestrol et l'alprazolam²⁴. Il est clair qu'un contrôle indépendant de la qualité est nécessaire pour les produits commerciaux à base de plantes médicinales. À l'heure actuelle, le programme d'évaluation du ginseng de l'American Botanical Council évalue plus de 500 produits commerciaux à base de ginseng vendus en Amérique du Nord²⁵.

6. Innocuité des plantes médicinales

On croit souvent, à tort, que les produits naturels sont en général sécuritaires. Cependant, ces produits peuvent potentiellement poser trois problèmes importants (voir le Tableau 1 ci-dessous).

Comme pour les preuves à l'appui des allégations sur l'efficacité, on ne sait pas très bien de quelle manière on pourrait établir les preuves fiables de l'innocuité des produits naturels avant leur commercialisation, conformément au Règlement sur les produits de santé naturels. Néanmoins, l'obligation de suivre les bonnes pratiques de fabri-

Tableau 1. Mécanismes potentiels des réactions indésirables associées aux plantes médicinales

Aggravation d'une affection sous-jacente	Interactions médicamenteuses	Entraîne une toxicité
Le gingembre, par exemple, utilisé comme antiémétique, pourrait affecter le contrôle du diabète en entraînant une hypoglycémie ⁴⁶ .	Par exemple, le millepertuis peut diminuer le taux du métabolite actif de l'irinotécan, un agent chimiothérapeutique, dans le plasma ⁴² .	Par exemple, le produit à base d'herbes médicinales PC-Spes, autrefois très à la mode pour la santé de la prostate, contenait des contaminants de type œstrogénique et warfarine ²⁴ ; le kava peut entraîner des lésions hépatiques ²⁷ .

Tableau 2. Exemples de réactions indésirables potentielles associées à des plantes médicinales

acide aristolochique ⁴⁶	néphrotoxicité et cancers uro-épithéliaux ²⁶
alcaloïdes de pyrrolizidine	hépatotoxiques et cancérigènes ²⁶
kava	hépatotoxicité ²⁷
ginkgo	augmentation du risque d'hémorragies ²⁸⁻³³

cation peut éliminer certains des dangers mentionnés plus haut associés à l'absence de contrôle de la qualité. On présume également de l'innocuité du produit, car le nombre de cas signalés de réactions indésirables associées à des produits naturels est généralement faible. Cependant, « aucune toxicité signalée » ne signifie pas qu'il existe des preuves de « l'absence de toxicité ». Même avec les médicaments conventionnels, le taux de signalement volontaire des réactions indésirables post-commercialisation est intrinsèquement faible. Avant le Règlement sur les produits de santé naturels, aucune norme réglementaire ne stipulait qu'on devait signaler les réactions indésirables d'un produit naturel commercialisé en tant qu'aliment. Il convient donc de noter qu'il existe des cas documentés de réactions indésirables, même lorsque la plante médicinale est préparée et utilisée correctement. Au fil des ans, certaines plantes médicinales ont été interdites à la vente au Canada et ailleurs dans le monde.

Comme la plupart des médicaments, les plantes médicinales sont associées à des effets secondaires. Les plus courants sont des effets secondaires « gênants », comme des nausées ou une diarrhée³⁴. Certaines plantes médicinales peuvent provoquer des réactions de photosensibilisation ou une dermatite si les patients entrent directement en contact avec la plante. D'autres effets secondaires sont le prolongement naturel de l'action pharmacologique de la plante, par exemple une somnolence excessive associée aux plantes destinées à favoriser le sommeil. Bien que l'optique de ce module de FC ne soit pas de couvrir l'ensemble des réactions indésirables associées aux plantes médicinales, il est important que les pharmaciens sachent qu'il est de leur responsabilité de comprendre les risques potentiels associés aux produits naturels qu'ils vendent. Cela inclut les risques théoriques, mais qui peuvent s'avérer graves. Par exemple, on pourrait avoir à discuter de la possibilité que certains phytoestrogènes stimulent le cancer du sein œstrogénodépendant et soient des antagonistes du traitement par le tamoxifène^{35-38,236,237}.

Bien qu'on puisse prédire les effets indésirables directs des produits naturels d'après la pharmacodynamique de la plante, il n'en va pas de même pour les effets indirects. Les effets indésirables indirects découlent davantage de l'utilisation de la plante que de la plante médicinale elle-même. Les patients qui utilisent un produit de façon inappropriée ou qui utilisent une plante médicinale d'efficacité marginale pour traiter une maladie grave alors qu'il existe une option de traitement éprouvée courent de grands risques. Ce sont les risques inhérents à l'automédication et au droit du consommateur de choisir.

7. Interactions plantes-médicaments

Une interaction avec un médicament se définit comme toute modification de l'action d'un médicament causée par un produit chimique exogène, comme un autre médicament, une plante ou un aliment. Les interactions plantes-médicaments peuvent être de nature pharmacocinétique (reliées à l'absorption, à la distribution et au métabolisme) ou pharmacodynamique (reliées à l'augmentation ou à la diminution de l'activité) (voir le Tableau 1 plus haut). Bien que le but de ce module de FC ne soit pas de discuter en détail des interactions plantes-médicaments, il est important d'illustrer ces concepts à l'aide de quelques exemples.

7.1 Interactions pharmacocinétiques

Le psyllium, la graine de lin et l'aloès contiennent des quantités importantes de gomme et de mucilage qui peuvent empêcher l'absorption de plusieurs médicaments. Les médicaments comme le lithium peuvent être mal absorbés lorsqu'ils sont pris avec du psyllium³⁹. Les plantes comme la reine-des-prés et le saule contiennent des salicylés qui peuvent déplacer les médicaments à forte liaison protéique.

Les interactions impliquant la distribution des médicaments sont importantes, car elles peuvent augmenter la toxicité des médicaments à liaison protéique comme la warfarine et la carbamazépine. Bon nombre de données expérimentales suggèrent qu'une variété de plantes peuvent affecter les enzymes du cytochrome p450 et entraîner ainsi des interactions avec les médicaments qui dépendent du métabolisme hépatique par l'intermédiaire des enzymes p450. Les plantes médicinales qui influencent le système du cytochrome p450 en inhibant le CYP 3A4 sont l'hydraste du Canada, la griffe de chat, le millepertuis, l'échinacée, la camomille et la réglisse^{40,238}. Le millepertuis, par exemple, peut interagir avec la cyclosporine, l'indinavir⁴¹, la warfarine²³⁹ et le gliclazide²⁴⁰ ainsi qu'avec l'irinotécan, un agent intraveineux couramment utilisé dans la chimiothérapie contre le cancer⁴².

7.2 Interactions pharmacodynamiques

Le coumadin est un des médicaments les mieux étudiés en ce qui concerne le potentiel d'interactions plantes-médicaments. Étant donné que le ginkgo possède des propriétés antiplaquettaires, les risques d'hémorragie pourraient augmenter lorsque le ginkgo est pris avec du coumadin⁴³. Bien que les experts et les études à ce jour ne s'entendent pas sur cette possibilité de risque accru, il

serait quand même justifié de faire preuve de prudence jusqu'à ce que des études contrôlées apportent plus de précisions sur la question^{241,242}. C'est l'effet contraire qui se produit avec la luzerne, car elle contient de la vitamine K, l'antidote du coumadin. Il existe de nombreuses combinaisons possible, comme l'association de plantes sédatives ou stimulantes avec des sédatifs du SNC, de plantes qui augmentent ou diminuent la glycémie avec l'insuline ou des hypoglycémiantes oraux ou encore de plantes qui affectent la tension artérielle avec des médicaments antihypertenseurs.

On ne signale pas aussi souvent les interactions plantes-médicaments que les interactions médicamenteuses. En attendant que davantage de cas et d'études contrôlées apparaissent dans la littérature pour aider les pharmaciens à conseiller leurs patients au sujet des risques potentiels des plantes médicinales, les pharmaciens devront comprendre la pharmacologie des médicaments naturels pour tenter d'en prédire les interactions. De plus, les pharmaciens doivent signaler tout soupçon d'interaction plantes-médicaments, car il est crucial de diffuser cette information. Il n'existait auparavant aucune agence officielle pour recueillir ces données, bien qu'il soit possible de signaler les réactions indésirables associées aux produits naturels. Ceci tombe maintenant sous l'égide de la Direction des produits de santé naturels et il existe des formulaires officiels pour signaler les réactions indésirables. Il est important que les pharmaciens signalent toute interaction soupçonnée, étant donné qu'ils seront peut-être les seuls professionnels de la santé à savoir que les patients prennent simultanément ces agents.

8. Sources d'information sur la phytothérapie

Jusqu'à récemment, les personnes qui voulaient en savoir plus sur la phytothérapie avaient de grandes difficultés à obtenir une information de qualité. À l'heure actuelle, l'information sur la phytothérapie provient de sources variées et, selon Farnsworth, on doit évaluer l'ensemble de ces sources lorsqu'on prend des décisions concernant les remèdes à base de plantes⁴⁴. Voici quelques exemples de sources :

Sites Web d'accès gratuit :

- National Center for Complementary and Alternative Medicine, National Institutes of Health, USA
www.nccam.nih.gov
- Integrative Medicine Service, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

- www.mskcc.org/mskcc/html/11570.cfm
- Medline Plus – Herbs and Supplements
www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginformation.html
- MayoClinic Drugs & Supplements
www.mayoclinic.com/health/drug-information/DrugHerbIndex
- M. D. Anderson Cancer Center’s Complementary/Integrative Medicine Education Resources (CIMER)
www.mdanderson.org/departments/CIMER/

D’autres sources d’information sont présentées à la fin de cette leçon.

8.1 Approche générale pour conseiller les patients

En général, il est recommandé d’utiliser la même approche que dans le cas des médicaments en vente libre, en commençant avec un bilan de base des traitements médicamenteux. En ce qui concerne les plantes médicinales, le pharmacien devra peut-être couvrir aussi les points suivants³ :

1. Définir le rôle du pharmacien

Sans vouloir se proclamer d’une expertise spécifique en matière de phytothérapie, le pharmacien peut évaluer les preuves qui existent en faveur d’une plante médicinale spécifique et aider les patients à :

- faire des choix éclairés, en leur fournissant une information objective;
- évaluer la crédibilité des allégations du produit;
- évaluer les bienfaits éventuels par rapport aux effets indésirables potentiels;
- élaborer un plan de suivi pour contrôler l’efficacité et la toxicité du produit, si le patient désire l’essayer.

Remarquez que ceci est différent du rôle habituel du pharmacien en tant « qu’expert du médicament », lorsqu’on lui demande de recommander un médicament.

2. Évaluation des preuves

Étant donné qu’il est difficile pour le pharmacien de maintenir à jour ses connaissances sur les produits à base de plantes médicinales, il peut utiliser une ressource unique fiable sur les preuves actuelles (p. ex. : Natural Medicines Comprehensive Database – voir le chapitre plus haut intitulé Sources d’information sur la phytothérapie). Aujourd’hui, de nombreuses références fournissent également une version de monographie destinée au patient.

3. Évaluation de l’efficacité

On doit fournir aux patients une évaluation objective des preuves existantes. L’efficacité de nombreux produits à base de plantes médicinales repose sur des preuves que les normes conventionnelles ne reconnaissent pas. Ces données sont souvent anecdotiques, tirées d’études précliniques et épidémiologiques ou relèvent de la prévention plus que du traitement. Jusqu’à l’introduction récente du Règlement sur les produits de santé naturels, de nombreux produits étaient commercialisés sans avoir à fournir de preuves à l’appui. Néanmoins, le pharmacien doit être conscient que de nombreux patients peuvent accepter un faible niveau de preuves en raison du manque de choix en matière de traitements classiques. Il est important de rester ouvert pour faciliter la discussion et pour que le patient conserve l’espoir d’un bienfait potentiel. On doit reconnaître qu’une caractérisation bien précise des mécanismes d’action n’est pas une condition nécessaire pour qu’un traitement soit efficace – de nombreuses choses fonctionnent sans explication satisfaisante. De plus, les plantes médicinales peuvent avoir des effets pharmacologiques réels, même si mal caractérisés (c’est le cas du chou palmiste nain).

4. Évaluation de l’innocuité

On doit informer le patient de tout effet nocif, connu ou potentiel, et lui fournir l’information (si elle existe) provenant des références standard. Comme de nombreux produits à base de plantes médicinales font preuve d’une efficacité douteuse, on doit établir un seuil bas pour les effets indésirables potentiels (« en priorité, ne pas nuire »). Comme pour l’efficacité, jusqu’à récemment les fabricants de nombreux produits de santé naturels n’étaient pas obligés de fournir des données en faveur de l’innocuité, ni de signaler les réactions indésirables associées au produit. On devra donc mettre en garde les patients sur le fait que l’absence d’effets indésirables documentés n’est pas forcément un gage d’innocuité, mais peut simplement résulter d’un sous-signalment.

5. Essai thérapeutique

On doit aider les patients qui veulent essayer un produit de santé naturel à développer un plan de contrôle thérapeutique semblable à ceux utilisés pour les traitements d’autogestion de la santé. Un tel plan doit contenir des critères d’évaluation thérapeutique bien définis, la durée de l’essai et l’information nécessaire pour pouvoir reconnaître et contrôler les effets indésirables potentiels. Les patients doivent également informer les autres professionnels de la santé du fait qu’ils prennent

des produits à base de plantes médicinales, car cela peut affecter les autres traitements conventionnels.

6. En conclusion

Les motifs incitant les patients à faire appel aux produits de santé naturels sont complexes. Bien que la plupart des pharmaciens possèdent une formation limitée en conseils psychosociaux, ils gagnent à explorer les raisons de l'utilisation des produits de santé naturels. Voici quelques exemples de motifs généraux⁴⁵ :

- maintien d'un sens de contrôle;
- mauvaise information concernant le traitement conventionnel (« pas naturel ») et les produits de santé naturels (« pas toxiques, holistiques »);
- expérience négative de la médecine conventionnelle;
- emphase sur le lien étroit entre l'esprit et le corps (« holistique »).

Les patients atteints d'une maladie grave (comme le cancer) peuvent vouloir continuer à espérer qu'une guérison est possible ou que plus d'information existe, qui ne demande qu'à être découverte (« il doit bien y avoir autre chose »).

Les sept cas qui suivent sont conçus pour présenter certaines plantes médicinales couramment rencontrées dans la pratique de la pharmacie. On suppose que le bilan de l'état du patient a été effectué et que les considérations thérapeutiques, passées en revue. Cela comprend, par exemple, le fait de vérifier le bon usage des traitements conventionnels antérieurs et l'existence d'options thérapeutiques conventionnelles. Les cas sont structurés de la façon suivante : introduction au cas, monographie de la plante médicinale en question, puis exemple de réponse à la situation clinique décrite dans le cas. Il faut noter que les troubles médicaux décrits dans chaque cas ne sont pas conçus pour un examen complet. On invite les lecteurs à formuler leur propre réponse à la situation décrite dans l'introduction du cas au cours de la lecture de la monographie de la plante, avant de la comparer avec la réponse offerte. Les réponses soumises pour chacun des cas sont des exemples et ne constituent pas nécessairement la seule réponse appropriée au cas présenté.

9. Cas n° 1

Alice Gregory est une femme de 27 ans qui vient régulièrement à votre pharmacie. Enceinte de deux mois, elle vous demande un jour quelque chose pour traiter ses nausées matinales. Elle a essayé plusieurs produits et se demande s'il existe un

produit naturel qu'elle pourrait utiliser. Elle a déjà essayé le gingembre pour traiter avec succès son mal des transports. Elle pense que le gingembre pourrait l'aider de nouveau, mais elle craint de nuire à l'enfant qu'elle porte. Que lui conseillez-vous?

1. Existe-t-il des preuves que le gingembre est efficace contre les nausées matinales?
2. Le gingembre est-il sécuritaire durant la grossesse? Si oui, à quelles doses a-t-il fait preuve de son innocuité?

9.1 Monographie de plante médicinale : Gingembre

(*Zingiber officinale* Roscoe, Zingiberaceae)

Synonymes : zingiber, gan-jiang^{46,47}

Substances actives : portion oléorésineuse, notamment gingérols, gingerdione et shogaols (la proportion de shogaols est beaucoup plus importante dans le gingembre séché que dans le gingembre frais)^{46,48}.

Posologie standard :

- 2 à 4 g de poudre de racine ou de rhizomes séchés (ou l'équivalent) par jour^{46,49}
- 1 g de poudre de racine séchée avant le voyage (pour le mal des transports) ou avant une anesthésie (pour les nausées et les vomissements postopératoires)
- Teinture de gingembre faible B.P. (1:5, dans de l'éthanol à 90 %) 1,5 à 3 mL trois fois par jour⁵⁰
- Teinture de gingembre forte B.P. (1:2, dans de l'éthanol à 90 %) 0,25 à 0,5 mL⁵⁰
- Gingembre séché, 250 mg quatre fois par jour^{46,51}
- Gingembre séché, 500 mg au commencement d'une migraine, répéter toutes les 4 heures jusqu'à 1,5 à 2 grammes par jour pendant 3 à 4 jours

Très peu de plantes médicinales ont un historique aussi complet que le gingembre. Le rhizome (tige souterraine) de cette herbe vivace provenant du Sud-est asiatique joue un rôle central dans plusieurs formes de médecine traditionnelle⁴⁸. Son utilisation culinaire et médicinale répandue a entraîné sa culture partout dans le monde, mais spécialement dans les Caraïbes et en Australie⁵². Traditionnellement, on a utilisé les produits à base de gingembre pour traiter un nombre de conditions, comme la dyspepsie, les problèmes gastro-intestinaux et les infections microbiennes, notamment dans le tractus gastro-intestinal, comme anti-inflammatoires pour contrôler l'arthrite et les troubles musculo-squelettiques, comme toniques du système cardiovasculaire et dans le traitement des nausées^{47,48,53,54}.

Pharmacologie

Les résultats de plusieurs études indiquent que les extraits de gingembre inhibent l'agrégation plaquettaire^{55,56}. Des essais randomisés effectués chez l'homme^{55,57} suggèrent que cet effet est limité à des doses supérieures à 2 g par jour⁵⁷. On a démontré que les agents de la portion oléorésineuse inhibent la cyclo-oxygénase et la 5-lipoxydase^{58,59}. On pense que c'est cette influence sur la synthèse des prostaglandines et des leucotriènes qui contribuerait à son action en tant qu'antiagrégant plaquettaire.

Le mécanisme d'action exact des effets antiémétiques du gingembre est inconnu, mais semble principalement attribuable à une action gastro-intestinale⁶⁰. Par contre, on a signalé un mécanisme à médiation centrale à de plus fortes doses^{61,62}. Initialement, on pensait que les actions antiémétiques du gingembre étaient le résultat d'un ralentissement de la vidange gastrique, mais on a maintenant réfuté cette théorie^{63,64}. Une explication que les chercheurs continuent d'explorer est celle d'un antagonisme possible entre les récepteurs 5-HT₃ de certaines parties du cerveau et le tractus gastro-intestinal^{62,65,243}.

Essais chez l'homme

Bien que de nombreux essais chez l'homme aient utilisé le gingembre pour traiter divers troubles médicaux^{53,58,66}, le plus grand intérêt vient de son utilisation comme antiémétique, notamment pour contrôler le mal des transports⁵³. Les essais cliniques menés à ce jour ont utilisé nombre de conceptions différentes, avec des comparaisons non seulement contre placebo, mais également contre des antiémétiques pharmaceutiques conventionnels, comme la scopolamine et le dimenhydrinate^{63,67-71}. Bien que la plupart des résultats aient été encourageants^{67,68,70,71}, quelques études bien conçues n'ont pas été en mesure de déceler un avantage quelconque du gingembre par rapport au placebo ou au traitement pharmacologique conventionnel^{63,69}. Parmi les raisons possibles de ces essais négatifs, on trouve une dose insuffisante, l'utilisation de produits de mauvaise qualité et la courte durée du traitement^{72,73}. Il est important de remarquer que bon nombre de manuels faisant autorité soutiennent l'utilisation du gingembre pour la prévention et le traitement du mal des transports^{49,74}.

On a également étudié l'utilisation du gingembre contre d'autres types de nausées. Dans le cas de la nausée associée à l'anesthésie, quelques essais cliniques ont remarqué que l'administration de gingembre séché (0,5 g et 1,0 g, respectivement) avant l'opération réduisait l'incidence de nausées et de vomissements de façon plus importante que le placebo et de façon comparable à la métoclopramide^{64,75,244,245}. Malheureusement, ces résultats

n'ont pas été corroborés par d'autres études^{76,246}. Selon une récente méta-analyse de cinq essais randomisés regroupant 363 patients, une dose fixe d'au moins 1 g de gingembre était plus efficace que le placebo pour prévenir les nausées et vomissements postopératoires²⁴⁷. Il importe de souligner que les essais inclus dans cette méta-analyse ont utilisé des doses minimales d'anesthésie. Le débat actuel consiste à déterminer si les bienfaits postopératoires du gingembre s'appliquent lors d'une analgésie aux opiacés. Les recherches portant sur l'utilisation du gingembre contre les nausées et les vomissements durant la grossesse ont fait l'objet de plusieurs études contrôlées. Une étude danoise à double aveugle, contrôlée par placebo, a trouvé que le gingembre séché (à raison de 250 mg, quatre fois par jour) montrait une supériorité significative sur le plan statistique par rapport au placebo pour traiter les femmes qui souffrent d'hyperemesis gravidarum⁷⁷. Une étude ultérieure a également trouvé que le gingembre séché était bénéfique contre les nausées durant la grossesse⁷⁸. Une étude méthodique de ces études et d'autres essais contrôlés randomisés⁷⁹⁻⁸¹ suggère que le gingembre pris par voie orale est plus efficace que le placebo, et probablement autant que la vitamine B₆, pour atténuer la gravité des nausées et des vomissements durant la grossesse chez certaines patientes^{82,83}. On n'a observé aucun effet secondaire ou de risque hémorragique importants et le risque de malformations importantes chez les nourrissons ne semblait pas être supérieur au taux de référence^{82,83}.

Effets indésirables

Les effets secondaires du gingembre semblent rares et limités principalement à des brûlements gastriques et à une dyspepsie. On peut atténuer ces effets indésirables en utilisant des préparations encapsulées et en évitant de s'allonger peu de temps après avoir consommé le produit.

Mises en garde/Contre-indications

Les propriétés anticoagulantes du gingembre ont soulevé certaines inquiétudes quant à une augmentation possible du temps de saignement après une opération. De plus, son utilisation en présence de calculs biliaires demeure controversée, en raison de l'action de la plante sur la production de bile.

L'utilisation du gingembre pour contrôler les nausées matinales demeure elle aussi controversée. Bien que l'étude clinique mentionnée précédemment^{77,82,83} n'a pas mis en évidence d'effet tératogène ni une augmentation du taux d'avortement, d'autres sources traditionnelles (médecine chinoise traditionnelle) suggèrent que le gingembre doit être évité durant la grossesse. De plus, des données *in vitro* suggèrent que de fortes doses de gingérol

(une des composantes du gingembre) auraient un effet mutagène^{84,85}. Des experts ont remis en question ces inquiétudes, soulignant que la médecine chinoise traditionnelle fait appel à des doses de gingembre beaucoup plus fortes que celles utilisées par les écoles occidentales d'herboristerie (9 g par jour, par rapport à 3 g par jour.) On a également découvert que le gingembre contient des substances antimutagènes en plus de la substance mutagène mentionnée plus haut⁸⁶. Le gingembre ne semble pas posséder de propriétés spermatoxiques⁸⁷.

Interactions médicamenteuses

On a signalé un cas où le gingembre, pris avec la phenprocoumone, un agent ayant des effets pharmacologiques semblables à ceux de la warfarine, augmentait le rapport international normalisé (RIN)⁸⁸. Une petite étude menée auprès de sujets en bonne santé a cependant révélé que le gingembre ne modifiait ni la pharmacocinétique ni la pharmacodynamique de la warfarine²⁴², mais les chercheurs ont souligné la nécessité de mener d'autres études chez les utilisateurs d'anticoagulants. Bien qu'on n'ait signalé aucun autre cas d'interaction entre le gingembre et les autres médicaments conventionnels, il faut utiliser le gingembre avec prudence en présence de traitements cardiaques, diabétiques, antiplaquetaires et anticoagulants conventionnels, ou lorsqu'on utilise d'autres plantes médicinales ayant des effets anticoagulants⁸⁹. Étant donné que le gingembre peut augmenter le risque d'hémorragies, il est important d'envisager d'arrêter les suppléments de gingembre avant une opération.

Réponse

Peu de données objectives évaluent l'innocuité ou l'efficacité d'un traitement par des plantes médicinales durant la grossesse⁹⁰. Les résultats d'une étude détaillée de la littérature montrent que les preuves sont très limitées et ne concernent que quelques agents seulement (comme le gingembre et la vitamine B₆) pour le contrôle de cette indication⁹¹.

La simple existence de preuves cliniques dérivées de sources conventionnelles supportant l'utilisation du gingembre contre les nausées matinales est chose rare. C'est probablement dû au fait que la grossesse est souvent une contre-indication lors des études cliniques, y compris celles portant sur des produits naturels.

Bien qu'on puisse retrouver plusieurs anecdotes concernant l'innocuité et l'efficacité du gingembre durant la grossesse, les meilleures données fondées sur des preuves proviennent de plusieurs études cliniques^{82,83}. D'après ces données, à des

doses n'excédant pas 1 g par jour, le gingembre est sans danger et peut se révéler efficace contre les nausées associées à la grossesse. La posologie du gingembre doit être de 250 mg quatre fois par jour ou moins. On doit mettre en garde Mme Gregory sur l'augmentation du risque hémorragique associé à l'utilisation du gingembre et sur les interactions avec les autres anticoagulants (dont les autres plantes médicinales, comme le ginkgo), et lui rappeler qu'il faut envisager d'arrêter le gingembre avant une opération (y compris les interventions dentaires majeures). Si Mme Gregory désire prendre du gingembre, il est important qu'elle en informe les autres membres de son équipe de soins de santé primaire et qu'elle s'en tienne aux doses mentionnées ci-dessus.

10. Cas n° 2

Joan Chang est une femme de 48 ans en ménopause qui vous questionne au sujet de l'utilisation d'une crème à base de progestérone naturelle. Elle a récemment lu dans le journal qu'une œstrogénothérapie de substitution pourrait être nocive et elle se demande s'il existe des options pour traiter ses bouffées de chaleur. Elle est incapable de trouver la crème à base de progestérone, mais elle a lu dans un magazine que la crème à base d'igname sauvage est meilleure, car elle est convertie par l'organisme en hormones humaines. Est-ce vraiment le cas et, dans l'affirmative, manger de l'igname sauvage aurait-il le même effet?

1. Existe-t-il des preuves à l'appui d'une utilisation d'igname sauvage durant la ménopause?
2. L'igname sauvage et la « progestérone naturelle » correspondent-elles à la même chose?
3. De quelle « crème » est-elle susceptible de parler?

10.1 Monographie de plante : Igname sauvage (*Dioscorea villosa* L., Dioscoreaceæ)

Synonymes : herbe à colique, racine anti-rhumatisme⁹²

Substances actives : saponines stéroïdiennes (basées sur la disogénine sapogénine), comme la disocine et la discorine^{92,93}

Posologie standard : il n'existe aucune posologie typique orale ou topique⁴⁶. En pratique, on a utilisé 2 à 4 mL de teinture (préparation liquide hydro-alcoolique), trois fois par jour⁹⁴

On utilise plusieurs plantes du genre *Dioscorea* comme plantes médicinales. *Dioscorea villosa*, une vivace native d'Amérique du Nord, est la plus souvent utilisée par les praticiens des médecines com-

plémentaires⁹⁵. La racine fibreuse et insipide est la partie utilisée à des fins thérapeutiques. Bien que la patate douce (*Ipomœa batatas* (L.) Lam., Convolvulaceae) soit souvent qualifiée d'igname, les véritables ignames végétales (comme la *Dioscorea alata* L.) sont cultivées sous les tropiques et vendues ici dans les marchés ethniques. Ces deux légumes possèdent une valeur nutritive et sont différents de l'igname sauvage médicinale⁹⁶. Traditionnellement, les médecins éclectiques américains ont utilisé l'igname sauvage durant la première moitié du siècle dernier, principalement comme traitement de la diverticulite, de l'indigestion et du syndrome du côlon irritable^{94,95,97}. On l'utilisait aussi comme « antirhumatismal » afin de traiter l'inflammation des articulations et de contrôler divers problèmes gynécologiques, comme la dysménorrhée⁹⁴⁻⁹⁶.

Pharmacologie

À ce jour, on connaît bien peu de choses sur l'action pharmacologique de cette plante. Des preuves provenant d'essais *in vitro* datant des années 1920 appuient ses supposées vertus antirhumatismales, antispasmodiques et digestives^{95,97}.

Certains de ses composants, par contre, ont un rôle médicinal établi. La disogénine peut être convertie *in vitro* en plusieurs agents hormonaux (comme la progestérone et la déhydroépiandrostérone) et servait à l'origine de matière première brute dans la fabrication d'agents médicamenteux comme les contraceptifs oraux et les médicaments utilisés en hormonothérapie substitutive⁵³. Bien qu'on ait suggéré que cette conversion puisse se produire *in vivo*, les preuves objectives qui existent ne soutiennent pas cette allégation^{98,99}.

Essais chez l'homme

La majorité des preuves à l'appui de l'utilisation de l'igname sauvage relève du folklore et de la tradition. Dans une étude croisée en double aveugle, contrôlée par placebo, on a appliqué une crème à base d'igname sauvage ou un placebo à 23 femmes en bonne santé présentant des symptômes ménopausiques¹⁰⁰. On n'a observé aucune différence entre l'igname sauvage et le placebo en ce qui concerne le contrôle symptomatique ou d'effet secondaire important. Il semble donc que l'igname sauvage appliquée de façon topique, bien que probablement sans danger, soit inefficace en ce qui concerne les symptômes incommodes de la ménopause.

Effets indésirables

Peu de détails existent sur la composition exacte de ce produit.

Ses effets secondaires semblent assez rares. On a attribué des actions hormonales à un produit

commercial, comme une ménopause précoce et la masculinisation des femmes¹⁰¹. De fortes doses d'igname sauvage sont associées à des nausées et des vomissements¹⁰².

Mises en garde/Contre-indications

À cause des effets de cette plante sur les muscles lisses, on doit éviter l'igname sauvage durant la grossesse⁵³. Des cas d'asthme professionnels ont été attribués aux membres du genre *Dioscorea*¹⁰³. En théorie, les contre-indications comprennent les cas d'obstruction, d'inflammation ou de cancer du canal biliaire ou de la vésicule biliaire, en raison des effets cholérétiques de la plante, ainsi que les cas de maladie hépatique, comme l'hépatite, la cirrhose et le cancer du foie, en raison de son action stimulante sur le foie⁹⁷.

La plupart des inquiétudes proviennent de produits habituellement appelés « igname sauvage mexicaine » ou « igname sauvage », qui ont une forte action hormonale et peuvent potentiellement affecter des maladies comme le cancer de la prostate¹⁰¹. Les détails exacts de la composition de ces produits sont incertains et on ne connaît pas la pertinence de ces inquiétudes par rapport à *Dioscorea villosa*.

Interactions médicamenteuses

Aucun cas d'interaction médicamenteuse avec l'igname sauvage n'a pu être recensé.

Réponse

Au Canada, les produits à base de progestérone naturelle ne sont légalement vendus que sur ordonnance, car ils sont identiques à la progestérone qui se retrouve dans le corps humain¹⁰⁴. Nombre de ces produits, synthétisés à partir des membres du genre *Dioscorea*, sont vendus comme produits d'igname sauvage (ce qui est illégal)⁵³. Les fournisseurs de soins complémentaires et parallèles utilisent souvent la progestérone naturelle appliquée de façon topique pour traiter la ménopause, notamment les bouffées de chaleur^{105,106}. L'utilisation de la progestérone naturelle dans le traitement de l'ostéoporose semble présenter aussi une possibilité intéressante^{105,107-110}. Les preuves à l'appui de cette utilisation ont fait l'objet de critiques comme quoi elles étaient incomplètes et trop souvent extrapolées à partir des résultats d'études portant sur les progestines synthétiques¹¹¹. De plus, certaines crèmes à base de « progestérone naturelle » ne contenaient pas de progestérone¹¹².

On doit dire à Mme Chang qu'aucune preuve ne vient confirmer l'utilisation topique de l'igname sauvage dans le traitement de la ménopause et que toute preuve à l'appui de son utilisation orale est empirique et relève du folklore. De plus, le

corps humain est incapable de convertir l'igname sauvage (pris sous quelque forme que ce soit) en progestérone. Bien que certaines preuves suggèrent que la progestérone naturelle puisse l'aider, elle doit consulter un fournisseur de soins de santé convenablement formé et autorisé à rédiger des ordonnances pour discuter de la question.

11. Cas n° 3

John Smith, un client régulier de 40 ans, vient un jour vous demander des renseignements sur la valériane pour traiter l'anxiété et l'insomnie. Il prend depuis plusieurs mois 15 mg de témazépam, selon ses besoins, pour obtenir une bonne nuit de sommeil. Malheureusement, ce médicament fait qu'il se sent étourdi le matin. Un ami lui a récemment parlé de ses bons résultats avec la valériane. John vous demande s'il peut utiliser cette plante (la valériane) en plus ou à la place de son médicament (témazépam.) Que lui conseilleriez-vous?

1. Existe-t-il des preuves que la valériane peut combattre l'insomnie et l'anxiété?
2. Est-il risqué d'associer la valériane avec le témazépam?
3. L'utilisation prolongée de la valériane présente-t-elle des risques?

11.1 Monographie de plante : Valériane (*Valeriana officinalis* L. et autres espèces de *Valeriana*, *Valerianaceae*)

Synonymes : valériane belge, valériane commune, valériane odorante, valériane du jardin^{46,113,114}

Substances actives : iridoïdes/valépotriates comme les valéates, composants huileux volatils comme l'acide valérinique^{53,115,116}

Posologie standard :

- 2 à 3 g de racine ou de rhizome par voie orale trois fois par jour ou au coucher
- 1 à 3 mL de teinture trois fois par jour¹¹⁷
- Les études de la littérature sur le sommeil ont utilisé des doses d'extraits de valériane allant de 400 à 900 mg

Plusieurs médecines traditionnelles utilisent les espèces de valériane de façon extensive. On considère que la racine à l'odeur âcre et souvent désagréable possède des qualités sédatives/hypnotiques et on l'utilise dans des cas d'insomnie et de diverses maladies nerveuses. On lui attribue également un rôle de relaxant musculaire et on l'utilise souvent pour traiter des troubles médicaux associés à l'appareil locomoteur^{53,114}.

Activité sur le système nerveux central

Les composantes de la valériane semblent avoir une affinité pour bon nombre de récepteurs du système nerveux central, tout spécialement le 5-HT_{1A} et le système neurotransmetteur de GABA¹¹⁷⁻¹¹⁹. Les preuves de l'affinité des substances de la valériane pour le récepteur de GABA_A (benzodiazépine) sont conflictuelles⁵³. Même s'il est peu probable qu'un seul composant ou groupe de composants de la valériane soit responsable de l'action de la plante, on s'est le plus focalisé sur la présence de GABA. Les extraits aqueux de valériane semblent contenir des quantités suffisantes de GABA pour expliquer les phénomènes signalés de libération de GABA par les synaptosomes et d'inhibition du recaptage de GABA. Cependant, le GABA administré par voie orale ne franchit pas la barrière hémato-encéphalique, ce qui rend cette hypothèse de mécanisme d'action hautement improbable^{120,121}. L'acide valérinique, un composant de la valériane, semble bloquer le catabolisme central de GABA et, par conséquent, augmenter la concentration de GABA dans le système nerveux central¹²². D'autres agents contenus dans la plante, notamment certains sesquiterpénoïdes, pourraient inhiber le catabolisme de GABA en périphérie¹²³.

Essais chez l'animal

Plusieurs études réalisées chez l'animale ont démontré les propriétés sédatives de la plante⁵³. Bien que non conclusives, ces études montrent que l'extrait de valériane produit des variations dans les tests de comportement et qu'elle pourrait exercer un effet anticonvulsif^{53,117}. On a également documenté une augmentation du sommeil provoqué par les barbituriques, semblable aux modifications observées après l'administration de benzodiazépine¹²⁴⁻¹²⁶. Les agents présents dans la valériane possèdent des propriétés antidépressives potentielles⁵³.

Essais chez l'homme

Il existe des preuves à l'appui de l'utilisation de la valériane comme agent hypnotique. Divers extraits de valériane ont prouvé pouvoir améliorer la qualité du sommeil, réduire le délai nécessaire à l'endormissement et améliorer plusieurs mesures subjectives du sommeil^{53,113,127-129,130-134}. Un produit combiné contenant de la valériane (160 mg par comprimé) et de la citronnelle (80 mg par comprimé) a montré une action hypnotique semblable à celle de 0,125 mg de triazolam¹³⁵. L'extrait de valériane (300 mg), réparti en trois doses quotidiennes, semble également améliorer la qualité du sommeil des insomniaques qui ont récemment arrêté les benzodiazépines¹³². On aura peut-être besoin d'une utilisation quotidienne continue la

nuit (de quelques jours à quatre semaines) pour obtenir un effet thérapeutique^{130,131}. Malgré les résultats favorables de certaines études isolées, les auteurs d'une récente méta-analyse ont exprimé une certaine réserve : il se peut que la valériane améliore la qualité du sommeil mais la plupart des études examinées présentent d'importants défauts méthodologiques. Ces auteurs ont suggéré que les futures recherches évaluent différentes doses, utilisent des préparations normalisées ainsi que des mesures standard d'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité²⁴⁹. En outre, les auteurs d'une analyse systématique portant sur l'emploi de la valériane dans le sommeil ont conclu que celle-ci est un traitement sûr, mais que les données actuelles n'appuient pas l'emploi de la valériane pour soulager les troubles généraux du sommeil ou l'insomnie. Ces auteurs ont recommandé la conduite d'études plus poussées afin d'évaluer adéquatement l'utilité de la valériane, une attention particulière devant être portée à la source de la plante, à sa forme, aux doses et aux échantillons de patients²⁵⁰.

Des effets anxiolytiques subjectifs ont aussi été signalés dans des conditions expérimentales¹³⁶ mais, à l'heure actuelle, on ne dispose pas suffisamment de données pour appuyer l'emploi de la valériane dans les cas d'anxiété^{251,252}.

Effets indésirables

Une étude faisant appel à un produit combiné (valériane et citronnelle) n'a noté aucune diminution de la concentration ou d'augmentation de sédation diurne¹³⁵. Par contre, la pharmacologie de la valériane suggère que la somnolence est possible.

La valériane a un goût et une odeur déplaisants qui peuvent affecter la fidélité au traitement.

Mises en garde/Contre-indications

On doit utiliser la valériane avec prudence durant la grossesse, chez les femmes qui allaitent et chez les enfants de moins de trois ans^{49,117}. Si la valériane provoque une sédation, elle ne semble pas affecter le fonctionnement mental et physique diurne normal. Elle ne semble pas non plus provoquer de somnolence résiduelle le matin^{117,137}.

Interactions médicamenteuses

Bien qu'il existe des preuves d'un cas seulement d'interaction médicamenteuse mineure avec l'alprazolam¹³⁰, la valériane peut potentiellement interagir avec d'autres agents à action centrale comme les anxiolytiques conventionnels, les antidépresseurs et d'autres médicaments aux effets sédatifs dont certains analgésiques, anesthésiants, antiémétiques, antiépileptiques, alphabloquants et bêtabloquants^{46,138}. Les études portant sur le produit combiné (citronnelle et valériane) mentionné

précédemment n'ont signalé aucune action de potentialisation, lorsqu'utilisé conjointement avec des boissons alcoolisées¹³⁵. Les preuves préliminaires suggèrent que la valériane peut bloquer le cytochrome P450 3A4, ce qui signifie que les patients et leurs médecins doivent surveiller et signaler toute interaction soupçonnée avec d'autres médicaments métabolisés par le P450 3A4¹³⁹.

Réponse

Bien qu'il semble que la valériane puisse avoir une utilisation potentielle comme somnifère, les preuves ne sont pas encore concluantes. On devra mener des recherches plus poussées afin de confirmer l'effet de la valériane dans l'amélioration du sommeil. Les preuves supportant son utilisation dans les cas d'anxiété sont encore moins claires. Le problème ici réside dans la perception que les remèdes naturels sont sans danger et peuvent être pris en même temps que les médicaments conventionnels. Bien qu'on n'ait documenté qu'un seul cas d'interaction médicamenteuse avec l'alprazolam, peu importante sur le plan clinique¹³⁰, il ne faut pas en déduire que la valériane peut être prise sans risque avec d'autres médicaments conventionnels à action centrale. On manque également de preuves de qualité comparant la valériane à la pharmacothérapie conventionnelle pour suggérer que leur efficacité est comparable. Il est aussi important de noter que, même si M. Smith ne prend le témazépam qu'en fonction de ses besoins, il ne doit pas interrompre son traitement brusquement ou sans consulter son médecin.

Si M. Smith veut toujours cesser de prendre le témazépam, le patient doit être dirigé vers son médecin de famille pour qu'il puisse cesser de prendre son médicament de façon contrôlée. Contrairement au témazépam, la valériane n'est pas conçue pour une utilisation selon les besoins. Certains partisans de la valériane pensent qu'il faut de quatre jours à quatre semaines pour atteindre le plein effet thérapeutique de la valériane. Bien qu'on ait signalé qu'un seul cas de réaction de sevrage¹³³ à ce jour parmi les utilisateurs de valériane, les patients ne devraient pas cesser soudainement la prise de fortes doses de valériane après une longue période d'utilisation. Malgré les ressemblances avec les benzodiazépines, les patients qui utilisent la valériane signalent moins d'étourdissements matinaux, mais cette donnée n'a pas été vérifiée dans des essais cliniques. Compte tenu des données dont vous disposez, si M. Smith décide d'essayer la valériane, suggérez au patient de prendre sa dose initiale à un moment où il n'aura pas besoin d'être alerte, comme un jour où il ne devra ni travailler ni conduire. De cette façon, il pourra évaluer les effets de la valériane en toute sécurité.

12. Cas n° 4

Jean Hébert est un homme âgé de 35 ans. Il vous explique qu'il subit beaucoup de stress au travail en ce moment, ce qui le rend susceptible et entraîne des difficultés d'endormissement. De plus, il a développé un ulcère duodénal, qu'il traite par des méthodes conventionnelles. Un collègue de travail lui a suggéré que la tisane à la camomille pourrait aider son ulcère et ses troubles de sommeil. Il vous demande votre avis avant d'en prendre. Il vous dit prendre régulièrement des antihistaminiques contre ses allergies saisonnières. Que lui répondez-vous?

1. Existe-t-il des preuves que la camomille peut aider son ulcère et ses troubles du sommeil?
2. Quelle est l'importance de ses antécédents d'allergie saisonnière dans votre discussion sur la camomille?

12.1 Monographie de plante médicinale : Camomille allemande

(*Matricaria recutita* L., Asteraceae [également appelées Compositae])

Synonymes : *Matricaria chamomilla* L., Camomille ordinaire, camomille allemande, petite camomille^{52,53,140}

Substances actives : Terpénoïdes (comme l'azulène, la chamazulène et l' α -bisabolol), flavonoïdes (comme l'apigénine, la quercétine et la rutine), coumarines, spiroéthers, tanins et polysaccharides^{46,53,141}

Posologie orale standard :

- 2 à 4 g de têtes de fleurs séchées trois fois par jour, normalement sous forme de tisane⁵⁰
- Peut également s'utiliser sous forme d'extrait 1:1 à 45 % d'alcool, 1 à 4 mL⁴⁶

Bien que souvent reléguée au statut de breuvage en Amérique du Nord, cette vivace odorante est très prisée pour ses propriétés médicinales dans plusieurs régions d'Europe^{54,140}. Bien que native de la plus grande partie de l'Europe de l'Ouest, la plupart des cultures commerciales proviennent maintenant des Balkans et de l'Amérique du Sud⁵². Les fleurs, de préférence cueillies quelques jours avant l'éclosion, sont la partie de la plante utilisée à des fins médicinales⁵³.

Dans plusieurs parties du monde, on considère que la camomille allemande possède des propriétés dignes d'une panacée et on l'utilise pour tellement de troubles qu'on la surnomme « ginseng européen », ajoutant ainsi à la confusion¹⁴⁰. La camomille allemande se prend généralement par voie

orale, sous forme de tisane, et sert habituellement contre les troubles d'estomac, la tension nerveuse et l'insomnie ainsi que comme antispasmodique⁵³. Elle semble particulièrement utile contre les troubles médicaux associés au stress et à la tension émotive. Des produits topiques commerciaux de grande qualité sont également offerts et on peut les utiliser contre plusieurs troubles cutanés comme l'eczéma et les abrasions mineures⁵³.

La camomille allemande est l'un des deux types de camomille utilisés à des fins médicinales, l'autre étant la camomille romaine ou anglaise (*Chamaemelum nobile* (L.) All., Asteraceae)¹⁴².

Pharmacologie

Comme la plupart des plantes médicinales, la camomille allemande contient plusieurs substances médicinales actives. Bien que l'intérêt le plus grand concerne la portion des huiles volatiles, on a également montré que d'autres substances (comme les polysaccharides) possèdent des propriétés médicinales^{53,141}.

Plusieurs substances de la portion des huiles volatiles exercent une action anti-inflammatoire, notamment les azulènes, comme le chamazulène et son précurseur la matricine, les spiroéthers et l' α -bisabolol, ainsi que les polysaccharides^{140,141,143-147}. Cette action anti-inflammatoire pourrait en partie être due à une inhibition de la synthèse de la leucotriène¹⁴⁸. Des études chez l'animal et *in vitro* ont également démontré que, en plus de la fraction de polysaccharides, la fraction complète des huiles volatiles, de même que les spiroéthers et l' α -bisabolol, font preuve de puissantes propriétés antispasmodiques^{53,140,141,149}. Ces dernières propriétés pourraient découler de l'inhibition de l'AMPc-phosphodiesterase²⁵⁴.

On a également montré que l' α -bisabolol présent est capable de prévenir la formation d'ulcères gastriques dans un certain nombre de modèles animaux expérimentaux^{53,150}. On a également mis en évidence des actions hépatoprotectrice, antioxydante et antiallergène⁵³.

Les découvertes de certaines études récentes effectuées chez l'animal suggèrent que l'apigénine, présent dans les extraits de la fleur, possède une affinité pour les mêmes récepteurs que les benzodiazépines. Ce mécanisme pourrait expliquer les propriétés anxiolytiques et hypnotiques réputées de la plante¹⁵¹. La fraction des polysaccharides semblent également posséder une action antihistaminique¹⁵². Les observations que l'effet tranquillisant de la camomille allemande pourrait être dû à la présence de tryptophane restent à confirmer par des preuves objectives¹⁴⁰.

Essais cliniques

Étant donné l'usage répandu de la camomille allemande, il est surprenant de trouver relativement peu d'études cliniques sur cette plante. Certaines études cliniques ont évalué des extraits commerciaux de camomille allemande comme traitement additif aux agents conventionnels de plusieurs troubles cutanés, comme les ulcères variqueux et les soins des blessures, avec des résultats mixtes^{140,153,154}.

Il existe des preuves que des produits combinés contenant de la camomille allemande (Iberogast, Enzymatic Therapy), en prise de 1 mL trois fois par jour sur une période de 4 semaines, pourraient être plus efficaces qu'un placebo pour améliorer les symptômes dyspeptiques (p. ex. : reflux acide, douleur épigastrique, crampes, nausées, vomissements). Les autres substances présentes dans ce produit sont la feuille de menthe poivrée, l'ibéris amer, le cumin, la réglisse, le chardon-Marie, la chélidoine, l'angélique et la citronnelle^{156,157}.

Les résultats d'une étude non contrôlée portant sur l'utilisation d'un gargarisme à la camomille allemande ont démontré qu'il pouvait réduire la stomatite découlant de la chimiothérapie conventionnelle¹⁵⁸. Ces découvertes prometteuses n'ont pas été corroborées par un essai ultérieur plus sophistiqué qui ne signalait aucune supériorité sur le placebo pour diminuer la stomatite due au 5-fluorouracil¹⁵⁹.

Bien que la camomille allemande semble avoir une action sédatrice lorsqu'on l'administre au cours d'interventions chirurgicales¹⁴⁰, on n'a pu recenser aucun essai contrôlé publié en langue anglaise étudiant ces possibles propriétés⁵³.

Effets indésirables

Les cas d'effets indésirables associés à la camomille allemande sont extrêmement rares, des vomissements ayant été signalés à de fortes doses^{53,54}. Par contre, on a signalé plusieurs cas de réactions allergiques, dont des anaphylaxies^{53,160-163}, qui semblent être dues aux lactones sesquiterpènes présentes dans la camomille allemande^{164,165}. Cependant, il est important de noter que plusieurs de ces cas se sont produits chez des personnes fréquemment en contact avec la plante fraîche, comme des fleuristes et des horticulteurs^{162,166}. Par conséquent, on ne connaît pas l'importance clinique de l'utilisation médicinale de la camomille allemande⁵³.

Un autre facteur venant compliquer les choses est que les produits contenant de la camomille allemande sont souvent de mauvaise qualité et on a suggéré que des agents adultérants pourraient être responsables de la majorité des réactions allergiques signalées. Un des principaux coupables serait la camomille fétide ou anthémis des chiens (*Anthe-*

mis cotula L., Asteraceae). Il est important de noter que la camomille allemande n'a été identifiée formellement que dans une minorité de cas de réactions allergiques supposées à cette plante^{54,141,164}.

Mises en garde/Contre-indications

On a signalé une sensibilité croisée avec certains membres de la famille des tournesols (Asteraceae) et il serait prudent que les personnes allergiques aux plantes de cette famille (comme l'herbe à poux, les asters et les chrysanthèmes) évitent les produits contenant de la camomille allemande^{53,164,166,167}.

Étant donné qu'on a observé une résorption des fœtus et une réduction du poids à la naissance chez les fœtus de rattes ayant reçu de la camomille allemande et qu'historiquement, cette plante est réputée pour ses propriétés emménagogues, on doit utiliser la camomille allemande avec prudence durant la grossesse¹⁶⁸⁻¹⁷⁰.

Étant donné son potentiel de sensibilisation des nouveau-nés, la camomille allemande doit être utilisée avec prudence durant l'allaitement⁵³.

Interactions médicamenteuses

Malgré certaines données *in vitro* qui suggèrent que la camomille pourrait interagir avec les médicaments métabolisés par le cytochrome P450 3A4¹³⁹, on n'a recensé aucun cas documenté d'interactions entre la camomille allemande et les traitements médicamenteux conventionnels. Étant donné l'action potentielle de cette plante sur le système nerveux central, on doit éviter d'utiliser des doses élevées en présence d'agents médicamenteux conventionnels, comme les anxiolytiques et les antidépresseurs. Lors d'études *in vitro*, les statistiques ont révélé que la camomille inhibait l'activité plaquettaire. Bien que ces observations restent à confirmer par des recherches *in vivo*, la camomille pourrait théoriquement interagir avec des médicaments agissant sur les plaquettes et le mécanisme de coagulation (p. ex. acide acétylsalicylique, anti-inflammatoires non stéroïdiens, warfarine)¹⁵³. Jusqu'à ce que ces effets soient confirmés ou annulés par des études cliniques, les pharmaciens devraient informer leurs patients de la possibilité d'interaction, les conseiller de surveiller les signes de saignement et, si nécessaire, de se faire surveiller aussi par leur médecin.

Réponse

En dépit du nombre important de preuves empiriques et expérimentales à l'appui de l'utilisation de la camomille allemande, le nombre d'essais conventionnels chez l'homme corroborant l'utilisation de la camomille allemande contre le stress et les ulcères d'estomac est limité^{156,157}. De plus, aucun de ces essais n'a comparé la camomille allemande

seule ou avec une pharmacothérapie conventionnelle dans le traitement des ulcères duodénaux. Ce dernier point est d'autant plus important que de nombreux traitements actuels traitent ces troubles de manière efficace, y compris l'éradication de toute infection par *Helicobacter pylori*. Par conséquent, on peut conseiller cette plante à M. Hébert, après avoir expliqué minutieusement le type de preuves à notre disposition. Bien que des effets indésirables semblent improbables, ses allergies saisonnières compliquent la situation, d'autant plus que certains pollens auxquels il est allergique proviennent de plantes faisant partie de la famille des Asteraceae. Bien que les risques de réaction allergique à la camomille allemande soient faibles, il est important de conseiller M. Hébert de façon adéquate. S'il a déjà souffert d'anaphylaxie, la camomille allemande est à déconseiller. Si M. Hébert utilise cette plante, il serait utile de le noter dans le dossier, en raison des interactions potentielles avec certains médicaments conventionnels à action centrale.

13. Cas n° 5

Madame Kaprovsky est une de vos clientes âgée de 49 ans. Elle entre en ménopause et souffre de sueurs nocturnes et d'irritabilité. Son médecin a confirmé que ces « symptômes » sont dus à la ménopause. Sa voisine prend de l'huile d'onagre contre les « sautes d'humeur » associées à ses règles et elle a suggéré à Mme Kaprovsky de faire de même. Mme Kaprovski désire connaître votre opinion avant de prendre de ce produit. Une fois qu'elle connaît la dose à prendre et combien lui coûte ce supplément, elle devient hésitante. Doit-elle en prendre autant? Elle vous demande si elle peut la remplacer par de l'huile de lin (source d'acides gras oméga-3). En fait, elle a entendu dire que l'huile de poisson est bonne pour la santé et demande si l'huile de foie de morue n'aurait pas le même effet. Que lui répondez-vous?

1. Existe-t-il des preuves que l'huile d'onagre soulage les symptômes de la ménopause?
2. Les sources d'acides gras oméga-3 mentionnées font-elles preuve d'une efficacité et d'une innocuité comparables?

13.1 Monographie de plante médicinale : Onagre

(*Oenothera biennis* L., Onagraceae)

Substances actives : acides gras que l'on retrouve dans l'huile fixe, notamment l'acide cis-linoléique, l'acide cis-gamma linoléique, l'acide oléique, l'acide palmitique et l'acide stéarique^{52,171}

Posologie standard : chez l'adulte : 2 à 8 g par jour en doses divisées^{46,172}

Il est important de noter que les suppléments d'huile d'onagre contiennent de la vitamine E comme antioxydant pharmaceutique et pas nécessairement comme supplément thérapeutique⁵³.

La première chose à réaliser est que l'onagre (en anglais « evening primrose » = primevère du soir) n'est pas vraiment une primevère, mais plutôt un membre de la famille des fuchsias. Le nom « primevère du soir » est dû à ses grandes fleurs jaunes qui s'ouvrent au crépuscule pour permettre aux insectes, spécialement les mites, de les polliniser. Bien qu'historiquement on utilise toute la plante (et sa racine) à des fins médicinales et culinaires, l'attention se porte maintenant sur l'huile fixe contenue dans les graines. L'onagre fut un des premiers produits de santé naturels à gagner en popularité dans les pays développés au cours des années 70 et 80^{52,171}.

Pharmacologie

Le secret de l'action médicinale de l'onagre tient du fait qu'elle est une source riche en acide gamma-linoléique (AGL). Avant de décrire cette action en détail, il est important de revoir les points fondamentaux de la biochimie et de la nomenclature des acides gras essentiels (AGE). Le suffixe *essentiel* fait référence au fait que l'organisme ne peut fabriquer ces acides gras et doit se les procurer par l'alimentation. Il existe deux types d'AGE de base, dont nous discuterons ici : les oméga-3 (dérivés de l'acide alpha-linoléique) et les oméga-6 (dérivés de l'acide linoléique.) Ils sont tous deux polyinsaturés et contiennent donc plusieurs doubles liaisons. Les nombres font référence au nombre d'atomes de carbone qui séparent la première double liaison carbone-carbone de l'extrémité méthyle de la molécule⁵³.

Bien que ces deux types d'AGE ne soient pas interchangeables, ils agissent comme précurseurs d'entités biologiquement actives, comme les prostaglandines et les leucotriènes. De plus, les AGE et leurs métabolites jouent un rôle important pour les récepteurs, les systèmes et la structure des membranes cellulaires. L'acide gamma-linoléique (AGL), un acide gras oméga-6, représente la substance importante de l'huile d'onagre. Bien que l'AGL ne soit pas considéré comme un acide gras essentiel, puisqu'il est fabriqué *in vivo* à partir de l'acide linoléique, on a suggéré que la synthèse de l'AGL est bloquée dans certaines situations. En effet, on pense que l'activité de la delta-6-désaturase, l'enzyme impliquée dans cette synthèse, peut être affectée par plusieurs troubles médicaux comme certaines carences nutritionnelles (zinc,

pyridoxine et magnésium), le diabète, l'eczéma atopique, le vieillissement et les infections virales⁵³.

En termes plus simples, certains pensent que les suppléments d'AGL peuvent surmonter cet obstacle et stimuler la production des membres bénéfiques de la série des prostaglandines 1 (notamment la PGE1). D'autres textes se penchent plus en détail sur ce processus. Pour cette leçon, il est important de réaliser que cette prémisse à l'efficacité médicamenteuse de l'huile d'onagre est loin d'être acceptée universellement⁵³.

Essais cliniques

L'huile d'onagre est un des produits naturels les plus étudiés du marché. Malheureusement, peu de conclusions définitives sont offertes. Aussi, plusieurs études portaient sur des produits lui associant des acides gras oméga-3 (huile de poissons marins), ce qui limite les suppositions spécifiques à l'huile d'onagre même⁵³.

Santé féminine

Les résultats de plusieurs études sont à l'appui de l'utilisation de l'huile d'onagre pour traiter le syndrome prémenstruel¹⁷²⁻¹⁷⁶. Par contre, *Budeiri et al.* ont conclu, dans un article récent, qu'il n'existe pas de preuves suffisantes dans la littérature actuelle pour appuyer cette indication¹⁷⁷. La courte durée de certains essais positifs pourrait avoir joué un rôle dans cette conclusion⁵³. Lorsqu'elle est prise simultanément avec les acides gras oméga-3, l'huile d'onagre s'est révélée bénéfique dans le traitement de l'endométriose¹⁷².

L'emploi de l'huile d'onagre pour soulager la mastalgie est une option intéressante, car les suppléments d'huile d'onagre ne provoquent aucun des effets indésirables couramment associés à la pharmacothérapie conventionnelle (comme la bromocriptine, le tamoxifène ou le danazol)^{179,183,256}. Plusieurs études ouvertes, contrôlées par placebo, ont soutenu l'utilisation de l'huile d'onagre pour traiter les cas de mastalgie¹⁷⁸⁻¹⁸², mais certaines de ces études présentaient des défauts sérieux sur le plan de la méthodologie (comme le recours à l'essai ouvert au lieu de l'essai à double insu) ou n'étaient pas publiées dans des revues soumises à un comité de lecture. Signalons que d'autres études sur l'huile d'onagre, contrôlées par placebo, menées à double insu avec répartition aléatoire, n'ont pas démontré un soulagement de la mastalgie cyclique²⁵⁶⁻²⁵⁹ et que, selon la conclusion d'une récente méta-analyse, l'huile d'onagre n'améliorait pas les scores de la douleur par comparaison au placebo²⁶⁰. La Société des obstétriciens et gynécologues du Canada, dans ses lignes directrices sur la mastalgie, a conclu qu'on ne disposait pas suffisamment de données pour appuyer l'emploi de l'huile d'onagre

dans le soulagement de la mastalgie²⁵⁶.

Bien qu'on utilise fréquemment l'huile d'onagre pour traiter la ménopause, le peu de preuves qui existent, remontant à 1994, n'a pas montré qu'elle était supérieure au placebo¹⁸⁴. Bien que des recherches significatives aient été menées sur les suppléments d'huile d'onagre, plusieurs auteurs commentent le manque d'essais cliniques rigoureux^{185,261-263}.

Effets indésirables

L'huile d'onagre semble faire preuve d'une bonne innocuité, ses effets secondaires se limitant à des nausées, des maux de tête et de la diarrhée. On peut diminuer les nausées et la diarrhée en prenant l'huile d'onagre avec les repas. Elle semble n'avoir aucune propriété carcinogène⁵³.

Mises en garde/Contre-indications

À des doses thérapeutiques normales inférieures à 4 g par jour, l'huile d'onagre est peu susceptible de créer des problèmes durant la grossesse⁹⁰. Bien qu'on ne connaisse pas l'impact clinique associé à la consommation d'huile d'onagre au cours de l'allaitement, on a montré que la consommation de suppléments d'huile d'onagre par la mère affecte la composition du lait maternel⁵³.

L'huile d'onagre peut théoriquement exacerber les cas de manie et doit être utilisée avec prudence chez certains patients épileptiques (voir plus loin)^{46,186,187}.

Interactions médicamenteuses

De rares cas d'interactions entre l'huile d'onagre et les médicaments conventionnels ont été signalés. En théorie, les médicaments affectant le métabolisme des prostaglandines, tels les AINS et les corticostéroïdes, sont susceptibles de voir leur action amplifiée par l'huile d'onagre. Il faut utiliser l'huile d'onagre avec prudence chez les patients suivant un traitement anticoagulant⁵³.

On a remarqué une recrudescence des épisodes d'épilepsie chez les patients schizophrènes traités par phénothiazines, par rapport au placebo¹⁸⁸. Les patients schizophrènes mentionnés dans ce rapport prenaient de l'huile d'onagre en même temps que des phénothiazines.

Réponse

La forte dose quotidienne requise et le coût élevé des suppléments d'huile d'onagre font que ce type de question revient souvent dans les pharmacies communautaires. Premièrement, il est important d'expliquer à Mme Kaprovsky que, bien que certaines preuves soient à l'appui de l'utilisation d'huile d'onagre pour traiter le syndrome prémenstruel, cela n'est pas le cas pour la ménopause. L'huile

d'onagre pourrait donc ne pas être la meilleure solution. Si elle décidait d'acheter malgré tout le supplément, elle doit en prendre la dose recommandée de 4 g par jour. De plus, bien que l'huile de lin soit significativement moins chère et qu'elle procure des avantages exclusifs, elle ne remplace pas l'huile d'onagre et ne contient pas de quantité appréciable d'AGL. Sa question au sujet de l'huile de foie de morue est plus inquiétante. Bien que les huiles de poisson soient riches en acides gras oméga-3, elles sont différentes de l'huile d'onagre. L'huile de foie de morue ne fait pas partie des huiles de poisson riches en AGE. Si elle décidait de prendre de l'huile de foie de morue à des doses similaires à celles de l'huile d'onagre, elle ressentirait des effets secondaires importants, dus à une consommation excessive de vitamines A et D.

14. Cas n° 6

M. Black est un homme de 56 ans qui souffre de polyarthrite rhumatoïde. Il contrôle actuellement son affection à l'aide de 10 mg de prednisone par jour. Il s'inquiète principalement de sa fatigue prononcée et de sa léthargie. Il consulte en ce moment un phytothérapeute, qui lui a suggéré un produit à base de réglisse appelé DGL, qui doit l'aider à « retrouver de l'énergie ». Il prend ce produit depuis six semaines déjà et n'a remarqué aucune amélioration. Récemment, il en a parlé à son médecin de famille et celui-ci lui a suggéré d'arrêter immédiatement la réglisse, car elle peut augmenter sa tension artérielle et interagir avec son médicament. Il est confus, car son thérapeute holistique lui a dit le contraire, à savoir que le DGL n'interagit avec aucun médicament et n'augmentera pas sa tension artérielle. Que lui conseillez-vous?

1. La réglisse et le DGL agissent-ils différemment sur la tension artérielle?
2. Le DGL l'aidera-t-il à surmonter sa fatigue?

14.1 Monographie de plante médicinale : Réglisse

(*Glycyrrhiza glabra* L., Fabaceae)

Synonymes : réglisse, bois de réglisse, licorice (anglais), gan cao (chinois)^{72,189,190}

Substances actives : terpénoïdes (comme la glycyrrhizine, qui produit l'acide glycyrrhétinique par hydrolyse), flavonoïdes, coumarines et huile volatile^{46,53,189}

Posologie standard :

- 5 à 15 g de racine, qui équivaut à 200 à 600 mg de glycyrrhizine par jour⁴⁹
- Comprimés de DGL, 380 à 1 140 mg trois fois par jour¹⁹¹

- Les produits à base de réglisse ne doivent pas être pris sur une période prolongée de plus de six semaines⁴⁹

La réglisse est depuis longtemps utilisée par plusieurs traditions de guérisons pour ses propriétés médicinales réputées. Bien qu'en herboristerie occidentale, on utilise la variété *Glycyrrhiza glabra* L., un autre membre du même genre *Glycyrrhiza uralensis* Fisch. ex DC., est principalement utilisé en médecine chinoise traditionnelle⁵³. On s'en sert depuis longtemps comme expectorant et antitussif en présence de troubles des voies respiratoires supérieures, comme laxatif, contre l'inflammation et contre les ulcères gastriques et duodénaux⁵². Elle sert également de tonique contre la fatigue, car on pense qu'elle renforce la fonction surrénalienne. Les parties utilisées à des fins médicinales sont les racines et les tiges souterraines (rhizomes)⁵³.

La réglisse est souvent utilisée par les herboristes, non pas comme agent pharmacologique, mais comme édulcorant afin de masquer le goût désagréable de certaines substances de formules à base de plantes⁵³. La glycyrrhizine a un pouvoir sucrant jusqu'à 100 % supérieur à celui du sucrose. Bien que les bonbons à la réglisse soient répandus, ils contiennent généralement peu ou pas de réglisse (ils sont souvent parfumés à l'huile d'anis, plus économique) et par conséquent, n'ont que peu de propriétés médicinales^{53,192}.

Pharmacologie

Contrairement à la plupart des plantes médicinales, on a étudié en profondeur la pharmacologie de la réglisse^{53,189,193,194}. Bien que plusieurs substances possèdent des actions pharmacologiques démontrées, l'attention s'est principalement concentrée sur la portion des terpénoïdes, notamment la glycyrrhizine et son aglycone, l'acide glycyrrhétinique. Il est prouvé que la glycyrrhizine bloque plusieurs enzymes impliquées dans le métabolisme de certaines prostaglandines⁵³. On a également démontré qu'elle affectait le métabolisme des stéroïdes endogènes de plusieurs manières. La glycyrrhizine et l'acide glycyrrhétinique inhibent la 11- β -hydroxystéroïde déshydrogénase (l'enzyme qui catalyse la conversion du cortisol en cortisone inactive), se lie faiblement aux récepteurs des minéralocorticoïdes et des glucocorticoïdes et influence la sécrétion et l'élimination d'aldostérone^{53,72,193,195}. Ces actions peuvent entraîner ou exacerber une hypertension. De plus, il est démontré que la glycyrrhizine supprime l'activité de la rénine plasmique et diminue les concentrations en angiotensine et en hormones antidiurétiques^{53,94}.

Étant donné l'effet des substances de la réglisse sur le métabolisme du cortisol et des prostaglandi-

nes, il n'est pas surprenant de savoir qu'elle possède des propriétés anti-inflammatoires prouvées⁵³. Le mécanisme d'action semble encore plus complexe, car on a montré que l'acide glycyrrhétinique inhibe la voie classique du complément et que la glycyrrhizine inhibe de manière sélective l'action anti-inflammatoire de la thrombine^{196,197}.

Essais chez l'homme

Bien que la réglisse ait suscité beaucoup d'intérêt, peu d'études cliniques ont véritablement porté sur l'utilisation de la plante en soi. La plus grande partie des efforts a porté sur les composants terpénoïdes et leurs dérivés commerciaux⁵³.

On a surtout étudié deux dérivés commerciaux utilisés principalement pour traiter les problèmes gastro-intestinaux. La carbenoxolone est un dérivé synthétique de l'acide glycyrrhétinique qui sert à traiter les ulcères peptiques. Bien qu'on en ignore le mode d'action exact, on pense qu'il agit en stimulant la synthèse et la sécrétion de mucus protecteur¹⁸⁹. Plusieurs études en double aveugle contrôlées par placebo ont démontré que la carbenoxolone est plus efficace que le placebo. Son utilisation est maintenant limitée, en raison de ses effets secondaires comme une rétention aqueuse et une hypertension artérielle^{46,189}.

L'autre produit commercial est la réglisse déglycyrrhizinée (DGL), conçue pour résoudre les problèmes associés aux effets indésirables de la carbenoxolone. Le DGL n'affecte pas beaucoup la tension artérielle ou la fonction surrénalienne, puisqu'il contient moins de 3 % de glycyrrhizine^{53,189}. La plupart des études cliniques ont évalué deux marques de DGL. Certains essais cliniques contrôlés, de conception diverse, ont démontré que le DGL est supérieur au placebo et comparable à la pharmacothérapie conventionnelle (antiacides ou cimétidine) pour contrôler les ulcères gastriques et duodénaux^{53,198-201}. Il existe également des preuves que des produits combinés contenant de la réglisse (Iberogast, Enzymatic Therapy), en prise de 1 mL trois fois par jour sur une période de 4 semaines, pourraient être plus efficaces qu'un placebo pour améliorer les symptômes dyspeptiques (p. ex. : reflux acide, douleur épigastrique, crampes, nausées, vomissements). Les autres substances présentes dans ce produit sont la feuille de menthe poivrée, l'ibéris amer, le cumin, la camomille allemande, le chardon-Marie, la chélidoine, l'angélique et la citronnelle^{156,157}.

Effets indésirables

À faibles doses, on considère habituellement que la réglisse est relativement sans danger. À des doses supérieures à 20 g, on s'inquiète surtout de l'action minéralocorticoïde des terpénoïdes²⁰². Les effets

indésirables sont notamment une hypokaliémie, des céphalées, une léthargie, une rétention aqueuse et sodique et une hypertension^{49,53}. Dans le cas de l'hypertension, il semble qu'il existe une relation dose-réponse entre la quantité de réglisse consommée et l'augmentation de la tension artérielle²⁰³. On appelle communément cet ensemble d'effets indésirables pseudoaldostéronisme. La faible concentration en potassium sérique peut entraîner des arythmies cardiaques et un ECG anormal²⁰². On a également signalé des cas d'aménorrhée et d'hyperprolactinémie dus aux effets partiellement agonistes et antagonistes de la réglisse sur l'œstrogène^{204,205}. La réglisse peut également entraîner une diminution du taux de testostérone sérique et augmenter la 17-hydroxyprogestérone, ce qui peut provoquer une baisse de la libido ou une dysfonction sexuelle chez l'homme²⁰⁶.

Bien qu'on ait rapporté plusieurs décès suivant l'ingestion de produits à base de réglisse, on ne connaît pas la pertinence clinique de ces cas en ce qui concerne l'utilisation de la réglisse en phytothérapie. Ceci est dû au fait que la plupart de ces cas se sont produits après l'ingestion de très grandes quantités de réglisse, souvent sous forme de bonbons^{53,207}. Un cas d'insuffisance cardiaque congestive s'est produit chez un homme de 53 ans ayant consommé 700 g de bonbons à la réglisse sur une période de huit jours²⁰⁸.

Le DGL ne contenant que de petites quantités de glycyrrhizine, il n'est pas associé au pseudoaldostéronisme⁵³.

Mises en garde/Contre-indications

On doit utiliser la réglisse avec prudence chez les patients souffrant d'hypertension artérielle, de maladies cardiovasculaires (notamment d'insuffisance cardiaque congestive), d'insuffisance rénale ou de maladie hépatique. La prudence est également conseillée durant la grossesse⁵³.

Interactions médicamenteuses

On doit utiliser avec prudence les produits à base de réglisse chez les patients qui prennent des médicaments affectant ou dépendant des taux de potassium, comme la digoxine et les diurétiques⁴⁹. Cette plante peut également interférer avec les traitements hormonaux ou hypoglycémisants⁴⁶. Étant donné que l'acide glycyrrhétinique réduit le métabolisme des corticostéroïdes, on doit l'utiliser avec prudence chez les patients prenant des agents comme la prednisone^{53,209-211}. On a signalé que le DGL augmente la biodisponibilité de la nitrofurantoïne et diminue les nausées souvent associées à ce médicament⁵³. Le jus de pamplemousse peut amplifier l'activité minéralocorticoïde de la réglisse²¹². Comme pour plusieurs autres plantes

médicinales, les renseignements préliminaires provenant des laboratoires suggèrent que la réglisse peut inhiber le cytochrome P450 3A4¹³⁹.

Réponse

Il faut tenir compte de plusieurs choses. Premièrement, bien que la fatigue puisse sembler un symptôme bénin, il est important que M. Black en détermine la cause afin d'écartier tout problème de santé plus grave. Deuxièmement, le médecin et l'herboriste ont tous les deux en partie raison. Bien que la réglisse puisse entraîner une hypertension artérielle et réagir avec les corticostéroïdes comme la prednisonne, le DGL est peu susceptible de le faire, car il ne contient qu'une petite quantité de glycyrrhizine. Ceci étant dit, comme le DGL contient très peu de glycyrrhizine, il n'influence pas la fonction surrénalienne et est donc probablement inefficace contre la fatigue. En conclusion, bien que le DGL soit peu susceptible d'entraîner des problèmes, aucune preuve ne supporte son utilisation dans ce cas précis.

15. Cas n° 7

Mme Jones a 52 ans et des antécédents d'alcoolisme. Elle souffre également de migraines chroniques, actuellement traitées avec succès avec du paracétamol et un narcotique. Son naturopathe lui recommande un produit standardisé à base de chardon-Marie contenant au moins 70 % de silymarine. Bien qu'elle fasse confiance à son thérapeute, le produit qu'il lui conseille est cher et Mme Jones se demande si elle peut utiliser un autre produit à base de cette plante. Elle pense à une tisane à base de chardon-Marie qui coûte presque deux fois moins cher.

1. Peut-elle remplacer une formulation par une autre?
2. Quelles preuves soutiennent l'utilisation de cette plante chez les patients qui prennent du paracétamol?

15.1 Monographie de plante médicinale : Chardon-Marie

(*Silybum marianum* (L.) Gaertn., Asteraceae)

Synonymes : Chardon-Marie, chardon argenté, chardon Notre-Dame, silybe, lait de Notre-Dame, artichaut sauvage, *Carduus marianus* L.²¹³

Substances actives : silymarine (un complexe de flavonolignanes composé de silybine, de silydianine et de silychristine)^{52,213,214}

Posologie standard : Le chardon-Marie est peu soluble dans l'eau, ce qui limite l'efficacité médicamenteuse des tisanes et des infusions⁵³

- 200 mg d'extrait standardisé (à 70 % de silymarine) trois fois par jour²¹⁵.
- un extrait de chardon-Marie contenant 70 à 80 % de silymarine (Legalon), 420 mg quotidienne par voie orale pour la cirrhose hépatique⁴⁶
- un composant du chardon-Marie, la silibinine (Silibide), 240 mg deux fois par jour pour l'hépatite chronique⁴⁶

Le chardon-Marie est une plante aux feuilles épineuses native de l'Europe. On pensait que l'aspect blanc tacheté des feuilles était dû à une goutte du lait de la Vierge Marie, d'où son nom. De cette interprétation folklorique découle l'utilisation de la plante comme galactagogue (stimulant la lactation)²¹³. On confond souvent le chardon-Marie avec un autre membre de la famille des tournesols (Asteraceae), le chardon béni (*Cnicus benedictus* L.). Même si les deux sont utilisés comme galactagogues, ce sont deux plantes bien différentes⁵³. Bien que le chardon-Marie ait été utilisé historiquement à bien des fins, ses utilisations courantes sont supportées par des évaluations scientifiques plus récentes. Les graines mûres servent à des fins médicinales.

Pharmacologie

L'intérêt porté à cette plante se focalise surtout sur la silymarine comme agent hépatoprotecteur. On pense que la silymarine possède trois mécanismes d'action principaux : elle stimule le développement et la régénérescence des cellules en augmentant la synthèse des protéines ribosomiques^{214,216,217}, c'est un antagoniste concurrentiel de l'action de certains agents hépatotoxiques²¹⁴, et c'est un puissant antioxydant, réduisant la destruction cellulaire^{53,218}. On a également suggéré que la silymarine pourrait réduire la production de leucotriènes potentiellement nocives²¹⁹, inhiber la fonction neutrophile²²⁰ et influencer la fonction des cellules de Kupffer (grands macrophages)²²¹.

Essais cliniques/études chez l'animal

Plusieurs études animales ont démontré que les produits à base de chardon-Marie sont capables de protéger le foie contre une variété de toxines comme l'alpha-amanitine et la phalloïdine provenant de l'amanite phalloïde (*Amanita phalloides* Fr., Pluteaceae), le tétrachlorure de carbone, la DL-éthionine, la thioacétamide et le paracétamol^{214,222-226}. Une étude en double aveugle contrôlée par placebo, menée auprès de patients atteints d'une hépatotoxicité causée par des médicaments neuroleptiques, a mis en évidence une diminution de la concentration sérique de malondialdéhyde (MDA)²²⁷. Des recherches cliniques préliminaires basées sur trois études en double

aveugle contrôlée par placebo ont démontré une amélioration des lésions hépatiques causées par l'alcool^{214,228,229}. De plus, on a trouvé que l'administration par voie orale d'extrait de chardon-Marie standardisé à la silymarine à des patients atteints de cirrhose réduisait le taux de mortalité, les meilleurs résultats étant observés dans le cas d'une cirrhose induite par l'alcool²³⁰. Cependant, une revue méthodique effectuée par la Collaboration Cochrane a trouvé que les effets bénéfiques du chardon-Marie étaient limités pour les patients atteints d'une hépatite alcoolique ou virale. Cette méta-analyse de 18 essais randomisés portait sur 1088 patients au total. Par rapport au placebo ou à l'observation, le chardon-Marie n'a pas semblé améliorer la mortalité globale, les complications de la maladie hépatique ou la cirrhose hépatique. La mortalité globale associée au foie était significativement plus faible chez les patients prenant du chardon-Marie. Cependant, la signification statistique de ce bienfait disparaissait lorsqu'on ne considérait que les données provenant des essais de grande qualité. On n'a observé aucun effet secondaire important lors des essais²³¹.

Les résultats d'études portant sur l'utilisation de la silymarine pour contrôler l'hépatite ne sont pas concluants⁵³. Bien que plusieurs études aient noté une amélioration des résultats objectifs dans le cas d'une hépatite aussi bien chronique qu'aiguë^{214,232}, plusieurs n'ont montré aucune différence significative entre la silymarine et le placebo²¹⁴. De plus, la majorité de ces études évaluaient l'administration intraveineuse, ce qui limite l'applicabilité de ces informations à l'administration orale de produits à base de chardon-Marie⁵³.

On a tenté d'améliorer l'absorption orale en convertissant le chardon-Marie ou ses composants en complexes compatibles avec les lipides (p. ex. : phytosome de chardon-Marie, complexe silybine-phosphatidylcholine, Siliphos, Siliphost)²³³. À l'heure actuelle, cependant, on n'a pas montré que cela entraînait une efficacité clinique significative, quelque soit l'indication⁴⁶. Il existe également des preuves que des produits combinés contenant du chardon-Marie (Iberogast, Enzymatic Therapy), en prise de 1 mL trois fois par jour sur une période de 4 semaines, pourraient être plus efficaces qu'un placebo pour améliorer les symptômes dyspeptiques (p. ex. : reflux acide, douleur épigastrique, crampes, nausées, vomissements). Les autres substances présentes dans ce produit sont la feuille de menthe poivrée, l'ibéris amer, le cumin, le réglisse, la camomille allemande, la chélidoine, l'angélique et la citronnelle^{156,157}.

Effets indésirables

Les effets indésirables du chardon-Marie peuvent comprendre des nausées, une dyspepsie, des ballonnements et des flatulences, bien que ces effets soient moins fréquents qu'une diarrhée⁵³. De plus, il existe une sensibilité croisée chez les patients allergiques à d'autres membres de la famille des Asteraceae (également appelées Compositae), comme l'herbe à poux et les chrysanthèmes.

Mises en garde/Contre-indications

L'innocuité à long terme durant la grossesse et l'allaitement reste encore à évaluer⁵³. Il peut aussi atténuer l'augmentation des taux sériques de trypsinase provoquée par d'autres médicaments⁴⁶.

Interactions médicamenteuses

Bien qu'aucun cas d'interaction médicamenteuse n'ait été signalé, il est possible que les propriétés hépatiques du chardon-Marie influencent les médicaments dont le métabolisme dépend fortement de la fonction hépatique⁵³. Le chardon-Marie peut inhiber la glucuronidation hépatique et les cytochromes P450 2C9²³⁴ et 3A4⁴⁰. Cependant, une étude effectuée chez des volontaires sains n'a révélé aucun effet d'importance clinique sur le CYP 3A4²⁵⁵. Cet écart dans les observations serait attribuable à la formulation de chardon-Marie utilisée, d'où la nécessité de faire preuve de prudence.

Réponse

Il est important d'expliquer à Mme Jones la différence entre les diverses formulations de chardon-Marie. La majorité des renseignements concernant le chardon-Marie provient d'études portant sur des extraits standardisés. Un extrait standardisé contient une quantité spécifique d'un agent donné, dans ce cas-ci, la silymarine. Il est aussi important de remarquer que la silymarine (l'agent le plus actif) n'est pas soluble dans l'eau, ce qui fait que la tisane, bien que plus économique, ne sera probablement pas aussi efficace. Pour ce qui est de l'efficacité, l'information provenant d'ECR à l'appui de l'utilisation de produits à base de chardon-Marie pour traiter les troubles hépatiques dus à l'alcool est limitée. De plus, seules des données chez l'animal soutiennent son utilisation comme hépatoprotecteur face au paracétamol. Par conséquent, les bienfaits de la tisane au chardon-Marie sont peu probables et celui d'une formulation standardisée à la silymarine, tout au plus théorique. Il est important de remarquer que nombre de ces produits ne sont pas commercialisés.

Bibliographie

1. Esmail N. Complimentary and alternative medicine in Canada: Trends in use and public attitudes, 1997–2007. Public Policy Sources. The Fraser Institute. 2007 May; 87. www.fraserinstitute.org/commerce/web/product_files/ComplementaryAlternativeMedicine.pdf, consulté le 1er novembre 2008.
2. Boon H, Stewart M, Kennard MA, et al. Use of complementary/alternative medicine by breast cancer survivors in Ontario: prevalence and perceptions. *J Clin Oncol* 2000;18:2515–2521.
3. de Lemos ML, John L, Nakashima L, et al. Advising cancer patients on natural health products – a structured approach. *Ann Pharmacother* 2004;38(9):1406–1411.
4. Weiger WA, Smith M, Boon H, et al. Advising patients who seek complementary and alternative medical therapies for cancer. *Ann Intern Med* 2002;137(11):889–903.
5. De Weerd CJ, Bootsma HPR, Hendriks H. Herbal medicines in migraine prevention. *Phytomedicine* 1996;3:225–230.
6. Smith M, Boon H, Burman D. Alternative medicine: a survival guide. *Can Pharm J* 1996;129(6):36–42.
7. Barnes J. Homeopathy. *Pharm J* 1998;260:492–497.
8. Boon H, Smith M, Muzzin L. Homeopathic Products. Dans : Carruthers-Czyzewski P, éd. *Non-Prescription Drug Reference for Health Professionals*. Ottawa : Association des pharmaciens du Canada, 1996. p. 361–373.
9. Reilly D. Evidence for Homeopathy. *The Art and Science of Healing*. Vancouver: Tzu Chi Institute/British Columbia College of Family Physicians, 1998.
10. Jacobs J, Jimenez L, Gloyd S, Casares F, Gaitan M, Crothers D. Homeopathic treatment of acute childhood diarrhea: a randomized clinical trial in Nicaragua. *Br J Homeopathy* 1993;82:83–86.
11. Reilly D, Taylor MA, Beattie NG, et al. Is evidence for homeopathy reproducible? [see comments]. *Lancet* 1994;344:1601–1606.
12. Kleijnen J, Knipschild P, ter Riet G. Clinical trials of homeopathy. *BMJ* 1991;302:316–323.
13. Belon P. Homeopathy and Research. Lyon, France: Boiron, 1998.
14. Ernst E. Homeopathy revisited. *Arch Intern Med* 1996;156:1162–1163.
15. Linde K, Clausius N, Ramirez G, Melchart D, Eitel F, Hedges L. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? A meta-analysis of placebo-controlled trials. *Lancet* 1997;350:834–843.
16. Linde K, Scholz M, Ramirez G, et al. Impact of study quality on outcome in placebo-controlled trials of homeopathy. *J Clin Epidemiol* 1999;52(7):631–636.
17. Langman M. Homeopathy trials: reason for good ones but are they warranted. *Lancet* 1997;350:825.
18. Shang A, Huwiler-Muntener K, Nartey L, et al. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? Comparative study of placebo-controlled trials of homeopathy and allopathy. *Lancet* 2005;366(9487):726–732.
19. Morice A. Adulterated “homeopathic” cure for asthma. *Lancet* 1986;1(8485):862–863.
20. Abbot N, Hill M, Barnes J, Hourigan P, Ernst E. Uncovering suspected adverse effects of complementary and alternative medicine. *Int J Risk Safety Med* 1998;11:99–106.
21. Werbach M, Murray M. *Nutritional Influences on Illness*. (2e éd.) Tarzana: Third Line Press, 1993.
22. Department of Health. Natural Health Products Regulations. *Canada Gazette, Part II*, June 5, 2003: 1532–1667.
23. Cui J, Garle P, Eneroth P, et al. What do commercial ginseng preparations contain? *Lancet* 1994;344:134.
24. Santé Canada en ligne 2002–46, 19 juin 2002. www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/2002/2002_46_f.html
25. Hall T, Lu Z-Z, Yat PN, Fitzloff JF, Arnason JT, Awang DVC, et al. Ginseng evaluation program. Part one: standardized phase. *HerbalGram* 2001;52:27–45.
26. American Herbal Products Association. *Botanical Safety Handbook*. Boca Raton, FL: CRC Press, 1997.
27. Santé Canada en ligne 2002–56, 21 août 2002. www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/2002/2002_56_f.html
28. Rowin J, Lewis SL. Spontaneous bilateral subdural hematomas associated with chronic Ginkgo biloba ingestion. *Neurology* 1996;46(6):1775–1776.
29. Gilbert GJ. Ginkgo biloba. [comment]. *Neurology* 1997;48(4):1137.
30. Rosenblatt M, Mindel J. Spontaneous hyphema associated with ingestion of Ginkgo biloba extract. *N Engl J Med* 1997;336(15):1108.
31. Matthews MK, Jr. Association of Ginkgo biloba with intracerebral hemorrhage. *Neurology* 1998;50(6):1933–1934.
32. Vale S. Subarachnoid haemorrhage associated with Ginkgo biloba. *Lancet* 1998;352(9121):36.
33. Fessenden JM, Wittenborn W, Clarke L. Ginkgo biloba: a case report of herbal medicine and bleeding postoperatively from a laparoscopic cholecystectomy. *Am Surg* 2001;67(1):33–35.
34. Shaw D et al. Traditional remedies and food supplements. A 5-year toxicological study (1991–1995). *Drug Safety*. 1997;17:342–356.
35. de Lemos ML. Effects of soy phytoestrogens genistein and daidzein on breast cancer growth. *Ann Pharmacother* 2001;35(35):1118–1121.
36. de Lemos M. Safety issues of soy phytoestrogens in breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2002;20(13):3040–3042.

37. de Lemos ML. Should breast cancer patients and survivors stay away from phytoestrogens? *Current Top Nutraceut Res* 2004;2(1):5-12.
38. de Lemos ML, O'Brien RK. Effects of flaxseed phytoestrogens on breast cancer growth. *J Oncol Pharm Prac* 2004;10(3):145-147.
39. Perlman BB. Interaction between lithium salts and ispaghula husk. *Lancet* 1990;35:416.
40. 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. *Phytotherapy* 2000;7:273-282.
41. Schulz V. Incidence and clinical relevance of the interactions and side effects of *Hypericum* preparations. *Phytotherapy* 2001;8:152-160.
42. Mathijssen RHJ, Verweij J, de Bruijn P, et al. Effects of St. John's wort on irinotecan metabolism. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(16):1247-1249.
43. Heck AM, DeWitt BA, Lukes AL. Potential interactions between alternative therapies and warfarin. *Am J Health Syst Pharm* 2000;57:1221-1227.
44. Farnsworth N. Databases Containing Information Pertaining to Botanical Medicine. Dans : Eskinazi D, éd. *Bo-tanical Medicine: Efficacy, Quality Assurance and Regulation*. Larchmont: Mary Ann Liebert, 1998. p. 55-57.
45. de Lemos ML. Pharmacist's role in meeting the psychosocial needs of cancer patients using complementary therapy. *Psychooncology* 2005;14:204-210.
46. Natural Medicines Comprehensive Database [base de données sur Internet]. Therapeutic Research Faculty, 2005. Consultable à www.naturaldatabase.com/. Consultée le 12 décembre 2005.
47. Foster S, Chongxi Y. *Herbal Emissaries. Bringing Chinese Herbs to the West*. Rochester, Vermont: Healing Arts Press, 1992.
48. Awang D. Ginger. *Can Pharm J* 1992;125:309-311.
49. Blumenthal MT, Hall R, Rister B, eds. *The German Commission E Monographs*. Austin, Texas: American Bo-tanical Council, 1996.
50. Bradley P. *British Herbal Compendium*. Bourne-mouth: British Herbal Medical Association, 1992.
51. Brinker F. A comparative review of eclectic female regulators. *J Naturopathic Med* 1996;7(1):11-26.
52. Leung A, Foster S. *Encyclopedia of Common Natural Ingredients used in Food, Drugs and Cosmetics*. (2nd ed.) NY: John Wiley and Sons, 1996.
53. Boon H, Smith M. *Botanical Pharmacy*. Kingston: Quarry Press, 1999.
54. Brown D. *Herbal prescriptions for better health*. Rocklin, CA: Prima Publishing, 1995.
55. Verma S, Singh J, Khamesra R, Bordia A. Effect of ginger on platelet aggregation in man. *Indian J Med Res* 1993;98:240-242.
56. Srivastava K. Effects of aqueous extracts of onion, garlic and ginger on the platelet aggregation and metabolism of arachidonic acid in the blood vascular system. *In vitro* study. *Prostaglandins Leukot Med* 1984;13:227-235.
57. Lumb A. Effect of dried ginger on human platelet function. *Thromb Haemost* 1994;71(1):110-111.
58. Srivastava K, Mustafa T. Ginger (*Zingiber officinale*) in rheumatism and musculoskeletal disorders. *Med Hypotheses* 1992;39:342-348.
59. Sharma J, Srivastava K, Gan E. Suppressive effects of eugenol and ginger oil on arthritic rats. *Pharmacology* 1994;49(5):314-318.
60. Holtmann S, Clarke A, Scherer H, Hohn M. The anti-motion sickness mechanism of ginger. A comparative study with placebo and dimenhydrate. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1989;198(3-4):168-174.
61. Kawai T, Kinoshita K. Antiemetic principle of *Magnolia obovata* and *Zingiber officinale* rhizome. *Planta Med* 1994;60:17-20.
62. Lumb A. Mechanism of antiemetic effect of ginger. *Anaesthesia* 1993;48(12):1118.
63. Stewart J, Wood M, Mims M. Effects of ginger on motion sickness susceptibility and gastric function. *Pharmacology* 1991;42:111-120.
64. Phillips S, Ruggier R, Hutchinson S. *Zingiber officinale* (Ginger) — an antiemetic for day case surgery. *Anaesthesia* 1993;48(8):715-717.
65. Pathak S, Prakash AO. Active components of ginger exhibiting antiserotonergic action. *Phytother Res* 1989;3(2):70-71.
66. Srivastava K, Mustafa T. Ginger (*Zingiber officinale*) and rheumatic disorders. *Med Hypotheses* 1989;29:25-28.
67. Mowrey D, Clayson D. Motion sickness, ginger and psychophysics. *Lancet* 1982:655-657.
68. Grontved A, Brask T, Kambskard J, Hentzer E. Ginger root against sea-sickness. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1988;105(1-2):45-9.
69. Wood C, Manno J, Wood M, Manno B, Mims M. Comparison of efficacy of ginger with various anti-motion sickness drugs. *Clin Res Pract Drug Reg Affairs* 1988;6(2):129-136.
70. Riebenfeld D, Borzone L. Randomized double-blind study comparing ginger (Zintona) and dimenhydrate in motion sickness. *Healthnotes* 1999;6(2):98-101.
71. Careddu P. Motion sickness in children: results of a double-blind study with ginger (zintona) and dimenhydrate. *Healthnotes* 1999;6(2):102-107.
72. Tyler V. *Tyler's Herbs of Choice: The Therapeutic Use of Phytomedicinals*. Binghamton, NY: Pharmaceutical Products Press, 1994.
73. Brown D. Antimotion sickness action of ginger questioned. *Q Rev Natural Med* 1993;Spring:15-16.
74. European Scientific Cooperative of Phytotherapy. *Zingiberis rhizoma/Ginger*. ESCOP.1997: monograph.
75. Bone M, Wilkinson D, Young J, McNeil J, Charlton

- S. Ginger root – a new antiemetic. The effect of ginger root on postoperative nausea and vomiting after major gynaecological surgery. *Anaesthesia* 1990;48(8):669-671.
76. Arfeen Z, Owen H, Plummer J, Ilsley A, Sorby-Adams R, Doeke C. A double-blind randomized controlled trial of ginger for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Anaesth Intensive Care* 1995;23(4):449-452.
 77. Fischer-Rasmussen W, Kjaer S, Dahl C, Asping U. Ginger treatment of hyperemesis gravidarum. *Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol* 1990;38:19-24.
 78. Vutyavanich T, Kraissarin T, Ruangsri R-A. Ginger for Nausea and vomiting in pregnancy: randomized, double-masked, placebo-controlled trial. *Obstet Gynecol* 2001;97:577-582.
 79. Willetts KE, Ekangaki A, Eden JA. Effect of a ginger extract on pregnancy-induced nausea: a randomized controlled trial. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2003;43(2):139-144.
 80. Portnoi G, Chng LA, Karimi-Tabesh L, et al. Prospective comparative study of the safety and effectiveness of ginger for the treatment of nausea and vomiting in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189(5):1374-1377.
 81. Smith C, Crowther C, Willson K, et al. A randomized controlled trial of ginger to treat nausea and vomiting in pregnancy. *Obstetrics & Gynecology* 2004;103(4):639-645.
 82. Jewell D, Young G. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. [update of Cochrane Database Syst Rev. 2002;(1):CD000145; PMID: 11869567]. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003(4):CD000145.
 83. Borrelli F, Capasso R, Aviello G, et al. Effectiveness and safety of ginger in the treatment of pregnancy-induced nausea and vomiting. *Obstet Gynecol* 2005;105(4):849-856
 84. Nagabhushan M, Amonkar A, Bhide S. Mutagenicity of gingerol and shogaol and anti-mutagenicity of zingerone in salmonella/microsome assay. *Cancer Letters* 1987;36:221-223.
 85. Nakamura H, Yamamoto T. Mutagen and anti-mutagen in ginger, *Zingiber officinale*. *Mutat Res* 1982;103:119-126.
 86. Fulder S, Tenne M. Ginger as an anti-nausea remedy in pregnancy. The issue of safety. *HerbalGram* 1996;38:47-50.
 87. Qureshi S, Shah A, Tariq M, Ageel A. Studies on herbal aphrodisiacs used in Arab system of medicine. *Am J Chin Med* 1989;17(1-2):57-63.
 88. Kruth P, Brosi E, Fux R, et al. Ginger-Associated Overanticoagulation by Phenprocoumon. *Ann Pharmacother* 2004;38(2):257-260.
 89. Natural Medicines Comprehensive Database [base de données sur Internet]. Ginger; monograph; [5 p. environ]. Therapeutic Research Faculty, 2005. Consultable à www.naturaldatabase.com/. Consultée le 12 décembre 2005.
 90. Lepik K. Safety of herbal medications in pregnancy. *Can Pharm J* 1997;130(3):29-33.
 91. Aikins Murphy P. Alternative therapies for nausea and vomiting of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1998;91(1):149-155.
 92. Wren R. *Potter's New Cyclopedia of Botanical Drugs and Preparations*. Saffron Walden: C.W. Daniel Co, 1988.
 93. Evans W. *Trease and Evan's Pharmacognosy*. (13th ed.) London: Bailliere Tindall, 1989.
 94. Hoffman D. *Holistic Herbal*. Rockport: Element Books, 1996.
 95. Chevallier A. *The Encyclopedia of Herbal Medicine*. London: Reader's Digest, 1996.
 96. Hudson T. Wild yam, natural progesterone, unravelling the confusion. *Townsend Letter for Doctors and Patients* 1996;July:125-127.
 97. Brinker F. A comparative review of eclectic female regulators. *J Naturopathic Med* 1996;7(1):11-26.
 98. Araghiniknam M, Chung S, Nelson-White T, Eskelson C, Watson RR. Antioxidant activity of dioscorea and de-hydroepiandrosterone (DHEA) in older humans. *Life Sci* 1996;59(11):PL147-PL157.
 99. Dollbaum C. Lab analyses of salivary DHEA and progesterone following ingestion of yam-containing products. *Townsend Letter for Doctors and Patients* 1996;159:104.
 100. Komesaroff PA, Black CV, Cable V, et al. Effects of wild yam extract on menopausal symptoms, lipids and sex hormones in healthy menopausal women. *Climacteric* 2001;4(2):144-150.
 101. Craddick J. Potential hazards of Mexican Yam. *Townsend Letter for Doctors and Patients* 1996;August/September:101.
 102. McGuffin M. et al. *American Herbal Products Association Botanical Safety Handbook*. Boca Raton FL: CRC Press, 1997.
 103. Park HS, Kim MJ, Moon HB. Occupational asthma caused by two herb materials, *Dioscorea batatas* and *Pinellia ternata*. *Clin Exp Allergy* 1994;24(6):575-581.
 104. Hudson T. Naturopathic specific condition review: menopause. *Protocol J Botanic Med* 1996;1(4):99-103.
 105. De Marco C. *Take Charge of Your Body*. (6^e édition) Toronto : Well Women Press, 1996.
 106. Boice JL. Estrogen and progesterone: A review. *J Naturopathic Med* 1997;7(1):35-41.
 107. Gaby A. *Preventing and Reversing Osteoporosis*. Rocklin, CA: Prima Publishing, 1994.
 108. Prior J. Progesterone as a bone-trophic hormone. *Endocr Rev* 1990;11:386-398.
 109. Lee J. Osteoporosis reversal with transdermal progesterone. *Lancet* 1990;336:1327.
 110. Lee J. Osteoporosis reversal: The role of progesterone. *Int Clin Nutr Rev* 1990;10(3):384-391.

111. Taylor M. Alternatives to conventional hormone replacement therapy. *Compr Ther* 1997;23(8):514-532.
112. Love S, Lindsey K. Dr. Susan Love's Hormone Book. New York: Random House, 1997.
113. Houghton PJ. Valerian. *Pharm J* 1994;253:95-96.
114. Hobbs C. Valerian. *Valeriana officinalis*: a literature review. *HerbalGram* 1989;21(Fall):19-34.
115. Hendriks H, et al. Eugenyl isovalerate and isoeugenyl isovalerate in the essential oil of Valerian root. *Phyto-chemistry* 1977;16:1853-1854.
116. Bos R, et al. Isolation and identification of valerenane sesquiterpenoids from *Valeriana officinalis*. *Phytochemistry* 1986;25:133-135.
117. European Scientific Cooperative of Phytotherapy. *Valerianae radix/valerian root*. ESCOP, 1997;monograph.
118. Holz J, Godau P. Receptor binding studies with *Valeriana officinalis* on the benzodiazepine receptor. *Planta Med* 1989;55:642.
119. Mennini T, Bernasconi P, et al. *In vitro* study in the interaction of extracts and pure compounds from *Valeriana officinalis* roots with GABA, benzodiazepine and barbiturate receptors. *Fitoterapia* 1993;64:291-300.
120. Cavadas C, Araujo I, Cotrim MD, et al. *In vitro* study on the interaction of *Valeriana officinalis* L. extracts and their amino acids on GABAA receptor in rat brain. *Arzneimittelforschung* 1995;45(7):753-755.
121. Bodesheim U, Holz J. [Isolation and receptor binding properties of alkaloids and lignans from *Valeriana officinalis* L.]. *Pharmazie* 1997;52(5):386-391.
122. Houghton PJ. The scientific basis for the reputed activity of valerian. *J Pharm Pharmacol* 1999; 51(5): 505-512.
123. Riedel E, et al. Inhibition of gamma-aminobutyric acid catabolism by valerenic acid derivatives. *Planta Med* 1982;48:219-220.
124. Hendriks H, et al. Central nervous system depressant activity of valerenic acid in the mouse. *Planta Med* 1985;51:28-31.
125. Veith J, et al. The influence of some degradation products of valepotriates on the motor activity of light-dark synchronized mice. *Planta Med* 1986;52:179-183.
126. Sakamoto T, Mitana Y, Nakajima K. Psychotropic effects of Japanese valerian root extracts. *Chem Pharm Bull* 1992;40:758-761.
127. Lindahl O, Lindwall L. Double blind study of a valerian preparation. *Pharmacol Biochem Behav* 1989;32:1065-1066.
128. Leathwood PD, Chauffard F, Heck E, Munoz-Box R. Aqueous extract of valerian root (*Valeriana officinalis*) improves sleep quality in man. Reduces sleep latency to fall asleep in man. *Pharmacol Biochem Behav* 1982;17:65-71.
129. Leathwood PD, Chauffard F. Quantifying the effects of mild sedatives. *J Psychiatr Res* 1983;17:115-122.
130. Donath F, Quispe S, Diefenbach K, et al. Critical evaluation of the effect of valerian extract on sleep structure and sleep quality. *Pharmacopsychiatry* 2000;33(2):47-53.
131. Stevinson C, Ernst E. Valerian for insomnia: a systematic review of randomized clinical trials. *Sleep Medicine* 2000;1(2):91-99.
132. Poyares DR, Guilleminault C, Ohayon MM, et al. Can valerian improve the sleep of insomniacs after benzodi-azepine withdrawal? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002;26(3):539-545.
133. Garges HP, Varia I, Doraiswamy PM. Cardiac complications and delirium associated with valerian root with-drawal. *JAMA* 1998 Nov 11; 280 (18):1566-1567.
134. Glass J, Sproule BA, Herrmann N, et al. Acute pharmacological effects of temazepam, diphenhydramine, and valerian in healthy elderly subjects. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23(3):260-268.
135. Dressing H, Riemann D, et al. Insomnia: Are valerian/balm combinations of equal value to benzodiazepine? *Therapiewoche* 1992;42:726-736.
136. Kohnen R, Oswald W. The effects of valerian, propranolol, and their combination on activation, performance, and mood of healthy volunteers under social stress conditions. *Pharmacopsychiatry* 1988;21:447-448.
137. Albrecht M, Berger W, et al. Psychopharmaceuticals and safety in traffic. *Zeits Allgmeinmed* 1995;71:1215-1221.
138. Miller L. Herbal medicinals. Selected clinical considerations focusing on known or potential drug-herb interactions. *Arch Intern Med* 1998;158:2200-2211.
139. 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* 2000;7: 273-282.
140. Berry M. The chamomiles. *Pharm J* 1995;254:191-193.
141. Mann C, Staba EJ. The chemistry, pharmacology, and commercial formulations of chamomile. *Herbs, Spices and Medicinal Plants* 1984;1:235-280.
142. Tyler VE. *The Honest Herbal*. (3rd ed.) Philadelphia: George F. Stickley Co., 1993.
143. Achterath-Tuckermann U, Kunde R, Flaskamp E, Isaac O, Thiemer K. Pharmacological investigations with compounds of chamomile V. Investigations on the spasmolytic effect of compounds of chamomile and kamil-losan on the isolated guinea pig ileum. *Planta Med* 1980;39:38-50.
144. Isaac O. *Pharmakologische Untersuchungen von Kamillen-Inhaltsstoffen*. 1. Zur Pharmakologie des (-)-alpha Bisabolols und der Bisabololoxide (Übersicht)/Pharmacological Investigations with compounds of chamomile 1. On the Pharmacology

- of (-)-alpha-bisabolol and bisabolol oxides (review). *Planta Med* 1979;35:118-123.
145. Jakovlev V, Isaac O, Thiemer K, Kunde R. Pharmacological investigations with compounds of chamomile II. New investigations on the antiphlogistic effects of (-)-alpha bisabolol and bisabolol oxides. *Planta Med* 1979;35:125-140.
 146. Jakovlev V, Isaac O, Flakamp E. Pharmacological investigations with compounds of chamomile VI. Investigations on the antiphlogistic effects of chamazulene and matricine. *Planta Med* 1983;49:67-73.
 147. Della Loggia R, Carle R, Sosa S, Tubaro A. Evaluation of the anti-inflammatory activity of chamomile preparations. *Planta Med* 1990;56:657-658.
 148. Safayhi H, Sabieraj J, Sailer E, Ammon H. Chamazulene: an antioxidant-type inhibitor of leukotriene B4 formation. *Planta Med* 1994;60(5):410-3.
 149. Holz J, Ghassemi N, Hahn B. Preparation of 14C-spiro ethers by chamomile and their use by an investigation of absorption. *Planta Med* 1986;52:533.
 150. Szelenyi I, Isaac O, Thiemer K. Pharmacological experiments with compounds of chamomile III. Experimental studies of the ulceroprotective effect of chamomile. *Planta Med* 1979;35:218-227.
 151. Viola H, Wasowski C, Levi de Stein M, et al. Apigenin, a component of *Matricaria recutita* flowers, is a central benzodiazepine receptor-ligand with anxiolytic effects. *Planta Med* 1995;61:213-216.
 152. Miller T, Wittstock U, Lindequist U, Teuscher E. Effects of some components of the essential oil of chamomile, *Chamomilla recutita* on histamine release from rat mast cells. *Planta Med* 1996;62:60-61.
 153. McKay DL, Blumberg JB. A review of the bioactivity and potential health benefits of chamomile tea (*Matricaria recutita* L.) *Phytother Res* 2006 Jul;20(7):519-530.
 154. Korting H, Schafer-Korting M, Hart H, Laux P, Schmid M. Anti-inflammatory activity of hamamelis distillate applied topically to the skin. *European J Clin Pharmacol* 1993;44:315-318.
 155. Merfort I, Heilmann J, Hagedorn-Leweke U, Lippold B. *In vivo* skin penetration studies of chamomile flavones. *Pharmazie* 1994;49:509-511.
 156. Madisch A, Holtmann G, Mayr G, et al. Treatment of functional dyspepsia with a herbal preparation. A double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *Digestion* 2004;69(1):45-52.
 157. Melzer J, Rosch W, Reichling J, et al. Meta-analysis: phytotherapy of functional dyspepsia with the herbal drug preparation STW 5 (Iberogast). *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20(11-12):1279-1287.
 158. Carl W, Emrich L. Management of oral mucositis during local radiation and systemic chemotherapy: a study of 98 patients. *J Prosthet Dent* 1991;66:361-369.
 159. Fidler P, Loprinzi C, O'Fallon J, et al. Prospective evaluation of a chamomile mouthwash for prevention of 5 FU induced oral mucositis. *Cancer* 1996;77(3):522-525.
 160. Benner M, Lee H. Anaphylactic reaction to chamomile tea. *J Allergy Clin Immunol* 1973;52:307-308.
 161. Casterline C. Allergy to chamomile tea. *JAMA* 1980;4:330-331.
 162. Van Ketel W. Allergy to *Matricaria chamomilla*. *Contact Dermatitis* 1987;16:50-51.
 163. Hausen B. A 6-year experience with compositae mix. *Am J Contact Dermat* 1996;7(2):94-99.
 164. Hausen B, Busker E, Carle R. The sensitizing capacity of compositae plants. VII. Experimental investigations with extracts of *Chamomilla recutita* (L.) Rauschert and *Anthemis cotula* L. *Planta Med* 1984;50:229-234.
 165. Mitchell J, Dupuis G. Allergic contact dermatitis from sesquiterpenoids of the compositae family of plants. *Br J Dermatol* 1971;84:139-150.
 166. Hausen B. The sensitizing capacity of compositae plants III. Test Results and cross reactions in compositae-sensitive patients. *Dermatologica* 1979;159:1-11.
 167. Paulsen E, Andersen K, Hausen B. Compositae dermatitis in a Danish dermatology department in one year. *Contact Dermatitis* 1993;29:6-10.
 168. Habersing S, Leuschner F, Isaac O, Theimer K. Pharmacological studies with compounds of chamomile IV. Studies on toxicity of (-) alpha bisabolol. *Planta Med* 1979;37:115-123.
 169. Natural Medicines Comprehensive Database [base de données sur Internet]. German chamomile; monograph; [5 p. environ]. Therapeutic Research Faculty, 2005. Consultable à www.naturaldatabase.com/ . Consultée le 12 décembre 2005.
 170. Subiza J, Subiza JL, Hinojosa M, et al. Anaphylactic reaction after the ingestion of chamomile tea; a study of cross-reactivity with other composite pollens. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84(3):353-358.
 171. Briggs CJ. Evening primrose. *Review of Pharm Canad* 1986;119(5):249-254.
 172. Horrobin DF. Gammalinolenic acid: an intermediate in essential fatty acid metabolism with potential as an ethical pharmaceutical and as a food. *Reviews of Contemporary Pharmacotherapy* 1990;1:1-45.
 173. Horrobin D. The role of essential fatty acids and prostaglandins in premenstrual syndrome. *J Reprod Med* 1983;28:465-468.
 174. Brush MG. Efamol (evening primrose oil) in the treatment of premenstrual syndrome. In: Horrobin DF, ed. *Clinical uses for essential fatty acids*. Buffalo, New York: Eden Press, 1982. p. 155.
 175. Collins A, Cerin A, et al. Essential fatty acids in the treatment of premenstrual syndrome. *Obstet Gynecol* 1993;81:93-98.
 176. Steinberg S. The treatment of late luteal phase dysphoric disorder. *Life Sciences* 1991;49(11):767-802.
 177. Budeiri D, Li Wan Po A, Dornan JC. Is evening primrose oil of value in the treatment of premenstrual syndrome? *Control Clin Trials* 1996;17(1):60-68.

178. Pye JK, Mansel R, Hughes L. Clinical experience of drug treatments for masatalgia. *Lancet* 1985(ii):373-377.
179. Mansel R, Pye J, Hughes L. Effects of essential fatty acids on cyclical mastalgia and non-cyclical breast disorders. *Omega-6 Essential fatty acids: pathophysiology and roles in clinical medicine*. New York: Alan R Liss, 1990. p. 557-566.
180. Wetzig NR. Mastalgia: a 3 year Australian study. *Aus N Z J Surg* 1994;64(5):329-331.
181. Gateley CA, Miers M, Mansel R, Hughes L. Drug treatments for mastalgia: 17-year experience in the Cardiff mastalgia clinic. *J R Soc Med* 1992;85:12-15.
182. Genolet P, Delaloye J, De Grandi P. Diagnosis and treatment of mastodynia (French). *Rev Med Suisse Romande* 1995;115(5):385-390.
183. Anon. Cyclical breast pain—what works and what doesn't. *Drug Ther Bull* 1992;30(1):1-3.
184. Chenoy R, Hussain S, Tayob Y, O'Brien PM, Moss MY, Morse PF. Effect of oral gamolenic acid from evening primrose oil on menopausal flushing. *BMJ* 1994;308(6927):501-503.
185. Kleijnen J. Evening primrose oil [editorial] [see comments]. *BMJ* 1994;309(6958):824-825.
186. Li Wan Po A. Evening primrose oil. *Pharm J* 1991;246:670-676.
187. Barber HJ. Evening primrose oil: a panacea? *Pharm J* 1988;240:723-725.
188. Holman C, Bell A. A trial of evening primrose oil in the treatment of chronic schizophrenia. *J Orthomol Psychiatr* 1983;12:302-304.
189. Chandler R. Licorice, more than just a flavour. *Can Pharm J* 1985;September:421-424.
190. Marie-Snow J. *Glycyrrhiza glabra* L. (Leguminaceae). *Protocol J Botanical Med* 1996;1(3):9-14.
191. Murray M. *The Healing Power of Herbs*. (2^e édition) Rocklin, CA : Prima Publishing, 1992.
192. Mizutani K, Kuramoto T, Tamura Y, et al. Sweetness of glycyrrhetic acid 3-O-beta-D-monoglucuronide and the related glycosides. *Biosci Biotechnol Biochem* 1994;58(3):554-555.
193. Walker BR, Edwards CR. Licorice-induced hypertension and syndromes of apparent mineralocorticoid excess. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994;23(2):359-377.
194. Schambelan M. Licorice ingestion and blood pressure regulating hormones. *Steroids* 1994;59(2):127-130.
195. Armanini D, Lewicka S, Pratesi C, et al. Further studies on the mechanism of the mineralocorticoid action of licorice in humans. *J Endocrinol Invest* 1996;19(9):624-629.
196. Mauricio I, Francischetti B, Monteiro R, Guimaraes J. Identification of glycyrrhizin as a thrombin inhibitor. *Bio-chem Biophys Res Commun* 1997;225:259-263.
197. Kroes BH, Beukelman CJ, van den Berg AJ, Wolbink GJ, van Dijk H, Labadie RP. Inhibition of human complement by beta-glycyrrhetic acid. *Immunology* 1997;90(1):115-120.
198. Morgan A, McAdam W, Pacsoo C, Darnborough A. Comparison between cimetidine and Caved-S in the treatment of gastric ulceration, and subsequent maintenance therapy. *Gut* 1982;23:545-551.
199. Glick L. Deglycyrrhizinated liquorice for peptic ulcer. *Lancet* 1982;2:817.
200. Tewari S, Wilson A. Deglycyrrhizinated liquorice in duodenal ulcer. *Practitioner* 1972;210:820-825.
201. Kassir Z. Endoscopic controlled trial of four drug regimens in the treatment of chronic duodenal ulceration. *Irish Med J* 1985;78:153-156.
202. De Smet P, Keller K, Hansel R, Chandler R. *Adverse Effects of herbal drugs*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 1997. Vol 3.
203. Sigurjonsdottir HA, Franzson L, Manhem K, et al. Liquorice-induced rise in blood pressure: a linear dose-response relationship. *J Hum Hypertens* 2001;15(8):549-552.
204. Corrocher R. Pseudoprimary hyperaldosteronism due to liquorice intoxication. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 1983;5:467-470.
205. Werner S, Brismar K, Olsson S. Hyperprolactinemia and liquorice. *Lancet* 1979(1):319.
206. Armanini D, Bonanni G, Palermo M. Reduction of serum testosterone in men by licorice. *NEJM* 1999; 341:1158.
207. Nielsen I, Pedersen R. Life threatening hypokalemia caused by liquorice ingestion. *Lancet* 1984;1:1305.
208. Chamberlain T. Licorice poisoning, pseudoaldosteronism, heart failure. *JAMA* 1970;213:1343.
209. Teelucksingh S, Mackie A, Burt D, et al. Potentiation of hydrocortisone activity in skin by glycyrrhetic acid. *Lancet* 1990;335:1060-1063.
210. Schleimer R. Potential regulation of inflammation in the lung by local metabolism of hydrocortisone. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1991;4:166-173.
211. Chen M, Shimada F, Kato H, Yano S, Kanaoka M. Effect of oral administration of glycyrrhizin on the pharmacokinetics of prednisone. *Endocrinology Japan* 1991;38:167-174.
212. Lee YS, Lorenzo BJ, Koufis T, et al. Grapefruit juice and its flavonoids inhibit 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase. *Clin Pharmacol Ther* 1996;59:62-71.
213. Foster S. *Milk Thistle: Silybum marianum*. Austin, Texas: American Botanical Council, 1996. Monograph.
214. Hikino H, Kiso Y. Natural products for liver disease. In: Wagner H, Hikino H, Farnsworth NR, eds. *Economic and Medicinal Plant Research*. New York: Academic Press, 1988. Vol 2 p. 39-72.
215. Brown D. Silymarin education monograph. *Q Rev Natural Med* 1993;Summer:23-36.
216. Sonnenblicher J, Goldberg M, et al. Stimulating effects of silibinin on the DNA-synthesis in par-

- tially hepatec-tomized rat livers: Non-response in hepatoma and other malignant cell lines. *Biochem Pharmacol* 1986;35:538-541.
217. Maguilo E, Scevola D, Carosi GP. Studies on the regenerative capacity of the liver in rats subjected to partial hepatectomy and treated with silymarin. *Arzneim-Forsch Drug Research* 1973;23:161-167.
 218. Valenzuela A, Aspillaga M, et al. Selectivity of silymarin on the increase of the glutathione content in different tissues of the rat. *Planta Med* 1989;55:420-422.
 219. Fiebrich F, Koch H. Silymarin, an inhibitor of lipooxygenase. *Experientia* 1979;35:148-150.
 220. Alarcon de la Lastra AC, Martin MJ, Motilva V, Jimenez M, La Casa C, Lopez A. Gastroprotection induced by silymarin, the hepatoprotective principle of *Silybum marianum* in ischemia-reperfusion mucosal injury: role of neutrophils. *Planta Med* 1995;61(2):116-119.
 221. Dehmlow C, Erhard J, de Groot H. Inhibition of Kupffer cell functions as an explanation for the hepatoprotective properties of silibinin. *Hepatology* 1996;23(4):749-754.
 222. Weiss RF. *Herbal Medicine*. Beaconsfield, England: Beaconsfield Publishers Ltd., 1988.
 223. Hruby C. Silibinin in the treatment of the deathcap fungus poisoning. *Forum* 1984;6:23-26.
 224. Faltisch H, Jahn W, Wieland T. Silibinin inhibition of amatoxin uptake in the perfused rat liver. *Arzneim-Forsch Drug Research* 1980;30:452-454.
 225. Tuchweber B, Sieck R, Trost W. Prevention by silibinin of phalloidin-induced hepatotoxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 1979;51:265-275.
 226. Campos R, Garrido A, et al. Silibinin dihemisuccinate protects against glutathione depletion and lipid peroxidation induced by acetaminophen on rat liver. *Planta Med* 1989;55:417-419.
 227. Palasciano G, Portincasa P, et al. The effect of silymarin on plasma levels of malondialdehyde in patients receiving long-term treatment with psychotropic drugs. *Curr Ther Res* 1994;55:S37-S45.
 228. Salami H, Sarna S. Effect of silymarin on chemical functional and morphological alterations of the liver. *Scand J Gastroenterol* 1982;17:517-521.
 229. Pares A, Planas R, Torres M, et al. Effects of silymarin in alcoholic patients with cirrhosis of the liver: results of a controlled, double-blind, randomized and multicenter trial. *J Hepatol* 1998;28:615-621
 230. Ferenci R, Gragosics B, et al. Randomized controlled trial of silymarin treatment in patients with cirrhosis of the liver. *J Hepatol* 1989;9:105-113.
 231. Rambaldi A, Jacobs BP, Gluud C, et al. Milk thistle for alcoholic and/or hepatitis B or C virus liver diseases. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007 Oct 17;(4):CD003620.
 232. Buzzelli G, Moscarella S, Giustis A. A pilot study on the liver protective effect of silybin-phosphatidylcholine complex (IdB1016) in chronic active hepatitis. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1993;31(9):456-460.
 233. Kidd P, Head K. A review of the bioavailability and clinical efficacy of milk thistle phytosome: a silybin-phosphatidylcholine complex (Siliphos). *Alt Med Rev* 2005;10(3):193-203.
 234. Beckmann-Knopp S, Rietbrock S, Weyhenmeyer R, et al. Inhibitory effects of silibinin on cytochrome P-450 enzymes in human liver microsomes. *Pharmacol Toxicol* 2000;86:250-256.
 235. Evidence for safety and efficacy of finished natural health products. *Natural Health Products Directorate*. Health Canada. December 2006. Version 2.0. www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodnatur/efe-paie-2006-eng.pdf, consulté le 19 octobre 2008.
 236. Tonetti DA, Zhang Y, Zhao H, Lim SB, Constantinou AI. The effect of the phytoestrogens genistein, daidzein, and equol on the growth of tamoxifen-resistant T47D/PKC alpha. *Nutr Cancer* 2007;58(2):222-229.
 237. Yanase K, Tsukahara S, Mitsuhashi J, Sugimoto Y. Functional SNPs of the breast cancer resistance protein-therapeutic effects and inhibitor development. *Cancer Lett* 2006 Mar 8;234(1):73-80.
 238. Gurley BJ, Swain A, Hubbard MA, Williams DK, Barone G, Hartsfield F, et al. Clinical assessment of CYP2D6-mediated herb-drug interactions in humans: effects of milk thistle, black cohosh, goldenseal, kava kava, St. John's wort, and Echinacea. *Mol Nutr Food Res* 2008 Jul;52(7):755-763.
 239. Madabushi R, Frank B, Drewelow B, Derendorf H, Butterweck V. Hyperforin in St. John's wort drug interactions. *Eur J Clin Pharmacol* 2006 Mar;62(3):225-233.
 240. Xu H, Williams KM, Liauw WS, Murray M, Day RO, McLachlan AJ. Effects of St John's wort and CYP2C9 genotype on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of gliclazide. *Br J Pharmacol* 2008 Apr;153(7):1579-1786.
 241. Bone KM. Potential interaction of Ginkgo biloba leaf with antiplatelet or anticoagulant drugs: what is the evidence? *Mol Nutr Food Res* 2008 Jul;52(7):764-771.
 242. Jiang X, Blair EY, McLachlan AJ. Investigation of the effects of herbal medicines on warfarin response in healthy subjects: a population pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling approach. *J Clin Pharmacol* 2006 Nov;46(11):1370-1378.
 243. Abdel-Aziz H, Windeck T, Ploch M, Verspohl EJ. Mode of action of gingerols and shogaols on 5-HT3 receptors: binding studies, cation uptake by the receptor channel and contraction of isolated guinea-pig ileum. *Eur J Pharmacol* 2006 Jan 13;530(1-2):136-143.
 244. Nanthakomom T, Pongrojpan D. The efficacy of ginger in prevention of postoperative nausea and vomiting after major gynecologic surgery. *J Med*

- Assoc Thai 2006 Oct;89 Suppl 4:S130-S136.
245. Apariman S, Ratchanon S, Wiriyasirivej B. Effectiveness of ginger for prevention of nausea and vomiting after gynecological laparoscopy. *J Med Assoc Thai* 2006 Dec;89(12):2003-2009.
 246. Tavlan A, Tuncer S, Erol A, Reisli R, Aysolmaz G, Otelcioglu S. Prevention of postoperative nausea and vomiting after thyroidectomy: combined antiemetic treatment with dexamethasone and ginger versus dexamethasone alone. *Clin Drug Investig* 2006;26(4):209-214.
 247. Chaiyakunapruk N, Kitikannakorn N, Nathisuwan S, Leeprakobboon K, Leelasettagool C. The efficacy of ginger for the prevention of postoperative nausea and vomiting: A meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194(1):95-99.
 248. ACOG issues guidance on treatment of morning sickness during pregnancy. ACOG News Release. 29 March 2004. www.acog.org/from_home/publications/press_releases/nr03-29-04-1.cfm, accessed 1 November 2008.
 249. Bent S, Padula A, Moore D, Patterson M, Mehling W. Valerian for sleep: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2006 Dec;119(12):1005-1012.
 250. Taibi DM, Landis CA, Petry H, Vitiello MV. A systematic review of valerian as a sleep aid: safe but not effective. *Sleep Med Rev* 2007 Jun;11(3):209-230.
 251. Miyasaka LS, Atallah AN, Soares BG. Valerian for anxiety disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Oct 18;(4):CD004515.
 252. Ernst E. Herbal remedies for anxiety - a systematic review of controlled clinical trials. *Phytomedicine* 2006 Feb;13(3):205-208.
 253. Hellum BH, Hu Z, Nilsen OG. The induction of CYP1A2, CYP2D6 and CYP3A4 by six trade herbal products in cultured primary human hepatocytes. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2007 Jan;100(1):23-30.
 254. Maschi O, Cero ED, Galli GV, Caruso D, Bosisio E, Dell'Agli M. Inhibition of human cAMP-phosphodiesterase as a mechanism of the spasmolytic effect of *Matricaria recutita* L. *J Agric Food Chem* 2008 Jul 9;56(13):5015-5020.
 255. 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* 2006 Feb;46(2):201-213.
 256. Rosolowich V, Saettler E, Szuck B, Lea RH, Levesque P, Weisberg F, et al. Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada (SOGC). Mastalgia. *J Obstet Gynaecol Can* 2006 Jan;28(1):49-74.
 257. Viinikka I, Ylikorkala O. Biochemical and clinical effects of treating the premenstrual syndrome with prostaglandin synthesis precursors. *J Reprod med* 1985;30(3):149-153.
 258. Collins A, Cerin A, Coleman G, Landgren B-M. Essential fatty acids in the treatment of premenstrual syndrome. *Obstet Gynecol* 1993;81:93-98.
 259. Khoo SD, Munro C, Battistutta D. Evening primrose oil and treatment of premenstrual syndrome. *Med J Aust* 1990;153:198-192.
 260. Srivastava A, Mansel RE, Arvind N, Prasad K, Dhar A, Chaba A. Evidence-based management of mastalgia: a meta-analysis of randomised trials. *Breast* 2007 Oct;16(5):503-512.
 261. Cheema D, Coomarasamy A, El-Toukhy T. Non-hormonal therapy of post-menopausal vasomotor symptoms: a structured evidence-based review. *Arch Gynecol Obstet* 2007 Nov;276(5):463-469.
 262. Carroll DG. Nonhormonal therapies for hot flashes in menopause. *Am Fam Physician*. 2006 Feb 1;73(3):457-464.
 263. Low Dog T. Menopause: a review of botanical dietary supplements. *Am J Med* 2005 Dec 19;118 Suppl 12B:98-108.

Annexe

Les bases de données, Internet, les revues scientifiques, les traités et les monographies sont tous des sources de données importantes sur les produits à base de plantes. Bien qu'une description détaillée de toutes les sources d'information appropriées dépasse le cadre de ce programme d'études, vous trouverez ci-dessous une brève description de chaque source d'information.

Bases de données

Bien que les bases de données spécialisées jouent un rôle essentiel dans toute recherche, on peut trouver une quantité importante d'information dans les bases de données couramment utilisées en médecine conventionnelle.

Par exemple MEDLINE, TOXLINE, Embase, les bases de données spécifiques de certaines affections (CANCERLINE et TOXLINE), Chemical abstracts (les résumés analytiques de chimie) et BIOSIS. Les bases de données spécialisées comprennent NAPRALERT (Natural Product Alert), AGRICOLA, AltHealth Watch et CMI (Complementary Medical Index). Le manque de mots clés acceptés de manière universelle et utilisés de façon spécifique pour décrire la phytothérapie est un défi auquel on doit faire face lorsqu'on effectue des recherches dans ces bases de données, ce qui conduit souvent à devoir faire de multiples recherches avec un grand nombre de termes différents⁴⁴. Par exemple, quand on essaie de repérer l'information concernant un médicament spécifique de phytothérapie, il est habituellement nécessaire de faire une recherche dans les bases de données en utilisant le(s) nom(s) commun(s) de la plante, son binôme latin et toute marque commerciale.

Internet

Bien qu'Internet contienne beaucoup d'information sur de nombreux produits à base de plantes médicinales, les revendeurs ou les fabricants utilisent souvent ce média pour faire la publicité déguisée de leurs produits, dans l'intention d'en promouvoir les ventes plutôt que d'informer les consommateurs ou les professionnels de la santé. Voici quelques sites Web contenant des renseignements utiles sur la phytothérapie :

- National Center for Complementary and Alternative Medicine, National Institutes of Health, USA
www.nccam.nih.gov
- Integrative Medicine Service, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
www.mskcc.org/mskcc/html/11570.cfm

- Medline Plus – Herbs and Supplements
www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginformation.html
- MayoClinic Drugs & Supplements
www.mayoclinic.com/health/druginformation/DrugHerbIndex
- M. D. Anderson Cancer Center's Complementary/Integrative Medicine Education Resources (CIMER)
www.mdanderson.org/departments/CIMER/
- Herb Research Foundation
www.herbs.org
Accessibles uniquement sur abonnement :
- Natural Medicines Comprehensive Database
www.naturaldatabase.com
- PhytoNet
www.escop.com/phytonet.htm

Revues scientifiques

On peut trouver une quantité importante d'informations relatives à la phytothérapie dans des revues scientifiques à grande distribution soumises à des comités de lecture, notamment celles qui ont trait à des évaluations reposant sur des preuves scientifiques. Des exemples de telles revues sont *The Lancet*, *British Medical Journal* et *New England Journal of Medicine*. *The Journal of the American Medical Association* (JAMA) et les publications associées (the *Archives* series) ont consacré un volume entier à la MCP en novembre 1998. Il existe maintenant un grand nombre de revues et de périodiques scientifiques que le pharmacien communautaire peut consulter pour obtenir des renseignements utiles et fiables sur la phytothérapie. En voici quelques exemples :

Revues scientifiques soumises à des comités de lecture traitant principalement de la phytothérapie

- *Phytomedicine*
- *Fitoterapia*
- *British Journal of Phytotherapy*
- *European Journal of Herbalism*
- *Planta Medica*
- *Phytotherapy Research*
- *Pharmaceutical Biology*

Revues scientifiques sans comités de lecture traitant principalement de la phytothérapie

- *HerbalGram*
- *Australian Journal of Medical Herbalism*
- *Canadian Journal of Herbalism*

Revues qui traitent de la MCP en général et qui contiennent des informations sur les produits à base de plantes médicinales

- *Health-Notes* (auparavant *Quarterly Review of Natural Medicine*)
- *FACT* (*Focus on Alternative/Complementary Therapies*)
- *Complementary Therapies in Medicine*

Traité et monographies

Ces dernières années ont vu la publication d'un certain nombre de collections de référence de monographies sur les plantes. Les collections principales sont celles publiées par ESCOP (European Scientific Cooperative on Phytomedicine), l'Organisation mondiale de la santé et American Herbal Pharmacopoeia. Les monographies de la Commission E, rédigées par un service du gouvernement fédéral allemand, sont rapidement devenues la référence en matière de posologie, d'indications, de précautions et de réactions indésirables. L'American Botanical Council a récemment traduit et modifié ces monographies. Comme il s'agit d'un compte-rendu émis par un comité d'experts, il ne contient aucune référence.

La pharmacognosie, l'étude de l'utilisation médicale de substances dérivées de plantes, a connu un regain d'intérêt ces dernières années. La 15^e édition de *Trease & Evans' Pharmacognosy* (Bailliere Tindall) est un manuel de base de pharmacognosie. Nombre de manuels ont été rédigés à la suite de l'augmentation en popularité de la phytothérapie, notamment à l'intention des membres de l'équipe primaire des soins de santé. En voici quelques-uns :

- Barnes J, Anderson L, Phillipson J David. *Herbal Medicines*, 3^e édition (Pharmaceutical Press)
- Boon H, Smith M. *Botanical Pharmacy* (Quarry Press)
- Brinker F. *Herb Contraindications and Drug Interactions*, 3^e édition (Eclectic Medical Publications)
- Kayne, SB. *Complementary Therapies for Pharmacists* (Pharmaceutical Press)
- Mason, P. *Dietary Supplements* (Pharmaceutical Press)
- Rapport L, Lockwood B. *Nutraceuticals* (Pharmaceutical Press)
- Schulz V, Hansel R, Tyler V. *Rational Phytotherapy: A Physician's Guide to Herbal Medicine* (Springer Verlag)

Questions

1. Lequel des énoncés suivants concernant l'innocuité du gingembre durant la grossesse est correct?
 - a. Il n'existe pas de données sur l'innocuité associée à l'utilisation du gingembre durant la grossesse chez l'humain.
 - b. Les doses de gingembre utilisées lors d'essais cliniques sont beaucoup plus fortes que celles utilisées en médecine chinoise traditionnelle.
 - c. Le risque de malformations importantes chez les nourrissons ne semble pas être plus élevé chez les patientes qui ont pris du gingembre contre les nausées matinales durant la grossesse.
 - d. Les données concernant l'innocuité du gingembre durant la grossesse se basent généralement sur des doses d'environ 9 g par jour.
2. D'après le Règlement sur les produits de santé naturels, lequel des énoncés suivants concernant les produits à base de plantes médicinales au Canada est **faux**?
 - a. Tous les produits à base de plantes médicinales doivent être conformes aux bonnes pratiques de fabrication.
 - b. Les remèdes à base de plantes médicinales actuellement dotés d'un numéro d'identification du médicament (DIN) obtiendront un numéro de produit naturel (NPN) et seront considérés comme des produits de santé naturels plutôt que comme des drogues.
 - c. Les preuves de l'efficacité des remèdes à base de plantes médicinales doivent être justifiées par au moins deux essais cliniques contrôlés randomisés.
 - d. Les produits à base de plantes médicinales peuvent être vendus dans le but de modifier les fonctions organiques, pour conserver ou faciliter la bonne santé (c.-à.-d., allégations relatives à la structure et à la fonction).

3. Lequel des énoncés suivants concernant les interactions plantes-médicaments est faux?
- On peut observer des interactions entre une plante médicinale prise par voie orale et des médicaments pris par voie intraveineuse.
 - Le faible nombre de cas signalés signifie que les produits à base de plantes médicinales ont peu de chances d'interagir avec les médicaments.
 - Les pharmaciens doivent signaler les interactions plantes-médicaments à la Direction des produits de santé naturels.
 - Les interactions plantes-médicaments peuvent être de nature pharmacocinétique ou pharmacodynamique.
4. Lequel des énoncés suivants concernant l'utilisation clinique du gingembre est correct?
- Ses indications sont limitées.
 - L'utilisation du gingembre comme antiémétique repose sur sa capacité à inhiber l'agrégation plaquettaire.
 - Le gingembre peut augmenter le risque d'hémorragies et son emploi doit être suspendu avant une intervention chirurgicale.
 - Il existe de nombreuses preuves en faveur du gingembre et de la vitamine B₆ contre les nausées matinales.
5. Lequel des énoncés suivants concernant le mécanisme d'action des effets sédatifs supposés de la valériane est correct?
- Il pourrait impliquer le système neurotransmetteur de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA).
 - La valériane se fixe au récepteur 5HT₃ de la sérotonine.
 - La valériane stimule les récepteurs opioïdes centraux.
 - L'effet sédatif de la valériane est en accord avec un effet antihistaminique.
6. Lequel des énoncés suivants concernant l'utilisation clinique de la réglisse est faux?
- La carbenoxolone est un dérivé synthétique de l'acide glycyrrhétinique, qui est présent dans la réglisse.
 - La réglisse déglycyrrhizinée (DGL) est un concentré de réglisse ayant des effets importants sur la tension artérielle.
 - Les bonbons à la réglisse ne sont pas efficaces pour contrôler l'ulcère gastroduodénal.
 - La réglisse est fréquemment utilisée dans les formules à base de plantes.
7. Lequel des énoncés suivants concernant l'innocuité de la camomille allemande est faux?
- Certains des effets secondaires qui lui sont associés peuvent être dus aux adultérants.
 - Les nausées et les vomissements sont des effets secondaires courants.
 - Les patients allergiques aux membres de la famille des tournesols (Asteraceae) doivent éviter la camomille allemande.
 - On doit l'utiliser avec prudence durant la grossesse.
8. Lequel des énoncés suivants concernant l'utilisation de la réglisse est vrai?
- Les comprimés de DGL renferment des quantités de glycyrrhizine semblables à celles de la plupart des autres produits à base de réglisse.
 - On ne doit pas prendre de produits à base de réglisse pendant une période prolongée de plus de 6 semaines.
 - La réglisse est couramment utilisée comme colorant en phytothérapie.
 - Les bonbons à la réglisse peuvent faire preuve d'une activité pharmacologique importante.
9. Lequel des énoncés suivants concernant les ressources d'information sur la phytothérapie est correct?
- L'information de qualité n'est accessible que sur abonnement.
 - Les bases de données conventionnelles comme MEDLINE étant bien indexées, il est relativement facile d'y localiser les informations appropriées sur la phytothérapie.
 - Nombre de revues médicales à grande distribution, soumises à des comités de lecture, ont évalué et fait le compte-rendu de la phytothérapie.
 - La pharmacognosie, l'étude de l'utilisation médicale de substances dérivées de plantes, est une discipline relativement récente.
10. Lequel des énoncés suivants concernant l'efficacité de l'igname sauvage est vrai?
- Aucun essai contrôlé randomisé n'a étudié l'utilisation de l'igname sauvage contre les symptômes de la ménopause.
 - On a montré que l'igname sauvage par voie orale diminuait les bouffées de chaleur.
 - L'igname sauvage appliquée de façon topique ne s'est pas montrée supérieure au placebo pour contrôler les symptômes de la ménopause.
 - La patate douce peut se montrer aussi efficace que l'igname sauvage contre la dysménorrhée.

11. Lequel des énoncés suivants concernant le chardon-Marie est **faux**?
- Il est très peu soluble dans les solutions aqueuses.
 - Il appartient à la famille du tournesol (*Asteraceae*).
 - Il contient de la carbenoxolone, qui pourrait avoir des effets hépatoprotecteurs.
 - Il contient des substances qui pourraient avoir des propriétés antioxydantes.
12. Lequel des énoncés suivants concernant l'efficacité du chardon-Marie est correct?
- On a démontré que le chardon-Marie peut diminuer de façon importante la cirrhose hépatique chez les patients atteints d'une maladie hépatique causée par l'alcool.
 - Les preuves cliniques ne soutiennent pas l'utilisation du chardon-Marie comme agent hépatoprotecteur face au paracétamol.
 - Globalement, on a montré que le chardon-Marie réduisait la mortalité chez les patients atteints d'une hépatite virale.
 - La meilleure preuve qui existe suggère que le chardon-Marie réduit de manière efficace la mortalité associée au foie chez les patients atteints d'une cirrhose hépatique.
13. Quelle est la dose thérapeutique de gingembre la plus appropriée contre les nausées et les vomissements durant la grossesse?
- 1 000 mg quatre fois par jour
 - 9 000 mg par jour
 - 250 mg quatre fois par jour
 - 250 mg à la demande, jusqu'à un total de 5 000 mg par période de 24 heures
14. Quelle est la substance active de la réglisse?
- l'acide gamma-linolénique (AGL)
 - le DGL
 - la silymarine
 - la glycyrrhizine
15. Quel produit à base de plantes médicinales doit-on utiliser avec prudence chez les personnes qui prennent des médicaments antiplaquetaires conventionnels?
- le gingembre
 - la camomille allemande
 - l'igname sauvage
 - la valériane
16. Lequel des énoncés suivants concernant l'utilisation clinique de la camomille allemande est **faux**?
- On l'a beaucoup étudié dans le traitement du stress et des ulcères d'estomac.
 - Les produits combinés contenant de la camomille allemande (*Iberogast*) se sont montrés plus efficaces qu'un placebo pour atténuer les symptômes de dyspepsie.
 - Aucun essai clinique ne l'a comparé à un traitement conventionnel des ulcères gastro-duodénaux.
 - On n'a pas bien étudié l'effet sédatif de la camomille allemande.
17. Lequel des énoncés suivants concernant le mécanisme d'action de la réglisse est **faux**?
- Elle contient de la glycyrrhizine, qui pourrait être impliquée dans le métabolisme de certaines prostaglandines.
 - Elle contient de la glycyrrhizine et de l'acide glycyrrhétinique, qui pourraient tous deux influencer la sécrétion et l'élimination de l'aldostérone.
 - Elle contient de la carbenoxolone, qui pourrait réduire la synthèse et la sécrétion de mucus protecteur dans le tube digestif.
 - La réglisse déglycyrrhizinée (DGL) a peu d'effets sur la fonction surrénalienne.
18. Lequel des énoncés suivants concernant le Règlement sur les produits de santé naturels est **faux**?
- Seuls les produits de santé naturels fabriqués selon les bonnes pratiques de fabrication peuvent être commercialisés.
 - Les remèdes à base de plantes médicinales reçoivent un numéro d'identification différent des autres produits de santé naturels.
 - Le Règlement sur les produits de santé naturels régit les médicaments traditionnels.
 - Le règlement ne rentrera pas en vigueur avant le 1^{er} janvier 2010.
19. Un patient vous montre un médicament homéopathique ayant une dilution de 4DH. Lequel des énoncés suivants est vrai?
- Cela signifie la même chose que 4X.
 - Tous les produits homéopathiques sont dilués en deçà du nombre d'Avogadro.
 - On a obtenu le produit en diluant le produit brut par une série de 4 dilutions successives dans un rapport de 1 sur 100.
 - Il est quatre fois plus puissant que le produit à la concentration habituelle.

20. Lequel des énoncés suivants concernant l'efficacité de la phytothérapie est vrai?
- Santé Canada exige des données provenant d'au moins deux essais cliniques contrôlés randomisés pour délivrer une licence à un produit à base de plantes médicinales.
 - On peut accepter les témoignages de chefs autochtones comme preuves à l'appui de l'efficacité de produits à base de plantes médicinales reposant sur des allégations portant sur une utilisation traditionnelle.
 - Un produit peut être vendu sur la seule base d'allégations portant sur une utilisation traditionnelle s'il a été utilisé dans le cadre d'un système de croyances culturelles (comme la médecine chinoise traditionnelle) pendant au moins 100 années consécutives.
 - Que le produit soit licencié pour des allégations thérapeutiques (p. ex. : traitement d'une maladie) ou pour des allégations relatives à la structure et à la fonction (p. ex. : pour conserver la santé), le poids des preuves à l'appui est le même.
21. Lequel des énoncés suivants concernant le mécanisme d'action de l'homéopathie est vrai?
- On a confirmé de manière claire le mécanisme d'action exact de l'homéopathie.
 - De nombreux homéopathes pensent que les remèdes renforcent le corps, qui se guérit par sa propre autodéfense.
 - On croit que les symptômes des patients sont le résultat de processus infectieux spécifiques.
 - Par rapport au modèle biomédical conventionnel, l'explication du mécanisme d'action de l'homéopathie est très plausible.
22. Lequel des énoncés suivants concernant l'efficacité de l'homéopathie est vrai?
- Nombre d'essais cliniques de grande qualité ont montré que la médecine homéopathique était supérieure au placebo pour un certain nombre d'indications.
 - Une méta-analyse a montré qu'en tant que discipline, l'homéopathie était probablement supérieure à la médecine conventionnelle.
 - Une méta-analyse comparant des essais portant sur l'homéopathie ou la médecine conventionnelle a montré que l'efficacité de l'homéopathie pourrait être due à des effets placebo.
 - On a montré que l'homéopathie était très efficace pour empêcher les nausées matinales durant la grossesse.
23. Lequel des énoncés suivants concernant la phytothérapie est **faux**?
- La phytothérapie fait référence à l'utilisation d'une plante, d'une algue ou d'un champignon ou de leurs extraits dans un but thérapeutique.
 - Les remèdes à base de plantes médicinales ne sont pas régis par le Règlement sur les produits de santé naturels de Santé Canada.
 - La phytothérapie est également appelée médecine par les plantes.
 - Les praticiens de médecine chinoise traditionnelle et les phytothérapeutes occidentaux utilisent des plantes très semblables pour la même indication.
24. Lequel des énoncés suivants concernant l'innocuité de la phytothérapie est vrai?
- Tous les produits à base de plantes médicinales actuellement commercialisés ont subi des analyses toxicologiques poussées.
 - Les produits comme le gingembre peuvent augmenter le risque d'hémorragies.
 - Les pharmaciens ne doivent jamais discuter avec les patients des risques théoriques associés aux produits à base de plantes médicinales.
 - Le Canada n'a jamais interdit la vente d'un produit à base de plantes médicinales.
25. Lequel des énoncés suivants concernant les conseils sur les produits à base de plantes médicinales à prodiguer aux patients est correct?
- Le pharmacien doit mettre l'accent sur son expertise concernant l'utilisation de la phytothérapie.
 - On doit se baser sur l'information offerte sur Internet pour évaluer de façon objective un produit déterminé.
 - Un produit à base de plantes médicinales peut être actif sur le plan pharmacologique même si on n'a pas bien caractérisé ses mécanismes d'action.
 - Si un patient veut essayer un produit à base de plantes médicinales, il lui suffit de savoir comment suivre les instructions inscrites sur l'emballage.

26. Lequel des énoncés suivants concernant l'efficacité du gingembre contre les nausées matinales durant la grossesse est correct?

- a. On a plus étudié l'utilisation du gingembre contre les nausées matinales que contre le mal des transports.
- b. Le gingembre pris par voie orale pourrait être plus efficace que le placebo pour atténuer la gravité des nausées et des vomissements durant la grossesse.
- c. Le gingembre pris par voie orale pourrait être plus efficace que la vitamine B₆ pour contrôler les nausées matinales.
- d. L'efficacité du gingembre n'est fondée que sur un seul essai contrôlé randomisé.

27. Lequel des énoncés suivants concernant la progestérone naturelle est correct?

- a. On a montré que l'igname sauvage appliquée de façon topique était convertie en progestérone dans le corps humain.
- b. La progestérone naturelle est identique à la progestérone qui se retrouve dans le corps humain.
- c. Au Canada, on peut se procurer de façon légale, sans ordonnance, un certain nombre de crèmes à base de progestérone naturelle.
- d. La progestérone naturelle est plus sécuritaire que la progestérone synthétique.

28. Lequel des énoncés suivants concernant l'utilisation clinique de la valériane est **faux**?

- a. L'extrait de valériane pourrait améliorer la qualité du sommeil, mais cet effet doit être confirmé par des études plus poussées.
- b. Il faut parfois utiliser la valériane de façon continue pendant au moins plusieurs jours avant d'observer un effet thérapeutique.
- c. On a signalé plusieurs cas où la valériane entraînait une sédation excessive lorsqu'elle était prise avec des benzodiazépines.
- d. Il n'existe aucune donnée clinique comparant directement la valériane au témazépam pour le traitement de l'insomnie.

29. Lequel des énoncés suivants concernant l'innocuité de la réglisse est vrai?

- a. La réglisse déglycyrrhizinée (DGL) peut fortement inhiber le métabolisme des corticostéroïdes.
- b. Les personnes souffrant d'hypertension artérielle doivent utiliser la réglisse avec prudence.
- c. Les patients prenant des comprimés de DGL doivent s'entourer des mêmes précautions cardiovasculaires que si elles prenaient d'autres produits à base de réglisse.
- d. On a associé la DGL à un pseudoaldostérisme.

30. Lequel des énoncés suivants concernant l'innocuité du chardon-Marie est vrai?

- a. Les patients allergiques à la camomille allemande doivent éviter le chardon-Marie.
- b. L'utilisation du chardon-Marie est sans danger durant l'allaitement, étant donné qu'on l'utilise depuis longtemps pour stimuler la lactation.
- c. Le chardon-Marie pourrait stimuler l'enzyme 3A4 du cytochrome P450, souvent impliquée dans le métabolisme des médicaments.
- d. Un des effets secondaires du chardon-Marie est une démangeaison.