

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE : 2015

THESES 2015 TOU3 2090

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

SOUSSI Sakina

**LES INTERACTIONS ENTRE LES PLANTES MEDICINALES ET LES MEDICAMENTS
DES PATHOLOGIES CARDIOVASCULAIRES**

Le vendredi 16 octobre 2015

Directeur de thèse : Madame Le Lamer Anne-Cécile

JURY

Président : Madame Sallerin Brigitte

1er assesseur : Madame Le Lamer Anne-Cécile

2ème assesseur : Madame Beney-Trevisson Carole

3ème assesseur : Madame Philibert Claude

4ème assesseur : Monsieur Amouroux Noël

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	6
LISTE DES TABLEAUX	7
TABLE DES ILLUSTRATIONS	10
LISTE DES ANNEXES	11
LISTE DES ABREVIATIONS	12
INTRODUCTION	13
Partie 1 : Phytothérapie et usage des plantes médicinales	15
1. Définition de la phytothérapie	16
2. Définition des plantes médicinales	16
3. Les Français et la phytothérapie	16
4. Les plantes inscrites à la pharmacopée	16
5. Les différents types de produits de phytothérapie retrouvés à l'officine	17
6. Législation des phytomédicaments en France	19
7. Droit de prescription et de dispensation des phytomédicaments	19
8. Garantie de la qualité des phytomédicaments	20
Partie 2 : Interactions entre les plantes médicinales et les médicaments des pathologies cardio-vasculaires	21
1- Les pathologies cardio-vasculaires et leurs traitements	22
1.1- Rappel des pathologies cardio-vasculaires	22
1.2- Rappel des traitements des pathologies cardio-vasculaires	22
1.3- Les médicaments à haut risque	24
2- Les principaux mécanismes des interactions médicamenteuses	25
2.1- Les interactions d'ordre pharmacodynamique	25

2.2- Les interactions d'ordre pharmacocinétique	26
2.2.1- L'absorption	26
2.2.2- La distribution par fixation aux protéines plasmatiques	26
2.2.3- La métabolisation ou biotransformation	27
2.2.4- L'élimination	28
2.2.5- Le rôle d'une protéine d'efflux : la p-glycoprotéine	28
3- Rappel des voies métaboliques majeures des médicaments des affections cardio-vasculaires	29
4- Les limites des données sur les interactions entre les phytomédicaments et les médicaments conventionnels	31
4.1- Exemples principaux	31
4.2- Les niveaux de preuve	32
4.3- L'intérêt des substances dites « témoins »	33
Partie 3 : Les plantes médicinales	34
MILLEPERTUIS	35
GINSENG	56
GINKGO	69
AIL	86
REGLISSE	103
REINE DES PRES	116
MELILOT	119
SAULE	122
JUS DE PAMPLEMOUSSE	125
TABLEAU RECAPITULATIF	145
CONCLUSION	146
ANNEXES	149
BIBLIOGRAPHIE	153

PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} octobre 2014

Professeurs Émérites

M. BASTIDE R	Pharmacie Clinique
M. BERNADOÛ J	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G	Physiologie
M. CHAVANT L	Mycologie
Mme FOURASTÉ I	Pharmacognosie
M. MOULIS C	Pharmacognosie
M. ROUGE P	Biologie Cellulaire

Professeurs des Universités

Hospitolo-Universitaires

M. CHATELUT E	Pharmacologie
M. FAVRE G	Biochimie
M. HOUIN G	Pharmacologie
M. PARINI A	Physiologie
M. PASQUIER C (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A	Pharmacologie
Mme SALLERIN B	Pharmacie Clinique
M. SIÉ P	Hématologie
M. VALENTIN A	Parasitologie

Universitaires

Mme BARRE A	Biologie
Mme BAZIARD G	Chimie pharmaceutique
M. BENDERBOUS S	Mathématiques – Biostat.
M. BENOIST H	Immunologie
Mme BERNARDES-GÉNISSON V	Chimie thérapeutique
Mme COUDERC B	Biochimie
M. CUSSAC D (Vice-Doyen)	Physiologie
Mme DOISNEAU-SIXOU S	Biochimie
M. FABRE N	Pharmacognosie
M. GAIRIN J-E	Pharmacologie
Mme MULLER-STAU MONT C	Toxicologie - Sémiologie
Mme NEPVEU F	Chimie analytique
M. SALLES B	Toxicologie
Mme SAUTEREAU A-M	Pharmacie galénique
M. SÉGUI B	Biologie Cellulaire
M. SOUCHARD J-P	Chimie analytique
Mme TABOULET F	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. CESTAC P	Pharmacie Clinique	Mme ARÉLLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme GANDIA-MAILLY P (*)	Pharmacologie	Mme AUTHIER H	Parasitologie
Mme JUILLARD-CONDAT B	Droit Pharmaceutique	M. BERGÉ M. (*)	Bactériologie - Virologie
M. PUISSET F	Pharmacie Clinique	Mme BON C	Biophysique
Mme SÉRONIE-VIVIEN S	Biochimie	M. BOUJILA J (*)	Chimie analytique
Mme THOMAS F	Pharmacologie	Mme BOUTET E	Toxicologie - Sémiologie
		M. BROUILLET F	Pharmacie Galénique
		Mme CABOU C	Physiologie
		Mme CAZALBOU S (*)	Pharmacie Galénique
		Mme CHAPUY-REGAUD S	Bactériologie - Virologie
		Mme COSTE A (*)	Parasitologie
		M. DELCOURT N	Biochimie
		Mme DERAËVE C	Chimie Thérapeutique
		Mme ÉCHINARD-DOUIN V	Physiologie
		Mme EL GARAH F	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F	Toxicologie
		Mme GIROD-FULLANA S (*)	Pharmacie Galénique
		Mme HALOVA-LAJOIE B	Chimie Pharmaceutique
		Mme JOUANJUS E	Pharmacologie
		Mme LAJOIE-MAZENC I	Biochimie
		Mme LEFEVRE L	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C	Pharmacognosie
		M. LEMARIE A	Biochimie
		M. MARTI G	Pharmacognosie
		Mme MIREY G (*)	Toxicologie
		Mme MONTFERRAN S	Biochimie
		M. OLICHON A	Biochimie
		M. PERE D	Pharmacognosie
		Mme PHILIBERT C	Toxicologie
		Mme PORTHE G	Immunologie
		Mme REYBIER-VUATTOUX K (*)	Chimie Analytique
		M. SAINTE-MARIE Y	Physiologie
		M. STIGLIANI J-L	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D	Hématologie
		Mme TOURRETTE A	Pharmacie Galénique
		Mme VANSTEELANDT M	Pharmacognosie
		Mme WHITE-KONING M	Mathématiques

(*) titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires		Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche	
Mme COOL C (**)	Physiologie	Mme PALOQUE L	Parasitologie
Mme FONTAN C	Biophysique	Mme GIRARDI C	Pharmacognosie
Mme KELLER L	Biochimie	M IBRAHIM H	Chimie anal. - galénique
M. PÉRES M. (**)	Immunologie		
Mme ROUCH L	Pharmacie Clinique		
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique		

(**) Nomination au 1^{er} novembre 2014

REMERCIEMENTS

A ma présidente de thèse, Madame Brigitte Sallerin, pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider ce jury et pour votre disponibilité. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

A ma maître de thèse, Madame Anne-Cécile Le Lamer, pour votre précieuse aide, votre disponibilité, et votre enthousiasme communicatif ! Si ce travail est aussi abouti, c'est grâce à tous vos conseils. Ce fût un réel plaisir de travailler cette thèse avec vous.

A Madame Carole Beney-Trevisson, pour avoir accepté de faire partie du jury, pour m'avoir accueillie dans votre officine, pour votre bienveillance, pour tous les bons conseils ainsi que la rigueur que vous m'apportez chaque jour. Je suis heureuse de travailler à vos côtés.

A Madame Claude Philibert, pour votre présence qui me fait extrêmement plaisir en ce jour. Merci d'être là. Veuillez trouver ici mon respect le plus profond.

A Monsieur Noël Amouroux : ça y'est, on arrive enfin à l'aboutissement de cette thèse ! Depuis mon stage au centre anti-poison, vous avez été une aide précieuse pour moi, toujours de bons conseils, sympathique et plein de fantaisie. Je vous en suis infiniment reconnaissante. Un grand merci également pour tous vos excellents cours !

A Madame Cécile Castellani, qui n'a malheureusement pas pu être présente aujourd'hui. Merci de m'avoir encouragé et merci de l'intérêt que vous avez porté à mon travail.

A mes parents et à mon grand frère, je vous aime

A ceux et celles qui rendent ma vie plus belle

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : principales substances actives retrouvées à l'officine, regroupées en classe pharmacologique et classe thérapeutique.	23
Tableau 2 : substrats des cytochromes P450 et de la P-glycoprotéine et activité inductrice ou inhibitrice sur ceux-ci.	30
Tableau 3 : les trois niveaux de preuves en fonction des données scientifiques existantes.	32
Tableau 4 : effet du millepertuis sur la biotransformation des substances témoins de l'activité des isoformes 3A4, 1A2, 2C9 et 2D6 du cytochrome P450.	41
Tableau 5 : effet du millepertuis sur la clairance d'élimination de la substance témoin de l'activité de la p-glycoprotéine.	42
Tableau 6 : études <i>in vivo</i> et <i>in vitro</i> de l'effet du millepertuis sur la digoxine.	45
Tableau 7 : études <i>in vivo</i> et <i>in vitro</i> de l'effet du millepertuis sur la warfarine, l'acénocoumarol et la fluindione.	46
Tableau 8 : études <i>in vivo</i> et <i>in vitro</i> de l'effet du millepertuis sur certains antagonistes calciques.	49
Tableau 9 : études <i>in vivo</i> et <i>in vitro</i> de l'effet du millepertuis sur certaines statines.	52
Tableau 10 : études <i>in vivo</i> et <i>in vitro</i> de l'effet du millepertuis sur le clopidogrel.	54
Tableau 11: effet du <i>Panax ginseng</i> sur la biotransformation des substances témoins de l'activité des isoformes 3A4, 1A2, 2C9 et 2D6 du cytochrome P450.	58
Tableau 12 : effet du <i>Panax ginseng</i> sur la biodisponibilité de la substance témoin de l'activité de la p-glycoprotéine.	59
Tableau 13 : études <i>in vivo</i> et <i>in vitro</i> de l'effet du <i>Panax ginseng</i> sur la digoxine.	60
Tableau 14 : études <i>in vivo</i> et <i>in vitro</i> de l'effet du <i>Panax ginseng</i> sur la warfarine, l'acénocoumarol et la fluindione.	62
Tableau 15 : études <i>in vivo</i> et <i>in vitro</i> de l'effet du <i>Panax ginseng</i> sur certains antagonistes calciques.	64
Tableau 16 : effet <i>in vivo</i> et <i>in vitro</i> du <i>Panax ginseng</i> sur l'agrégation plaquettaire.	67
Tableau 17: effet du ginkgo sur la biotransformation des substances témoins de l'activité des isoformes 3A4, 1A2, 2C9 et 2D6 du cytochrome P450.	72
Tableau 18 : effet du ginkgo sur le métabolisme de la substance témoin de l'activité de la p-glycoprotéine.	72

Tableau 19 : études <i>in vivo</i> et <i>in vitro</i> de l'effet du ginkgo sur la digoxine.	73
Tableau 20 : études <i>in vivo</i> et <i>in vitro</i> sur un possible effet anticoagulant du ginkgo.	75
Tableau 21 : études <i>in vivo</i> et <i>in vitro</i> de l'effet du ginkgo sur la warfarine, l'acénocoumarol et la fluindione.	77
Tableau 22 : études <i>in vivo</i> et <i>in vitro</i> de l'effet du ginkgo sur certains antagonistes calciques.	79
Tableau 23 : études <i>in vivo</i> et <i>in vitro</i> de l'effet du ginkgo sur certaines statines.	81
Tableau 24 : études <i>in vivo</i> et <i>in vitro</i> de l'effet du ginkgo sur certains bêta-bloquants. ...	82
Tableau 25 : études <i>in vivo</i> et <i>in vitro</i> sur le possible effet antiagrégant du ginkgo.	84
Tableau 26 : études <i>in vivo</i> et <i>in vitro</i> de l'effet du ginkgo sur l'aspirine.	85
Tableau 27 : effet de l'ail sur la biotransformation* des substances témoins des isoformes 3A4, 1A2, 2C9 et 2D6 du cytochrome P450.	88
Tableau 28 : effet de l'ail sur l'expression de la p-glycoprotéine.	89
Tableau 29 : études <i>in vivo</i> et <i>in vitro</i> d'une possible interaction pharmacodynamique entre l'ail et trois AVK.	91
Tableau 30 : études <i>in vivo</i> et <i>in vitro</i> de l'effet de l'ail sur la warfarine, l'acénocoumarol et la fluindione.	92
Tableau 31 : études <i>in vivo</i> et <i>in vitro</i> de l'effet de l'ail sur certains antagonistes calciques.	95
Tableau 32 : études <i>in vivo</i> et <i>in vitro</i> évaluant un éventuel effet hypolipémiant de l'ail....	97
Tableau 33 : études <i>in vivo</i> et <i>in vitro</i> de l'effet de l'ail sur certaines statines.	98
Tableau 34 : études <i>in vivo</i> et <i>in vitro</i> de l'effet de l'ail sur certains bêta-bloquants.	99
Tableau 35 : études <i>in vivo</i> et <i>in vitro</i> de l'effet de l'ail sur l'agrégation plaquettaire.	101
Tableau 36 : effet de la réglisse sur la biotransformation et sur l'activité des substances témoins des isoformes 3A4, 1A2, 2C9 et 2D6 du cytochrome P450.	105
Tableau 37 : effet de la réglisse sur l'absorption de substances témoins de l'activité de la p-glycoprotéine.	107
Tableau 38 : études <i>in vivo</i> et <i>in vitro</i> de l'effet de la réglisse sur la warfarine, l'acénocoumarol et la fluindione.	109

Tableau 39 : études <i>in vivo</i> et <i>in vitro</i> de l'effet de la réglisse sur certains antagonistes calciques.	112
Tableau 40 : doses journalières en reine des prés recommandées par l'EMA.	117
Tableau 41 : doses journalières en mélilot recommandées par l'EMA.	120
Tableau 42 : effet du jus de pamplemousse sur la biotransformation* et sur l'activité des substances témoins des isoformes 3A4, 1A2, 2C9 et 2D6 du cytochrome P450.	128
Tableau 43 : effet du jus de pamplemousse sur les substances témoins de l'activité de la p-glycoprotéine.	130
Tableau 44 : études <i>in vivo</i> et <i>in vitro</i> de l'effet du jus de pamplemousse sur la digoxine.	131
Tableau 45 : études <i>in vivo</i> et <i>in vitro</i> de l'effet du jus de pamplemousse sur l'amiodarone.	134
Tableau 46 : études <i>in vivo</i> et <i>in vitro</i> de l'effet du jus de pamplemousse sur certains antagonistes calciques.	137
Tableau 47 : études <i>in vivo</i> et <i>in vitro</i> de l'effet du jus de pamplemousse sur certaines statines.	141
Tableau 48 : études <i>in vivo</i> et <i>in vitro</i> de l'effet du jus de pamplemousse sur certains bêta-bloquants.	142
Tableau 49 : études <i>in vivo</i> et <i>in vitro</i> de l'effet du jus de pamplemousse sur le clopidogrel.	143

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Illustration 1 : <i>Hypericum perforatum</i> L. (sommités fleuries)	35
Illustration 2 : <i>Panax ginseng</i> C.A. Meyer	56
Illustration 3 : <i>Ginkgo biloba</i> L. (feuille)	69
Illustration 4 : <i>Allium sativum</i> L. (bulbe)	86
Illustration 5 : <i>Glycyrrhiza glabra</i> L. (racines en bâton)	103
Illustration 6 : <i>Filipendula ulmaria</i> L. (sommités fleuries)	116
Illustration 7 : <i>Melilotus officinalis</i> L. Pall. (sommités fleuries)	119
Illustration 8 : <i>Salix alba</i> L. (feuilles)	122
Illustration 9 : <i>Citrus x paradisi</i> Macfad. (fruit entier et coupé)	125

LISTE DES ANNEXES

ANNEXE 1 : Liste des médicaments de médication officinale à base de plantes- Février 2015	149-150
ANNEXE 2 : ISMP's List of High-Alert Medications, 2012	151
ANNEXE 3 : Tableau des substrats des cytochromes P450 et de la p-glycoprotéine.....	152
<u>Fiches résumées :</u>	
ANNEXE 4 : Le millepertuis et les médicaments des pathologies cardio-vasculaires	153
ANNEXE 5 : Le ginseng et les médicaments des pathologies cardio-vasculaires	154
ANNEXE 6 : Le ginkgo et les médicaments des pathologies cardio-vasculaires	155
ANNEXE 7 : L'ail et les médicaments des pathologies cardio-vasculaires	156
ANNEXE 8 : La réglisse et les médicaments des pathologies cardio-vasculaires	157
ANNEXE 9 : La reine des prés et les médicaments des pathologies cardio-vasculaires.	158
ANNEXE 10 : Le mélilot et les médicaments des pathologies cardio-vasculaires.....	159
ANNEXE 11 : Le saule et les médicaments des pathologies cardio-vasculaires.....	160
ANNEXE 12 : Le pamplemousse (jus) et les médicaments des pathologies cardio-vasculaires	161

LISTE DES ABREVIATIONS

CYP : Cytochrome

INR : International Normalised Ratio

AVK : Anti Vitamine K

ECG : Électrocardiogramme

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

EMA : European Medicines Agency

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

INTRODUCTION

Les multiples scandales sanitaires autour des médicaments conventionnels ont fini par modifier le comportement des français qui perdent progressivement confiance en la thérapeutique classique, utilisant des substances issues de la chimie de synthèse.

De plus en plus de patients préfèrent donc se tourner vers des médecines qu'ils qualifient de plus « douces », plus « naturelles », « moins chimiques ». La phytothérapie fait partie de ces médecines alternatives.

Après une régression marquée de cette tendance au milieu du XXe siècle, lié en partie à l'essor de la chimie de synthèse, les plantes médicinales font l'objet d'un regain d'intérêt depuis une trentaine d'année.

Les patients ont recours aux phytomédicaments à des fins curatives pour apaiser les maux bénins du quotidien ou en co-médication avec des médicaments prescrits afin d'apporter une aide complémentaire au traitement conventionnel. Dans d'autres cas, ils sont utilisés à des fins préventives.

Par ailleurs, les produits de phytothérapie sont accessibles sans ordonnance, en automédication, ce qui en facilite l'accès. De ce fait, les professionnels de santé ne sont pas souvent mis au courant de l'utilisation de tels produits par leurs patients.

Le problème étant que le public considère très souvent à tort que ce qui est naturel, est dénué de danger.

Cependant, comme n'importe quel autre médicament, un phytomédicament peut avoir des effets indésirables, ou encore être à l'origine d'interactions médicamenteuses plus ou moins graves, notamment lors d'association avec des médicaments à index thérapeutique étroit. L'exemple le plus connu est celui du millepertuis. Utilisé dans le traitement des manifestations dépressives légères et transitoires, celui-ci est à l'origine de nombreuses interactions médicamenteuses, pouvant s'avérer parfois très graves.

Ce sont toutes ces problématiques qui ont motivé mes recherches.

L'objectif de cette thèse sera de recenser, pour chaque plante sélectionnée, un maximum de données sur d'éventuelles interactions entre celle-ci et les médicaments utilisés dans le traitement des pathologies cardio-vasculaires. L'accent sera particulièrement mis sur les médicaments à risque, et surtout ceux qui ont un index thérapeutique étroit.

Nous nous intéresserons dans un premier temps aux généralités concernant la phytothérapie ainsi que l'usage des plantes médicinales en France. Puis, nous

rappellerons les principales pathologies cardio-vasculaires et leurs traitements ainsi que les mécanismes des interactions médicamenteuses. Ensuite, nous aborderons les interactions entre les produits à base de plante et les médicaments, pour chacune des plantes sélectionnées. Enfin, nous synthétiserons l'ensemble des données recueillies dans un tableau récapitulatif.

Partie 1

Phytothérapie et usage des plantes
médicinales

L'usage des plantes à des fins médicales a traversé les âges et les différentes cultures. Les plantes médicinales ont constitué les tout premiers médicaments. De nombreux constituants de base de principes actifs issus de la chimie de synthèse proviennent de plantes. C'est le cas par exemple de la digoxine, de la morphine, ou de la codéine.

1- Définition de la phytothérapie

La phytothérapie vient du grec *Phyton* (végétal) et *Therapein* (soigner), qui désigne donc l'art de soigner par les plantes.

2- Définition des plantes médicinales

La Pharmacopée européenne définit les plantes médicinales comme étant des drogues végétales qui peuvent être utilisées entières ou sous forme d'une partie de plante et qui possèdent des propriétés médicamenteuses. Par drogues végétales, on entend « *des plantes, parties de plantes ou d'algues, champignons, lichens, entiers, fragmentés ou coupés,...* »

Les plantes ayant des propriétés médicamenteuses peuvent également être employées pour des usages alimentaires, condimentaires, ou encore servir à la préparation de boissons hygiéniques.

3- Les Français et la phytothérapie

Une étude menée par TNS Sofres en 2011 (Observatoire sociétal du médicament) sur 2023 personnes a montré que 63% des Français ont confiance en la phytothérapie et 45% disent y avoir recours.

En termes de priorité thérapeutique, 35% utilisent les phytomédicaments en complément de la médecine classique tandis que 28% les avantagent sur la médecine classique. Enfin, 43% de ceux qui ont recours à la phytothérapie régulièrement, le font dans un but préventif.

4- Les plantes inscrites à la pharmacopée

La Pharmacopée française actuellement en vigueur est la 11ème édition (actualisée en avril 2015).

La liste des plantes médicinales figurant dans la partie « *Substances d'origine végétale* » est structurée en deux parties :

- la liste A : « *des plantes médicinales utilisées traditionnellement* »
- la liste B : « *des plantes médicinales utilisées traditionnellement en l'état ou sous forme de préparation dont les effets indésirables potentiels sont supérieurs au bénéfice thérapeutique attendu* »

La liste A regroupe 533 plantes médicinales dont certaines sont inutilisables en phytothérapie traditionnelle de par leur forte toxicité, mais habituellement exploitées après dilution, en homéopathie par exemple.

La liste B regroupe 193 plantes médicinales qui ne peuvent pas être utilisées en phytothérapie ou dans d'autres usages. Leur mention dans cette liste permet simplement d'éviter une utilisation annexe qui serait risquée pour la santé publique.

Le nombre de plantes médicinales inscrites à la Pharmacopée française est donc de 726, pour lesquelles est précisé le nom français, le nom scientifique, la famille botanique, ainsi que la ou les partie(s) de la plante concernée(s).

5- Les différents types de produits de phytothérapie retrouvés à l'officine

A l'officine, la phytothérapie peut être retrouvée sous différents statuts.

- les plantes et parties de plantes
- les préparations pharmaceutiques

Les préparations magistrales et officinales peuvent contenir des plantes médicinales.

Concernant les préparations officinales, une monographie « Mélange pour tisanes pour préparations officinales » a été rajoutée à la Pharmacopée française en août 2013. Celle-ci permet aux pharmaciens d'officine de réaliser, sans prescription médicale, des mélanges de plantes, conformes aux spécifications de la Pharmacopée, et exclusivement présentés en vrac. Toutefois, cette monographie précise que de tels mélanges ne doivent pas comporter plus de 10 drogues végétales, dont pas plus de 5 plantes médicinales considérées comme substances actives (chacune représentant 10% au minimum du mélange total), pas plus de 3 plantes pour l'amélioration de la saveur (15% au maximum du mélange total), et pas plus de 2 plantes pour l'amélioration de l'aspect (10% au maximum du mélange total).

- les produits officinaux divisés

Les plantes médicinales peuvent être préparées à l'avance par un établissement pharmaceutique et divisées soit par lui, soit par la pharmacie d'officine qui les met en vente.

- les compléments alimentaires

Les compléments alimentaires sont définis comme : « *des denrées alimentaires dont le but est de compléter un régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique* ». Ils peuvent contenir des vitamines, des minéraux, des plantes ou extraits de plantes, etc. Concernant ces derniers, ils ne doivent pas rentrer dans la catégorie des plantes ayant des propriétés thérapeutiques. Cependant dans la pratique, de nombreux compléments alimentaires contiennent de telles plantes, tel que le millepertuis. L'arrêté du 24 juin 2014, entré en vigueur au 1er janvier 2015, publie une liste de 547 plantes, dont certaines étant inscrites à la pharmacopée, pouvant rentrer dans la composition de compléments alimentaires.

Ils ne sont pas soumis aux règles d'Autorisation de Mise sur le Marché, et bien que leur fabrication soit contrôlée, leur efficacité et leur toxicité éventuelle ne le sont pas.

- les médicaments à base de plantes et les médicaments traditionnels à base de plantes

D'après l'article L. 5121-1, 16° du CSP, les médicaments à base de plantes (phytomédicaments) sont définis comme « *tout médicament dont les substances actives sont exclusivement une ou plusieurs substances végétales ou préparations à base de plantes ou une association de plusieurs substances végétales ou préparations à base de plantes* ».

Ces phytomédicaments sont fabriqués selon un processus industriel. Ils font partie du monopole pharmaceutique.

La liste des médicaments à base de plantes autorisés par l'ANSM est disponible en effectuant une recherche par substances via le répertoire des spécialités pharmaceutiques sur le site de l'ANSM. Celui-ci publie également une liste de médicaments à base de plantes que l'on peut retrouver en libre accès dans l'espace de vente officinal (**ANNEXE 1**).

6- Législation des phytomédicaments en France

Pour pouvoir être commercialisés, les médicaments à base de plantes, comme tout autre médicament, doivent être soumis à une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

Une exception est faite pour les médicaments traditionnels à base de plantes, qui bénéficient d'une procédure simplifiée d'enregistrement auprès de l'autorité compétente (ANSM). Pour cela, ils doivent répondre à des critères bien définis (article L. 5121-14-1 du CSP), d'innocuité et d'ancienneté d'usage (produits utilisés médicalement depuis au minimum trente ans, dont quinze dans la Communauté Européenne).

7- Prescription, conseil et dispensation des phytomédicaments

Les médecins peuvent suivre en complément ou après leur cursus universitaire, une formation qui dispense un enseignement spécialisé en phytothérapie, à l'issue duquel est accordé un diplôme. En France, la phytothérapie n'est pas reconnue comme une spécialité médicale et le Conseil de l'ordre des médecins précise qu'il n'y a pas lieu de mentionner « phytothérapie » sur la plaque ou sur l'ordonnance. La phytothérapie étant considérée comme faisant partie de l'allopathie. Par ailleurs, le pharmacien peut conseiller de tels produits lorsque cela est nécessaire.

Concernant la dispensation, l'article L.4211-1 5 du Code de la Santé Publique mentionne que la vente des plantes médicinales inscrites à la Pharmacopée fait partie du monopole pharmaceutique, et de ce fait, elle est réservée aux pharmaciens.

Suite à une dérogation du 22 août 2008 (n°2008-841), une liste de 148 plantes médicinales parmi les 726 a été fixée par décret. Cette liste permet à ces plantes d'être vendues « *par des personnes autres que les pharmaciens* », néanmoins sans qu'elles puissent revendiquer d'indication thérapeutique ou d'effet pharmacologique. La plupart de ces 148 plantes sont à usage alimentaire, condimentaire ou aromatique. Depuis le 1er janvier 2015, cette liste a été étendue à 547 plantes libérées du monopole pour être incluses dans les compléments alimentaires (voir p.16 « les compléments alimentaires »).

Concernant les herboristeries, il n'en reste plus qu'une dizaine en France et le diplôme d'herboriste a été supprimé en 1941. Les diplômes délivrés depuis par les écoles d'herboristerie ne sont pas autorisés et n'ont aucune valeur officielle. L'herboriste a donc le

droit de vendre uniquement les 547 plantes médicinales en vente libre, sans apporter de conseil lors de la vente.

8- La garantie de la qualité des plantes médicinales

Dans le cadre du circuit officinal, les plantes médicinales sont soumises aux spécifications de la Pharmacopée, en termes de qualité, d'identification de la plante concernée, et d'absence de contamination.

Afin de distribuer en gros des plantes médicinales, le pharmacien d'officine doit s'approvisionner auprès d'établissements pharmaceutiques autorisés (article R. 5124-2 du CSP) et contrôlés par l'ANSM.

Partie 2

Interactions entre les plantes médicinales et
les médicaments des pathologies cardio-
vasculaires

1- Les pathologies cardiovasculaires et leurs traitements

Selon le bulletin épidémiologique de l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) datant de juin 2011, les pathologies cardiovasculaires représentent, tous sexes confondus, la deuxième cause de décès en France après le cancer.

1.1- Rappel des pathologies cardiovasculaires

Pour rappel, les pathologies cardiovasculaires affectent le cœur ainsi que les vaisseaux sanguins, et comprennent :

- les **cardiopathies ischémiques** (angor stable, syndrome coronarien aigu, infarctus du myocarde)
- les **maladies cérébro-vasculaires** (accidents vasculaires cérébraux)
- l'**insuffisance cardiaque** pouvant compliquer différentes pathologies cardiovasculaires
- l'**hypercholestérolémie** (facteur de risque cardiovasculaire)
- l'**hypertension artérielle** (facteur de risque cardiovasculaire)
- les **maladies thromboemboliques veineuses** (thrombose veineuse profonde et sa complication, l'embolie pulmonaire)

1.2- Rappel des traitements des pathologies cardiovasculaires

Les principaux traitements des affections cardiovasculaires se répartissent en différentes classes pharmacologiques, résumés ci-dessous dans le tableau 1.

Tableau 1 : principales substances actives retrouvées à l'officine, regroupées en classe pharmacologique et classe thérapeutique.

classe thérapeutique	classe pharmacologique		exemples de substances actives
antiangoreux-insuffisance coronarienne	dérivés nitrés		Trinitrine/Natispray®
antihypertenseurs	diurétiques	de l'anse	Furosémide/Lasilix®
		thiazidiques	Hydrochlorothiazide/Esidrex®
		épargneurs de potassium	Eplérénone/Inspra®
	β-bloquants		Propranolol/Avlocardyl® Metoprolol/Seloken®
	inhibiteurs de l'enzyme de conversion		Perindopril/Coversyl® Enalapril/Renitec®
	antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II (sartans)		Valsartan/Tareg® Candesartan/Atacand®
	antagonistes calciques		Amlodipine/Amlor® Lercanidipine/Lercan®
hypolipémiants	statines		Atorvastatine /Tahor®
	fibrates		Fenofibrate/Lipanthyl®
antithrombotiques	anticoagulants	antivitamines K	Warfarine/Coumadine® Acénocoumarol/Sintrom® fluindione/Previscan®
		héparines	Enoxaparine/Lovenox® Dalteparine/Fragmine®
	nouveaux anticoagulants		Dabigatran/Pradaxa® Rivaroxaban/Xarelto® Apixaban/Eliquis®
	antiagrégants plaquettaires		Clopidogrel/Plavix® Acétylsalicylate de lysine/Kardégic®
	thrombolytiques		Réservé au milieu hospitalier, non abordés dans cette thèse
antiarythmiques	antiarythmiques de classe I		Flécaïnide/Flecaïne®
	β-bloquants (classe II)		Propranolol/Avlocardyl® Metoprolol/Seloken®
	antiarythmiques de classe III		Amiodarone/Cordarone®
	antagonistes calciques (classe IV)		Vérapamil/Isoptine® Diltiazem/Tildiem®
	digitaliques (cardiotoniques)		Digoxine/Digoxine®nativelle

1.3- Les médicaments à haut risque

En France, selon l'arrêté du 6 avril 2011, les médicaments à haut risque sont définis comme étant des :

*« Médicaments requérant une sécurisation de la prescription, de la dispensation, de la détention, du stockage, de l'administration et un suivi thérapeutique approprié, fondés sur le respect des données de référence, afin d'éviter les erreurs pouvant avoir des conséquences graves sur la santé du patient. **Il s'agit le plus souvent de médicaments à marge thérapeutique étroite.** »*

Les médicaments à marge thérapeutique étroite sont ceux pour lesquels la différence entre la dose toxique et la dose thérapeutique est faible.

L'ISMP (Institute for Safe Medication Practices) a mis au point en 2012, une liste de médicaments à haut risque (**ANNEXE 2**).

A partir de cette liste, nous nous intéresserons spécifiquement à ceux utilisés dans le traitement de pathologies cardio-vasculaires, et qui sont rencontrés à l'officine :

- **antagonistes adrénergiques** (β -bloquants) ex: propranolol, metoprolol, labetalol.
- **antiarythmiques** ex: amiodarone, digoxine.
- **anticoagulants oraux** ex : warfarine, fluindione, dabigatran, rivaroxaban.

Chez un patient, de telles substances posent le problème de surdosage ou de sous-dosage lors, par exemple, d'interactions médicamenteuses, et notamment avec certaines plantes médicinales. Nous le verrons par la suite.

A présent, nous allons revoir les principaux mécanismes d'interactions médicamenteuses.

2- Les principaux mécanismes des interactions médicamenteuses

(Williamson, 2013, 6-7) (Poucheret et Costentin, 2013, 67-72)
(ROUSTIT et DETAVERNIER, 2011)

Les interactions médicamenteuses correspondent à la modification de l'effet d'un médicament, en présence le plus souvent d'un ou plusieurs autres médicaments, mais également d'aliments, de compléments alimentaires ou de facteurs environnementaux.

Le plus souvent, ces interactions ont pour conséquences une augmentation, ou au contraire une diminution des effets thérapeutiques ou indésirables du ou des médicament(s) concerné(s).

Ces interactions peuvent être à l'origine d'hospitalisations (iatrogénie médicamenteuse), notamment chez les patients âgés, ce qui constitue un réel problème de santé publique.

De manière générale, il faut savoir que les interactions phyto-médicaments/médicaments suivent exactement le même principe que les interactions médicaments/médicaments.

Il existe deux types de mécanismes : interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques.

Pour rappel, la pharmacocinétique correspond à l'effet de l'organisme sur la substance active, tandis que la pharmacodynamie correspond à l'effet de la substance active sur l'organisme.

2.1- Les interactions d'ordre pharmacodynamique

Contrairement aux interactions pharmacocinétiques, il n'y a dans ce cas, pas de modification des concentrations plasmatiques en substrats.

Ce type d'interaction va résulter d'une addition ou d'un antagonisme des effets de deux ou plusieurs substrats. Parfois, le phyto-médicament et le médicament peuvent être en concurrence directe pour un ou des récepteur(s) particulier(s). D'autres fois, il existe une concurrence indirecte impliquant une interférence entre les mécanismes physiologiques propres à chaque substance.

Dans le cas d'une addition des effets, un substrat peut produire le même type d'effet pharmacologique qu'un autre, ce qui aura pour conséquence de potentialiser l'effet de ce substrat (bénéfique ou indésirable).

Dans le cas d'un antagonisme des effets, un substrat peut, par son effet pharmacologique opposé à un autre, réduire l'effet normalement attendu.

2.2- Les interactions d'ordre pharmacocinétique

Ce type d'interaction va entraîner une modification des concentrations plasmatiques en médicaments.

L'interaction peut affecter une ou plusieurs étape(s) du devenir de la substance dans l'organisme : la résorption, la distribution par liaison aux protéines plasmatiques, la métabolisation et l'élimination.

Ce sont surtout les étapes de métabolisation par le cytochrome P450, ainsi que le transport par les glycoprotéines qui sont à l'origine de la grande majorité des interactions pharmacocinétiques.

2.2.1- La résorption

Dans ce cas, nous allons obtenir soit une diminution, soit une augmentation du passage du médicament dans le sang. Il existe principalement quatre cas pouvant modifier la résorption :

- une chélation est susceptible de diminuer l'absorption intestinale d'un médicament par la formation d'un chélate insoluble. Cela étant le cas du thé qui chélate le fer et de ce fait, diminue considérablement son absorption.
- Un « effet pansement » au niveau du tube digestif
- une modification du pH gastrique ou intestinal peut entraîner des variations dans la solubilité d'une substance active.
- une modification de la motilité gastro-intestinale

Dans le domaine phytothérapeutique, les plantes à mucilages (psyllium, rhubarbe, etc.) sont susceptibles de modifier l'absorption de nombreux médicaments

2.2.2- La distribution par fixation aux protéines plasmatiques

Une substance active peut entrer en compétition avec une autre dans la fixation aux protéines plasmatiques. Admettons le cas d'un phytomédicament A possédant une plus forte affinité pour les mêmes sites de fixation aux protéines plasmatiques qu'un

médicament B. Ce-dernier va se retrouver en plus grande quantité dans le plasma, ce qui va avoir pour conséquence une augmentation de sa fraction libre (forme active) et ainsi une augmentation de ses effets thérapeutiques et/ou indésirables.

2.2.3- La métabolisation ou biotransformation

Le foie, les reins, les intestins, les poumons constituent des sites de métabolisation dans l'organisme. Le foie, principalement, occupe une place majeure dans ce processus de biotransformation de nombreuses substances.

Parmi toutes les étapes du devenir du médicament dans l'organisme, la métabolisation par le cytochrome P450 (CYP 450) est le principal mécanisme des interactions médicamenteuses pharmacocinétiques. C'est pour cela que pour les différentes plantes médicinales abordées, nous nous focaliserons en priorité sur les interactions avec ce cytochrome.

Le cas du cytochrome P450

Classiquement, la métabolisation hépatique s'effectue par des enzymes, en deux phases biochimiques essentielles (phase I, phase II).

Les principaux acteurs de la phase I sont les enzymes du CYP 450. Il en existe différentes isoformes : CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4. La principale isoforme étant la 3A4 ; à elle seule, elle serait à l'origine de la métabolisation d'environ 60% des médicaments.

L'activité du CYP peut être diminuée par un médicament, nous parlons alors d'inhibition enzymatique. L'apparition de l'inhibition est relativement rapide (2 à 3 jours), plus ou moins réversible, et modifie généralement une seule isoforme.

L'inhibition enzymatique, dans la plupart des cas, aura pour conséquence une accumulation du médicament dans l'organisme avec un risque de surdosage et d'effets indésirables.

Exemple d'inhibiteur enzymatique : jus de pamplemousse

Au contraire, l'activité du CYP peut être augmentée, dans ce cas nous parlerons d'induction enzymatique. En comparaison avec l'inhibition, l'induction prend du temps (2 à

3 semaines) et elle est totalement non-spécifique et peut donc modifier plusieurs isoformes.

L'induction enzymatique pourra avoir pour conséquence une augmentation de la clairance (élimination) d'un médicament, et par là, une diminution de ces effets thérapeutiques (sous-dosage), voir quelquefois une augmentation de sa toxicité si le métabolite produit est toxique.

Dans le cas d'une « prodrogue », cette situation s'inverse puisque l'induction aura pour effet d'augmenter les concentrations en métabolites actifs.

Exemple d'inducteur enzymatique : millepertuis

2.2.4- L'élimination

L'excrétion d'un médicament s'effectue principalement par le rein ou par l'appareil hépatobiliaire. Elle peut également être affectée mais cela ne constitue qu'une part minoritaire dans les interactions médicamenteuses.

2.2.5- Le rôle d'une protéine d'efflux : la p-glycoprotéine (Zhou, Lim et Chowbay, 2004)

Outre le rôle majeur du CYP 450, les transporteurs occupent également une place importante dans les interactions pharmacocinétiques. Les médicaments vont traverser les membranes biologiques soit par diffusion, soit en utilisant des transporteurs.

Actuellement, la p-glycoprotéine est le transporteur de médicaments le plus connu. Il en existe d'autres, mais dont le rôle dans les interactions médicamenteuses n'a pas été complètement élucidé. Nous n'en parlerons donc pas ici.

La p-glycoprotéine est une protéine d'efflux qui a pour principale fonction de réduire l'exposition de l'organisme aux xénobiotiques. Nous la retrouvons au niveau de nombreuses cellules : intestinales, rénales, hépatiques, placentaires, ainsi qu'au niveau de la barrière hémato-encéphalique.

Elle est très peu spécifique, ce qui lui permet d'interagir avec de multiples substances. Tout comme le CYP 450, la p-glycoprotéine pourra faire l'objet d'une induction ou d'une inhibition, avec pour conséquence respectivement, une diminution ou une augmentation des concentrations plasmatiques du substrat, et donc une diminution ou une augmentation de l'activité de celui-ci.

3- Rappel des voies métaboliques majeures des médicaments des affections cardiovasculaires

Nous avons vu ci-dessus que l'essentiel des interactions médicamenteuses pharmacocinétiques étaient majoritairement liées aux cytochromes P450 et à une protéine d'efflux, la p-glycoprotéine.

C'est pour cela que, dans le tableau 2, nous rappelons les voies métaboliques majeures des médicaments que nous aborderons. Ce tableau a été réalisé à l'aide de l'**ANNEXE 3**. L'objectif étant de pouvoir évaluer par la suite, l'éventuel effet activateur ou inhibiteur d'une plante médicinale sélectionnée sur le cytochrome P450 et/ou sur la p-glycoprotéine.

Les diurétiques (thiazidiques, épargneurs de potassium et de l'anse), les fibrates, l'acétylsalicylate de lysine ainsi que les Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion ne font pas l'objet d'une métabolisation par le CYP450 et ne sont pas substrat de la p-glycoprotéine. Ces classes ne feront pas l'objet d'un approfondissement en ce qui concerne les interactions pharmacocinétiques.

Pour le groupe des antagonistes des récepteurs à l'angiotensine 2 (sartans), seuls l'irbésartan et le losartan sont métabolisés significativement par le CYP450, ce sont donc les deux seules substances de ce groupe que nous aborderons dans les recherches qui vont suivre.

Tableau 2 : substrats des cytochromes P450 et de la P-glycoprotéine et activité inductrice ou inhibitrice sur ceux-ci.

Substances actives	CYP 450 et/ou P-gp	Inducteur	Inhibiteur
Médicaments à marge thérapeutique étroite et/ou à risque			
Digoxine	P-gp +++	non	non
Amiodarone/	CYP 3A4 +++	non	3A4, 2C9, 2D6, P-gp +++
Warfarine Acénocoumarol	CYP 2C9 +++	non	
Fluindione	inconnu		
Dabigatran Rivaroxaban Apixaban	P-gp +++	non	non
Métoprolol Propranolol	CYP 2D6 +++	non	non
Autres médicaments non à marge thérapeutique étroite			
Simvastatine	3A4 +++	non	P-gp +++
Atorvastatine	3A4/P-gp +++	non	non
Rosuvastatine	2C9 +++	non	non
Fluvastatine	2C9/P-gp +++	non	2C9 +++
Pravastatine	-	-	-
Vérapamil	3A4/P-gp +++	non	3A4/P-gp +++
Diltiazem	3A4/2D6/P-gp +++	non	3A4/P-gp +++
Amlodipine	3A4 +++	non	non
Felodipine	3A4/P-gp +++	non	non
Nifedipine	3A4 +++	non	non
Irbésartan Losartan	2C9 +++ 2C9*/P-gp +++	non non	P-gp +++ non
Clopidogrel	3A4*/P-gp +++	non	non

*prodrogue

4- Les limites des données sur les interactions phytomédicament et médicament

La grande majorité des données sur les interactions phytomédicament/médicament se base sur des cas rapportés, des essais *in-vitro*, quelque fois sur des spéculations après comparaison de la pharmacocinétique et pharmacodynamie des phytomédicaments et des médicaments. Dans le meilleur des cas, elle se base sur des essais *in-vivo*, chez l'animal, ou chez l'homme (essais cliniques).

4.1- Les exemples principaux de limites

Les cas rapportés doivent être interprétés avec prudence. En effet, ils sont bien souvent incomplets par manque d'information, ce qui ne permet pas de conclure efficacement (Izzo, 2005) Toutefois, un grand nombre de cas rapportés concordants permettront d'émettre des hypothèses qui feront par la suite, l'objet d'études.

Pour certaines plantes, il a été obtenu des résultats opposés selon que les essais ont été réalisés *in-vivo* ou *in-vitro*. Ces essais avaient pourtant été effectués à partir de mêmes extraits de plante.

Par exemple, une étude *in-vitro* (Budzinski, Foster, Vandenhoeck et Arnason, 2000) réalisée à partir d'un extrait de réglisse a montré une inhibition enzymatique du CYP 3A4, alors qu'une étude *in-vivo* (Hou, Lin et Chao, 2012) réalisée également à partir d'un extrait de réglisse, a montré une induction enzymatique du CYP 3A4. Cette dernière ayant été effectuée sur une population de rats.

Nous ne pouvons pas savoir si cette différence provient de la nature des extraits utilisés, d'une spécificité de l'espèce animale, ou autre. En tout cas, cela nous confirme que la transposition des effets *in-vitro* aux effets *in-vivo* n'est pas toujours exacte.

Par ailleurs, les produits à base de plantes correspondent le plus souvent, à des mélanges complexes de plusieurs constituants. Cela peut expliquer qu'un extrait total puisse avoir un profil d'interaction phytomédicament/médicament différent d'un composant isolé à partir de ce mélange.

Par exemple, la génistéine isolée à partir d'un extrait de soja, a été responsable d'une inhibition des CYP1A2 et CYP2E1 (Helsby, Chipman, Gescher et Kerr, 1998) alors que l'extrait total n'a montré aucun effet sur ces mêmes CYP chez le rat (Kishida et al., 2004).

C'est pour cela que nous rechercherons en priorité les études portant sur un extrait total plutôt que sur un constituant actif isolé.

4.2- Les niveaux de preuves

Ces limites impliquent donc d'être vigilant quant à l'analyse des données existantes. Pour ce faire, les niveaux des preuves scientifiques fournis par la littérature sont à prendre en compte, et sont résumés dans le tableau 3.

Tableau 3 : les trois niveaux de preuves en fonction des données scientifiques existantes.

preuve scientifique fourni par la littérature	niveau de preuve
essais cliniques chez l'homme : effets du phytomédicament sur la clairance d'autres médicaments	haut niveau
essais cliniques chez l'homme : effets du phytomédicament sur l'activité des CYP et/ou P-gp. Les résultats obtenus seront combinés aux connaissances scientifiques sur les interactions CYP/P-gp et médicaments Etudes in-vitro des effets d'un phytomédicament sur la clairance d'autres médicaments Etudes in-vitro des effets du phytomédicament sur l'activité des CYP et/ou P-gp. Les résultats obtenus seront combinés aux connaissances scientifiques sur les interactions CYP/P-gp et médicaments	présomption scientifique (intermédiaire)
cas rapportés	faible niveau

Pour les fiches plantes qui vont suivre, les données recueillies seront analysées en fonction de la pertinence des preuves. C'est ainsi que les interactions phytomédicament/médicament seront classées en trois catégories :

- **catégorie 1** : interaction hautement probable, qui a de fortes chances d'exister (haut niveau de preuve). Association interdite.

- **catégorie 2** : interaction possible (niveau intermédiaire de preuve).
Association à éviter.
- **catégorie 3** : interaction théorique, supposée, sans preuves cliniques (faible niveau de preuve). Prudence si association.

4.3- L'intérêt des substances dites « témoins »

Les substrats dits « témoins » d'une isoforme ont la particularité de n'avoir aucun effet propre sur l'isoforme en question, de n'être métabolisé que par celle-ci, et de ne pas avoir d'interférence connue avec d'autres voies métaboliques, tels que les transporteurs par exemple. Ainsi, les témoins sélectionnés ici sont : le midazolam ou l'alprazolam pour le CYP 3A4, la caféine pour le CYP 1A2, le tolbutamide pour le CYP 2C9 et le dextrométhorphan ou la debrisoquine pour le CYP 2D6 (Llerena, Dorado et Peñas-Lledó, 2009). Concernant la p-glycoprotéine, le témoin utilisé sera la fexofénadine. Par la suite, nous effectuerons donc systématiquement des recherches pour savoir si le phytomédicament en question a un effet potentiel sur ces substrats « témoins », afin de prédire son effet sur les isoformes du CYP450.

Une sélection de plantes a été réalisée d'après les recherches effectuées dans la littérature (Posadzki, Watson et Ernst, 2013) (Ge, Zhang et Zuo, 2014) (Chen et al., 2012) . Huit plantes ont été décrites comme étant responsables d'interaction avec les médicaments utilisés dans le traitement de pathologies cardiovasculaires. Il s'agit du millepertuis, du ginkgo, du ginseng, de l'ail, de la réglisse, de la reine des prés, du mélilot et du saule. Nous aborderons également le cas du jus de pamplemousse.

Nous allons à présent voir, pour chaque plante sus-citées, l'importance de ces interactions.

Partie 3

Les plantes médicinales

Millepertuis
Hypericum perforatum L.



Illustration 1 :
Hypericum perforatum L.
(sommités fleuries)

Références générales :

(Barnes, Anderson et Phillipson, 2007)
(Williamson 2013) (Jean, 2009)(Zahalka, 2009)

(ANNEXE 4)

Famille : Hypericaceae

Parties utilisées :

La liste A des plantes médicinales utilisées traditionnellement dans la Pharmacopée française (mise à jour en avril 2015) indique que ce sont les sommités fleuries qui sont utilisées.

Indications principales : (Russo et al., 2014)(Sosa et al., 2007)

Parmi toutes les indications prêtées à l'utilisation du millepertuis, la monographie de l'EMA ne garde que celles qui sont plausibles au vu des données cliniques. Ces indications sont rappelées ci-dessous.

Par **voie orale**, le millepertuis a un usage bien établi dans le traitement de la **fatigue psychique transitoire** (« manifestations dépressives légères »).

Par **voie externe**, il a un usage bien établi en tant que **cicatrisant**, dans les brûlures superficielles et peu étendues (coup de soleil) ainsi que les petites plaies.

Effets indésirables possibles : (Henderson, Yue, Bergquist, Gerden, et al., 2002)

La plupart des effets indésirables du millepertuis sont légers et transitoires : troubles digestifs, réactions allergiques, asthénie, photosensibilité (liée à l'hypéricine).

Composants actifs : (Wurglics et Schubert-Zsilavec, 2006)

Les principaux groupes de constituants actifs sont les anthraquinones (**hypéricine**, pseudohypéricine) et les phloroglucinols (hyperforine). L'**hyperforine** (Beerhues, 2006) (Tian et al., 2005) serait le composé responsable de la majorité des effets du millepertuis, bien qu'il y ait probablement une synergie d'action entre les différents composants actifs.

À l'officine :

Mildac®, Elusanes® Millepertuis, Arkogélules® Millepertuis, Prosoft®, Huile de macération, teinture, etc.

D'après la monographie de l'EMA, le millepertuis est essentiellement retrouvé sur le marché français sous la forme d'extraits secs méthanoliques (LI 160, WS 5570) ou hydroalcooliques en gélules ou en comprimés, mais également d'extrait fluide (huile de macération, teinture), de sommités fleuries séchées et broyées. La teneur en composants actifs dans ces différentes formes est standardisée. Par exemple, les extraits secs utilisés dans les manifestations dépressives légères doivent contenir au minimum 2% d'hyperforine (au maximum 6%) et de 0,1 à 0,3% d'hypéricine. Les sommités séchées et broyées contiennent approximativement entre 0,1 et 0,5% d'hypéricine, et 0,5% d'hyperforine. L'huile de macération ne renferme que des traces de composants actifs.

En France, les spécialités à base de millepertuis commercialisées contiennent de 185 à 300 mg d'extrait sec par unité de prise, à la posologie de 1 à 3 prises par jour. Le Mildac® 600 contient 612 mg d'extrait sec de millepertuis, mais sa posologie est de 1 prise par jour. Pour les tisanes, l'EMA recommande la posologie d'une cuillère à café par tasse (soit 1,8 à 2 g) une à deux fois par jour. Le traitement doit durer au minimum un mois afin d'être efficace.

L'utilisation chez les enfants et les personnes de moins de 18 ans n'est pas recommandée, de même que chez la femme enceinte et allaitante.

Propriétés pharmacocinétiques :

1- Effet sur les isoenzymes du cytochrome P450

Une étude clinique (Wang et al., 2001) a été réalisée sur 12 volontaires sains pendant 14 jours. Les « substrats témoins » ont été administrés par voie orale (sauf le midazolam qui a été également injecté par voie intraveineuse) avant, pendant la prise quotidienne d'un extrait sec de millepertuis à la dose de 300 mg 3 fois par jour, puis 2 semaines après l'arrêt du millepertuis. La clairance d'élimination de ces substrats témoins a ensuite été mesurée. Les résultats ont tout d'abord montré qu'une exposition brève à ce phytomédicament n'entraînait aucune induction du CYP 450. C'est la prise de millepertuis sur plusieurs jours qui est responsable d'une augmentation significative de la clairance du

midazolam, ce qui reflète une induction du CYP 450 et tout particulièrement de l'isoforme 3A4. Par ailleurs, l'induction de celle-ci a été plus marquée avec la prise orale de millepertuis par rapport à l'administration intraveineuse. Cela suggère que l'induction de l'isoforme 3A4 est plus importante au niveau intestinal qu'au niveau hépatique.

D'autre part, l'activité des CYP 1A2, 2D6, 2C9 n'a pas été modifiée au cours de l'étude puisque la clairance d'élimination des témoins est restée sensiblement la même avant et après l'administration de millepertuis.

Une étude clinique (Markowitz, Donovan, et al., 2003) a été réalisée chez 12 volontaires sains. Ils ont dans un premier temps reçu deux substances témoins par voie orale (30 mg de dextrométhorphan et 2 mg d'alprazolam) afin d'établir l'activité de base des isoformes 2D6 et 3A4 respectivement. Puis ils ont été soumis à une prise orale de 300 mg d'un extrait sec de millepertuis trois fois par jour pendant 14 jours. Enfin, ils ont de nouveau reçu les deux témoins utilisés au départ. Cette expérience a montré une augmentation significative de la clairance d'élimination de l'alprazolam ainsi qu'une diminution de sa concentration plasmatique. *A contrario*, la prise de millepertuis n'a que peu d'effet sur le dextrométhorphan. Ceci permet de conclure que le millepertuis a très probablement un effet inducteur sur l'isoforme 3A4, mais il n'a pratiquement aucun effet sur l'isoforme 2D6.

Une étude clinique (Wenk, Todesco et Krähenbühl, 2004) a été réalisée chez 16 volontaires sains âgés de 25 à 58 ans. Ils ont été soumis à une prise orale de 300 mg d'un extrait sec de millepertuis trois fois par jour pendant 14 jours. Avant, puis à la fin du traitement par le millepertuis, ces volontaires ont reçu des substances témoins par voie orale afin d'établir les activités des isoformes 3A4, 1A2 et 2D6. Les résultats ont montré une induction significative de l'isoforme 3A4, une induction supposée de l'isoforme 1A2 uniquement chez les femmes, et aucun effet sur l'isoforme 2D6.

Une étude clinique (Gurley et al., 2005) a été réalisée chez 12 volontaires sains âgés de 60 à 76 ans, sans aucun traitement, et soumis à une prise de 300 mg d'un extrait sec de millepertuis trois fois par jour pendant 28 jours. Cette supplémentation a eu pour conséquence une nette augmentation de l'élimination du midazolam. En revanche, il n'y a pas eu de différence pour la caféine ainsi que la debrisoquine. Ceci permet de conclure que le millepertuis a très probablement un effet inducteur sur l'isoforme 3A4, mais il n'a pratiquement aucun effet sur les isoformes 1A2 et 2D6.

Une étude clinique (Xie et al., 2005) a été réalisée sur 11 jours chez 30 sujets sains appartenant à six ethnies différentes (Africains, Caucasiens, Hispaniques, Indiens, Chinois, Américains) âgés de 19 à 51 ans. Ces sujets ont reçu 5 mg de midazolam par voie orale et 2 mg par voie intraveineuse. Ils ont également été soumis à une prise de millepertuis (nature de l'extrait non renseignée) à la dose de 300 mg trois fois par jour. Des échantillons sanguins et urinaires ont été prélevés régulièrement afin de suivre la concentration en midazolam. De manière générale, chez tous les sujets, il a été obtenu une diminution de la concentration plasmatique du midazolam ainsi qu'une augmentation de sa clairance d'élimination au 11ème jour par rapport au début de l'étude. Ceci permet de conclure que le millepertuis exerce très probablement un effet inducteur sur l'isoforme 3A4.

Une étude clinique (Imai et al., 2008) a été réalisée sur 14 jours chez 12 volontaires sains âgés de 20 à 33 ans. Les volontaires ont été soumis à une prise de 5 mg de midazolam sans millepertuis, puis à une prise d'un extrait sec de millepertuis (300 mg trois fois/j) pendant 14 jours. La même dose initiale de midazolam a été redonnée le dernier jour du traitement par le millepertuis, puis à 3 et 7 jours après l'arrêt du phytomédicament. Il en ressort premièrement une augmentation significative de la clairance d'élimination du midazolam, et deuxièmement que celle-ci revient à la normale environ 7 jours après l'arrêt du millepertuis. Ceci permet de conclure que le millepertuis exerce très probablement un effet inducteur sur l'isoforme 3A4.

Une étude *in vitro* (Komoroski et al., 2004) a été réalisée en utilisant des hépatocytes provenant de 9 donneurs humains. Ces hépatocytes ont été incubés avec différentes concentrations en hyperforine et hypéricine pendant 48h. Puis, ils ont été mis en présence de différents substrats témoins, mesurant de façon distincte l'activité des isoformes 3A4, 1A2, 2C9 et 2D6. Sous hyperforine, il en ressort une augmentation significative de l'activité des isoformes 3A4 et 2C9 alors qu'aucun effet n'a été constaté sur les isoformes 1A2 et 2D6. En revanche, pour les hépatocytes incubés avec l'hypéricine, aucune modification de l'activité des quatre isoformes n'a été obtenue.

Deux études *in vitro* (Hellum, Hu et Nilsen, 2007) ont été réalisées à partir d'hépatocytes humains mis en présence, soit d'un placebo (contrôle), soit d'un inducteur (témoin positif), soit de trois concentrations croissantes de millepertuis. Les résultats ont montré que le

millepertuis augmentait significativement l'activité du CYP3A4.

Deux études *in vitro* (Dostalek, Pistovcakova, Jurica, Sulcova, et al., 2011) et (Hokkanen, Tolonen, Mattila et Turpeinen, 2011) réalisées sur des foies de rats pour la première, et sur des microsomes humains pour la seconde, ont eu comme résultats un effet inhibiteur du millepertuis sur les isoformes 1A2 (première et seconde étude), 3A4, 2D6 et 2C9 (seconde étude). Ces résultats sont en totale contradiction avec ceux obtenus lors des études cliniques et aucune donnée ne peut l'expliquer. La priorité en termes de niveau de preuve est mise sur ces dernières.

Ces différentes études ont été résumées dans le tableau 4.

2- Effet sur la P-glycoprotéine

Une étude clinique (Wang, Hamman, Huang, Lesko, et al., 2002) a été réalisée sur 12 volontaires sains, soumis à une prise orale de 60 mg de fexofénadine avant, en même temps qu'une prise unique d'un extrait sec de millepertuis (900 mg), puis deux semaines après le traitement par le millepertuis à la posologie de 300 mg trois fois par jour. Un groupe contrôle ayant pris un placebo a également été inclus dans l'étude afin de comparer les résultats. Contrairement à la prise unique de millepertuis, la prise sur deux semaines entraîne une augmentation significative de la clairance d'élimination de la fexofénadine ainsi qu'une diminution de sa concentration plasmatique. Ceci laisse penser que la prise de millepertuis au long cours est probablement responsable d'une induction de la p-glycoprotéine.

Une étude clinique (Xie et al., 2005) a été réalisée pendant 11 jours chez 30 sujets sains appartenant à six ethnies différentes (Africains, Caucasiens, Hispaniques, Indiens, Chinois, Américains) âgés de 19 à 51 ans. Ces sujets ont reçu 60 mg de fexofénadine par voie orale. Ils ont également été soumis à une prise de millepertuis (nature de l'extrait non renseignée) à la dose de 300 mg trois fois par jour. De manière générale, chez tous les sujets, il a été obtenu une diminution de la concentration plasmatique de la fexofénadine ainsi qu'une augmentation de sa clairance d'élimination au 11ème jour par rapport au début de l'étude. Ceci laisse penser que la prise de millepertuis est probablement responsable d'une induction de la p-glycoprotéine.

Une étude *in vitro* (Turkanovic, Ngo et Milne, 2009) a été réalisée sur des foies de rats préalablement traités avec une prise quotidienne de millepertuis (suspension réalisée à partir de comprimés, dosée à 1000 mg/kg) ou un placebo pendant 14 jours. Les foies ont ensuite été prélevés puis perfusés avec de la fexofénadine. Les résultats ont montré que, par rapport au groupe contrôle, l'élimination de la fexofénadine dans la bile était augmentée suite au prétraitement par le millepertuis. Ceci laisse penser que le millepertuis aurait un effet inducteur sur la p-glycoprotéine.

Autres données :

Une étude clinique randomisée en simple aveugle (Hennessy et al., 2002) a été réalisée auprès de 22 volontaires sains, sur 16 jours. 15 volontaires ont reçu un extrait sec de millepertuis à 600 mg 3 fois par jour, les 7 autres ont reçu le placebo. Toute co-médication a été interdite pendant toute la durée de l'essai et 1 mois après. Des prélèvements sanguins ont été effectués au départ puis aux 16ème et 32ème jours après la fin du traitement. L'activité de la p-glycoprotéine a été quantifiée par l'utilisation d'anticorps spécifiques de cette protéine.

Le résultat a montré une augmentation de l'expression de la p-glycoprotéine d'en moyenne 4,2 fois chez les sujets ayant pris du millepertuis, alors qu'aucune augmentation n'a été observée dans le groupe placebo. Ceci permet de conclure que le millepertuis aurait probablement un effet inducteur sur la p-glycoprotéine.

Ces différentes études ont été résumées dans le tableau 5.

Tableau 4 : effet du millepertuis sur la biotransformation des substances témoins de l'activité des isoformes 3A4, 1A2, 2C9 et 2D6 du cytochrome P450.

	Substances témoins/CYP concerné			
	Midazolam ou alprazolam/ 3A4 ou autres	Caféine/1A2 ou autres	Tolbutamide/ 2C9 ou autres	Dextrométhorphane ou Debrisoquine/2D6 ou autres
In vivo	augmentation significative (Wang et al., 2001 ; Markowitz, Donovan, et al., 2003 ; Wenk, Todesco et Krähenbühl, 2004 ; Gurley et al., 2005 ; Xie et al., 2005 ; Imai et al., 2008)	faible augmentation (Wang et al., 2001 ; Gurley et al., 2005)	faible augmentation (Wang et al., 2001)	faible augmentation (Wang et al., 2001 ; Markowitz, Donovan, et al., 2003 ; Wenk, Todesco et Krähenbühl, 2004 ; Gurley et al., 2005)
In vitro	augmentation significative (Komoroski et al., 2004) (Hellum, Hu et Nilsen, 2007) diminution (Hokkanen, Tolonen, Mattila et Turpeinen, 2011)	pas de modification (Komoroski et al., 2004) diminution (Dostalek, Pistovcakova, Jurica, Sulcova et Tomandl, 2011 ; Hokkanen, Tolonen, Mattila et Turpeinen, 2011)	augmentation significative (Komoroski et al., 2004) diminution (Hokkanen, Tolonen, Mattila et Turpeinen, 2011)	pas de modification (Komoroski et al., 2004) diminution (Hokkanen, Tolonen, Mattila et Turpeinen, 2011)
Conclusion	<p>Induction significative du CYP 450 isoforme 3A4 Induction peu probable mais possible des isoformes 1A2, 2D6, 2C9 (variations possible en fonction de la teneur en hyperforine)</p> <p>Effet inducteur se poursuivant en moyenne pendant 1 semaine après l'arrêt de la prise de millepertuis (Imai et al., 2008)</p> <p>Le degré de l'induction des isoformes du CYP 450 est comparable entre différents groupes ethniques (Africains, Caucasiens, Hispaniques, Indiens, Chinois, Américains) (Xie et al., 2005)</p>			

Tableau 5 : effet du millepertuis sur la clairance d'élimination de la substance témoin de l'activité de la p-glycoprotéine.

	Effet du millepertuis sur la clairance d'élimination d'une substance témoin de l'activité de la p-glycoprotéine (Fexofénadine)
<i>In vivo</i>	augmentation (Wang, Hamman, Huang, Lesko et Hall, 2002 ; Xie et al., 2005)
<i>In vitro</i>	augmentation (Turkanovic, Ngo et Milne, 2009)
Conclusion	Le millepertuis a un effet inducteur significatif de la p-glycoprotéine, spécialement au niveau intestinal. Le degré de l'induction de la p-glycoprotéine est comparable entre différents groupes ethniques (Africains, Caucasiens, Hispaniques, Indiens, Chinois, Américains) (Xie et al., 2005)

Finalement, il semblerait que l'hyperforine soit le composé actif principal responsable de la modulation de l'expression des CYP 450 et de la p-glycoprotéine (Will-Shahab, Bauer, Kunter, Roots, et al., 2009). En effet, l'hyperforine est un puissant inducteur du CYP 450 (isoforme 3A4 en particulier) et de la p-glycoprotéine (Zhou et al., 2007) et des résultats cliniques (Mueller et al., 2006) (Mueller et al., 2009) indiquent que la teneur en hyperforine dans une spécialité à base de millepertuis va déterminer le niveau d'interactions avec d'autres médicaments. Des extraits contenant de faible dose d'hyperforine, moins de 1%, n'auront que peu d'effets sur les CYP et p-glycoprotéine (Madabushi, Frank, Drewelow, Derendorf, et al., 2006) (Whitten, Myers, Hawrelak et Wohlmuth, 2006).

Aujourd'hui, la plupart des produits à base de millepertuis retrouvés sur le marché contiennent des extraits dont la teneur en substances actives est standardisée, notamment pour l'hyperforine présente au minimum à 2%. Il est donc normal de constater des effets sur le CYP450 et la p-glycoprotéine.

Enfin, l'analyse des protocoles des nombreux essais cliniques effectués montrent que l'effet inducteur du millepertuis sur les isoenzymes du CYP450 et la p-glycoprotéine est observé suite à un traitement d'au minimum 10 jours.

Interactions phytomédicament/médicament :

I- Médicaments à marge thérapeutique étroite

1- Digoxine

Cas rapportés :

Un homme de 80 ans (Andelić, 2003) traité au long cours avec de la digoxine et qui prenait des infusions de millepertuis à raison de 2 L/jour, a présenté des signes d'intoxication aux digitaliques suite à l'arrêt du millepertuis.

La publication ne précise pas le procédé de fabrication de ces infusions mais la dose journalière ingérée est nettement supérieure à celle recommandée par l'EMA.

Comparaison des pharmacodynamies :

Aucune interaction.

Comparaison des métabolismes :

La digoxine n'est pas métabolisée par le CYP 450, elle est simplement substrat de la p-glycoprotéine. Le millepertuis étant un inducteur significatif de la p-glycoprotéine, il peut théoriquement interagir avec la digoxine.

Une étude clinique (Mueller et al., 2004) a été réalisée sur 96 volontaires sains. Ils ont dans un premier temps reçu de la digoxine par voie orale pendant une semaine, suivie dans un deuxième temps par une prise orale de placebo ou d'une préparation à base d'un extrait sec de millepertuis plus ou moins dosée en hyperforine. La prise d'un placebo ou de la préparation faiblement dosée en hyperforine n'a entraîné aucune modification de la pharmacocinétique de la digoxine. La prise de la préparation hautement dosée en hyperforine (4,6%) est responsable d'une diminution nette de la concentration plasmatique en digoxine.

Une étude clinique (Gurley, Swain, Williams, Barone, et al., 2008) a été réalisée chez 18 sujets sains qui ont reçu par voie orale 300 mg d'un extrait sec standardisé de millepertuis trois fois par jour pendant 14 jours. Ils ont ensuite reçu, successivement et pendant 7 jours

à chaque fois, une substance témoin inductrice et inhibitrice de l'activité de la p-glycoprotéine. Entre chaque phase de supplémentation, un temps d'attente de 30 jours a été respecté. La digoxine a été administrée par voie orale avant et après chaque prise de millepertuis, du témoin inducteur et inhibiteur. Les résultats ont montré que le millepertuis est responsable d'une diminution significative de la concentration plasmatique en digoxine, comparable à celle obtenue avec le témoin inducteur de la p-glycoprotéine.

Une étude réalisée *in vitro* (Tian et al., 2005) a consisté à prétraiter des cellules surexprimant la p-glycoprotéine, par un placebo (contrôle), par la rifampicine (inducteur de la p-glycoprotéine, témoin positif), par différentes concentrations en millepertuis (20, 50, 75 µg/ml), par de l'hyperforine et de l'hypéricine (0,5 ou 1 µmol/l). Une fois ce prétraitement réalisé, les cellules ont été incubées avec de la digoxine radiomarquée. Enfin, la concentration intracellulaire en digoxine radiomarquée ($[^3\text{H}]$ digoxine) a été mesurée.

Les résultats ont montré qu'en comparaison avec le contrôle, les cellules prétraitées par la rifampicine avaient une $[^3\text{H}]$ digoxine plus faible. Concernant les cellules prétraitées avec le millepertuis, une concentration à 20 µg/ml entraîne peu de différence par rapport au contrôle. En revanche, plus la concentration en millepertuis lors du prétraitement est importante, plus la $[^3\text{H}]$ digoxine diminue. En comparaison avec le témoin positif, un prétraitement par du millepertuis à 75 µg/ml entraîne une diminution de la $[^3\text{H}]$ digoxine plus marquée. De même, le prétraitement par l'hyperforine est responsable d'une diminution significative de la $[^3\text{H}]$ digoxine alors que ce n'est pas le cas pour le prétraitement par l'hypéricine.

L'hyperforine ainsi que le millepertuis fortement dosé sont responsables d'une augmentation de l'efflux de la digoxine.

Ces différentes études ont été résumées dans le tableau 6.

Mention du millepertuis dans les contre-indications du RCP :

Mention existante dans les contre-indications.

Importance de l'interaction :

Au vu des données précédentes, l'interaction entre le millepertuis et la digoxine est hautement probable. La prise concomitante de ces deux actifs sera donc interdite.

En cas d'association fortuite, l'arrêt du millepertuis sera progressif.

Tableau 6 : études *in vivo* et *in vitro* de l'effet du millepertuis sur la digoxine.

	Effet du millepertuis sur la digoxine
<i>In vivo</i>	diminution de la concentration plasmatique (Mueller et al., 2004 ; Gurley, Swain, Williams, Barone et Battu, 2008)
<i>In vitro</i>	diminution de la concentration intracellulaire en digoxine augmentation de l'efflux de digoxine (Tian et al., 2005)
Conclusion	Une prise de millepertuis diminue les concentrations plasmatiques en digoxine. Il est très probable que le millepertuis augmente l'efflux de la digoxine en induisant la p-glycoprotéine. Cette diminution est plus ou moins marquée selon les produits à base de millepertuis utilisés (teneur en hyperforine). Cela confirme donc la théorie selon laquelle le millepertuis pourrait interagir avec la digoxine.

2- Anti vitamines K (Acénocoumarol, Fluindione, Warfarine)

Cas rapportés :

L'étude de (Yue, Bergquist et Gerdén, 2000) rapporte que l'INR de sept personnes âgées de 56 à 85 ans, sous warfarine, a diminué de manière significative suite à une prise de millepertuis. Ils n'ont cependant pas développé de complications thrombo-emboliques. Avant la prise de millepertuis, l'INR était stabilisé. La publication ne précise pas la nature des produits à base de millepertuis qui ont été consommées, ni leurs posologies.

Il n'existe pas de cas rapporté pour l'acénocoumarol et la fluindione.

Comparaison des pharmacodynamies :

Aucune interaction.

Comparaison des métabolismes :

L'**acénocoumarol** et la **warfarine** sont majoritairement des substrats du **CYP 2C9**. Concernant la **fluindione**, la métabolisation demeure encore mal connue, même si certaines interactions médicamenteuses laissent penser que cette molécule pourrait être métabolisée par le CYP 2C9, du moins en partie. Ni l'acénocoumarol, ni la warfarine ne sont des substrats de la p-glycoprotéine. Le millepertuis n'a, à priori, pas ou très peu d'effet sur l'isoforme 2C9. Théoriquement, et à ce stade, nous devons donc nous attendre à ce qu'il n'y ait aucune modification majeure de l'effet de ces AVK en présence de

millepertuis.

Une étude clinique (Jiang et al., 2004) a été réalisée sur 12 volontaires sains âgés de 20 à 40 ans, soumis à une prise de 25 mg de warfarine seule (témoin) ou à une prise de 25 mg de warfarine après 14 jours de traitement par des comprimés de millepertuis contenant un extrait sec standardisé, trois fois par jour. Cette étude a montré que la prise de millepertuis augmentait significativement le métabolisme et la clairance d'élimination de la warfarine, avec une baisse conséquente de l'INR.

Une étude clinique (Jiang, Blair et McLachlan, 2006) a été réalisée sur 12 volontaires sains âgés de 21 à 31 ans, prenant une dose unique de 25 mg de warfarine après une période de prétraitement par un extrait sec de millepertuis (dose recommandée par la commission E) ou par un placebo (contrôle). Il en ressort une augmentation statistiquement significative de la clairance d'élimination de la S-warfarine (isomère le plus actif) avec pour conséquence une baisse significative de l'INR.

Ces différentes études ont été résumées dans le tableau 7.

Tableau 7 : études *in vivo* et *in vitro* de l'effet du millepertuis sur la warfarine, l'acénocoumarol et la fluindione.

	Étude <i>in vivo</i> de l'effet du millepertuis	Étude <i>in vitro</i> de l'effet du millepertuis
Warfarine	diminution des concentrations plasmatiques de la warfarine et diminution de l'INR (Jiang et al., 2004 ; Jiang, Blair et McLachlan, 2006)	aucune donnée
Acénocoumarol	aucune donnée	aucune donnée
Fluindione	aucune donnée	aucune donnée
Conclusion	La prise de millepertuis interagit probablement avec la warfarine en diminuant sa concentration plasmatique, et donc son efficacité. Finalement, les deux études détaillées ci-dessus sont en contradiction avec la théorie selon laquelle aucune modification pharmacocinétique majeure de l'effet d'un AVK ne devrait être attendue en présence de millepertuis. Ces études nous laissent penser que la prise de millepertuis a induit le métabolisme de la warfarine via l'isoforme 2C9 (voie métabolique majeure de celle-ci). Il n'existe aucune preuve expérimentale concernant l'acénocoumarol et la fluindione.	

Mention du millepertuis dans les contre-indications des RCP (Sintrom®, Coumarine®, Préviscan®) :

Mentions existantes dans les contre-indications.

Importance de l'interaction :

Au vue des données précédentes, l'interaction du millepertuis avec la warfarine est hautement probable. L'association sera interdite.

L'interaction avec la fluindione et l'acénocoumarol est théorique. Toutefois, cette association est fortement à éviter car ces deux principes actifs sont à index thérapeutique étroit.

Au vu des RCP, l'association du millepertuis avec n'importe quel AVK sera interdite.

En cas d'association fortuite, il est vivement recommandé de contrôler l'INR avant puis après l'arrêt du millepertuis. Celui-ci sera progressif.

Remarque :

Cas particulier des nouveaux anticoagulants par voie orale (Apixaban, Dabigatran et Rivaroxaban)

Ces trois molécules ne sont pas principalement métabolisées par le CYP450 mais elles sont majoritairement substrats de la p-glycoprotéine. Le millepertuis étant un inducteur de celle-ci, il peut théoriquement interagir avec ces trois molécules et leurs taux plasmatiques peut ainsi être diminués. Les répercussions cliniques d'une telle association sont encore mal connues. Par mesure de précaution, toute prise de millepertuis avec de tels médicaments doit être évitée.

3- Amiodarone

Cas rapportés :

Aucun cas rapporté.

Comparaison des pharmacodynamies :

Aucune interaction.

Comparaison des métabolismes :

L'**amiodarone** est très majoritairement métabolisée par l'**isoforme 3A4** du CYP450. Le millepertuis étant un inducteur de cette isoforme, il peut théoriquement interagir avec l'amiodarone.

En recherchant d'éventuelles études *in vivo* et/ou *in vitro* dans la littérature, il s'avère qu'il n'existe pas de données sur l'association du millepertuis avec l'amiodarone.

Mention du millepertuis dans les contre-indications du RCP :

Aucune mention.

Importance de l'interaction :

Au vu des données précédentes, l'interaction entre le millepertuis et l'amiodarone est théorique. Toutefois, il faudra rester prudent en cas d'association car l'amiodarone est un médicament à index thérapeutique étroit.

II- Autres médicaments non à marge thérapeutique étroite

1- Antagonistes calciques (Amlodipine, Diltiazem, Felodipine, Nifédipine, Verapamil)

Cas rapportés :

Aucun cas rapporté.

Comparaison des pharmacodynamies :

Aucune interaction.

Comparaison des métabolismes :

Les **antagonistes calciques** sont majoritairement métabolisés par l'isoforme **3A4** du CYP450. Par ailleurs, le **vérapamil**, le **diltiazem** et la **félodipine** sont substrats de la **p-glycoprotéine**. Le **diltiazem** est également, outre l'isoforme 3A4, métabolisé par l'isoforme **2D6**. Le millepertuis a un effet inducteur sur l'isoforme 3A4 et sur la p-glycoprotéine. Il n'a à priori aucun effet sur l'isoforme 2D6. Il peut théoriquement y avoir une interaction entre la prise de millepertuis et n'importe quel antagoniste calcique.

Une étude clinique (Tannergren et al., 2004) a été réalisée sur 8 volontaires sains, soumis à une prise orale de 300 mg d'un extrait sec de millepertuis (3 à 6% d'hyperforine) trois fois par jour pendant 14 jours. L'administration du vérapamil (24 mg) s'est faite par perfusion jéjunale (directement dans l'intestin grêle), avant et après la prise du millepertuis. La biodisponibilité du vérapamil ainsi que ses concentrations plasmatiques ont significativement diminué suite à la prise du millepertuis.

Une étude clinique (Wang et al., 2007) a été réalisée sur 10 volontaires sains, soumis à une prise orale de 300 mg d'un extrait sec de millepertuis (5% d'hyperforine et 0,3% d'hypericine) trois fois par jour pendant 14 jours ; ainsi qu'à une prise orale unique de nifédipine (10 mg). En comparaison avec le prétraitement par le millepertuis, les concentrations plasmatiques en nifédipine ont diminué significativement suite à la supplémentation.

Ces différentes études ont été résumées dans le tableau 8.

Tableau 8 : études *in vivo* et *in vitro* de l'effet du millepertuis sur certains antagonistes calciques.

	Étude <i>in vivo</i> de l'effet du millepertuis	Étude <i>in vitro</i> de l'effet du millepertuis
amlodipine	aucune donnée	aucune donnée
diltiazem	aucune donnée	aucune donnée
féلودipine	aucune donnée	aucune donnée
nifédipine	diminution significative des concentrations plasmatiques (Wang et al., 2007)	aucune donnée
vérapamil	diminution significative de la biodisponibilité et des concentrations plasmatiques (Tannergrén et al., 2004)	aucune donnée
Conclusion	<p>La prise de millepertuis semble interagir avec celles de la nifédipine et du vérapamil. Cependant, cela ne se base que sur une seule étude clinique, et de ce fait, ne constitue pas une preuve certaine.</p> <p>Néanmoins, ces deux études viennent valider la théorie selon laquelle le millepertuis peut interagir avec n'importe quel antagoniste calcique. Il a probablement entraîné une diminution des concentrations plasmatiques en nifédipine et vérapamil par induction de l'isoforme 3A4, ainsi que de la p-glycoprotéine pour ce dernier.</p> <p>Il n'existe pas de preuve expérimentale concernant l'association du millepertuis avec l'amlodipine, la féلودipine et le diltiazem.</p>	

Mention du millepertuis dans les contre-indications du RCP :

Aucune mention. Par contre, le millepertuis est mentionné dans la rubrique « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions » pour l'amlodipine seulement.

Importance de l'interaction :

Au vu des données précédentes, l'interaction avec la nifédipine, l'amlodipine et le vérapamil est possible. L'association est à éviter. Avec le diltiazem et la féلودipine, l'association est théorique. Prudence si association.

2- Statines (Atorvastatine, Simvastatine, Fluvastatine, Pravastatine, Rosuvastatine)

Cas rapportés :

Un patient de 59 ans (Gordon, Becker et Rader, 2009) en hypercholestérolémie a été mis sous 10 mg de rosuvastatine en avril 2007. Six mois plus tard, soit en octobre 2007, sa cholestérolémie a augmenté malgré une bonne compliance au traitement. Cependant, depuis juin 2007, ce patient a précisé s'être mis à prendre des comprimés à base de 300 mg de millepertuis deux fois par jour pour traiter ses insomnies. Il a arrêté de prendre ce complément alimentaire en octobre 2007, et une mesure de sa cholestérolémie 4 mois plus tard a montré une nette amélioration de celle-ci.

Il n'existe aucun cas rapporté pour l'atorvastatine, la simvastatine, la fluvastatine et la pravastatine.

Comparaison des pharmacodynamies :

Aucune interaction.

Comparaison des métabolismes :

La **simvastatine** et l'**atorvastatine** sont majoritairement métabolisées par l'isoforme **3A4**. La **fluvastatine** et la **rosuvastatine** sont majoritairement métabolisées par l'isoforme **2C9**. L'**atorvastatine** ainsi que la **fluvastatine** sont également substrats de la **p-glycoprotéine**. La pravastatine quant à elle, n'est pas métabolisée par le CYP450 et ne semble pas non plus être un substrat de la p-glycoprotéine. Elle est excrétée sous forme inchangée. Le millepertuis étant un inducteur de l'isoforme 3A4 ainsi que de la p-glycoprotéine, il peut théoriquement interagir avec la simvastatine, la fluvastatine et l'atorvastatine. Théoriquement, la rosuvastatine et la pravastatine ne devraient pas être affectées par la prise de millepertuis (peu ou pas d'effet sur l'isoforme 2C9).

Une étude clinique (Sugimoto et al., 2001) a été réalisée sur 16 volontaires sains. Ils ont été répartis dans deux groupes de taille égale. Le premier groupe a reçu par voie orale 300 mg d'un extrait sec de millepertuis trois fois par jour, tandis que le second a reçu un placebo (contrôle). Ce traitement a duré 14 jours, au bout desquels il a été administré par voie orale, une seule dose de 10 mg de simvastatine et 20 mg de pravastatine.

Au final, en comparaison avec le groupe « contrôle », une diminution significative de la concentration plasmatique en simvastatine a été obtenue alors qu'aucune modification n'a

été constatée pour la pravastatine.

Une étude clinique (Andrén, Andreasson et Eggertsen, 2007) a été réalisée chez 16 patients âgés de 55 à 72 ans, prenant de l'atorvastatine (10 à 40 mg/jour) au long cours. La cholestérolémie de ces patients est bien équilibrée grâce à ce traitement. Les 16 patients ont été répartis en deux groupes de taille égale. Le premier groupe a reçu par voie orale 300 mg d'un extrait sec de millepertuis deux fois par jour tandis que le second a reçu un placebo (contrôle). Cette étude a duré 1 mois, durant lequel les patients ont poursuivi en parallèle leur traitement hypocholestérolémiant.

Par rapport au groupe « contrôle », la prise de millepertuis a eu comme effet d'augmenter significativement le taux de cholestérol LDL (mauvais cholestérol) chez les patients. Ceci laisse penser que le millepertuis a diminué l'efficacité de l'atorvastatine.

Une seconde étude (Eggertsen, Andreasson et Andrén, 2007) suit le même protocole que celle décrite précédemment, et arrive aux mêmes résultats.

Ces différentes études ont été résumées dans le tableau 9.

Mention du millepertuis dans les contre-indications du RCP :

Pas de mention. Par contre, le millepertuis est mentionné dans la rubrique « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions » de l'atorvastatine.

Importance de l'interaction :

Au vue des données précédentes, l'interaction avec la simvastatine et l'atorvastatine est probable. L'association est à éviter.

L'interaction avec la pravastatine, la fluvastatine et la rosuvastatine est théorique. Prudence si association.

Tableau 9 : études *in vivo* et *in vitro* de l'effet du millepertuis sur certaines statines.

	Étude <i>in vivo</i> de l'effet du millepertuis	Étude <i>in vitro</i> de l'effet du millepertuis
Simvastatine	diminution de la concentration plasmatique en simvastatine (Sugimoto et al., 2001)	aucune donnée
Pravastatine	pas de modification (Sugimoto et al., 2001)	aucune donnée
Atorvastatine	augmentation des concentrations plasmatiques en mauvais cholestérol (Eggertsen, Andreasson et Andrén, 2007 ; Andrén, Andreasson et Eggertsen, 2007)	aucune donnée
Rosuvastatine	aucune donnée	aucune donnée
Fluvastatine	aucune donnée	aucune donnée
Conclusion	<p>La prise de millepertuis pourrait interagir avec la simvastatine tandis qu'il n'y aurait à priori pas d'interaction avec la pravastatine. Cependant, ces conclusions ne reposent que sur une seule étude clinique. De ce fait, cela ne constitue pas une preuve certaine. La prise de millepertuis aurait probablement pour conséquence de diminuer l'efficacité de l'atorvastatine.</p> <p>Ces études valident la théorie selon laquelle le millepertuis pourrait affecter la pharmacocinétique de la simvastatine et de l'atorvastatine mais pas de la pravastatine. Le millepertuis, par induction de l'isoforme 3A4, augmente la dégradation des deux premières statines tandis que la pravastatine qui n'est pas métabolisée par le CYP 450, n'interagit pas avec le millepertuis. Il n'existe pas de preuve expérimentale concernant la rosuvastatine et la fluvastatine.</p>	

3- Bêta-bloquants (Bisoprolol, Carvedilol, Celiprolol, Metoprolol, Nebivolol, Propranolol)

Cas rapportés :

Aucun cas rapporté.

Comparaison des pharmacodynamies :

Aucune interaction.

Comparaison des métabolismes :

Le **metoprolol**, le **propranolol** et le **nebivolol** sont majoritairement métabolisés par l'isoforme **2D6** du CYP450. Le **bisoprolol** et le **celiprolol** sont majoritairement substrats de la **p-glycoprotéine**. Le **carvedilol** est une **prodrogue** métabolisée par l'isoforme **2D6**

en métabolite actif. Il est par ailleurs substrat de la **p-glycoprotéine**.

Le millepertuis n'a à priori aucun effet sur l'isoforme 2D6, par contre, il a un effet inducteur significatif sur la p-glycoprotéine. Il peut théoriquement y avoir une interaction entre la prise de millepertuis et celle de bisoprolol, de celiprolol ou de carvedilol. En recherchant d'éventuelles études *in vivo* et/ou *in vitro* dans la littérature, il s'avère qu'il n'existe pas de données sur l'association du millepertuis avec les bêta-bloquants.

Mention du millepertuis dans les contre-indications du RCP:

Aucune mention.

Importance de l'interaction :

Au vu des données précédentes, et parce que le millepertuis est un inducteur puissant de la p-glycoprotéine, le patient devra rester prudent en cas d'association avec le bisoprolol, le celiprolol et le carvedilol. Avec le propranolol, le metoprolol et le nebivolol, l'association est possible.

4- Antiagrégant plaquettaire (Clopidogrel)

Cas rapportés :

Aucun cas rapporté.

Comparaison des pharmacodynamies :

Aucune interaction.

Comparaison des métabolismes :

Le **clopidogrel** est une **prodrogue** majoritairement métabolisée par l'isoforme **3A4** du CYP450 en métabolites actifs. Il est par ailleurs substrat de la **p-glycoprotéine**. Le millepertuis a un effet inducteur sur l'isoforme 3A4 ainsi que sur la p-glycoprotéine ; il pourrait donc théoriquement interagir avec le clopidogrel.

Une étude clinique (Lau et al., 2011) a été réalisée sur 20 patients prenant du Clopidogrel, à la posologie de 75 mg par jour. Les patients sélectionnés ont la particularité de répondre faiblement à ce traitement. Sur ces 20 patients, 10 ont reçu 300 mg d'un extrait sec de millepertuis trois fois par jour, tandis que les 10 autres ont reçu le placebo. Ce traitement a

duré 14 jours, et une mesure de l'agrégation plaquettaire a été réalisée au tout début puis à la fin de celui-ci. Au final, il a été constaté une diminution significative de l'agrégation plaquettaire dans le groupe prenant le millepertuis en comparaison avec le groupe placebo. Ceci laisse penser que la prise de millepertuis a amélioré la réponse de ces patients au traitement par le clopidogrel.

Des résultats similaires ont été obtenus lors d'une autre étude clinique (Trana, Toth, Wijns et Barbato, 2013) réalisée sur 23 patients.

Ces différentes études ont été résumées dans le tableau 10.

Tableau 10 : Études *in vivo* et *in vitro* de l'effet du millepertuis sur le clopidogrel.

	Étude <i>in vivo</i> de l'effet du millepertuis sur le clopidogrel	Étude <i>in vitro</i> de l'effet du millepertuis sur le clopidogrel
	augmentation de l'effet antiagrégant plaquettaire du Clopidogrel (Lau et al., 2011 ; Trana, Toth, Wijns et Barbato, 2013)	aucune donnée
Conclusion	Nous avons une potentialisation possible de l'effet antiagrégant plaquettaire du clopidogrel par le millepertuis. Finalement, les résultats de ces deux études concordent avec la théorie selon laquelle le millepertuis pourrait interagir avec le clopidogrel. En effet, il est probablement responsable d'une augmentation du métabolisme de celui-ci. Ceci expliquant l'augmentation du taux de métabolites actifs, et par là, une potentialisation de l'effet antiagrégant plaquettaire.	

Mention du millepertuis dans les contre-indications du RCP :

Aucune mention.

Importance de l'interaction :

Au vu des données précédentes, l'interaction avec le clopidogrel est probable. L'association est à éviter.

5- Antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II (Irbésartan, Losartan)

Cas rapportés :

Aucun cas rapporté.

Comparaison des pharmacodynamies :

Aucune interaction.

Comparaison des métabolismes :

L'**Irbésartan** et le **Losartan** sont majoritairement métabolisés par l'isoforme **2C9** du CYP450, en métabolite actif pour ce dernier qui est une **prodrogue**. Le Losartan est également substrat de la **p-glycoprotéine**. Le millepertuis n'a, à priori, pas ou très peu d'effet sur l'isoforme 2C9, en revanche, il a un effet inducteur sur la p-glycoprotéine.

Théoriquement, le millepertuis ne devrait pas interagir avec l'Irbésartan mais il le pourrait avec le Losartan.

En recherchant d'éventuelles études *in vivo* et/ou *in vitro* dans la littérature, il s'avère qu'il n'existe pas de données sur l'association du millepertuis avec l'irbésartan et le losartan.

Mention de millepertuis dans les contre-indications du RCP :

Aucune mention

Importance de l'interaction :

Au vu des données précédentes, l'interaction entre le millepertuis et le Losartan est théorique. Prudence si association.

Ginseng (Asiatique)
Panax ginseng C.A.Meyer



Illustration 2 : *Panax ginseng* C.A. Meyer

Les spécialités retrouvées sur le marché contiennent presque exclusivement du Panax ginseng C.A.Mey. C'est donc sur celui-ci que nous concentrerons les recherches qui vont suivre.

Références générales : (Barnes, Anderson et Phillipson, 2007) (Williamson, 2013)(Jean, 2009)(Zahalka, 2009)

(ANNEXE 5)

Famille : Araliaceae

Parties utilisées :

La liste A des plantes médicinales utilisées traditionnellement dans la Pharmacopée française (mise à jour en avril 2015) indique que ce sont les parties souterraines (racines) qui sont utilisées.

La racine est récoltée après 6 ans d'âge minimum. Le ginseng blanc provient de la racine directement séchée. C'est dans celui-ci que nous retrouvons le plus de ginsénosides (voir « Composants actifs »). Le ginseng rouge est obtenu à partir des racines soumises à la vapeur puis séchées. (Leung et Wong, 2010)

Indications principales : (Kiefer et Pantuso, 2003)

La monographie de l'EMA rapporte que le *Panax ginseng* est : « *traditionnellement utilisé dans les asthénies fonctionnelles* ».

C'est un stimulant intellectuel principalement utilisé pour améliorer la résistance au stress, les performances cérébrales, réduire la fatigue passagère. Il a une action tonique générale sur l'organisme.

Effets indésirables possibles :

Des cas d'insomnie, de diarrhées et d'hémorragies gynécologiques ont été déclarés (Kiefer et Pantuso, 2003)(Izzo, 2005). Néanmoins, le lien de causalité entre ces effets et la prise de *Panax ginseng* semble faible.

Composants actifs :

Le principal groupe de constituants actifs sont les **saponosides triterpéniques (ginsénosides** ou panaxosides). (Angelova et al., 2008)(Wee, Mee Park et Chung, 2011) (Leung et Wong, 2010)

D'après l'EMA, le taux de ginsénosides dans un extrait sec est standardisé à minimum 4%, ensuite, celui-ci varie en fonction des différents compléments alimentaires.

A l'officine :

Le *Panax ginseng* est retrouvé dans divers compléments alimentaires sous la forme d'extraits secs ou de poudre de racines séchées (gélules ou comprimés), ainsi que d'extraits fluides (ampoules buvables). Parmi le très grand nombre de compléments alimentaires, seules les Arkogélules® ginseng ont le statut de phytomédicament en France. Celles-ci contiennent 390 mg de poudre de racine de *Panax ginseng*.

La posologie varie en fonction des compléments alimentaires, de même que la teneur en ginsénosides (4% au minimum dans un extrait sec d'après l'EMA).

Il est recommandé de ne pas faire une cure excédant trois mois. L'utilisation chez la femme enceinte et allaitante n'est pas recommandée.

Propriétés pharmacocinétiques :

1- Effet sur les isoenzymes du cytochrome P450

Une étude clinique (Gurley et al., 2005) réalisée chez 12 volontaires sains âgés de 60 à 76 ans, soumis à une prise de 500 mg d'un extrait sec de *Panax ginseng* (5% de ginsénosides) deux fois par jour pendant 28 jours, n'a montré aucune modification cliniquement significative des concentrations en midazolam, caféine et debrisoquine. Ceci laisse penser que le *Panax ginseng* n'a pas d'activité sur les isoformes 3A4, 1A2 et 2D6.

Une étude clinique (Malati et al., 2012) réalisée chez 12 volontaires sains âgés de 18 à 50

ans, soumis à une prise de 500 mg d'un extrait sec de *Panax ginseng* (5% de ginsénosides) deux fois par jour pendant 28 jours, a montré une diminution des concentrations plasmatiques en midazolam et une augmentation de sa clairance d'élimination. Ces résultats statistiquement significatifs laissent penser que la *Panax ginseng* exerce un effet inducteur sur l'isoforme 3A4.

Une étude *in vitro* (Liu et al., 2006) réalisée sur des microsomes hépatiques humains a montré une probable inhibition des isoenzymes du CYP 450 (1A2, 3A4, 2C9, 2D6, 2A6) par les produits de dégradations du *Panax ginseng*. Cet effet est néanmoins considéré comme étant faible. Le résultat de cette étude est en contradiction avec celui de l'étude ci-dessus.

Ces différentes études ont été résumées dans le tableau 11.

Tableau 11: effet du *Panax ginseng* sur la biotransformation des substances témoins de l'activité des isoformes 3A4, 1A2, 2C9 et 2D6 du cytochrome P450.

	Substances témoins/CYP concerné			
	Midazolam ou alprazolam/3A4 ou autres	Caféine/1A2 ou autres	Tolbutamide/2C9 ou autres	Dextrométhorphanne ou Debrisoquine/2D6 ou autres
In vivo	pas d'effet cliniquement significatif (Gurley et al., 2005) augmentation de la clairance (Malati et al., 2012)	pas d'effet cliniquement significatif (Gurley et al., 2005)	aucune donnée	pas d'effet cliniquement significatif (Gurley et al., 2005)
In vitro	faible inhibition (Liu et al., 2006)	faible inhibition (Liu et al., 2006)	faible inhibition (Liu et al., 2006)	faible inhibition (Liu et al., 2006)
Conclusion	Le <i>Panax ginseng</i> n'aurait qu'un faible effet inducteur sur le CYP3A4. Ceci n'est montré que par une seule étude clinique et de ce fait, ne constitue pas une preuve certaine. Le <i>Panax ginseng</i> n'aurait à priori aucun effet sur les isoformes 1A2 et 2D6. Il n'existe pas de donnée chez l'Homme concernant l'effet du <i>Panax ginseng</i> sur l'isoforme 2C9.			

2-Effet sur la P-glycoprotéine

Une étude clinique (Malati et al., 2012) réalisée chez 12 volontaires sains âgés de 18 à 50 ans, soumis à une prise orale de 500 mg d'un extrait sec de *Panax ginseng* (5% de

ginsénosides) deux fois par jour pendant 28 jours, a montré que le celui-ci n'entraîne pas de modification dans la pharmacocinétique de la fexofénadine. Ceci laisse penser que le *Panax ginseng* n'a pas d'effet sur la p-glycoprotéine.

Une étude in vivo réalisée chez des rats (Zhang, Jie, Zhou, Cao, et al., 2009) a montré une diminution de la biodisponibilité de la fexofénadine après la prise de *Panax ginseng* (suspension dosée à 150 mg/kg et par jour) en comparaison avec la prise d'un placebo. Celui-ci pourrait induire l'expression de la p-glycoprotéine.

Ces différentes études ont été résumées dans le tableau 12.

Tableau 12 : effet du *Panax ginseng* sur la biodisponibilité de la substance témoin de l'activité de la p-glycoprotéine.

	Effet du <i>Panax ginseng</i> sur la biodisponibilité des substances témoins de l'activité de la p-glycoprotéine (Fexofénadine)
In vivo	diminution (rats) (Zhang, Jie, Zhou, Cao et Li, 2009) aucun effet (Malati et al., 2012)
In vitro	aucune donnée
Conclusion	Nous pouvons considérer qu'il est peu probable que le <i>Panax ginseng</i> ait un effet sur la p-glycoprotéine. Toutefois, ce constat ne repose que sur deux études, dont une effectuée sur des rats. Cela ne constitue donc pas une preuve certaine.

Interactions phyto-médicament/médicament :

I- Médicaments à marge thérapeutique étroite

1- Digoxine

Cas rapportés :

Le seul cas rapporté (McRae, 1996) implique le ginseng sibérien (*Eleutherococcus senticosus*) qui ne fera pas l'objet d'un approfondissement dans ce travail de thèse par manque d'interaction avec les médicaments des pathologies cardio-vasculaires.

Un homme de 74 ans prenant du ginseng sibérien au long cours a présenté une digoxinémie anormalement élevée, sans pour autant présenter d'effet d'intoxication à la digoxine. En arrêtant la prise de ginseng, la digoxinémie de ce patient revient rapidement à la normale. En reprenant sa consommation de ginseng, la digoxinémie augmente de nouveau.

Comparaison des pharmacodynamies :

Aucune interaction.

Comparaison des métabolismes :

La digoxine n'est pas métabolisée par le CYP 450, elle est simplement substrat de la p-glycoprotéine. Au vu des données existantes, il est peu probable que le *Panax ginseng* exerce un effet sur la p-glycoprotéine.

Tableau 13 : études *in vivo* et *in vitro* de l'effet du *Panax ginseng* sur la digoxine.

	Étude <i>in vivo</i> de l'effet du <i>Panax ginseng</i> sur la digoxine	Étude <i>in vitro</i> de l'effet du <i>Panax ginseng</i> sur la digoxine
	interférences avec le <i>Panax ginseng</i> lors des dosages de la concentration plasmatique en digoxine : résultats faussés (souris) (Dasgupta et al., 2003)	Interférences avec le <i>Panax ginseng</i> lors des dosages de la concentration plasmatique en digoxine : résultats faussés (Homme) (Dasgupta et Reyes, 2005) (Dasgupta, Tso et Wells, 2008)
Conclusion	Il existe une analogie structurale entre les ginsenosides et la digoxine. Cela est responsable d'une fausse augmentation de la digoxinémie, sans conséquence clinique. Il n'existe aucune preuve expérimentale permettant de connaître l'effet du <i>Panax ginseng</i> sur le métabolisme de la digoxine.	

Mention du *Panax ginseng* dans les contre-indications du RCP :

Aucune mention.

Importance de l'interaction :

Au vu des données précédentes, il ne semble pas exister d'interaction entre le *Panax ginseng* et la digoxine. L'association est possible, néanmoins, il faudra conseiller au patient de rester prudent en cas d'association, car la digoxine est à marge thérapeutique étroite.

2- Anti vitamines K (Acénocoumarol, Fluindione, Warfarine)

Cas rapportés :

Deux cas rapportés, l'un datant de 1997 (Janetzky et Morreale, 1997) et l'autre de 2003 (Rosado, 2003), avaient signalé une baisse de l'INR chez deux patients sous warfarine. L'INR de ces deux patients sous warfarine était bien équilibré, puis il a diminué (1,5 et 1,4 respectivement) en dessous de l'objectif thérapeutique requis suite à la prise de produits à

base de *Panax ginseng*.

Il n'existe aucun cas rapporté pour l'acénocoumarol ou la fluindione.

Comparaison des pharmacodynamies :

Aucune interaction.

Comparaison des métabolismes :

Les voies métaboliques majeures de ces trois AVK sont rappelées antérieurement (voir au « Millepertuis » p.45). L'effet du *Panax ginseng* sur le CYP 2C9 est inconnu. Théoriquement dans ce cas, nous ne pouvons pas prévoir la survenue d'interaction.

Une étude clinique (Jiang et al., 2004) a été réalisée sur 12 volontaires sains âgés de 20 à 40 ans, soumis à une prise de 25 mg de warfarine seule (témoin) ou à une prise de 25 mg de warfarine après 7 jours de traitement par des gélules de plante sèche de *Panax ginseng* dosées à 500 mg, trois fois par jour.

Cette étude a montré que la prise de *Panax ginseng* n'a que peu d'effet sur le métabolisme de la warfarine, et sur l'INR.

Une étude clinique (Jiang, Blair et McLachlan, 2006) a été réalisée sur 12 volontaires sains âgés de 21 à 31 ans, soumis à une prise unique de 25 mg de warfarine après une période de prétraitement par du *Panax ginseng*, acheté dans un commerce garantissant la qualité du produit (500 mg trois fois par jour) ou par un placebo (contrôle). En comparaison avec le groupe « contrôle », il en ressort une augmentation modérée de la clairance d'élimination de la S-warfarine (isomère le plus actif) suite au traitement par le *Panax ginseng* sans pour autant avoir une importance au niveau clinique (pas de modification significative de l'INR). Dans cette étude, il n'existe aucune information supplémentaire sur le produit contenant du *Panax ginseng*. Nous ne pouvons connaître la teneur en ginsénosides par exemple.

Une étude clinique (Lee, Ahn, Ahn, Doo, et al., 2008) a été réalisée pendant 2 semaines sur 25 patients sous warfarine et présentant des antécédents d'AVC ischémique. Ils ont été répartis en 2 groupes afin de recevoir des gélules de plante sèche de *Panax ginseng* dosées à 500 mg 3 fois par jour avec de la warfarine, ou de la warfarine seule (groupe contrôle). Les résultats ont montré qu'il n'existait pas de différence statistiquement

significative de l'INR entre les deux groupes.

Une étude clinique (Lee et al., 2010) a été réalisée sur 25 patients sous warfarine, porteurs d'une valve cardiaque, et dont l'INR est bien stabilisé. Ils ont été soumis à une prise orale quotidienne d'un extrait de *Panax ginseng* (1 g) + warfarine (5,8 mg en moyenne) pendant 6 semaines, suivi d'une prise d'un placebo + warfarine. Une légère diminution de l'INR a été observée dans le cas « *Panax ginseng* + warfarine » par rapport à la prise d'un placebo. Cependant, cette différence est statistiquement non significative. Ces différentes études ont été résumées dans le tableau 14.

Tableau 14 : études *in vivo* et *in vitro* de l'effet du *Panax ginseng* sur la warfarine, l'acénocoumarol et la fluindione.

	Étude <i>in vivo</i> de l'effet du <i>Panax ginseng</i>	Étude <i>in vitro</i> de l'effet du <i>Panax ginseng</i>
Warfarine	pas de modification de l'INR (Jiang et al., 2004 ; Jiang, Blair et McLachlan, 2006 ; Lee et al., 2010 ; Lee, Ahn, Ahn, Doo et Lee, 2008)	aucune donnée
Acénocoumarol	aucune donnée	aucune donnée
Fluindione	aucune donnée	aucune donnée
Conclusion	La prise de <i>Panax ginseng</i> n'a à priori pas d'effet sur celle de la warfarine. Il n'existe pas de preuve expérimentale concernant l'association entre le <i>Panax ginseng</i> et l'acénocoumarol et la fluindione.	

Mention du *Panax ginseng* dans les contre-indications du RCP :

Aucune mention, que ce soit dans le RCP de la warfarine, de l'acénocoumarol ou de la fluindione.

Importance de l'interaction :

Au vu des données précédentes, il ne semble pas exister d'interaction majeure entre le *Panax ginseng* et les AVK ci-dessus cités. L'association est possible mais par mesure de précaution, nous pouvons conseiller à un patient prenant du *Panax ginseng* de faire attention à l'apparition de tout signe hémorragique (hématomes, saignements des gencives, etc.).

Remarque :

Cas particulier des nouveaux anticoagulants par voie orale (Apixaban, Dabigatran et Rivaroxaban)

Ces trois molécules ne sont pas principalement métabolisées par le CYP450 mais elles sont majoritairement substrats de la p-glycoprotéine. Au vue des données existantes, il est peu probable que le *Panax ginseng* exerce un effet sur celle-ci, il ne peut théoriquement pas interagir de façon majeure avec ces trois principes actifs. Par ailleurs, les multiples recherches dans la littérature n'ont abouti à aucune preuve concernant une possible interaction entre le *Panax ginseng* et la prise de ces nouveaux anticoagulants. Prudence si association.

3- Amiodarone

Cas rapportés :

Aucun cas rapporté.

Comparaison des pharmacodynamies :

Aucune interaction.

Comparaison des métabolismes :

L'amiodarone est très majoritairement métabolisée par l'isoforme 3A4 du CYP450. Le *Panax ginseng* n'aurait qu'un faible effet inducteur sur cette isoforme. Théoriquement, nous ne devons pas nous attendre à avoir d'interaction majeure dans ce cas.

En recherchant d'éventuelles études *in vivo* et/ou *in vitro* dans la littérature, il s'avère qu'il n'existe pas de données sur l'association du *Panax ginseng* avec l'amiodarone.

Mention du *Panax ginseng* dans les contre-indications du RCP :

Aucune mention.

Importance de l'interaction :

Au vu des données précédentes, il ne semble pas exister d'interaction entre le *Panax ginseng* et l'amiodarone. L'association est possible mais il faudra rester prudent car l'amiodarone est à marge thérapeutique étroite.

II- Autres médicaments non à marge thérapeutique étroite

1- Antagonistes calciques (Amlodipine, Diltiazem, Felodipine, Nifédipine, Verapamil)

Cas rapportés :

Aucun cas rapporté.

Comparaison des pharmacodynamies :

Aucune interaction.

Comparaison des métabolismes :

Les voies métaboliques majeures de ces antagonistes calciques sont rappelées antérieurement (voir au « Millepertuis » p.48). Au vu des données existantes, il est peu probable que le *Panax ginseng* exerce un effet sur la p-glycoprotéine, ni sur les isoformes 1A2 et 2D6. Il n'aurait qu'un faible effet inducteur sur l'isoforme 3A4. Théoriquement, nous ne devons pas nous attendre à avoir d'interaction dans ce cas.

Une étude a été réalisée chez des rats (Ryu et al., 2014) soumis à une prise orale de ginseng rouge, à doses croissantes pendant 14 jours. Puis à une prise orale (10 mg/kg) ou intraveineuse (2 mg/kg) d'amlodipine. Les résultats de cette étude montrent que la prise de ginseng rouge, orale ou intraveineuse, n'entraîne pas de changement significatif sur la pharmacocinétique de l'amlodipine.

Tableau 15 : études *in vivo* et *in vitro* de l'effet du *Panax ginseng* sur certains antagonistes calciques.

	Étude <i>in vivo</i> de l'effet du <i>Panax ginseng</i>	Étude <i>in vitro</i> de l'effet du <i>Panax ginseng</i>
amlodipine	pas de modification significative (rats) (Ryu et al., 2014)	aucune donnée
diltiazem	aucune donnée	aucune donnée
félodipine	aucune donnée	aucune donnée
nifédipine	aucune donnée	aucune donnée
vérapamil	aucune donnée	aucune donnée
Conclusion	La seule étude réalisée <i>in vivo</i> sur des rats, a montré que la prise de <i>Panax ginseng</i> n'avait aucune influence sur celle de l'amlodipine. Cela ne constitue pas une preuve notable mais ce résultat est en accord avec la théorie selon laquelle il est peu probable que le <i>Panax ginseng</i> interagisse avec un antagoniste calcique. Il n'existe aucune preuve expérimentale concernant les autres antagonistes calciques.	

Mention du *Panax ginseng* dans les contre-indications du RCP :

Aucune mention.

Importance de l'interaction :

Au vu des données précédentes, il ne semble pas exister d'interaction majeure entre le *Panax ginseng* et les antagonistes calciques. L'association est possible.

2- Statines (Atorvastatine, Simvastatine, Fluvastatine, Pravastatine, Rosuvastatine)

Cas rapportés :

Aucun cas rapporté.

Comparaison des pharmacodynamies :

Aucune interaction.

Comparaison des métabolismes :

Les voies métaboliques majeures de ces statines sont rappelées antérieurement (voir au « Millepertuis » p.50). Le *Panax ginseng* n'aurait qu'un faible effet inducteur sur l'isoforme 3A4. Par ailleurs, il est peu probable qu'il exerce un effet sur la p-glycoprotéine et son effet demeure inconnu sur l'isoforme 2C9. Théoriquement, il ne devrait pas y avoir d'interaction entre le *Panax ginseng* et les statines.

En recherchant d'éventuelles études *in vivo* et/ou *in vitro* dans la littérature, il s'avère qu'il n'existe pas de données sur l'association du *Panax ginseng* avec ces statines.

Mention du *Panax ginseng* dans les contre-indications des RCP :

Aucune mention.

Importance de l'interaction :

Au vu des données précédentes, il ne semble pas y avoir d'interaction majeure entre la prise de *Panax ginseng* et celle d'une statine. L'association est possible.

3- Bêta-bloquants (Bisoprolol, Carvedilol, Celiprolol, Metoprolol, Nebivolol, Propranolol)

Cas rapportés :

Aucun cas rapporté.

Comparaison des pharmacodynamies :

Aucune interaction.

Comparaison des métabolismes :

Les voies métaboliques majeures de ces bêta-bloquants sont rappelées antérieurement (voir au « Millepertuis » p.52-53). Le *Panax ginseng* n'a aucun effet sur l'isoforme 2D6 et il est peu probable qu'il exerce un effet sur la p-glycoprotéine. Théoriquement, il ne devrait pas y avoir d'interaction entre le *Panax ginseng* et les bêta-bloquants.

En recherchant d'éventuelles études *in vivo* et/ou *in vitro* dans la littérature, il s'avère qu'il n'existe pas de données sur l'association du *Panax ginseng* avec ces bêta-bloquants.

Mention du *Panax ginseng* dans les contre-indications du RCP:

Aucune mention.

Importance de l'interaction :

Au vu des données précédentes, il ne semble pas y avoir d'interaction majeure entre la prise de *Panax ginseng* et celle d'un bêta-bloquant. L'association est possible.

4- Antiagrégant plaquettaire (Clopidogrel)

Cas rapportés :

Aucun cas rapporté.

Comparaison des pharmacodynamies :

Une étude (Jin et al., 2007) a été réalisée de façon à, premièrement, évaluer l'effet du *Panax ginseng* sur une artère carotide thrombosée chez le rat, et deuxièmement, son effet sur la coagulation *ex vivo* et l'agrégation plaquettaire *ex vivo* et *in vitro*.

Pour l'étude *in vivo*, des rats ont reçu oralement 250 à 500 mg/kg d'un extrait fluide de *Panax ginseng* (13,5% de ginsenosides) ou de l'eau (groupe contrôle) pendant une

semaine. Cette première partie de l'étude a eu pour résultat de démontrer que le *Panax ginseng* retardait significativement la formation du thrombus chez ces rats malades. Pour les recherches *ex vivo* et *in vitro*, les résultats ont montré que la *Panax ginseng* n'avait aucun effet sur certains facteurs de la coagulation tandis qu'il exerçait un effet inhibiteur significatif sur l'agrégation plaquettaire.

Tableau 16 : Effet *in vivo* et *in vitro* du *Panax ginseng* sur l'agrégation plaquettaire.

	<i>In vivo</i>	<i>In vitro</i>
	activité antithrombotique (rats) (Jin et al., 2007)	effet antiagrégant plaquettaire constaté mais aucun effet sur la coagulation (rats) (Jin et al., 2007)
Conclusion	Le ginseng rouge aurait un effet protecteur significatif contre la formation de thrombus. D'après l'étude sus-citée, cet effet serait lié à une activité antiagrégant plaquettaire et non à une activité anticoagulante. Cette effet antithrombotique ne s'observe qu'après une prise prolongée de <i>Panax ginseng</i> .	

Comparaison des métabolismes :

Le **clopidogrel** est une **prodrogue** majoritairement métabolisée par l'isoforme **3A4** du CYP450 en métabolites actifs. Il est par ailleurs substrat de la **p-glycoprotéine**. Le *Panax ginseng* n'aurait qu'un faible effet inducteur sur l'isoforme 3A4 et il est peu probable qu'il exerce un effet sur la p-glycoprotéine. Théoriquement, il ne devrait pas y avoir d'interaction entre le *Panax ginseng* et le clopidogrel.

En recherchant d'éventuelles études *in vivo* et/ou *in vitro* dans la littérature, il s'avère qu'il n'existe pas de données sur l'association du *Panax ginseng* avec le clopidogrel.

Mention du *Panax ginseng* dans les contre-indications du RCP :

Aucune mention.

Importance de l'interaction :

Au vu des données précédentes, il ne semble pas y avoir d'interaction majeure entre la prise de *Panax ginseng* et celle de clopidogrel. L'association est possible.

5- Antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II (Irbésartan, Losartan)

Cas rapportés :

Aucun cas rapporté.

Comparaison des pharmacodynamies :

Aucune interaction.

Comparaison des métabolismes :

Les voies métaboliques majeures de ces deux sartans sont rappelées antérieurement (voir au « Millepertuis » p.55). L'effet du *Panax ginseng* sur l'isoforme 2C9 est inconnu, et au vu des données existantes, il est peu probable qu'il exerce un effet sur la p-glycoprotéine. Théoriquement, le *Panax ginseng* ne devrait pas interagir avec l'Irbésartan et le Losartan.

En recherchant d'éventuelles études *in vivo* et/ou *in vitro* dans la littérature, il s'avère qu'il n'existe pas de données sur l'association du *Panax ginseng* avec ces deux sartans.

Mention de *Panax ginseng* dans les contre-indications du RCP :

Aucune mention.

Importance de l'interaction :

Au vu des données précédentes, il ne semble pas exister d'interaction majeure entre la prise de *Panax ginseng* et celle d'Irbésartan et de Losartan. L'association est possible.

Ginkgo
Ginkgo biloba L.



Illustration 3 : *Ginkgo biloba*
L. (feuille)

Références générales (Williamson, 2013)
(Barnes, Anderson et Phillipson, 2007)(Jean, 2009)
(Zahalka, 2009)

(ANNEXE 6)

Famille : Ginkgoaceae

Parties utilisées :

La liste A des plantes médicinales utilisées traditionnellement dans la Pharmacopée française (mise à jour en avril 2015) indique que ce sont les feuilles (séchées, entières ou fragmentées) qui sont utilisées.

Indications principales :

La monographie de l'EMA rapporte que le ginkgo a un usage bien établi dans l'amélioration de la déficience cognitive liée à l'âge, ainsi qu'un usage traditionnel dans le soulagement des troubles circulatoires mineurs après l'exclusion de signes de gravité par le médecin.

Effets indésirables possibles : (Aronson, 2009)

Aucun effet indésirable sévère n'a été constaté.

Toutefois, certains cas de troubles digestifs, de céphalées, et de réactions allergiques cutanées ont été associés à la prise de ginkgo.

Composants actifs :

La feuille de ginkgo contient deux groupes de composés actifs : les **flavonoïdes** et les **terpènes (ginkgolides et bilobalides)**.

L'extrait Egb761 décrit dans la pharmacopée européenne est l'extrait le plus utilisé dans la majorité des études publiées. Il est également retrouvé dans certains phytomédicaments à base de ginkgo tels que le tanakan® et le Ginkor Fort®. Il est standardisé à 22-27% de flavonoïdes, 2,6-3,2% de bilobalides et à 2,8-3,2% de ginkgolides (A, B ou C). En dehors de cet extrait, ces taux sont probablement très variables d'un produit à l'autre, notamment au niveau des compléments alimentaires.

A l'officine :

Tanakan®, Ginkogink® et Vitalogink® (extrait standardisé de ginkgo biloba), Ginkor Fort® (14 mg d'un extrait standardisé de ginkgo biloba associé à l'heptaminol et à la troxérutine).

D'après l'EMA, les posologies recommandées pour l'usage bien établi et l'usage traditionnel sont de 240 et 750 mg/j d'extrait sec respectivement. Les extraits secs standardisés retrouvés sur le marché français ont une posologie de 120 mg/j (en dehors du Ginkor Fort® qui associe d'autres actifs). Celles-ci sont en dessous des posologies recommandées par l'EMA, que ce soit pour l'usage bien établi ou pour l'usage traditionnel. L'usage chez le sujet de moins de 18 ans, chez la femme enceinte et allaitante n'est pas recommandé.

Propriétés pharmacocinétiques :

1- Effet sur les isoenzymes du cytochrome P450

Une étude clinique (Gurley et al., 2005) a été réalisée chez 12 volontaires sains âgés de 60 à 76 ans, sans aucun traitement, et soumis à une prise de 60 mg d'un extrait standardisé de ginkgo (Egb 761 à 24% de flavonoïdes et 6% de terpènes) quatre fois par jour pendant 28 jours. Cette supplémentation n'a eu aucun effet sur le métabolisme du midazolam, ni sur celle de la caféine et de la debrisoquine. Ceci laisse penser que le ginkgo n'a aucun effet sur les isoformes 3A4, 1A2 et 2D6.

Une étude clinique (Uchida et al., 2006) a été réalisée chez 10 volontaires sains, soumis à une prise orale de 360 mg d'un extrait standardisé de ginkgo (Egb 761 à 24% de flavonoïdes et 6% de terpènes) pendant 28 jours. Ils ont également reçu en prise unique par voie orale les deux substrats témoins (midazolam et tolbutamide) avant et après la supplémentation en ginkgo. Les résultats ont montré une diminution significative de la clairance d'élimination du midazolam, et à *contrario*, une augmentation lente mais significative de la clairance d'élimination du tolbutamide. Le ginkgo pourrait inhiber l'isoforme 3A4 et induire l'isoforme 2C9.

Une étude clinique (Zadoyan et al., 2012) a été réalisée chez 18 volontaires sains âgés de 18 à 55 ans, soumis à une prise orale de 120 mg d'un extrait standardisé de ginkgo (Egb

761 à 24% de flavonoïdes et 6% de terpènes) ou d'un placebo deux fois par jour pendant 8 jours. Le 8ème jour, les 4 substances témoins ont été administrées par voie orale. Des résultats comparables ont été obtenus dans les deux cas (ginkgo et placebo). La prise de ginkgo n'a pas eu d'effet sur la métabolisation du midazolam, de la caféine, du tolbutamide, ni du dextrométhorphan. Ceci laisse penser que le ginkgo n'a aucun effet sur les isoformes 3A4, 1A2, 2C9 et 2D6.

Une étude *in vitro* (Mooiman et al., 2014) a été réalisée sur des microsomes hépatiques humains incubés pendant 30 minutes en présence d'un extrait standardisé de ginkgo (10 µg/ml). Ceux-ci ont ensuite été mis en contact avec du midazolam. Afin de pouvoir interpréter les résultats, des témoins positifs et négatifs ont été également incubés avec les microsomes. Les résultats ont montré que le ginkgo diminue modérément le métabolisme du midazolam. Ceci laisse penser qu'il inhibe modérément l'isoforme 3A4.

Deux études *in vitro* (Hellum, Hu et Nilsen, 2007) ont été réalisées à partir d'hépatocytes humains mis en présence, soit d'un placebo (contrôle), soit d'un inducteur (témoin positif), soit de trois concentrations croissantes d'un extrait fluide de ginkgo (2,19 ; 21,9 et 219 µg/ml). Les résultats ont montré que de faibles doses (2,19 µg/ml) de ginkgo diminuaient modérément le métabolisme du dextrométhorphan tandis que de fortes doses (219 µg/ml) de ginkgo avaient l'effet contraire (augmentation modérée). Par ailleurs, ces mêmes résultats ont montré que plus la concentration en ginkgo augmentait, plus le métabolisme du substrat témoin du CYP1A2 diminuait.

Ces différentes études ont été résumées dans le tableau 17.

2- Effet sur la P-glycoprotéine

Une étude clinique (Robertson et al., 2008) a été réalisée sur 13 sujets sains. Ils ont reçu une dose orale unique de féxofénadine après 4 semaines de traitement par un extrait standardisé de ginkgo (Egb 761 à 27% de flavonoïdes et 5% de terpènes), à la posologie de 120 mg deux fois par jour. Les résultats n'ont montré aucune modification significative de la biotransformation de la féxofénadine.

Autres données :

Une étude *in vitro* (Hellum et Nilsen, 2008) a été réalisée afin de mesurer l'efflux de digoxine radiomarquée ($[^3\text{H}]$ digoxine) suite à une incubation avec du ginkgo. La digoxine, tout comme la fexofénadine, est une substance témoin de l'activité de la p-glycoprotéine. Les résultats ont montré une diminution significative de l'efflux de la $[^3\text{H}]$ digoxine suite au prétraitement par le ginkgo. Ceci laisse penser que celui-ci inhibe la P-glycoprotéine.

Tableau 17: effet du ginkgo sur la biotransformation des substances témoins de l'activité des isoformes 3A4, 1A2, 2C9 et 2D6 du cytochrome P450.

	Substances témoins/CYP concerné			
	Midazolam ou alprazolam/3A4 ou autres	Caféine/1A2 ou autres	Tolbutamide/2C9 ou autres	Dextrométhorphane ou Debrisoquine/2D6 ou autres
In vivo	pas de modification (Gurley et al., 2005 ; Zadoyan et al., 2012) diminution modérée (Uchida et al., 2006)	pas de modification (Gurley et al., 2005 ; Zadoyan et al., 2012)	pas de modification (Zadoyan et al., 2012) augmentation lente (Uchida et al., 2006)	pas de modification (Gurley et al., 2005 ; Zadoyan et al., 2012)
In vitro	diminution modérée (Mooiman et al., 2014)	diminution modérée à forte dose (Hellum, Hu et Nilsen, 2007)	aucune donnée	diminution modérée à faible dose et augmentation modérée à forte dose (Hellum, Hu et Nilsen, 2007)
Conclusion	Le ginkgo ne semble pas affecter significativement les activités des isoformes 3A4, 1A2, 2C9 et 2D6 du cytochrome 450.			

Tableau 18 : effet du ginkgo sur le métabolisme de la substance témoin de l'activité de la p-glycoprotéine.

	Effet du ginkgo sur le métabolisme des substances témoins de l'activité de la p-glycoprotéine (Fexofénadine et digoxine)
In vivo	pas de modification (Robertson et al., 2008)
In vitro	aucune donnée
Conclusion	La prise de ginkgo ne semble pas exercer d'effet sur la p-glycoprotéine. Néanmoins, ce constat ne se base que sur une seule étude clinique, et de ce fait, ne constitue pas une preuve certaine.

Interactions phyto médicament/médicament :

I- Médicaments à marge thérapeutique étroite

1- Digoxine

Cas rapportés :

Aucun cas rapporté.

Comparaison des pharmacodynamies :

Aucune interaction.

Comparaison des métabolismes :

La digoxine n'est pas métabolisée par le CYP 450, elle est simplement substrat de la p-glycoprotéine. Le ginkgo est peu susceptible d'affecter l'activité de celle-ci. Théoriquement, il ne devrait pas y avoir d'interaction majeure entre la prise de ginkgo et celle de digoxine.

Une étude clinique (Mauro et al., 2003) a été réalisée chez 8 sujets sains qui ont été soumis à une prise orale de 80 mg de ginkgo (nature de l'extrait inconnue) ou d'un placebo (contrôle) trois fois par jour pendant 1 semaine, puis à une prise orale unique de 500 µg de digoxine. Les résultats ont montré qu'il n'y avait aucune différence sur la pharmacocinétique de la digoxine entre le groupe contrôle et celui ayant pris le ginkgo. Celui-ci ne semble pas interagir avec la prise de digoxine.

Tableau 19 : Études *in vivo* et *in vitro* de l'effet du ginkgo sur la digoxine.

	Étude <i>In vivo</i> de l'effet du ginkgo sur la digoxine	Étude <i>In vitro</i> de l'effet du ginkgo sur la digoxine
	aucun effet sur la pharmacocinétique de la digoxine (Mauro et al., 2003)	diminution de l'efflux de la digoxine et accumulation intracellulaire de celle-ci (voir à « effets sur la p-glycoprotéine ») (Hellum et Nilsen, 2008)
Conclusion	La prise de ginkgo n'a à priori pas d'effet majeur sur celle de digoxine. Cela semble en accord avec la théorie selon laquelle il ne devrait pas y avoir d'interaction pharmacocinétique majeure entre le ginkgo et la digoxine.	

Mention du ginkgo dans les contre-indications du RCP :

Aucune mention.

Importance de l'interaction :

Au vu des données précédentes, il ne semble pas exister d'interaction majeure entre le ginkgo et la digoxine. L'association est possible, néanmoins, il faudra conseiller au patient de rester prudent en cas d'association car la digoxine est à marge thérapeutique étroite.

2- Anti vitamines K (Acénocoumarol, Fluindione, Warfarine)

Cas rapportés :

La publication de (Bone, 2008) a réuni puis analysé l'ensemble des cas rapportés d'hémorragies, de 1996 à 2005, probablement liées à la prise de ginkgo.

L'analyse de ces cas mène finalement à la conclusion qu'il existe peu de preuves pour affirmer que l'association du ginkgo avec un anticoagulant augmente réellement le risque de saignement.

Comparaison des pharmacodynamies :

Une analyse de plusieurs études (Kellermann et Kloft, 2011) a montré que, en comparaison avec un placebo, la prise d'un extrait standardisé de ginkgo n'augmente pas le risque de saignement, contrairement à ce qui était pensé.

Avant cela, la publication de (Bone, 2008) avait également analysé un grand nombre d'études et était arrivée à la conclusion que la prise de ginkgo n'avait pas d'effet sur l'hémostase, ni sur la prise concomitante d'anticoagulant ou d'antiagrégant plaquettaire.

Par ailleurs, une étude (Chan, Leung, Wu et Chien, 2011) a montré qu'il n'existe pas de risque hémorragique significatif pour les patients sous anticoagulant et prenant du ginkgo. Elle vient contredire la publication de (Hu et al., 2005). Celle-ci recense les cas d'hémorragies survenues lors d'une prise de ginkgo. En réalité, ces cas rapportés ne sont pas exploitables, car pour chacun, une prise d'un médicament augmentant le risque hémorragique (aspirine ou ibuprofène par exemple) est associée à celle du ginkgo.

Tableau 20 : Études *in vivo* et *in vitro* d'un possible effet anticoagulant du ginkgo.

	Étude <i>In vivo</i> de l'effet anticoagulant potentiel du ginkgo	Étude <i>In vitro</i> de l'effet anticoagulant potentiel du ginkgo
Warfarine	aucun effet sur la pharmacodynamie d'une dose orale unique de warfarine (Zhou et Zeng, 2011) aucune influence sur la coagulation sanguine (sur des souris) (Taki et al., 2012)	aucune donnée
Acénocoumarol	aucune donnée	aucune donnée
Fluindione	aucune donnée	aucune donnée

Comparaison des métabolismes :

Les voies métaboliques majeures de ces trois AVK sont rappelées antérieurement (voir au « Millepertuis » p.45). Le ginkgo ne semble pas avoir d'effet sur l'isoforme 2C9. Théoriquement, nous ne devons pas nous attendre à avoir d'interaction majeure entre la prise de ginkgo et celle de l'un de ces trois anticoagulants.

Une étude clinique (Engelsen, Nielsen et Hansen, 2003) a été réalisée sur 21 patients dont l'INR est bien équilibré sous warfarine. Les résultats ont montré que la prise orale de 100 mg d'un extrait de plante sèche de ginkgo pendant 4 semaines n'entraînait aucune modification de l'INR, en comparaison avec le placebo.

Une étude clinique (Jiang, Blair et McLachlan, 2006) a été réalisée sur 12 volontaires sains âgés de 21 à 31 ans, prenant une dose unique de 25 mg de warfarine après une période de prétraitement par un extrait standardisé de ginkgo (dose recommandée par la commission E) ou par un placebo (contrôle). Les résultats ont montré que, par rapport au contrôle, il n'y avait aucune modification de la clairance d'élimination de la S-warfarine (isomère le plus actif) et aucun effet sur l'INR.

Une étude clinique (Zhou et Zeng, 2011) a été réalisée sur 12 volontaires sains répartis en deux groupes de taille identique, l'un recevant du ginkgo (dose et forme inconnues) trois fois par jour, l'autre recevant un placebo (contrôle). Cette supplémentation orale a duré 5 semaines. Au 29ème jour, les deux groupes ont reçu une dose orale unique de warfarine

(5 mg). Les résultats ont montré que l'extrait de ginkgo diminuait significativement la clairance d'élimination de la warfarine. Aucune mesure d'INR n'a été réalisée dans cette étude. Le fait que nous n'ayons aucune information sur le produit contenant du ginkgo pose problème. Le résultat de cette étude fera donc l'objet d'une réserve.

Une étude in vivo (Taki et al., 2012) a été réalisée sur des souris, auxquelles on a administré par voie orale un extrait de ginkgo (100 mg/kg à 10,6% de ginsenosides) pendant 5 jours, puis de la warfarine (1,5 mg/kg) sur les 3 derniers jours. Les résultats ont montré que l'effet anticoagulant de la warfarine était significativement atténué par la prise de l'extrait de ginkgo.

Ces différentes études ont été résumées dans le tableau 21.

Mention du ginkgo dans les contre-indications du RCP :

Aucune mention, que ce soit dans le RCP de la warfarine, de l'acénocoumarol ou de la fluindione.

Importance de l'interaction :

Les preuves existantes ne sont pas suffisantes pour avertir un patient sous warfarine d'éviter la prise de ginkgo. Concernant la fluindione et l'acénocoumarol, il ne semble pas exister d'interaction majeure. L'association est possible avec l'un de ces trois AVK mais par mesure de précaution, nous pouvons conseiller à un patient prenant du ginkgo de faire attention à l'apparition de tout signe hémorragique (hématomes, saignements des gencives, etc.).

Remarque :

Cas particulier des nouveaux anticoagulants par voie orale (Apixaban, Dabigatran et Rivaroxaban)

Ces trois molécules ne sont pas principalement métabolisées par le CYP450 mais elles sont majoritairement substrats de la p-glycoprotéine. Le Ginkgo n'a pas d'effet sur celle-ci, il ne peut théoriquement pas interagir de façon majeure avec ces trois principes actifs.

Par ailleurs, les multiples recherches dans la littérature n'ont abouti à aucune preuve concernant une possible interaction entre le ginkgo et la prise de ces nouveaux anticoagulants. Prudence si association.

Tableau 21 : études *in vivo* et *in vitro* de l'effet du ginkgo sur la warfarine, l'acénocoumarol et la fluindione.

	Étude <i>In vivo</i> de l'effet du ginkgo	Étude <i>In vitro</i> de l'effet du ginkgo
Warfarine	<p>pas de modification de l'INR (Engelsen, Nielsen et Hansen, 2003)</p> <p>pas de modification (Liu et al., 2006)</p> <p>diminution significative de la clairance (Zhou et Zeng, 2011)</p> <p>atténuation de l'effet anticoagulant (souris) (Taki et al., 2012)</p>	aucune donnée
Acénocoumarol	aucune donnée	aucune donnée
Fluindione	aucune donnée	aucune donnée
Conclusion	<p>La posologie du ginkgo dans le cas de l'étude d'(Engelsen, Nielsen et Hansen, 2003) est nettement inférieure à celle recommandée dans l'EMA. Il semble donc normal qu'aucun effet significatif ne soit constaté sur l'INR. La posologie employée dans le cas de l'étude de (Zhou et Zeng, 2011) est inconnue.</p> <p>Finalement, les études réalisées chez l'Homme indiquent qu'il est peu probable que la prise de ginkgo influence la pharmacocinétique de la warfarine de façon importante. Ceci est en faveur de la théorie selon laquelle le risque d'interaction pharmacocinétique entre le ginkgo et un AVK est faible.</p> <p>Le résultat obtenu sur des souris (Taki et al., 2012) est en contradiction avec les tests cliniques. Il est difficile d'extrapoler ce premier à ces derniers. La priorité sera accordée aux études cliniques.</p> <p>Il n'existe pas de preuves expérimentales concernant l'acénocoumarol et la fluindione.</p>	

3- Amiodarone

Cas rapportés :

Aucun cas rapporté.

Comparaison des pharmacodynamies :

Aucune interaction.

Comparaison des métabolismes :

L'amiodarone est très majoritairement métabolisée par l'isoforme 3A4 du CYP450. Le ginkgo ne semble pas affecter cette isoforme. Théoriquement, nous ne devons pas nous attendre à avoir d'interaction majeure dans ce cas.

En recherchant d'éventuelles études *in vivo* et/ou *in vitro* dans la littérature, il s'avère qu'il n'existe pas de données sur l'association du ginkgo avec l'amiodarone.

Mention du ginkgo dans les contre-indications du RCP :

Aucune mention.

Importance de l'interaction :

Au vu des données précédentes, il ne semble pas exister d'interaction majeure entre le ginkgo et l'amiodarone. L'association est possible mais il faudra rester prudent car l'amiodarone est à marge thérapeutique étroite.

II- Autres médicaments non à marge thérapeutique étroite

1- Antagonistes calciques (Amlodipine, Diltiazem, Felodipine, Nifédipine, Verapamil)

Cas rapportés :

Aucun cas rapporté.

Comparaison des pharmacodynamies :

Aucune interaction.

Comparaison des métabolismes :

Les voies métaboliques majeures de ces antagonistes calciques sont rappelées antérieurement (voir au « Millepertuis » p.48). Au vu des données existantes, le ginkgo n'a quant à lui pas d'effet sur la p-glycoprotéine, ni sur les isoformes 3A4, 1A2 et 2D6.

Théoriquement, nous ne devons pas nous attendre à avoir d'interaction dans ce cas.

Une étude clinique (Yoshioka, Ohnishi, Koishi, et al., 2004) a été réalisée chez 8 sujets sains âgés de 22 à 45 ans qui ont dans un premier temps reçu une dose orale unique de nifédipine (10 mg) en même temps qu'un placebo, puis deux semaines après, une dose orale unique de nifédipine (10 mg) avec deux gélules de plante sèche de ginkgo (240 mg par jour) à 24% de flavonoïdes et 6% de terpènes. Les résultats ont montré que, en comparaison avec le placebo, la prise simultanée de ginkgo avec la nifédipine n'entraîne aucune modification de la pharmacocinétique de cette dernière.

Une étude a été réalisée *in vitro*, sur des microsomes hépatiques et fragments d'intestin de rats (Ohnishi et al., 2003) préalablement traités oralement par un extrait fluide standardisé de ginkgo (20 mg/kg) à 24% de flavonoïdes et 6% de terpènes. Les résultats

ont montré que les métabolisations hépatique et intestinale du diltiazem étaient diminuées par la prise de ginkgo en comparaison avec le placebo.

Une étude *in vivo* a été réalisée sur des rats (Yoshioka, Ohnishi, Sone, et al., 2004) qui ont été traité oralement avec un extrait fluide standardisé de ginkgo (20 mg/kg) à 24% de flavonoïdes et 6% de terpènes. Les résultats ont montré que la concentration plasmatique en nifédipine augmentait significativement suite au traitement par le ginkgo, en comparaison avec le placebo.

Ces différentes études ont été résumées dans le tableau 22.

Mention du ginkgo dans les contre-indications du RCP :

Aucune mention.

Importance de l'interaction :

Au vu des données précédentes, il ne semble pas exister d'interaction majeure entre le ginkgo et les antagonistes calciques. L'association est possible.

Tableau 22 : études *in vivo* et *in vitro* de l'effet du ginkgo sur certains antagonistes calciques.

	Étude <i>In vivo</i> de l'effet du ginkgo	Étude <i>In vitro</i> de l'effet du ginkgo
amlodipine	aucune donnée	aucune donnée
diltiazem	aucune donnée	augmentation de la concentration plasmatique par diminution du métabolisme (Ohnishi et al., 2003)
féلودipine	aucune donnée	aucune donnée
nifédipine	augmentation de la concentration plasmatique (rats) (Yoshioka, Ohnishi, Sone, et al., 2004) aucune modification (Homme) (Yoshioka, Ohnishi, Koishi, et al., 2004)	aucune donnée
vérápamil	aucune donnée	aucune donnée
Conclusion	Concernant le diltiazem, les seuls résultats ont été obtenus à partir d'études menées sur des rats ; il est difficile de les extrapoler à l'Homme. En outre, le ginkgo ne semble pas avoir d'influence sur la nifédipine. Cela est en accord avec la théorie selon laquelle il ne devrait pas exister d'interaction entre le ginkgo et un antagoniste calcique. Il n'existe aucune preuve expérimentale concernant les autres antagonistes calciques.	

2- Statines (Atorvastatine, Simvastatine, Fluvastatine, Pravastatine, Rosuvastatine)

Cas rapportés :

Aucun cas rapporté.

Comparaison des pharmacodynamies :

Aucune interaction.

Comparaison des métabolismes :

Les voies métaboliques majeures de ces statines sont rappelées antérieurement (voir au « Millepertuis » p.50). Au vu des données existantes, le ginkgo ne semble pas avoir d'effet sur les isoformes 3A4 et 2C9, ni sur la p-glycoprotéine. Théoriquement, il ne devrait pas y avoir d'interaction entre le ginkgo et les statines.

Une étude clinique (Dai et al., 2013) a été réalisée chez 14 sujets sains. Pendant 14 jours, ils ont reçu une prise orale quotidienne de 40 mg de simvastatine, ainsi qu'à une prise orale d'un placebo (contrôle) ou d'un extrait standardisé (Egb 761) de ginkgo (120 mg deux fois par jour). Les résultats ont montré que, par rapport au groupe contrôle, le ginkgo semble être responsable d'une diminution significative de la concentration plasmatique en simvastatine sans pour autant diminuer l'effet hypocholestérolémiant.

Une étude clinique (Guo et al., 2012) menée de façon similaire à celle de (Dai et al., 2013) a évalué l'effet d'une prise de ginkgo sur celle d'atorvastatine. Les résultats ont montré une diminution lente de la concentration plasmatique en atorvastatine, sans entraîner une diminution de l'effet hypocholestérolémiant de celle-ci.

Une étude *in vitro* (Liu, Li, Liang, Wang, et al., 2009) a été réalisée à partir de microsomes hépatiques de rats. Les 32 rats ont été répartis en 4 groupes afin de recevoir par voie orale soit un témoin positif, soit un témoin négatif, soit une haute (200 mg/kg) ou faible dose (20 mg/kg) d'un extrait sec de ginkgo. Les résultats de cette étude ont montré qu'en comparaison avec les témoins, de hautes doses (200 mg/kg) de ginkgo accélèrent le métabolisme de la simvastatine. Les faibles doses de ginkgo n'ont entraîné aucune modification significative.

Ces différentes études ont été résumées dans le tableau 23.

Tableau 23 : études *in vivo* et *in vitro* de l'effet du ginkgo sur certaines statines.

	Étude <i>In vivo</i> de l'effet du ginkgo	Étude <i>In vitro</i> de l'effet du ginkgo
Simvastatine	diminution de la concentration plasmatique sans atténuation de l'effet hypocholestérolémiant (Dai et al., 2013)	accélération du métabolisme (Liu, Li, Liang, Wang et Wang, 2009)
Pravastatine	aucune donnée	aucune donnée
Atorvastatine	diminution de la concentration plasmatique sans atténuation de l'effet hypocholestérolémiant (Guo et al., 2012)	aucune donnée
Rosuvastatine	aucune donnée	aucune donnée
Fluvastatine	aucune donnée	aucune donnée
Conclusion	La prise de ginkgo semble être responsable d'une diminution des concentrations plasmatiques en simvastatine (confirmée par l'étude <i>in vitro</i>) et en atorvastatine. Néanmoins, l'effet hypocholestérolémiant de ces deux substances actives ne semble pas être affecté. Il n'existe aucune preuve expérimentale concernant l'effet du ginkgo sur la prise de pravastatine, de rosuvastatine et de fluvastatine.	

Mention du ginkgo dans les contre-indications des RCP :

Aucune mention.

Importance de l'interaction :

Au vue des données précédentes, il ne semble pas y avoir d'interaction majeure entre la prise de ginkgo et celle de pravastatine, de rosuvastatine ou de fluvastatine. L'association est possible. Concernant la simvastatine et l'atorvastatine, le patient devra rester prudent en cas de prise de ginkgo.

3- Bêta-bloquants (Bisoprolol, Carvedilol, Celiprolol, Metoprolol, Nebivolol, Propranolol)

Cas rapportés :

Aucun cas rapporté.

Comparaison des pharmacodynamies :

Aucune interaction.

Comparaison des métabolismes :

Les voies métaboliques majeures de ces bêta-bloquants sont rappelées antérieurement

(voir au « Millepertuis » p.52-53). Le ginkgo ne semble avoir aucun effet sur l'isoforme 2D6 ni sur la p-glycoprotéine. Théoriquement, il ne devrait pas y avoir d'interaction entre le ginkgo et les bêta-bloquants.

Une étude *in vivo* réalisée sur des rats (Zhao et al., 2006) a cherché à évaluer l'effet d'un extrait standardisé de ginkgo, à une dose plus (100 mg/kg/jour) ou moins forte (10 mg/kg/jour), sur le métabolisme du propranolol. Pendant 10 jours, les rats ont reçu du ginkgo ou un placebo, ainsi que du propranolol au 11ème jour. Les résultats ont montré que la prise d'une haute dose de ginkgo (100 mg/kg/jour) diminuait significativement la concentration plasmatique en propranolol.

Tableau 24 : études *in vivo* et *in vitro* de l'effet du ginkgo sur certains bêta-bloquants.

	Étude <i>In vivo</i> de l'effet du ginkgo	Étude <i>In vitro</i> de l'effet du ginkgo
Bisoprolol	aucune donnée	aucune donnée
Carvedilol	aucune donnée	aucune donnée
Celiprolol	aucune donnée	aucune donnée
Metoprolol	aucune donnée	aucune donnée
Nebivolol	aucune donnée	aucune donnée
Propranolol	diminution de la concentration plasmatique (rats) (Zhao et al., 2006)	aucune donnée
Conclusion	L'interaction entre le propranolol et le ginkgo se base uniquement sur une étude réalisée sur des rats, il est difficile d'extrapoler le résultat à l'Homme. Il n'existe aucune preuve expérimentale concernant les autres bêta-bloquants.	

Mention du ginkgo dans les contre-indications du RCP:

Aucune mention.

Importance de l'interaction :

Au vu des données précédentes, il ne semble pas y avoir d'interaction majeure entre la prise de ginkgo et celle d'un bêta-bloquant. L'association est possible.

4- Antiagrégant plaquettaire (Clopidogrel)

Cas rapportés :

La publication de (Bone, 2008) a réuni puis analysé l'ensemble des cas rapportés d'hémorragies, de 1996 à 2005, probablement liées à la prise de ginkgo.

L'analyse de ces cas emmène finalement à la conclusion qu'il existe peu de preuve

permettant d'affirmer que l'association du ginkgo avec un antiagrégant plaquettaire augmente réellement le risque de saignement.

Comparaison des pharmacodynamies :

Certains auteurs affirment que l'association du ginkgo avec un antiagrégant plaquettaire représente un risque hémorragique sérieux pour la santé. Ceci repose sur l'hypothèse que le ginkgo aurait des propriétés antiagrégantes.

Une étude clinique (Aruna et Naidu, 2007) a été réalisée en trois étapes sur 10 sujets sains, âgés de 24 à 35 ans. Ils ont reçu oralement 120 mg de ginkgo, puis 75 mg de clopidogrel (antiagrégant plaquettaire), puis 120 mg de ginkgo en même temps que 75 mg de clopidogrel. Les résultats ont montré qu'en comparaison avec la prise de clopidogrel seule, la prise concomitante de ginkgo ne potentialisait pas l'activité antiagrégant plaquettaire du clopidogrel.

Une étude clinique (Bal Dit Sollier, Caplain et Drouet, 2003) a été réalisée sur 32 sujets sains âgés de 18 à 45 ans. Ils ont été répartis en quatre groupes afin de recevoir oralement 120 mg, 240 mg ou 480 mg d'un extrait standardisé de ginkgo (Egb 761), ou un placebo (groupe contrôle) pendant 14 jours. Les résultats ont montré qu'en comparaison avec le groupe contrôle, aucune modification de l'agrégation plaquettaire n'a été constatée suite à la prise de l'extrait standardisé de ginkgo.

Une étude in vitro (Koch, 2005) a été réalisée sur des plaquettes sanguines humaines (thrombocytes) dans le but d'évaluer l'effet des ginkgolides (A, B, C et J) ainsi qu'un extrait standardisé de ginkgo (Egb 761) sur le PAF (Facteur de l'Agrégation Plaquettaire). Pour cela, les thrombocytes ont été incubés pendant cinq minutes en présence de 10 µl de PAF, de 10 µl de l'extrait standardisé de ginkgo, ou des différentes solutions de ginkgolides. Les résultats ont montré que l'activité du PAF était diminuée significativement, seulement avec de hautes concentrations en ginkgolides A, B, C et J (15,8 ; 2,5 ; 29,8 et 43,5 µg/ml respectivement). De telles concentrations en ginkgolides ne sont atteintes qu'avec une prise très importante d'extrait standardisé Egb 761 ; c'est pour cela qu'une consommation normale de ginkgo est peu susceptible de modifier l'agrégation plaquettaire. Par ailleurs dans cette étude, l'extrait standardisé Egb 761 n'a pas eu d'effet significatif sur le PAF.

Ces différentes études sont résumées dans le tableau 25.

Tableau 25 : études *in vivo* et *in vitro* sur le possible effet antiagrégant du ginkgo.

	Étude <i>in vivo</i> de l'effet antiagrégant du ginkgo	Étude <i>in vitro</i> de l'effet antiagrégant du ginkgo
	aucune modification de l'agrégation plaquettaire (Aruna et Naidu, 2007 ; Bal Dit Sollier, Caplain et Drouet, 2003)	aucune modification de l'agrégation plaquettaire (Koch, 2005)
Conclusion	Contrairement à ce que certains auteurs avancent, il semblerait que le ginkgo ne modifie pas l'agrégation plaquettaire, qu'il soit pris seul ou avec un antiagrégant.	

Comparaison des métabolismes :

Le **clopidogrel** est une **prodrogue** majoritairement métabolisée par l'isoforme **3A4** du CYP450 en métabolites actifs. Il est par ailleurs substrat de la **p-glycoprotéine**. Le ginkgo ne semble avoir aucun effet sur l'isoforme 3A4, ni sur la P-glycoprotéine. Théoriquement, il ne devrait pas y avoir d'interaction entre le ginkgo et le clopidogrel.

En recherchant d'éventuelles études *in vivo* et/ou *in vitro* dans la littérature, il s'avère qu'il n'existe pas de preuve expérimentale concernant l'association du ginkgo avec le clopidogrel.

Mention du ginkgo dans les contre-indications du RCP :

Aucune mention.

Importance de l'interaction :

Au vu des données précédentes, il ne semble pas y avoir d'interaction majeure entre la prise de ginkgo et celle de clopidogrel. L'association est possible.

Remarque : association ginkgo/aspirine

Une étude clinique (Wolf, 2006) a été réalisée sur 41 sujets sains. Les résultats ont montré que la prise d'un extrait standardisé de ginkgo (240 mg/j) n'avait aucun effet sur l'activité antiagrégante d'une prise journalière de 500 mg d'aspirine.

Une seconde étude clinique similaire (Gardner, Zehnder, Rigby, Nicholus, et al., 2007) a été réalisée sur 55 patients atteints de pathologies vasculaires périphériques ou

présentant des facteurs de risque pour de telles pathologies. De même que précédemment, les résultats ont montré que l'association d'un extrait standardisé de ginkgo (300 mg/j) à une prise journalière d'aspirine (325 mg) n'entraîne pas de modification significative de l'agrégation plaquettaire.

Ces différentes études ont été résumées dans le tableau 26.

Tableau 26 : études *in vivo* et *in vitro* de l'effet du ginkgo sur l'aspirine.

	<i>In vivo</i>	<i>In vitro</i>
aspirine	pas de modification de l'agrégation plaquettaire (Wolf, 2006 ; Gardner, Zehnder, Rigby, Nicholus et Farquhar, 2007)	aucune donnée
Conclusion	Il ne semble pas y avoir de potentialisation de l'effet antiagrégant plaquettaire de l'aspirine par le ginkgo.	

5- Antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II (Irbésartan, Losartan)

Cas rapportés :

Aucun cas rapporté.

Comparaison des pharmacodynamies :

Aucune interaction.

Comparaison des métabolismes :

Les voies métaboliques majeures de ces deux sartans sont rappelées antérieurement (voir au « Millepertuis » p.55). Au vu des données existantes, le ginkgo ne semble pas avoir d'effet sur l'isoforme 2C9, ni sur la p-glycoprotéine. Théoriquement, le ginkgo ne devrait pas interagir avec l'Irbésartan et le Losartan. En recherchant d'éventuelles études *in vivo* et/ou *in vitro* dans la littérature, il s'avère qu'il n'existe pas de données sur l'association du ginkgo avec ces deux sartans.

Mention du ginkgo dans les contre-indications du RCP :

Aucune mention.

Importance de l'interaction :

Au vu des données précédentes, il ne semble pas exister d'interaction entre la prise de ginkgo et celle d'Irbésartan et de Losartan. L'association est possible.

Ail
Allium sativum L.



Illustration 4 :
Allium sativum L. (bulbe)

Références générales (Williamson, 2013) (Jean, 2009)
(Barnes, Anderson et Phillipson, 2007)(Zahalka, 2009)

(ANNEXE 7)

Famille : Liliaceae

Parties utilisées :

La liste A des plantes médicinales utilisées traditionnellement dans la Pharmacopée française (mise à jour en avril 2015) indique que c'est le bulbe d'ail qui permet d'obtenir la poudre d'ail officinale, après cryodesséchage ou séchage à température ne dépassant pas les 65°C.

Indications principales :

La *Note explicative* de l'Agence du médicament (France, 1998) admet qu'il est possible de revendiquer que le bulbe d'ail, par voie orale est : « *traditionnellement utilisé dans le traitement des troubles circulatoires mineurs* ».

La monographie de la Commission E (Allemagne) précise que le bulbe d'ail est utilisé en cas d'hyperlipidémie. Dans ce cas, la posologie serait de 4 g d'ail frais par jour.

Effets indésirables possibles : (Borrelli, Capasso et Izzo, 2007)

Aucun effet indésirable sévère n'a été constaté avec la prise d'ail. Le principal effet indésirable signalé est l'odeur de l'haleine et de la sueur. Par ailleurs, des cas d'hémorragies ont été également relatés. Ceci est peut être dû à l'activité antiagrégante plaquettaire de l'ail. Nous nous intéresserons à ce dernier point ultérieurement.

Composants actifs :

Les constituants actifs principaux (Mikaili, Maadirad, Moloudizargari, Aghajanshakeri, et al., 2013) sont des **composés soufrés** : l'**alliine** dans l'ail frais, transformée en **allicine** par l'alliinase lors du broyage du bulbe, puis en **ajoènes** et autres dérivés soufrés (diallyl di/trisulfides).

La poudre d'ail officinal contient des taux standardisés en allicine (au minimum 0,45%) et 300 mg de cette poudre correspondent à environ 1 g d'ail frais.

Contrairement à ce que nous pouvons penser (Rana, Pal, Vaiphei, Sharma, et al., 2011), l'huile essentielle ainsi que le distillat d'ail contiennent moins de substances actives que l'ail frais ou l'ail en poudre.

A l'officine :

Le bulbe d'ail est retrouvé dans de nombreux compléments alimentaires, sous la forme d'huile végétale, de gélules d'ail pulvérisé, ainsi que d'extrait fluide (*Ailanthus glandulosa* Lehning®).

Propriétés pharmacocinétiques :

1- Effet sur les isoenzymes du cytochrome P450

Une étude clinique (Markowitz, Devane, et al., 2003) a été réalisée chez 14 volontaires sains, soumis à une prise orale d'un extrait d'ail (600 mg trois fois par jour) pendant 14 jours. L'analyse de la biotransformation de l'alprazolam ou du dextrométhorphan a été réalisée avant, puis en fin de la supplémentation par l'ail. Les résultats ont montré que la prise de l'extrait n'a entraîné aucune modification de la biotransformation des deux substances témoins. Ceci laisse penser que l'ail n'a exercé aucun effet significatif sur les isoformes 3A4 et 2D6.

Une étude clinique (Gurley et al., 2005) a été réalisée chez 12 volontaires sains âgés de 60 à 76 ans, sans aucun traitement, et soumis à une prise de 500 mg d'huile essentielle d'ail trois fois par jour pendant 28 jours. Cette supplémentation n'a eu aucun effet sur la métabolisation du midazolam, ni sur celle de la caféine et de la debrisoquine. Ceci laisse penser que l'huile essentielle d'ail n'a aucun effet sur les isoformes 3A4, 1A2 et 2D6.

Une étude clinique (Hajda et al., 2010) a été réalisée sur 10 sujets sains âgés de 24 à 38 ans. Ils ont été soumis à une prise orale de gélules dosées à 600 mg d'un extrait sec d'ail trois fois par jour pendant 21 jours. Avant, ainsi qu'à la fin de cette supplémentation, l'expression de l'isoforme 3A4 hépatique a été évaluée. Les résultats ont montré que l'extrait d'ail n'avait aucun effet sur l'expression de celle-ci.

Une étude *in vitro* (Mooiman et al., 2014) a été réalisée sur des microsomes hépatiques

humains incubés pendant 30 minutes en présence d'un extrait standardisé d'ail (10 µg/ml). Ceux-ci ont ensuite été mis en contact avec du midazolam. Afin de pouvoir interpréter les résultats, des témoins positifs et négatifs ont été également incubés avec les microsomes. Les résultats ont montré que l'ail n'a pas d'effet significatif sur le métabolisme du midazolam. Ceci laisse penser qu'il n'a pas d'effet sur l'isoforme 3A4.

Une seconde étude *in vitro* (Ho et al., 2010) a été réalisée à partir d'hépatocytes humains. Ils ont été incubés en présence de 50 µg/ml à 100 µg/ml d'un extrait standardisé d'ail. En comparaison avec le contrôle (placebo) et le témoin positif (inducteur puissant), les résultats ont montré que l'extrait d'ail avait un effet inhibiteur sur l'isoforme 2C9 au bout de 4 jours, mais n'avait aucun effet sur l'activité de l'isoforme 3A4. Cet effet inhibiteur était significatif de l'incubation avec 50 µg/ml d'ail.

Une troisième étude *in vitro* (Greenblatt, Leigh-Pemberton et von Moltke, 2006) avait également été réalisée sur des microsomes hépatiques humains afin d'évaluer l'effet inhibiteur de 8 constituants d'un extrait d'ail sur les isoformes 3A4, 1A2, 2C9 et 2D6. Les résultats n'avaient montré aucune modification significative de l'activité de ces isoformes par ces 8 constituants.

Ces différentes études ont été résumées dans le tableau 27.

Tableau 27 : effet de l'ail sur la biotransformation* des substances témoins des isoformes 3A4, 1A2, 2C9 et 2D6 du cytochrome P450.

	Substances témoins/CYP concerné			
	Midazolam/3A4 ou autres	Caféine/1A2 ou autres	Tolbutamide/2C9 ou autres	Dextrometorphane/2D6 ou autres
In vivo	pas de modification (Markowitz, Devane, et al., 2003 ; Gurley et al., 2005 ; Hajda et al., 2010) (Markowitz, Devane, et al., 2003)	pas de modification (Gurley et al., 2005)		pas de modification (Markowitz, Devane, et al., 2003) pas de modification (Gurley et al., 2005)
In vitro	pas de modification (Greenblatt, Leigh- Pemberton et von Moltke, 2006 ; Ho et al., 2010 ; Mooiman et al., 2014)	pas de modification (Greenblatt, Leigh- Pemberton et von Moltke, 2006)	pas de modification (Greenblatt, Leigh-Pemberton et von Moltke, 2006) diminution (Ho et al., 2010)	pas de modification (Greenblatt, Leigh- Pemberton et von Moltke, 2006)
Conclusion	L'ail n'a à priori aucun effet sur les isoformes 3A4, 1A2, 2C9 et 2D6			

2- Effet sur la P-glycoprotéine

Une étude clinique (Hajda et al., 2010) a été réalisée sur 10 sujets sains âgés de 24 à 38 ans. Ils ont été soumis à une prise orale de gélules dosées à 600 mg d'un extrait sec d'ail trois fois par jour pendant 21 jours. Avant, ainsi qu'à la fin de cette supplémentation, l'expression de la p-glycoprotéine intestinale a été évaluée. Les résultats ont montré que l'extrait d'ail augmentait l'expression de celle-ci.

Tableau 28 : effet de l'ail sur l'expression de la p-glycoprotéine.

	Effet de l'ail sur l'expression de la p-glycoprotéine
In vivo	Augmentation de l'efflux (Hajda et al., 2010)
In vitro	Aucune donnée
Conclusion	La prise d'ail pourrait avoir un effet inducteur sur la p-glycoprotéine. Néanmoins, ce constat ne se base que sur une seule étude clinique, et de ce fait, ne constitue pas une preuve certaine.

Interactions phytomédicament/médicament :

I- Médicaments à marge thérapeutique étroite

1- Digoxine

Cas rapportés :

Aucun cas rapporté.

Comparaison des pharmacodynamies :

Aucune interaction.

Comparaison des métabolismes :

La digoxine n'est pas métabolisée par le CYP 450, elle est simplement substrat de la p-glycoprotéine. L'ail pourrait affecter l'activité de celle-ci. De ce fait, il pourrait en théorie interagir avec la digoxine.

En recherchant d'éventuelles études *in vivo* et/ou *in vitro* dans la littérature, il s'avère qu'il

n'existe pas de données sur l'association de l'ail avec la digoxine.

Mention de l'ail dans les contre-indications du RCP :

Aucune mention.

Importance de l'interaction :

Au vu des données précédentes, il ne semble pas exister d'interaction entre l'ail et la digoxine. L'association est possible.

2- Anti vitamines K (Acénocoumarol, Fluindione, Warfarine)

Cas rapportés :

Un homme de 82 ans (Pathak et al., 2003) traité au long cours par de la fluindione à 5 mg dont l'INR était stabilisé (entre 2 et 3), s'est retrouvé avec un INR inférieur à 2 suite à la prise de comprimés contenant 600 mg d'ail, 1 fois par jour. Cette baisse d'INR a persisté malgré l'augmentation de la posologie de fluindione à 10 mg. Cependant, l'INR est revenu à sa valeur cible normale lorsque la prise d'ail a été arrêtée et la fluindione ré-administrée à 5mg.

Le cas rapporté dans (Williamson, 2013) et datant de 1991, décrit qu'un patient pourtant bien équilibré sous warfarine, s'est retrouvé avec un INR doublé par rapport à sa valeur normale, et présentant une hématurie. Cela étant survenu après la prise d'un complément alimentaire à base d'ail (« *Höfels garlic pearls* ») trois fois par jour. Les effets indésirables ayant disparu à l'arrêt de la prise de celui-ci.

Bien que ces deux cas rapportés soient similaires par leurs contenus (prise d'ail avec un AVK), ils décrivent pourtant des effets opposés. Dans le cas de (Pathak et al., 2003), il est précisé qu'aucune modification des habitudes, en particulier une automédication à risque d'interaction avec la warfarine n'a été relevée. En revanche, le cas de 1991 ne précise pas si une automédication à risque hémorragique a été prise. Cela aurait pu par exemple expliquer l'augmentation de l'INR.

Il n'existe aucun cas rapporté concernant l'acénocoumarol.

Comparaison des pharmacodynamies :

Une étude clinique (Macan et al., 2006) a été réalisée sur 48 patients stabilisés sous warfarine. Ils ont été répartis en deux groupes, afin de recevoir 5 ml d'extrait d'ail pour le premier et un placebo (groupe contrôle) pour l'autre, deux fois par jour pendant 12 semaines. Les résultats ont montré qu'aucun des patients inclus dans l'étude n'a présenté d'hémorragie ni de modification d'INR.

Une étude clinique (Shalansky, Lynd, Richardson, Ingaszewski, et al., 2007) a été réalisée sur 171 patients dont l'INR était bien équilibré sous warfarine depuis au moins quatre mois. Les résultats ont montré que la prise concomitante d'ail avec celle de warfarine n'augmente pas l'INR, et n'augmente pas non plus le risque de saignement.

Une étude clinique (Mohammed Abdul et al., 2008) a été réalisée sur 12 volontaires sains âgés de 20 à 35 ans. Ils ont été soumis à un prétraitement de deux semaines par une prise orale d'un comprimé équivalente à 2 g d'ail frais ou par un placebo (groupe contrôle), deux fois par jour. A la fin de ce prétraitement, les volontaires ont reçu oralement 25 mg de warfarine. Les résultats ont montré qu'en comparaison avec le placebo, la prise d'ail n'a entraîné aucune modification de la pharmacodynamie de la warfarine.

Ces différentes études ont été résumées dans le tableau 29.

Tableau 29 : études *in vivo* et *in vitro* d'une possible interaction pharmacodynamique entre l'ail et trois AVK.

	Étude <i>in vivo</i> de l'effet de l'ail	Étude <i>in vitro</i> de l'effet de l'ail
Warfarine	aucune augmentation d'INR, pas d'augmentation du risque hémorragique (Macan et al., 2006 ; Shalansky, Lynd, Richardson, Ingaszewski et Kerr, 2007) aucune interaction (Mohammed Abdul et al., 2008)	aucune donnée
Acénocoumarol	aucune donnée	aucune donnée
Fluindione	aucune donnée	aucune donnée
Conclusion	D'après les trois études détaillées ci-dessus, il ne semble pas exister d'interaction pharmacodynamique entre l'ail et la warfarine.	

Comparaison des métabolismes :

Les voies métaboliques majeures de ces trois AVK sont rappelées antérieurement (voir au « Millepertuis » p.45). L'ail ne semble pas exercer d'effet significatif sur l'isoforme 2C9.

Théoriquement, nous ne devons pas nous attendre à avoir d'interaction pharmacocinétique majeure entre la prise d'ail et celle de l'un de ces trois anticoagulants.

Les résultats de l'étude clinique de (Mohammed Abdul et al., 2008) détaillée ci-dessus ont montré que la prise d'ail n'a entraîné aucune modification de la pharmacocinétique de la warfarine.

Tableau 30 : études *in vivo* et *in vitro* de l'effet de l'ail sur la warfarine, l'acénocoumarol et la fluindione.

	Étude <i>in vivo</i> de l'effet de l'ail	Étude <i>in vitro</i> de l'effet de l'ail
Warfarine	aucune interaction (Mohammed Abdul et al., 2008)	aucune donnée
Acénocoumarol	aucune donnée	aucune donnée
Fluindione	aucune donnée	aucune donnée
Conclusion	La prise d'ail ne semble pas entraîner d'interaction pharmacocinétique avec la warfarine. Cela est en adéquation avec la théorie selon laquelle il existe peu de risque que l'ail interagisse avec la prise d'un AVK. Néanmoins, ce constat ne se base que sur une seule étude clinique et de ce fait, ne constitue pas une preuve certaine. Il n'existe pas de preuves expérimentales concernant l'acénocoumarol et la fluindione.	

Mention de l'ail dans les contre-indications des RCP :

Aucune mention, que ce soit dans le RCP de la warfarine, de l'acénocoumarol ou de la fluindione.

Importance de l'interaction :

Au vu des données précédentes, il semble très peu probable qu'une prise quotidienne d'ail soit responsable d'une interaction importante avec l'un de ces trois anticoagulants. L'association est possible mais par mesure de précaution, nous pouvons conseiller à un patient prenant de l'ail de faire attention à l'apparition de tout signe hémorragique (hématomes, saignements des gencives, etc.).

Remarque :

Cas particulier des nouveaux anticoagulants par voie orale (Apixaban, Dabigatran et Rivaroxaban).

Ces trois molécules ne sont pas principalement métabolisées par le CYP450 mais elles sont majoritairement substrats de la p-glycoprotéine. L'ail pourrait affecter l'activité de celle-ci. De ce fait, il pourrait théoriquement interagir avec ces nouveaux anticoagulants par voie orale. Cependant, les multiples recherches dans la littérature n'ont abouti à aucune preuve concernant une possible interaction entre l'ail et la prise de ces nouveaux anticoagulants. Prudence si association.

3- Amiodarone

Cas rapportés :

Aucun cas rapporté.

Comparaison des pharmacodynamies :

Aucune interaction.

Comparaison des métabolismes :

L'amiodarone est très majoritairement métabolisée par l'isoforme 3A4 du CYP450 et l'ail ne semble pas affecter celle-ci. Théoriquement, nous ne devons pas nous attendre à avoir d'interaction majeure dans ce cas.

En recherchant d'éventuelles études *in vivo* et/ou *in vitro* dans la littérature, il s'avère qu'il n'existe pas de données sur l'association de l'ail avec l'amiodarone.

Mention de l'ail dans les contre-indications du RCP :

Aucune mention.

Importance de l'interaction :

Au vu des données précédentes, il ne semble pas exister d'interaction entre l'ail et l'amiodarone. L'association est possible, néanmoins, il faudra rester prudent car l'amiodarone est à marge thérapeutique étroite.

II- Autres médicaments non à marge thérapeutique étroite

1- Antagonistes calciques (Amlodipine, Diltiazem, Felodipine, Nifédipine, Verapamil)

Cas rapportés :

Aucun cas rapporté.

Comparaison des pharmacodynamies :

Une méta-analyse de sept études (Xiong et al., 2015) comparant une prise d'ail versus un placebo chez des patients hypertendus a montré que l'ail constitue une approche intéressante afin de faire baisser la tension chez ces sujets, sans présenter d'effets secondaires notables.

Une seconde méta-analyse de neuf études cliniques (Rohner, Ried, Sobenin, Bucher, et al., 2015) incluant 482 sujets a eu la même conclusion que ci-dessus.

Néanmoins dans ces deux cas, en comparaison avec la prise du placebo, les propriétés anti-hypertensives de l'ail sont discutables et nécessitent des explorations supplémentaires.

Comparaison des métabolismes :

Les voies métaboliques majeures de ces antagonistes calciques sont rappelées antérieurement (voir au « Millepertuis » p.48). Au vu des données existantes, l'ail n'a pas d'effet sur les isoformes 3A4, 1A2 et 2D6 mais il pourrait affecter l'activité de la p-glycoprotéine.

Une étude *in vivo* (Wang et al., 2011) a été effectuée sur des rats dans le but d'analyser l'effet d'un composant majeur de l'ail, le diallyl trisulfide sur la pharmacocinétique de la nifédipine. Ces rats ont reçu une supplémentation orale de diallyl trisulfide ou un placebo (contrôle) pendant 15 jours ainsi qu'une prise de nifédipine. Les résultats ont montré qu'en comparaison avec le groupe contrôle, la prise de diallyl trisulfide a renforcé la biodisponibilité orale de la nifédipine.

Tableau 31 : Études *in vivo* et *in vitro* de l'effet de l'ail sur certains antagonistes calciques.

	Étude <i>in vivo</i> de l'effet de l'ail	Étude <i>in vitro</i> de l'effet de l'ail
amlodipine	aucune donnée	aucune donnée
diltiazem	aucune donnée	aucune donnée
félodipine	aucune donnée	aucune donnée
nifédipine	augmentation de la biodisponibilité par le diallyl trisulfide (rats) (Wang et al., 2011)	aucune donnée
vérapamil	aucune donnée	aucune donnée
Conclusion	Il n'existe aucune preuve expérimentale concernant l'amlodipine, le diltiazem, la félodipine et le vérapamil. Concernant la nifédipine, la seule étude réalisée sur des rats et n'incriminant qu'un seul composé actif de l'ail ne constitue pas une preuve notable.	

Mention de l'ail dans les contre-indications des RCP :

Aucune mention.

Importance de l'interaction :

Au vu des données précédentes, il ne semble pas exister d'interaction majeure entre l'ail et les antagonistes calciques. L'association est possible.

2- Statines (Atorvastatine, Simvastatine, Fluvastatine, Pravastatine, Rosuvastatine)

Cas rapportés :

Aucun cas rapporté.

Comparaison des pharmacodynamies :

Une étude clinique (Jung et al., 2014) a été réalisée sur 60 volontaires ayant une hypercholestérolémie modérée. Ils ont été soumis à une prise orale de 3 g d'un extrait d'ail noir ou d'un placebo deux fois par jour pendant 12 semaines. Les résultats ont montré qu'en comparaison avec la prise du placebo, il n'existe pas de modification significative concernant les taux de triglycérides alors qu'il a été observé un effet bénéfique par l'augmentation des taux en HDL-cholestérol (protecteur) et la diminution du taux en acides gras libres et en cholestérol total. Cependant, les résultats peuvent faire l'objet de réserves car, en dehors de l'ail noir, la consommation en ail dans l'alimentation des patients inclus dans l'étude n'a pas été évaluée pendant les 12 semaines. D'autre part, l'hypercholestérolémie initiale était légèrement supérieure dans le groupe traité par l'extrait

d'ail que dans celui ayant pris le placebo.

L'ail noir est obtenu par chauffage à 70°C et humidification de l'ail cru. L'étude de (Liang et al., 2015) a montré que 38 composants contenus dans l'ail sont altérés par la chaleur lors de la fabrication de l'ail noir. Cela peut nous laisser penser que celui-ci est moins actif que l'ail cru ou séché. D'après (Zhang, Li, Lu, Liu, et al., 2015), le traitement réalisé pour la fabrication de l'ail noir semble uniquement modifier la qualité gustative du produit, en l'améliorant par rapport à de l'ail cru ou séché. Cela s'explique par un taux en allicine diminué dans le premier. Il se pourrait également que l'ail noir ait de meilleures propriétés antioxydantes.

Pour en revenir à l'étude de (Jung et al., 2014), la dose quotidienne d'ail est de 6 g. Nous sommes donc au dessus de la dose journalière recommandée (4g), mais si nous considérerons que l'ail noir est moins actif que l'ail cru, de par son procédé de fabrication, ces 6 g sont justifiés.

Une étude *in vivo* (Ha, Ying et Kim, 2015) a été réalisée sur 32 rats répartis en 4 groupes afin que chacun reçoive oralement pendant 5 semaines : alimentation classique, alimentation très riche en graisses, alimentation très riche en graisses + 0,5 ou 1,5% d'extrait d'ail noir.

Les résultats ont montré qu'en comparaison avec les rats ayant seulement reçu une alimentation très riche, ceux ayant pris l'extrait d'ail noir ont vu leur concentrations plasmatiques en cholestérol et triglycérides diminuées significativement.

Une seconde étude *in vivo* (Thomson, Al-Qattan, Bordia et Ali, 2006) a été réalisée sur des rats divisés en plusieurs groupes afin de recevoir oralement un placebo (contrôle), un extrait d'ail cru, ou un extrait d'ail cuit pendant 4 semaines. Il en ressort que la prise d'ail est capable de diminuer les concentrations en cholestérol et triglycérides dans le sérum de ces rats. L'effet étant d'autant plus marqué avec l'ail cru que l'ail cuit.

Ces différentes études ont été résumées dans le tableau 32.

Tableau 32 : Études *in vivo* et *in vitro* évaluant un éventuel effet hypolipémiant de l'ail.

	Étude <i>in vivo</i> de l'effet hypolipémiant de l'ail	Étude <i>in vitro</i> de l'effet hypolipémiant de l'ail
	<p>diminution significative des taux de cholestérol et triglycérides (rats) (Thomson, Al-Qattan, Bordia et Ali, 2006 ; Jung et al., 2014)</p> <p>diminution des taux d'acides gras libres et cholestérol total, pas de modification des triglycérides (Jung et al., 2014)</p>	aucune donnée
Conclusion	<p>La prise d'ail semblerait avoir un effet hypolipémiant.</p> <p>Une méta-analyse de 39 études (Ried, Toben et Fakler, 2013) a aboutie à la conclusion qu'une consommation d'ail est efficace afin de réduire les taux sériques en cholestérol chez des patients ayant une hypercholestérolémie légère. Cependant dans la littérature, il existe une grande variabilité des données concernant les propriétés hypocholestérolémiantes d'une prise d'ail. Cela semble être fonction de la préparation (cet effet est plus marqué avec un extrait d'ail qu'avec de la poudre ou de l'huile essentielle d'ail), de la durée d'exposition (supérieure à 8 semaines) et de l'hypercholestérolémie de base. (Jung et al., 2014)</p>	

Comparaison des métabolismes :

Les voies métaboliques majeures de ces statines sont rappelées antérieurement (voir au « Millepertuis » p.50). Au vu des données existantes, l'ail ne semble pas avoir d'effet sur les isoformes 3A4 et 2C9 mais il pourrait affecter l'activité de la p-glycoprotéine. Théoriquement, il ne devrait pas y avoir d'interaction majeure entre l'ail et les statines.

L'étude clinique de (Hajda et al., 2010) détaillée plus haut a montré que la prise orale de gélules de 600 mg d'un extrait d'ail trois fois par jour n'a entraîné aucun effet sur la pharmacocinétique de la pravastatine et de la simvastatine.

Une étude *in vivo* (Reddy, Reddy, Rao et Kumar, 2012) a été réalisée sur 40 rats présentant une dyslipidémie. Ils ont été réparti en 5 groupes afin de recevoir une dose orale d'atorvastatine seule (contrôle), ou avec différentes concentrations d'ail cru ajouté à la nourriture pendant 12 semaines. Les résultats ont montré qu'en comparaison avec le contrôle, la prise d'ail avait pour conséquence une diminution de l'élimination de l'atorvastatine, et de ce fait, une augmentation de sa concentration plasmatique.

Ces différentes études ont été résumées dans le tableau 33.

Tableau 33 : Études *in vivo* et *in vitro* de l'effet de l'ail sur certaines statines.

	Étude <i>in vivo</i> de l'effet de l'ail	Étude <i>in vitro</i> de l'effet de l'ail
Simvastatine	aucune modification pharmacocinétique (Hajda et al., 2010)	aucune donnée
Pravastatine	aucune modification pharmacocinétique (Hajda et al., 2010)	aucune donnée
Atorvastatine	augmentation de la concentration en atorvastatine par diminution de son élimination (rats) (Reddy, Reddy, Rao et Kumar, 2012)	aucune donnée
Rosuvastatine	aucune donnée	aucune donnée
Fluvastatine	aucune donnée	aucune donnée
Conclusion	<p>Il ne semble pas exister d'interaction pharmacocinétique entre une prise d'ail et celle d'une des statines ci-dessus citées. Cela semble en accord avec la théorie selon laquelle il ne devrait pas y avoir d'interaction majeure entre la prise d'ail et celle d'une statine.</p> <p>En comparant le résultat de l'étude de (Reddy, Reddy, Rao et Kumar, 2012) à celle de (Hajda et al., 2010), nous pouvons remarquer que celui-ci est en contradiction avec l'effet que nous pouvions attendre. Si l'ail avait un probable effet inducteur sur la p-glycoprotéine, la concentration plasmatique de l'atorvastatine qui est un substrat de celle-ci, aurait été diminuée, ce qui n'est pas le cas ici.</p>	

Mention de l'ail dans les contre-indications des RCP :

Aucune mention.

Importance de l'interaction :

Au vue des données précédentes, il ne semble pas y avoir d'interaction majeure entre la consommation d'ail et la prise d'une statine. L'association est possible.

3- Bêta-bloquants (Bisoprolol, Carvedilol, Celiprolol, Metoprolol, Nebivolol, Propranolol)

Cas rapportés :

Aucun cas rapporté.

Comparaison des pharmacodynamies :

Nous avons vu plus haut que l'ail pourrait présenter des propriétés anti-hypertensives (voir à « antagonistes calciques ») mais cela est discutable. Si cela est le cas, l'ail pourrait interagir pharmacodynamiquement avec n'importe quel bêta-bloquant à effet anti-hypertenseur. Ceci reste à être démontré.

Comparaison des métabolismes :

Les voies métaboliques majeures de ces bêta-bloquants sont rappelées antérieurement (voir au « Millepertuis » p.52-53). L'ail ne semble avoir aucun effet sur l'isoforme 2D6 mais il pourrait affecter l'activité de la p-glycoprotéine. Théoriquement, il ne devrait pas y avoir d'interaction majeure entre l'ail et les bêta-bloquants.

Une étude *in vivo* (Asdaq et Inamdar, 2011) a été réalisée sur des rats hypertendus. Ils ont été répartis en 4 groupes afin de tous recevoir oralement du propranolol pendant 1 semaine. Par ailleurs, une supplémentation par un placebo (contrôle), ou par trois concentrations croissantes d'un extrait fluide d'ail obtenu après broyage de gousses fraîches (125, 250 et 500 mg/kg) a été effectuée pendant 4 à 6 semaines. Les résultats ont montré que la prise d'ail augmentait la biodisponibilité du propranolol et diminuait sa clairance d'élimination.

Tableau 34 : Études *in vivo* et *in vitro* de l'effet de l'ail sur certains bêta-bloquants.

	Étude <i>in vivo</i> de l'effet de l'ail	Étude <i>in vitro</i> de l'effet de l'ail
Bisoprolol	aucune donnée	aucune donnée
Carvedilol	aucune donnée	aucune donnée
Celiprolol	aucune donnée	aucune donnée
Metoprolol	aucune donnée	aucune donnée
Nebivolol	aucune donnée	aucune donnée
Propranolol	diminution de la clairance d'élimination et augmentation de la biodisponibilité (rats) (Asdaq et Inamdar, 2011)	aucune donnée
Conclusion	La seule étude réalisée sur des rats ne permet pas de conclure avec certitude quant à une interaction pharmacocinétique entre le propranolol et une prise d'ail. Le résultat obtenu avec l'étude de (Asdaq et Inamdar, 2011) ne peut pas s'expliquer par la comparaison des métabolismes, car <i>a priori</i> , l'ail ne semble avoir aucun effet sur la voie métabolique majeure du propranolol (isoforme 2D6 uniquement). Il n'existe aucune preuve expérimentale concernant le bisoprolol, le carvedilol, le celiprolol, le metoprolol et le nebivolol.	

Mention de l'ail dans les contre-indications des RCP:

Aucune mention.

Importance de l'interaction :

Au vu des données précédentes, il ne semble pas y avoir d'interaction majeure entre la prise d'ail et celle d'un bêta-bloquant. L'association est possible.

4- Antiagrégant plaquettaire (Clopidogrel)

Cas rapportés :

Aucun cas rapporté.

Comparaison des pharmacodynamies :

Certaines études cliniques anciennes (Kiesewetter, Jung, Jung, Mroweitz, et al., 1993) (Kiesewetter, Jung, Jung, Blume, et al., 1993) (Rahman et Billington, 2000) ont indiqué qu'une consommation d'ail pouvait avoir une action antiagrégante plaquettaire, et de ce fait, exercer une activité anti-thrombotique.

Une étude clinique (Beckert, Concannon, Henry, Smith, et al., 2007) a été réalisée sur 10 sujets sains soumis à une prise orale quotidienne d'ail (dose recommandée par le fabricant mais non précisée) ou d'aspirine (325 mg par jour, groupe « contrôle ») pendant 2 semaines. En comparaison avec le groupe « contrôle », les résultats ont montré que la prise d'ail n'entraînait pas de modification significative de l'agrégation plaquettaire.

Une étude clinique (Scharbert, Kalb, Duris, Marschalek, et al., 2007) a été réalisée sur 18 volontaires sains. Ils ont été répartis en deux groupes afin de recevoir par voie orale 4,2 g d'ail cru, ou un placebo. Des prélèvements sanguins ont été effectués avant et 5h après cette supplémentation afin d'évaluer l'agrégation plaquettaire. Les résultats ont montré qu'avec ou sans consommation d'ail cru, l'agrégation plaquettaire est identique à celle retrouvée lors du prélèvement effectué en pré-supplémentation.

Une étude clinique (Fakhar et Hashemi Tayer, 2012) a été réalisée sur 36 sujets sains afin de comparer une prise d'ail avec celle d'un antiagrégant très utilisé sur l'agrégation plaquettaire (Plavix®/Clopidogrel). Ils ont été répartis en 4 groupes de taille égale afin de recevoir pendant trois semaines, une prise orale quotidienne de 600, 1200 ou 2400 mg d'ail en poudre ainsi que 75 mg de clopidogrel pour le groupe « témoin positif ». En comparaison avec celui-ci, les résultats ont montré une diminution statistiquement significative de l'agrégation plaquettaire pour les groupes ayant reçu 1200 et 2400 mg d'ail. Aucune modification significative n'a été obtenue suite à la prise de 600mg d'ail, correspondant à une dose journalière normale.

Ces différentes études ont été résumées dans le tableau 35.

Tableau 35 : Études *in vivo* et *in vitro* de l'effet de l'ail sur l'agrégation plaquettaire.

	Étude <i>in vivo</i> de l'effet de l'ail	Étude <i>in vitro</i> de l'effet de l'ail
	<p>pas de modification de l'agrégation plaquettaire (Beckert, Concannon, Henry, Smith et Puckett, 2007 ; Scharbert, Kalb, Duris, Marschalek et Kozek-Langenecker, 2007)</p> <p>diminution significative de l'agrégation plaquettaire avec de fortes doses d'ail en poudre (supérieure à celle recommandée) (Fakhar et Hashemi Tayer, 2012)</p>	<p>effet antiagrégant plaquettaire obtenu à partir d'un extrait d'ail en poudre (Hiyasat et al., 2009)</p>
Conclusion	Aux doses journalières recommandées d'ail, l'effet antiagrégant plaquettaire peut être considéré comme nul.	

Comparaison des métabolismes :

Le **clopidogrel** est une **prodrogue** majoritairement métabolisée par l'isoforme **3A4** du CYP450 en métabolites actifs. Il est par ailleurs substrat de la **p-glycoprotéine**.

L'ail pourrait affecter l'activité de la p-glycoprotéine mais n'aurait à priori aucun effet sur l'isoforme 3A4.

Théoriquement, le risque d'interaction entre l'ail et le clopidogrel demeure faible.

En recherchant d'éventuelles études *in vivo* et/ou *in vitro* dans la littérature, il s'avère qu'il n'existe pas de données sur une possible interaction pharmacocinétique en cas d'association de l'ail avec le clopidogrel.

Mention de l'ail dans les contre-indications du RCP :

Aucune mention.

Importance de l'interaction :

Au vu des données précédentes, il ne semble pas y avoir d'interaction majeure entre une prise recommandée d'ail et celle de clopidogrel. L'association est possible.

5- Antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II (Irbésartan, Losartan)

Cas rapportés :

Aucun cas rapporté.

Comparaison des pharmacodynamies :

Nous avons vu plus haut que l'ail pourrait présenter des propriétés anti-hypertensives (voir à « antagonistes calciques »), mais cela est discutable. Si c'est le cas, l'ail pourrait interagir pharmacodynamiquement avec n'importe quel antagoniste des récepteurs à l'angiotensine II. Ceci reste néanmoins à être démontré.

Comparaison des métabolismes :

Les voies métaboliques majeures de ces deux sartans sont rappelées antérieurement (voir au « Millepertuis » p.55). Au vu des données existantes, l'ail ne semble pas avoir d'effet sur l'isoforme 2C9, mais il pourrait modifier l'activité de la p-glycoprotéine. Théoriquement, il ne devrait pas y avoir d'interaction majeure entre l'ail et l'Irbésartan ou le Losartan.

En recherchant d'éventuelles études *in vivo* et/ou *in vitro* dans la littérature, il s'avère qu'il n'existe pas de données sur l'association de l'ail avec ces deux sartans.

Mention de l'ail dans les contre-indications du RCP :

Aucune mention.

Importance de l'interaction :

Au vu des données précédentes, il ne semble pas exister d'interaction majeure entre la prise d'ail et celle d'Irbésartan ou de Losartan. L'association est possible.

Réglisse
Glycyrrhiza glabra L., *uralensis* Fish.,
inflata Bat.



Illustration 5 : *Glycyrrhiza glabra* L. (racines en bâtons)

Références générales (Williamson, 2013) (Jean, 2009)
(Zahalka, 2009)

(ANNEXE 8)

Famille : Fabaceae

Parties utilisées :

La liste A des plantes médicinales utilisées traditionnellement dans la Pharmacopée française (mise à jour en avril 2015) indique que ce sont les parties souterraines (racines) qui sont utilisées.

Indications principales :

La monographie de l'EMA précise que la réglisse est traditionnellement utilisée pour soulager les sensations de brûlures digestives, ainsi que dans le traitement de la toux (expectorant).

A noter que la réglisse est également utilisée pour ses propriétés édulcorantes.

Effets indésirables possibles :

Une utilisation prolongée et excessive de réglisse peut être à l'origine de rétention hydrosodée, de poussée hypertensive, d'hypokaliémie (Panduranga et Al-Rawahi, 2013), de troubles du rythme cardiaque. Ces effets sont provoqués par un produit de la dégradation de la glycyrrhizine (voir ci-dessous), qui provoque une accumulation du cortisol et ainsi, un effet minéralocorticoïde. Les effets indésirables induits par la réglisse sont réversibles mais une consommation régulière peut être à l'origine d'une hypertension durable.

Composants actifs :

Les propriétés pharmacologiques de la réglisse seraient dues aux **saponosides triterpéniques** (glycyrrhizine ou acide glycyrrhizique), aux **flavonoïdes** ainsi qu'aux nombreuses **coumarines naturelles** (liqcoumarine, glabrocoumarone) que renferment les racines.

A l'officine :

La réglisse est retrouvée dans de nombreux compléments alimentaires sous la forme de bâton, de gélule de poudre, en bonbons, etc.

Les posologies recommandées par l'EMA sont de 1 à 5 g de poudre ou de bâton dans 150 ml d'eau en infusion pendant 10 à 15 minutes, 1 à 3 fois/j.

L'utilisation chez la femme enceinte et allaitante n'est pas recommandée, de même qu'une utilisation de plus de 4 à 6 semaines.

Propriétés pharmacocinétiques :

1- Effet sur les isoenzymes du cytochrome P450

Une étude clinique (Tu et al., 2010) a été réalisée sur 16 sujets sains âgés de 18 à 28 ans. Ils ont été soumis à un prétraitement oral par de la glycyrrhizine à 150 mg/kg, ou un placebo (groupe contrôle) deux fois par jour pendant 14 jours. Puis ils ont reçu une dose orale de 7,5 mg de midazolam. Les résultats ont montré que la concentration plasmatique en midazolam était diminuée pour le groupe ayant reçu la glycyrrhizine en comparaison avec le groupe contrôle. Ceci laisse penser que la glycyrrhizine a pu induire l'isoforme 3A4 du cytochrome P450.

Une étude *in vivo* (Hou, Lin et Chao, 2012) a été réalisée sur des rats soumis à une prise orale de ciclosporine soit avec de l'eau (groupe contrôle), soit avec un extrait fluide de réglisse (12 ml/kg), soit avec de la glycyrrhizine (150 mg/kg). Toute modification pharmacocinétique de la ciclosporine serait le reflet d'un effet de la réglisse sur l'isoforme 3A4. Les résultats ont montré qu'en comparaison avec le contrôle, les prises de l'extrait de réglisse ainsi que la glycyrrhizine diminuent significativement la concentration plasmatique de la ciclosporine en induisant l'isoforme 3A4.

Une étude *in vitro* (Zhao, Ding, Cao et Cao, 2012) a été réalisée sur des microsomes hépatiques humains et de rats. Ils ont été incubés en présence, soit d'acide glycyrrhétinique (métabolite actif de la glycyrrhizine), soit séparément, de différents substrats témoins de l'activité des isoenzymes 3A4, 1A2, 2C9 et 2D6. Les résultats ont montré que cet acide avait un effet inhibiteur sur les isoformes 3A4 et 2C9, et que cet effet était moindre pour les isoformes 1A2 et 2D6.

Ces différentes études ont été résumées dans le tableau 36.

Tableau 36 : effet de la réglisse sur la biotransformation* et sur l'activité des substances témoins des isoformes 3A4, 1A2, 2C9 et 2D6 du cytochrome P450.

	Substances témoins/CYP concerné			
	Midazolam/3A4 ou autres	Caféine/1A2 ou autres	Tolbutamide/2C9 ou autres	Dextrometorphane/2D6 ou autres
In vivo	augmentation* (rats) (Hou, Lin et Chao, 2012) augmentation* (Homme) (Tu et al., 2010)	aucune donnée	aucune donnée	aucune donnée
In vitro	inhibition possible (Zhao, Ding, Cao et Cao, 2012)	faible inhibition (Zhao, Ding, Cao et Cao, 2012)	inhibition possible (Zhao, Ding, Cao et Cao, 2012)	faible inhibition (Zhao, Ding, Cao et Cao, 2012)
Conclusion	<p>Concernant l'isoforme 3A4, les seules études réalisées chez l'Homme ou chez le rat ont des résultats concordants qui suggèrent que la réglisse pourrait avoir un effet inducteur sur cette isoforme.</p> <p>En revanche, l'étude réalisée <i>in vitro</i> conclut le contraire. Celle-ci n'ayant été réalisée qu'à partir d'un constituant isolé à partir de la réglisse, elle n'est pas représentative de l'effet de la racine entière ou d'un extrait brut complexe.</p> <p>Il n'existe pas d'études <i>in vivo</i> concernant la caféine, le tolbutamide et le dextrométhorphan.</p> <p>En conclusion, devant le manque de données cliniques, nous pouvons juste dire que la réglisse pourrait avoir un léger effet inducteur sur l'isoforme 3A4. Pour les autres isoformes, l'effet peut être considéré comme non connu.</p>			

2- Effet sur la P-glycoprotéine

L'étude de (Hou, Lin et Chao, 2012) détaillée plus haut, a également montré que la réglisse diminuait significativement l'absorption intestinale de la ciclosporine en induisant la p-glycoprotéine.

L'étude *in vitro* (Yao et al., 2009) a été réalisée afin d'évaluer l'effet d'une prise orale d'une décoction de réglisse pendant 1 semaine sur le transport intestinal de la rhodamine 123, un substrat de la p-glycoprotéine. Les résultats ont montré que cette supplémentation orale augmentait significativement l'absorption intestinale de rhodamine 123, ce qui laisse penser que la réglisse peut légèrement inhiber l'activité de la p-glycoprotéine.

Autre donnée :

Par ailleurs, l'étude *in vitro* de (Li et al., 2014) a montré que parmi cinquante composants isolés à partir de plantes, l'acide glycyrrhétique issu de la réglisse faisait partie des quatre constituants ayant une action inhibitrice significative sur l'activité de la p-glycoprotéine (les trois autres étant l'émodine, le déhydroandrographolide et le 20(S)-ginsénoside F1).

Ces différentes études ont été résumées dans le tableau 37.

Tableau 37 : effet de la réglisse sur l'absorption de substances témoins de l'activité de la p-glycoprotéine.

	Effet de la réglisse sur l'absorption intestinale des substances témoins de l'activité de la p-glycoprotéine (Rhodamine 123 ou ciclosporine)
<i>In vivo</i>	diminution de l'absorption intestinale de la ciclosporine (rats) (Hou, Lin et Chao, 2012)
<i>In vitro</i>	augmentation de l'absorption intestinale d'un substrat de la p-glycoprotéine (Yao et al., 2009)
Conclusion	Les résultats obtenus <i>in vivo</i> et <i>in vitro</i> sont contradictoires. L'étude <i>in vivo</i> oriente plutôt en faveur d'un effet inducteur de la réglisse sur la p-glycoprotéine tandis que les études <i>in vitro</i> orientent vers un effet inhibiteur. Devant cette contradiction et en l'absence d'étude clinique, nous ne pouvons pas conclure quant à un effet de la réglisse sur l'activité de la p-glycoprotéine.

Interactions phyto-médicament/médicament :

I- Médicaments à marge thérapeutique étroite

1-Digoxine

Cas rapportés :

Un homme de 84 ans (Harada, Ohtaki, Misu, Sumiyoshi, et al., 2002) prenant quotidiennement 125 µg de digoxine avec du furosémide, s'est retrouvé en surdosage de digoxine (2,9 ng/ml) et en hypokaliémie quelques jours après la prise orale d'un laxatif à base de rhubarbe et de réglisse (400 mg trois fois par jour). Ceci a eu pour conséquence d'entraîner des signes d'intoxication aux digitaliques. A l'arrêt de la digoxine et du laxatif, ceux-ci ont totalement disparu. Par la suite, la digoxine a été ré-introduite sans le moindre

problème.

Nous ne pouvons pas affirmer avec certitude que cela est la conséquence de la réglisse uniquement.

La rhubarbe, la réglisse ainsi que le furosémide sont tous les trois hypokaliémiants. Or une hypokaliémie prolongée augmente la fixation tissulaire de la digoxine, et par là, son effet. Nous pouvons donc penser que le surdosage en digitalique constaté chez ce patient s'explique par l'association de ces substances hypokaliémiantes.

Comparaison des pharmacodynamies :

Nous avons vu plus haut que la réglisse pouvait entraîner une hypokaliémie. Or la digoxine ne doit jamais être utilisée en cas d'hypokaliémie non corrigée. De ce fait, nous pouvons considérer que la prise de réglisse peut interagir avec celle de digoxine.

Comparaison des métabolismes :

La digoxine n'est pas métabolisée par le CYP 450, elle est simplement substrat de la p-glycoprotéine. Par ailleurs, il se pourrait que la réglisse exerce un effet sur celle-ci, mais celui-ci demeure indéterminé. Dans ce cas, la comparaison des métabolismes ne peut aboutir à une conclusion nette.

En recherchant d'éventuelles études *in vivo* et/ou *in vitro* dans la littérature, il s'avère qu'il n'existe pas de données sur l'association de la réglisse avec la digoxine.

Mention de la réglisse dans les contre-indications du RCP :

Aucune mention.

Importance de l'interaction :

Au vu des données existantes, le risque d'interaction entre la réglisse et la digoxine est mineur. Toutefois, il est préférable que le patient évite cette association, car le risque d'hypokaliémie provoqué par une prise de réglisse peut augmenter la toxicité de la digoxine, d'autant plus que celle-ci est à marge thérapeutique étroite.

2- Anti vitamines K (Acénocoumarol, Fluindione, Warfarine)

Cas rapportés :

Une patiente de 80 ans (Liu, Srivatsa et Kaul, 2010) qui était traitée au long cours par de la warfarine (1 mg par jour), a remarqué une coloration de ses selles en noir suite à une consommation importante de réglisse quatre jours avant. Mettant cela sur le compte de cette consommation, elle n'a pas cherché plus d'explications médicales. En réalité, son INR avait augmenté (5,5) suite à cette prise de réglisse alors qu'il était stabilisé depuis plusieurs années. Deux semaines après l'arrêt de la prise de réglisse, son INR est revenu à la normale.

En 2004, un tel épisode s'était déjà produit suite à une ingestion de réglisse chez cette même patiente, ce qui avait entraîné une augmentation de son INR à 9,1 et une hospitalisation.

Comparaison des pharmacodynamies :

Il n'existe aucune publication concernant un éventuel effet anticoagulant des dérivés coumariniques retrouvés dans la racine de réglisse.

En revanche, une étude (Jiang, Wang, Shen, Xiao, et al., 2014) a recherché les effets d'un composant de la réglisse, l'acide glycyrrhétinique, sur l'activité du facteur Xa, le temps de saignement, et d'autres facteurs de la coagulation, *in vitro*, et *in vivo* sur 60 rats. Les résultats de l'étude *in vitro* ont montré que l'acide glycyrrhétinique avait une activité anticoagulante en inhibant directement le facteur Xa, et l'étude sur les rats a montré que cet acide diminuait la formation du thrombus sans pour autant affecter le temps de saignement.

Comparaison des métabolismes :

Les voies métaboliques majeures de ces trois AVK sont rappelées antérieurement (voir au « Millepertuis » p.45). L'effet de la réglisse sur l'isoforme 2C9 est considérée comme inconnu. Dans ce cas, la comparaison des métabolismes ne peut aboutir à une conclusion précise.

Une étude *in vivo* (Mu et al., 2006) a été réalisée sur des rats (environ 230 g). Ils ont été répartis en deux groupes afin de recevoir soit, une dose orale de 900 mg/kg d'un extrait fluide de réglisse, soit de l'eau (groupe contrôle), pendant 6 jours. Une dose unique de

warfarine (2 mg/kg) a été administrée par voie intraveineuse 12h après la dernière prise de réglisse. Les résultats ont montré qu'en comparaison avec le groupe contrôle, le métabolisme ainsi que la clairance de la warfarine ont été augmentés dans le groupe ayant pris la réglisse.

Tableau 38 : études *in vivo* et *in vitro* de l'effet de la réglisse sur la warfarine, l'acénocoumarol et la fluindione.

	Étude <i>in vivo</i> de l'effet de la réglisse	Étude <i>in vitro</i> de l'effet de la réglisse
Warfarine	augmentation de la clairance d'élimination (rats) (Mu et al., 2006)	aucune donnée
Acénocoumarol	aucune donnée	aucune donnée
Fluindione	aucune donnée	aucune donnée
Conclusion	A priori, la réglisse diminuerait l'efficacité de la warfarine en augmentant sa clairance d'élimination. Ce constat ne repose que sur une étude réalisée sur des rats et de ce fait, ne constitue pas une preuve certaine. Il n'existe pas de preuves expérimentales concernant l'acénocoumarol et la fluindione.	

Mention de la réglisse dans les contre-indications des RCP (Sintrom®, Coumarine®, Préviscan®).

Aucune mention.

Importance de l'interaction :

Au vu des données précédente, il semble très peu probable qu'une prise quotidienne de réglisse soit responsable d'une interaction importante avec l'un de ces trois anticoagulants. L'association est possible mais par mesure de précaution, nous pouvons conseiller à un patient prenant de la réglisse de surveiller l'apparition de tout signe hémorragique (hématomes, saignements des gencives, etc.).

Remarque :

Cas particulier des nouveaux anticoagulants par voie orale (Apixaban, Dabigatran et Rivaroxaban).

Ces trois molécules ne sont pas principalement métabolisées par le CYP450 mais elles sont majoritairement substrats de la p-glycoprotéine. Il se pourrait que la réglisse exerce un effet sur celle-ci mais celui-ci demeure indéterminé. Dans ce cas, la comparaison des métabolismes ne peut aboutir à une conclusion. Par ailleurs, nous avons vu

précédemment dans une étude *in vitro* que l'acide glycyrrhétinique avait probablement une activité anti-Xa, ce qui est également le cas du Rivaroxaban. Il n'existe aucune publication qui permette d'en savoir plus.

Les répercussions cliniques d'une telle association sont encore mal connues. Prudence si association.

3-Amiodarone

Cas rapportés :

Aucun cas rapporté.

Comparaison des pharmacodynamies :

Nous avons vu précédemment que la réglisse pouvait entraîner un risque d'hypokaliémie. Or l'amiodarone fait l'objet d'une précaution d'emploi en cas d'association avec des médicaments hypokaliémisants, sous peine d'un risque majoré de troubles du rythme ventriculaire et notamment de torsades de pointe. Compte tenu de cela, nous pouvons considérer qu'il existe un risque d'interaction pharmacodynamique entre la réglisse et l'amiodarone.

Comparaison des métabolismes :

L'amiodarone est très majoritairement métabolisée par l'isoforme 3A4 du CYP450. La réglisse pourrait exercer un effet inducteur sur celle-ci.

En recherchant d'éventuelles études *in vivo* et/ou *in vitro* dans la littérature, il s'avère qu'il n'existe pas de données sur l'association de la réglisse avec l'amiodarone.

Mention de la réglisse dans les contre-indications du RCP :

Aucune mention.

Importance de l'interaction :

Au vu des données précédentes, nous pouvons conseiller à un patient sous amiodarone d'éviter de consommer de la réglisse, notamment par rapport au risque d'hypokaliémie et au fait que l'amiodarone est à marge thérapeutique étroite.

II- Autres médicaments non à marge thérapeutique étroite

1- Antagonistes calciques (Amlodipine, Diltiazem, Felodipine, Nifédipine, Verapamil)

Cas rapportés :

Aucun cas rapporté.

Comparaison des pharmacodynamies :

De par ses propriétés hypertensives, la réglisse interagit pharmacodynamiquement, par opposition des effets, avec tous les antagonistes calciques, qui ont une activité anti-hypertensive.

Comparaison des métabolismes :

Les voies métaboliques majeures de ces antagonistes calciques sont rappelées antérieurement (voir au « Millepertuis » p.48). Au vue des données existantes, la réglisse pourrait avoir un effet inducteur sur l'isoforme 3A4 et il se pourrait qu'elle exerce un effet sur la p-glycoprotéine, mais celui-ci demeure indéterminé. L'effet sur l'isoforme 2D6 est inconnu.

Une étude *in vivo* (Al-Deeb, Arafat et Irshaid, 2010) a été réalisée sur des lapins. Ils ont reçu oralement un extrait aqueux de réglisse (4 ml/kg) pendant deux semaines ainsi que du vérapamil (30 mg/kg) aux 7ème et 14ème jours. Les résultats ont montré que la prise de réglisse diminuait significativement la concentration plasmatique en vérapamil, et cet effet est d'autant plus marqué que la prise de réglisse est prolongée. Voir au tableau 39.

Mention de la réglisse dans les contre-indications du RCP :

Aucune mention.

Importance de l'interaction :

Au vu des données existantes et par précaution, nous pouvons conclure sur le fait que la prise de réglisse devrait être évitée chez tous les patients hypertendus traités par un antagoniste calcique.

Tableau 39 : Études *in vivo* et *in vitro* de l'effet de la réglisse sur certains antagonistes calciques.

	Étude <i>in vivo</i> de l'effet de la réglisse	Étude <i>in vitro</i> de l'effet de la réglisse
amlodipine	aucune donnée	aucune donnée
diltiazem	aucune donnée	aucune donnée
féلودipine	aucune donnée	aucune donnée
nifédipine	aucune donnée	aucune donnée
vérápamil	diminution de l'exposition systémique au vérápamil (lapins) (Al-Deeb, Arafat et Irshaid, 2010)	aucune donnée
Conclusion	Le résultat de l'étude ci-dessus citée nous suggère que le métabolisme du vérápamil est augmenté, et de ce fait, que sa concentration plasmatique est diminuée. Le vérápamil étant métabolisé par l'isoforme 3A4, nous pouvons émettre l'hypothèse que la réglisse, par son probable effet inducteur sur celle-ci, est responsable de la diminution de la concentration plasmatique. Il n'existe aucune preuve expérimentale concernant l'amlodipine, le diltiazem, la féلودipine, la nifédipine.	

2- Statines (Atorvastatine, Simvastatine, Fluvastatine, Pravastatine, Rosuvastatine)

Cas rapportés :

Aucun cas rapportés.

Comparaison des pharmacodynamies :

Aucune interaction.

Comparaison des métabolismes :

Les voies métaboliques majeures de ces statines sont rappelées antérieurement (voir au « Millepertuis » p.50). Au vu des données existantes, la réglisse pourrait avoir un effet inducteur sur l'isoforme 3A4 et il se pourrait qu'elle exerce un effet sur la p-glycoprotéine, mais celui-ci demeure indéterminé. Son effet sur l'isoforme 2C9 est inconnu.

En recherchant d'éventuelles études *in vivo* et/ou *in vitro* dans la littérature, il s'avère qu'il n'existe pas de données sur l'association de la réglisse avec ces statines.

Mention de la réglisse dans les contre-indications des RCP :

Aucune mention.

Importance de l'interaction :

Au vu des données précédentes, il ne semble pas y avoir d'interaction notable entre la prise de réglisse et celle d'une statine. L'association est possible.

3- Bêta-bloquants (Bisoprolol, Carvedilol, Celiprolol, Metoprolol, Nebivolol, Propranolol)

Cas rapportés :

Aucun cas rapporté.

Comparaison des pharmacodynamies :

De part ses propriétés hypertensives, la réglisse interagit pharmacodynamiquement, par opposition des effets, avec tous les bêta-bloquants qui ont une activité anti-hypertensive.

Comparaison des métabolismes :

Les voies métaboliques majeures de ces bêta-bloquants sont rappelées antérieurement (voir au « Millepertuis » p.52-53). La réglisse pourrait avoir un effet sur la p-glycoprotéine mais celui-ci demeure indéterminé. Son effet sur l'isoforme 2D6 est inconnu. Nous ne pouvons pas aboutir à une conclusion précise dans ce cas.

En recherchant d'éventuelles études *in vivo* et/ou *in vitro* dans la littérature, il s'avère qu'il n'existe pas de données sur l'association de la réglisse avec ces bêta-bloquants.

Mention de la réglisse dans les contre-indications des RCP:

Aucune mention.

Importance de l'interaction :

Au vu des données précédentes, et par précaution lorsque ceux-ci sont prescrits dans un contexte d'hypertension (bisoprolol, celiprolol, métoprolol, nebivolol et propranolol), la prise de réglisse devrait être évitée. Pour le carvedilol, qui n'a pas d'activité antihypertensive, l'association est possible.

4- Antiagrégant plaquettaire (Clopidogrel)

Cas rapportés :

Aucun cas rapporté.

Comparaison des pharmacodynamies :

Aucune interaction.

Comparaison des métabolismes :

Le **clopidogrel** est une **prodrogue** majoritairement métabolisée par l'isoforme **3A4** du CYP450 en métabolites actifs. Il est par ailleurs substrat de la **p-glycoprotéine**.

Par ailleurs, la réglisse pourrait avoir un effet inducteur sur l'isoforme 3A4 et il se pourrait qu'elle exerce un effet sur la p-glycoprotéine, mais celui-ci demeure indéterminé.

En recherchant d'éventuelles études *in vivo* et/ou *in vitro* dans la littérature, il s'avère qu'il n'existe pas de données sur l'association de la réglisse avec le clopidogrel.

Mention de la réglisse dans les contre-indications du RCP :

Aucune mention.

Importance de l'interaction :

Au vu des données précédentes, il ne semble pas exister d'interaction majeure entre la prise de réglisse et celle de clopidogrel. L'association est possible.

5- Antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II (Irbésartan, Losartan)

Cas rapportés :

Aucun cas rapporté.

Comparaison des pharmacodynamies :

De par ses propriétés hypertensives, la réglisse interagit pharmacodynamiquement, par opposition des effets, avec tous les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II, qui ont une activité anti-hypertensive.

Comparaison des métabolismes :

Les voies métaboliques majeures de ces deux sartans sont rappelées antérieurement (voir au « Millepertuis » p.55). L'effet de la réglisse sur l'isoforme 2C9 est inconnu. Par ailleurs, il se pourrait que la réglisse exerce un effet sur la p-glycoprotéine, mais celui-ci demeure non déterminé.

En recherchant d'éventuelles études *in vivo* et/ou *in vitro* dans la littérature, il s'avère qu'il n'existe pas de données sur l'association de la réglisse avec ces deux sartans.

Mention de la réglisse dans les contre-indications du RCP :

Aucune mention.

Importance de l'interaction :

Au vu des données existantes, et par précaution, nous pouvons conclure sur le fait que la prise de réglisse devrait être évitée chez tous les patients hypertendus traités par un sartan.

Reine des prés ou Ulmaire
Filipendula ulmaria L.



Illustration 6 :
Filipendula ulmaria L.
(sommités fleuries)

Références générales (Jean, 2009)(Zahalka, 2009)
(Barnes, Anderson et Phillipson, 2007)

(ANNEXE 9)

Famille : Rosaceae

Parties utilisées :

La liste A des plantes médicinales utilisées traditionnellement dans la Pharmacopée française (mise à jour en avril 2015) indique que ce sont les parties aériennes (sommités fleuries, fleurs) qui sont utilisées.

Indications principales :

La monographie de l'EMA précise que la reine des prés est traditionnellement utilisée dans les états fébriles et grippaux, ainsi que dans le soulagement des manifestations articulaires douloureuses mineures.

Effets indésirables possibles :

Les effets indésirables potentiels de la reine des prés demeurent à ce jour encore inconnus.

Composants actifs :

Le principal groupe de constituants actifs sont les **dérivés salicylés** (salicylaldehyde), viennent ensuite les flavonoïdes (spiréosides, hyperosides) et les tanins.

A l'officine :

En France, d'après l'EMA, la reine des prés est retrouvée en gélules de poudre (300 mg) ou d'extrait sec (200 mg), en sachets pour tisanes (1,5 g), en ampoules (extraits fluides), etc.

Les posologies recommandées par l'EMA pour une prise orale de reine des prés chez l'adulte sont rappelées dans le tableau 40.

Tableau 40 : Doses journalières en reine des prés recommandées par l'EMA.

infusion	3-4,5 g
poudre	900-1500 mg
extrait sec	170-500 mg
extrait liquide	2-18 ml
teinture	2-12 ml

La prise de reine des prés doit se limiter à 4 semaines. Elle est contre-indiquée en cas d'allergie aux salicylés. Elle n'est pas recommandée chez la femme enceinte et allaitante, ni chez le sujet de moins de 18 ans.

Propriétés pharmacocinétiques :

1- Effet sur les isoenzymes du cytochrome P450

Absence de donnée.

2- Effet sur la P-glycoprotéine

Absence de donnée.

Interactions phyto-médicament/médicament :

Il n'existe malheureusement aucune donnée concernant les interactions entre la reine des prés et les médicaments abordés précédemment avec les autres plantes médicinales.

Nous ne pouvons pas connaître l'effet de la reine des prés sur le cytochrome P450 ainsi que sur la p-glycoprotéine et cela nous empêche totalement d'émettre des hypothèses quant à de possibles interactions pharmacocinétiques. En revanche, le fait que la reine des prés contienne des dérivés salicylés peut laisser présager des interactions pharmacodynamiques potentielles avec les anticoagulants ainsi que les antiagrégants plaquettaires.

Nous irons à l'essentiel en abordant uniquement les médicaments qui ont fait l'objet d'études.

En recherchant dans la littérature, il n'existe aucune donnée sur d'éventuelles interactions médicamenteuses impliquant la reine des prés. Pourtant, le fait qu'elle contienne des

dérivés salicylés peut accroître le risque d'interaction avec l'acétylsalicylate de lysine, utilisé comme antiagrégant plaquettaire dans certaines pathologies cardio-vasculaires. L'EMA précise qu'en réalité, les taux de salicylés sont trop faibles pour interagir avec d'autres salicylés. Nous concluons ici qu'il convient de rester prudent en cas de prise de reine des Prés avec des médicaments augmentant le risque hémorragique, tels que les anticoagulants et les antiagrégants plaquettaires.

Mélilot officinal
Melilotus officinalis L. Pall.

Références générales (Jean, 2009)(Zahalka, 2009)

(ANNEXE 10)

Famille : Fabaceae



Illustration 7 :
Melilotus officinalis L.
Pall. (sommités
fleuries)

Parties utilisées :

La liste A des plantes médicinales utilisées traditionnellement dans la Pharmacopée française (mise à jour en avril 2015) indique que ce sont les parties aériennes (sommités fleuries, fleurs) qui sont utilisées.

Indications principales :

La monographie de l'EMA précise que, par voie orale ou cutanée, le mélilot est traditionnellement utilisé pour soulager les symptômes d'inconfort et de lourdeur des jambes liés à des troubles circulatoires veineux mineurs. Par voie cutanée uniquement, il est traditionnellement utilisé dans le traitement symptomatique des contusions et des entorses, ainsi que des piqûres d'insectes.

Toujours selon l'EMA, l'utilisation du mélilot en goutte pour collyre contre les irritations oculaires, ou encore dans les troubles digestifs est obsolète.

Effets indésirables possibles :

En général, le mélilot est bien toléré et ne fait pas l'objet de déclaration d'effets indésirables majeurs.

Composants actifs :

Les principaux constituants actifs contenus dans le mélilot, et qui ont retenu mon attention, sont les **dérivés coumariniques** (mélilotosides).

Les préparations pour la voie orale contiennent entre 3 mg et 15 mg de coumarine.

A l'officine :

Le mélilot existe sous différentes formes à l'officine : en gélule de poudre, en sommités séchées pour infusion, en extraits secs ou liquides (solution ou suspension en ampoules), en crème.

Nous le retrouvons dans des phytomédicaments (Esberiven Fort® comprimés, Esberiven

Fort® solution buvable, Cyclo 3® crème, Esberiven® crème) et dans divers compléments alimentaires.

Selon l'EMA, la dose journalière en coumarine de mélilot ne doit pas excéder 5 mg, ce qui implique de bien respecter les posologies mentionnées.

Toujours selon l'EMA, les posologies en fonction des formes retrouvées sur le marché français sont spécifiées dans le tableau 41.

Tableau 41 : Doses journalières en mélilot recommandées par l'EMA.

poudre de plante sèche	250 mg trois fois par jour ou 500mg deux fois par jour
infusions	4 g
extrait de plante sèche	200 mg deux fois par jour
poudre de plante sèche en suspension	1,6 g une fois par jour

Il n'existe aucune restriction sur la durée d'utilisation du mélilot. Elle n'est pas recommandée chez la femme enceinte et allaitante, ni chez le sujet de moins de 18 ans.

Propriétés pharmacocinétiques :

1- Effet sur les isoenzymes du cytochrome P450

Absence de donnée.

2- Effet sur la P-glycoprotéine

Absence de donnée.

Interactions phytomédicament/médicament :

De même qu'avec la reine des prés, nous ne nous intéresserons qu'aux médicaments pour lesquels des données existent dans la littérature. Les dérivés coumariniques contenus dans la plante laissent présager qu'il pourrait exister une interaction pharmacodynamique avec les anticoagulants ainsi que les antiagrégants plaquettaires.

Anti vitamines K (Acénocoumarol, Fluindione, Warfarine)

Cas rapportés :

Des cas d'hémorragies dans des troupeaux de bétail ayant consommé du mélilot sont à l'origine des investigations concernant les substances actives contenues dans celui-ci et en particulier à la découverte des dérivés coumariniques.

Par ailleurs, l'EMA relate le cas d'une patiente âgée de 66 ans, traitée au long cours par de l'acébutolol et de l'acénocoumarol pour une arythmie cardiaque. Son INR était bien stabilisé jusqu'à l'application de la crème Cyclo 3® trois fois par jour. Dix jours après le début de l'utilisation de cette crème, l'INR est monté de 2 à 5,82. Aucune automédication par voie orale, à risque hémorragique, n'a été prise. A l'arrêt de la crème Cyclo 3®, son INR s'est de nouveau normalisé. Sept mois plus tard, lorsque la patiente a voulu réutiliser cette crème (deux applications par jour), son INR est remonté à 4,06 après seulement une semaine d'utilisation.

La posologie de la crème Cyclo 3® est de deux applications par jour. Lors de la première utilisation, nous pouvons dire que la patiente était en surdose ; toutefois lors de la deuxième tentative, l'INR est remonté malgré un respect de posologie. Par ailleurs, la crème Cyclo 3® contient également du petit houx. Dans ce cas, il est difficile d'incriminer uniquement le mélilot.

En dehors de ce cas rapporté chez l'Homme, datant de l'an 2000, il n'existe aucune preuve expérimentale concernant l'association du mélilot avec les médicaments des pathologies cardio-vasculaires. Pourtant, les coumarines contenues dans la plante laissent penser que toute association avec des médicaments anti thrombotiques est à éviter.

Saule
Salix purpurea L., *daphnoides* Vill.,
fragilis L.



Illustration 8 :
Salix alba L. (feuilles)

Références générales : (Williamson, 2013)
(Barnes, Anderson et Phillipson, 2007) (Zahalka, 2009)

(ANNEXE 11)

Famille : Salicaceae

Parties utilisées :

La liste A des plantes médicinales utilisées traditionnellement dans la Pharmacopée française (mise à jour en avril 2015) indique que ce sont les feuilles et l'écorce de tige qui sont utilisées. L'EMA quant à elle n'indique que l'écorce.

Indications principales :

La monographie de l'EMA précise que le saule a un usage bien établie dans le traitement de courte durée de la lombalgie. Il est également traditionnellement utilisé dans le soulagement des maux de tête, des douleurs articulaires mineures, ainsi que de la fièvre associée à un rhume.

Effets indésirables possibles : (Williamson, 2013) (Aronson, 2009) (Shara et Stohs, 2015)

Les principaux effets indésirables retenus sont les manifestations allergiques et les troubles gastro-intestinaux.

Composants actifs : (Vlachoannis, Magora et Chrubasik, 2011)

Le principal groupe de constituants actifs sont les **dérivés salicylés** qui se forment suite à la métabolisation de la **salicine**. Par ailleurs, l'écorce de saule renferme des flavonoïdes et des tanins. L'EMA précise que le taux de salicine dans les extraits est en moyenne de 240 mg.

A l'officine :

Il n'existe pas de phyto-médicament contenant du saule. Celui-ci est essentiellement retrouvé dans des compléments alimentaires sous la forme d'extrait sec en poudre (gélules et comprimés), d'extrait fluide en ampoule buvable, en plante sèche pour infusion. Selon l'EMA, la dose journalière recommandée pour l'usage bien établie est de 1572 mg d'extrait sec. Pour l'usage traditionnel, la posologie varie en fonction des compléments alimentaire. Concernant l'écorce et la feuille de saule en vrac destinées à la préparation d'infusion, la posologie est de 1 à 3 g trois à quatre fois par jour.

La prise de saule n'est pas recommandée chez la femme enceinte et allaitante ni chez le sujet de moins de 18 ans. Elle est contre-indiquée en cas d'allergie aux salicylés.

Propriétés pharmacocinétiques :

1- Effet sur les isoenzymes du cytochrome P450

Absence de donnée.

2- Effet sur la P-glycoprotéine

Absence de donnée.

Interactions phyto-médicament/médicament :

De même qu'avec la reine des prés et le mélilot, nous ne nous intéresserons qu'aux médicaments pour lesquels des données existent dans la littérature.

Les dérivés salicylés contenus dans l'écorce de saule peuvent nous faire penser que celui-ci présente un risque hémorragique et donc qu'il pourrait exister un potentiel d'interaction avec les anticoagulants et les antiagrégants plaquettaires. Toutefois, il n'existe pas de cas rapporté de saignement lié à la prise de saule uniquement.

Une étude clinique (Krivoy, Pavlotzky, Chrubasik, Eisenberg, et al., 2001) a été réalisée sur 51 sujets souffrant de douleurs dorsales légères. Ils ont reçu oralement un extrait sec d'écorce de saule (240 mg de salicine, 17 patients) ou un placebo (groupe contrôle, 16 patients), une fois par jour. Les 16 patients restant ont reçu oralement 100 mg d'acide acétylsalicylique par jour. La durée de l'étude n'est pas renseignée. Les résultats ont montré que l'effet antiagrégant plaquettaire était maximal pour l'acide acétylsalicylique. Par ailleurs, en comparaison avec le groupe contrôle, la prise de saule a entraîné une

baisse de l'agrégation plaquettaire mais celle-ci est peu significative par rapport à celle obtenue avec l'acide acétylsalicylique.

Il n'existe aucune donnée sur l'effet de la prise concomitante d'un antiagrégant plaquettaire avec du saule.

La seule étude menée (Shalansky, Lynd, Richardson, Ingaszewski et Kerr, 2007) concerne le risque d'interaction avec la warfarine. Elle a été réalisée sur 171 patients sous warfarine depuis au minimum quatre mois, et dont l'INR était bien équilibré. Celle-ci a montré que la prise concomitante de saule exposait les patients à un risque hémorragique accru.

En recherchant dans la littérature, il n'existe aucune étude qui permette d'approfondir l'effet du saule sur la prise d'un anti-coagulant.

En l'absence de données approfondies et dans le doute, nous conseillerons à un patient prenant un traitement à risque hémorragique, de s'abstenir de consommer un produit à base de saule et il est clairement contre-indiqué en cas de prise de salicylés.

Pamplemousse
Citrus x paradisi Macfad.



Illustration 9 :
Citrus x paradisi Macfad.
(fruit entier et coupé)

(ANNEXE 12)

Famille : Rutaceae

Parties utilisées :

Le pamplemousse ne figure pas dans les listes des plantes médicinales de la Pharmacopée française. En revanche, nous le retrouvons dans n'importe quel commerce alimentaire, essentiellement sous la forme de jus ou de fruit entier.

Composants actifs : (Williamson, 2013)

Le jus de pamplemousse contient principalement des **furanocoumarines** (bergamotine, bergaptène, etc.) et des **flavonoïdes** (naringine, etc.). Le zeste est quant à lui riche en composés volatiles tel que le limonène.

Les nombreuses recherches dans la littérature nous permettent de considérer que les effets exercés par le jus de pamplemousse sur le cytochrome P450 (voir ci-dessous) sont majoritairement dus aux furanocoumarines et non à la naringine.

A l'officine :

Le pamplemousse est surtout retrouvé sous la forme d'extrait de pépin, utilisé pour ses propriétés antivirales.

Les recherches qui vont suivre concernent très majoritairement le jus de pamplemousse et également le fruit frais.

Propriétés pharmacocinétiques :

La plupart des données existantes sur la pharmacocinétique du pamplemousse concerne le jus du fruit frais.

1- Effet sur les isoenzymes du cytochrome P450

Une étude clinique (Veronese et al., 2003) a été réalisée sur 24 sujets sains ayant reçu 240 ml de jus de pamplemousse, ou de l'eau (groupe contrôle) pendant trois jours. Ils ont

ensuite reçu oralement 2 mg de midazolam. Les résultats ont montré qu'en comparaison avec le groupe contrôle, la concentration plasmatique en midazolam a été augmentée significativement dans le groupe ayant reçu le jus de pamplemousse.

Une étude clinique (Culm-Merdek et al., 2006) a été réalisée sur trois groupes de 6 à 7 volontaires sains, qui ont reçu oralement du triazolam avec 300 ml de jus de pamplemousse (groupe 1), ou 400 mg de ritonavir (groupe 2), ou 300 ml d'eau (groupe 3). Le ritonavir est un inhibiteur puissant de l'isoforme 3A4 et joue ici le rôle de témoin positif. Les résultats ont montré que la prise de jus de pamplemousse augmentait la concentration plasmatique en triazolam, et que cet effet disparaissait trois jours après l'arrêt du jus de pamplemousse.

Une étude clinique (Sugimoto et al., 2006) a été réalisée chez 9 sujets sains. Ils ont reçu oralement 0,25 mg de triazolam avec du jus de pamplemousse ou de l'eau (contrôle). Les résultats ont montré que le jus de pamplemousse augmentait la concentration plasmatique en triazolam.

Dans l'étude clinique de (Farkas et al., 2007) réalisée sur 13 sujets sains, le jus de pamplemousse a été utilisé comme témoin positif de l'inhibition de l'isoforme 3A4. Dans cette étude, le jus de pamplemousse est responsable d'une diminution de la clairance d'élimination du midazolam et d'une augmentation de sa concentration plasmatique

Une étude clinique (Strauch, Lutz, Bittner et Lutz, 2009) a été réalisée sur 19 sujets sains. Celle-ci a duré huit semaines durant lesquelles les volontaires ont reçu oralement 200 ml de jus de pamplemousse ou de l'eau (contrôle) avec 10 mg de dextrométhorphan. Les résultats ont montré que l'excrétion urinaire du dextrométhorphan (métabolite obtenu par la voie 2D6) suite à la prise de jus de pamplemousse était inchangée.

Une seconde étude clinique similaire, réalisée plus tôt (Di Marco, Edwards, Wainer et Ducharme, 2002) sur 11 volontaires sains pendant trois semaines avait conduit à dire que le jus de pamplemousse n'avait aucune influence sur l'activité enzymatique de l'isoforme 2D6.

Une étude *in vitro* (Girenavar, Jayaprakasha et Patil, 2007) a été réalisée afin d'évaluer

les propriétés inhibitrices du jus de pamplemousse à différentes concentrations ainsi que cinq furocoumarines purifiées, sur les isoformes 3A4, 2C9 et 2D6 du cytochrome P450. Les résultats ont montré que le jus de pamplemousse et les furocoumarines extraites à partir de celui-ci avaient un effet inhibiteur sur ces trois isoformes.

Une seconde étude *in vitro* (Girenavar, Poulouse, Jayaprakasha, Bhat, et al., 2006) a été réalisée de façon similaire à celle ci-dessus. Les résultats ont montré que trois furanocoumarines isolées et purifiées à partir du jus de pamplemousse avaient des propriétés inhibitrices sur l'isoforme 3A4.

Il n'existe pratiquement aucune étude permettant d'évaluer l'effet du jus de pamplemousse sur le métabolisme de la caféine. Une étude clinique datant de 1996 (Maish, Hampton, Whitsett, Shepard, et al., 1996) avait cependant conclu que le jus de pamplemousse n'avait aucun effet sur la pharmacocinétique de la caféine.

L'inhibition de l'isoforme 3A4 est donc observée principalement au niveau intestinal plutôt qu'au niveau hépatique. En effet, aux doses journalières usuelles (250 ml/j), les furanocoumarines contenues dans le pamplemousse ne sont pas absorbées par l'intestin et forment des liaisons irréversibles avec les isoformes 3A4, bloquant ainsi leur activité (Mouly, Morgand, Lopes, Lloret-Linares, et al., 2015) (Bailey, Dresser et Arnold, 2013).

De ce fait, les médicaments substrats de l'isoforme 3A4 administrés par voie intraveineuse ne seront pas affectés par la prise de pamplemousse. Ils le seront s'ils sont pris par voie orale, et d'autant plus si leur biodisponibilité orale est faible (<50%) (Bailey, Dresser et Arnold, 2013). Cela signifiant qu'ils font naturellement l'objet d'un fort métabolisme intestinal, qui est donc diminué par le pamplemousse, avec le risque d'obtenir une augmentation importante des concentrations plasmatiques (surdosage).

Toutefois, une prise importante et/ou chronique de jus pourrait également impacter l'isoforme 3A4 au niveau hépatique (Veronese et al., 2003).

Enfin, l'étude de (Greenblatt et al., 2003) s'est intéressée au temps nécessaire pour la reprise de l'activité de l'isoforme 3A4 après une exposition au jus de pamplemousse. Le risque d'interaction est maximal lorsque le délai entre la prise médicamenteuse et celle de pamplemousse est inférieure à 4h. Ce risque s'élève à 50% si le médicament est pris dans un intervalle de 10h, et il diminue à 25% si l'intervalle est de 24h. La récupération

complète s'effectue au bout de trois jours, correspondant au temps nécessaire à la récupération totale de l'activité de l'isoforme 3A4 au niveau intestinal.

Les différentes études décrites ci-dessus ont été résumées dans le tableau 42.

Remarques :

Concernant les produits à base d'extrait de pépin de pamplemousse, l'étude de (Brandin, Myrberg, Rundlöf, Arvidsson, et al., 2007) a montré que ces produits contenaient en réalité des taux importants d'un conservateur, le chlorure de benzethonium, et très peu de substances actives du pépin de pamplemousse. De ce fait, ce conservateur est le seul responsable de l'activité antiseptique de ces produits. Par ailleurs dans cette même étude (*in vitro*), le chlorure de benzethonium a montré une activité inhibitrice significative sur l'activité des isoformes 3A4 et 2C9.

Tableau 42 : effet du jus de pamplemousse sur la biotransformation* et sur l'activité des substances témoins des isoformes 3A4, 1A2, 2C9 et 2D6 du cytochrome P450.

	Substances témoins/CYP concerné			
	Midazolam/3A4 ou autres	Caféine/1A2 ou autres	Tolbutamide/2C9 ou autres	Dextrometorphane/2D6 ou autres
In vivo	diminution* (Veronese et al., 2003 ; Culm-Merdek et al., 2006 ; Sugimoto et al., 2006 ; Farkas et al., 2007)	aucune modification* (Maish, Hampton, Whitsett, Shepard et Lovallo, 1996)	aucune donnée	aucune modification* (Strauch, Lutz, Bittner et Lutz, 2009 ; Di Marco, Edwards, Wainer et Ducharme, 2002)
In vitro	inhibition de l'activité (Girenavar, Poulouse, Jayaprakasha, Bhat et Patil, 2006 ; Girenavar, Jayaprakasha et Patil, 2007)	aucune donnée	inhibition de l'activité (Girenavar, Jayaprakasha et Patil, 2007)	inhibition de l'activité (Girenavar, Jayaprakasha et Patil, 2007)
Conclusion	Les résultats des études suggèrent que le jus de pamplemousse exerce un effet inhibiteur significatif sur l'isoforme 3A4 intestinale. Un pamplemousse entier, ou 200 ml de jus suffiraient pour entraîner une inhibition cliniquement significative (Mouly, Morgand, Lopes, Lloret-Linares et Bergmann, 2015) (Bailey, Dresser et Arnold, 2013). Les isoformes 1A2, 2C9 et 2D6 ont fait l'objet de très peu d'étude. Le jus de pamplemousse ne semble pas modifier significativement l'activité de ces trois isoformes.			

2- Effet sur la P-glycoprotéine

Une étude clinique (Banfield, Gupta, Marino, Lim, et al., 2002) a été réalisée sur 24 sujets sains. Ils ont reçu 240 ml de jus de pamplemousse ou d'un placebo (groupe contrôle) trois fois par jour, avant, pendant puis deux heures après une prise unique de 60 mg de fexofénadine. Les résultats ont montré qu'en comparaison avec le placebo, la prise de jus de pamplemousse avait diminué de 30% l'absorption de la fexofénadine, et ainsi sa biodisponibilité orale.

Une étude clinique (Dresser, Kim et Bailey, 2005) a été réalisée sur 12 volontaires sains ayant reçu oralement 300 ml (dose normale) ou 1200 ml (forte dose) de jus de pamplemousse, ou des volumes équivalents d'eau (contrôle) en même temps que de la fexofénadine. Les résultats ont montré qu'en comparaison avec la prise d'eau, le jus de pamplemousse diminuait la concentration plasmatique en fexofénadine, et cela d'autant plus que le volume ingéré est important.

Une prise de 300 ml de jus de pamplemousse, correspondant à un volume couramment consommé, est suffisante pour diminuer significativement la biodisponibilité orale de la fexofénadine.

Une étude clinique (Parker, Yates, Soberman et Laizure, 2003) a été réalisée sur 7 sujets sains. Ils ont été soumis à une prise orale d'1 mg de digoxine avec du jus de pamplemousse (240 ml trois fois par jour) ou de l'eau (contrôle). Les volontaires ont reçu le jus pendant cinq jours, puis la digoxine par voie orale au 6ème jour. Les résultats ont montré que la prise de jus de pamplemousse avait diminué le taux d'absorption de la digoxine. Néanmoins, il ne modifie pas significativement l'activité de la p-glycoprotéine.

Une étude clinique (Akamine et al., 2015) a été réalisée sur 14 sujets sains. Sur un seul jour, ils ont reçu par voie orale 60mg de fexofénadine avec 250 ml de jus de pamplemousse ou de l'eau (groupe contrôle). Les résultats ont montré que le jus de pamplemousse diminuait significativement la concentration plasmatique en fexofénadine. Cette étude a montré qu'en réalité, le jus de pamplemousse inhibait une protéine d'influx (OATP2B1) et c'est cela qui explique la baisse de la concentration plasmatique en fexofénadine (substrat de cette protéine).

Ces différentes études ont été résumées dans le tableau 43.

Tableau 43 : effet du jus de pamplemousse sur les substances témoins de l'activité de la p-glycoprotéine.

	Effet du jus de pamplemousse sur l'activité des substances témoins de l'activité de la p-glycoprotéine (Fexofénadine ou digoxine)
In vivo	<p>diminution de l'absorption intestinale (Banfield, Gupta, Marino, Lim et Afrime, 2002 ; Parker, Yates, Soberman et Laizure, 2003)</p> <p>diminution de la concentration plasmatique (Dresser, Kim et Bailey, 2005)</p>
In vitro	aucune donnée
Conclusion	<p>Les résultats des études de (Banfield, Gupta, Marino, Lim et Afrime, 2002) (Parker, Yates, Soberman et Laizure, 2003) et (Dresser, Kim et Bailey, 2005) laissent penser que le jus de pamplemousse exerce un effet inducteur sur la p-glycoprotéine.</p> <p>Nous pouvons considérer que l'effet du jus de pamplemousse sur l'activité de la p-glycoprotéine n'est pas clairement établi. Il semble ne pas être significatif.</p>

Interactions phytomédicament/médicament :

I- Médicaments à marge thérapeutique étroite

1- Digoxine

Cas rapportés :

Aucun cas rapporté.

Comparaison des pharmacodynamies :

Aucune interaction.

Comparaison des métabolismes :

La digoxine n'est pas métabolisée par le CYP 450, elle est simplement substrat de la p-glycoprotéine. L'effet du jus de pamplemousse sur l'activité de celle-ci n'est pas clairement établi mais ne semble pas être significatif.

Théoriquement, nous ne devons pas nous attendre à avoir d'interaction en cas de prise concomitante de jus de pamplemousse avec de la digoxine.

L'étude clinique de (Parker, Yates, Soberman et Laizure, 2003) détaillée ci-dessus a par ailleurs montré que la concentration plasmatique de digoxine en fonction du temps, ainsi que sa clairance d'élimination, n'étaient pas impactées par la prise de jus de pamplemousse.

Une étude clinique (Becquemont et al., 2001) a été réalisée sur 12 volontaires sains. Ils ont reçu oralement 0,5 mg de digoxine avec du jus de pamplemousse ou de l'eau. Les résultats ont montré que la prise de jus n'entraînait pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la digoxine.

Tableau 44 : Études *in vivo* et *in vitro* de l'effet du jus de pamplemousse sur la digoxine.

	Effet <i>in vivo</i> du jus de pamplemousse sur la digoxine	Effet <i>in vitro</i> du jus de pamplemousse sur la digoxine
Conclusion	aucune modification significative (Parker, Yates, Soberman et Laizure, 2003 ; Becquemont et al., 2001)	aucune donnée
	Le jus de pamplemousse ne semble pas avoir un impact sur la pharmacocinétique de la digoxine. Cela semble en accord avec la théorie selon laquelle il ne devrait pas y avoir d'interaction en cas de prise concomitante de jus de pamplemousse avec de la digoxine.	

Mention du jus de pamplemousse dans les contre-indications du RCP :

Aucune mention.

Importance de l'interaction :

Au vu des données existantes, il est peu probable que le jus de pamplemousse interagisse significativement avec la digoxine. L'association est possible.

2- Anti vitamines K (Acénocoumarol, Fluindione, Warfarine)

Cas rapportés :

Le cas d'une femme de 48 ans admise en réanimation pour un choc hémorragique a été rapporté par (Desmard, Hellmann, Plantefève et Mentec, 2009). Celle-ci avait un INR bien stabilisé depuis un an sous fluindione. Dans les 48h qui ont précédé l'hémorragie, cette patiente a consommé d'importante dose (3 litres) de jus de pamplemousse. Aucune automédication à risque hémorragique, par des AINS notamment, ni d'augmentation de la

posologie de la fluindione n'a été relevée.

Deux patients âgés respectivement de 54 et 58 ans (Brandin, Myrberg, Rundlöf, Arvidsson et Brenning, 2007) sous warfarine depuis plus de trois ans, étaient bien équilibrés sous celle-ci. La première patiente a présenté un léger hématome sous-cutané avec un INR à 7,9 tandis que le deuxième patient avait un INR à 5,1, sans présenter d'hémorragie. Ces deux patients avaient consommé un produit à base d'extrait de pépin de pamplemousse les trois jours précédents ces incidents. Aucune autre automédication à risque hémorragique n'a été prise en même temps. A l'arrêt simultané de l'extrait de pépin de pamplemousse et de la warfarine, leur INR s'est de nouveau stabilisé. L'anticoagulation a pu être reprise peu de jours plus tard sans aucun problème.

En réalité dans ce cas-ci, l'augmentation de l'INR est probablement due au conservateur, et non aux actifs du pamplemousse, contenu dans le produit et qui aurait une activité inhibitrice sur l'activité de l'isoforme 2C9 métabolisant la warfarine.

Comparaison des pharmacodynamies :

Aucune interaction.

Comparaison des métabolismes :

Les voies métaboliques majeures de ces trois AVK sont rappelées antérieurement (voir au « Millepertuis » p.45). Le jus de pamplemousse ne semble pas agir significativement sur l'isoforme 2C9. Théoriquement, il ne devrait pas y avoir d'interaction pharmacocinétique majeure entre la prise de jus de pamplemousse et celle d'un AVK mais aucune étude ne permet de le prouver.

Mention du jus de pamplemousse dans les contre-indications des RCP (Sintrom®, Coumarine®, Préviscan®).

Aucune mention.

Importance de l'interaction :

La comparaison des voies métaboliques et l'absence d'étude visant à évaluer le potentiel d'interaction pharmacocinétique entre le jus de pamplemousse et la prise d'un AVK peuvent faire penser que le risque d'interaction lors de la prise concomitante de ces deux

substances est peu probable. Néanmoins, le cas rapporté de (Desmard, Hellmann, Plantefève et Mentec, 2009) est plutôt en faveur d'une interaction possible. Ces trois AVK étant à marge thérapeutique étroite, il est recommandé de rester prudent en cas d'association avec des produits à base de pamplemousse.

Remarque :

Cas particulier des nouveaux anticoagulants par voie orale (Apixaban, Dabigatran et Rivaroxaban).

Ces trois molécules ne sont pas principalement métabolisées par le CYP450 mais elles sont majoritairement substrats de la p-glycoprotéine. L'effet du jus de pamplemousse sur l'activité de la p-glycoprotéine n'est pas clairement établi mais ne semble pas être significatif. Théoriquement, nous ne devons pas nous attendre à avoir d'interaction majeure en cas de prise concomitante de jus de pamplemousse avec ces nouveaux anticoagulants. Cependant, aucune étude n'a été menée pour le vérifier. Prudence si association.

3- Amiodarone

Cas rapportés :

Une patiente âgée de 83 ans (Agosti et al., 2012) a été admise aux urgences pour une syncope post-prandiale accompagnée de fortes palpitations. Elle était traitée au long cours par du furosémide (25 mg) ainsi que de l'acide acétylsalicylique (100 mg). Aux urgences, elle a reçu de l'amiodarone par voie intraveineuse suite à un ECG d'entrée révélant une fibrillation auriculaire. Cela a eu pour conséquence, contrairement à ce qui était attendu, d'entraîner de graves troubles du rythme (torsades de pointes et allongement du QT) pouvant être le signe d'un surdosage en amiodarone, et cela a nécessité une défibrillation cardiaque. En recherchant la cause de cette réaction, les médecins ont découvert que cette patiente consommait très régulièrement du jus de pamplemousse en grande quantité (1 à 1,5 L/j) et qu'elle en avait également bu la veille de son hospitalisation.

L'amiodarone ayant été administrée par voie intraveineuse, la prise de jus de pamplemousse n'aurait dû avoir aucun effet sur celle-ci. Cependant, si nous regardons les doses quotidiennes de jus de pamplemousse, cette patiente en ingérait de forte quantité (plus d'un litre par jour). Cela a très probablement été responsable d'une inhibition de

l'activité de l'isoforme 3A4 au niveau hépatique, en plus de celle au niveau intestinal. L'ingestion de quantités répétées de jus de pamplemousse, à intervalles rapprochés, a pu être responsable d'une saturation au niveau intestinal, avec un passage systémique expliquant l'effet au niveau hépatique.

Comparaison des pharmacodynamies :

Aucune interaction.

Comparaison des métabolismes :

L'amiodarone est très majoritairement métabolisée par l'isoforme 3A4 du CYP450. Sa biodisponibilité par voie orale est en moyenne de 50% (variant de 30 à 80% selon les individus). Le jus de pamplemousse serait quant à lui un inhibiteur avéré de l'isoforme 3A4 au niveau intestinal, voir même au niveau hépatique en cas de consommation importante. Théoriquement, il pourrait exister une interaction entre la prise d'amiodarone et celle de jus de pamplemousse, d'autant plus que la biodisponibilité orale de l'amiodarone peut être faible chez certaines personnes.

Une étude clinique (Libersa et al., 2000) a été réalisée sur 11 volontaires sains âgés de 19 à 40 ans. Six mois avant l'expérimentation, une analyse de la pharmacocinétique de l'amiodarone avait été réalisée chez ces sujets. Ensuite, chaque volontaire a reçu oralement une dose de charge unique d'amiodarone (17 mg/kg) avec du jus de pamplemousse (300 ml trois fois par jour) ou de l'eau (contrôle). Les résultats ont montré que le jus avait pour conséquence une augmentation importante de la concentration plasmatique en amiodarone ainsi qu'une inhibition totale de la formation de son métabolite inactif.

Tableau 45 : Études *in vivo* et *in vitro* de l'effet du jus de pamplemousse sur l'amiodarone.

	Effet du jus de pamplemousse sur l'amiodarone
<i>In vivo</i>	augmentation importante de la concentration plasmatique avec une inhibition presque totale de la métabolisation (Libersa et al., 2000)
<i>In vitro</i>	aucune donnée
Conclusion	Au vu de la seule donnée existante, il semblerait que le jus de pamplemousse soit responsable d'une augmentation de la concentration plasmatique en amiodarone, bien au-delà des valeurs thérapeutiques. Ceci pourrait avoir de graves conséquences chez des sujets souffrant de troubles du rythme.

Mention du jus de pamplemousse dans les contre-indications du RCP :

Aucune mention.

Importance de l'interaction :

Au vu des données existantes, le jus de pamplemousse pourrait interagir significativement avec l'amiodarone. Il manque encore des études cliniques plus récentes afin de l'affirmer avec certitude. Ce médicament étant à marge thérapeutique étroite, l'association sera donc à éviter.

II- Autres médicaments non à marge thérapeutique étroite

1- Antagonistes calciques (Amlodipine, Diltiazem, Felodipine, Nifédipine, Verapamil)

Cas rapportés :

La publication d'(Adigun et Mudasiru, 2002) relate le cas d'un nigérian de 59 ans traité par de la nifédipine depuis treize ans. Il s'est présenté chez le médecin pour des œdèmes des chevilles et du visage. Les investigations réalisées ont, par ailleurs, mis en évidence que ce patient avait une tension plus basse, mais dans la norme, durant les six derniers mois. La seule nouveauté notable dans son mode de vie, et qui est susceptible d'expliquer ces effets, est la prise quotidienne de 400 ml de jus de pamplemousse depuis six mois.

Comparaison des pharmacodynamies :

Aucune interaction.

Comparaison des métabolismes :

Les voies métaboliques majeures de ces antagonistes calciques sont rappelées antérieurement (voir au « Millepertuis » p.48). Le jus de pamplemousse serait quant à lui un inhibiteur avéré de l'isoforme 3A4 au niveau intestinal, voir même au niveau hépatique en cas de consommation importante (Veronese et al., 2003). Par ailleurs, il ne semble pas modifier l'activité de l'isoforme 2D6. Son effet sur l'activité de la p-glycoprotéine n'est pas clairement établi mais ne semble pas être significatif. Théoriquement, le jus de pamplemousse pourrait interagir avec la prise d'un antagoniste calcique. Il est d'autant plus susceptible d'interagir avec la félodipine qui a une faible biodisponibilité par voie orale (15%).

Une étude clinique (Vincent et al., 2000) a été réalisée sur 20 sujets sains. Ils ont reçu de l'amlodipine oralement (10 mg) ou par voie intraveineuse, avec du jus de pamplemousse (240 ml) ou de l'eau (groupe contrôle) pendant huit jours. Les résultats ont montré que la prise de jus de pamplemousse n'entraînait pas de modification notable de la pharmacocinétique orale et intraveineuse de l'amlodipine.

Une étude clinique (Christensen, Asberg, Holmboe et Berg, 2002) a été réalisée sur 10 sujets sains. Ils ont reçu oralement 120 mg de diltiazem avec 250 ml de jus de pamplemousse ou de l'eau (groupe contrôle), sur un jour seulement. Les résultats ont montré que la prise unique de jus de pamplemousse augmentait légèrement mais significativement la concentration plasmatique en diltiazem.

Une étude clinique (Goosen et al., 2004) a été réalisée sur 11 sujets sains. Ils ont reçu oralement 5mg de felodipine avec 250 ml de jus de pamplemousse ou de l'eau (groupe contrôle). Les résultats ont montré que la prise de jus de pamplemousse augmentait significativement les concentrations plasmatiques en felodipine.

Une étude clinique similaire (Bailey et al., 2000) à celle précédemment décrite avait eu la même conclusion avec 10 mg de felodipine.

Enfin, l'étude clinique de (Dresser, Bailey et Carruthers, 2000) a été réalisée selon le même modèle que les deux études précédentes, mais sur une population âgée (70 à 83 ans). Les conclusions de cette étude rejoignent celles des précédentes citées.

Une étude plus récente (Paine et al., 2006) a été réalisée sur 18 sujets sains. Ils ont reçu par voie orale 10 mg de felodipine avec 240 ml de jus d'orange, ou 240 ml de jus de pamplemousse, ou encore 240 ml de jus de pamplemousse sans furanocoumarines. Les résultats ont montré une augmentation significative de la concentration plasmatique en felodipine avec le jus de pamplemousse. En revanche, avec le jus de pamplemousse dépourvu de furanocoumarines ou le jus d'orange, cet effet n'est pas significatif ou nul, respectivement.

Une étude clinique (Oudou et al., 2005) a été réalisée sur 16 volontaires sains. Ils ont pris oralement 10 mg de nifédipine avec 250 ml de jus de pamplemousse, ou de l'eau (groupe

contrôle). Les résultats ont montré que le jus de pamplemousse augmentait la concentration plasmatique en nifédipine, mais cet effet n'est statistiquement pas significatif.

Une étude clinique (Fuhr et al., 2002) a été réalisée sur 12 volontaires sains pendant sept jours. Pendant quatre jours, ils ont reçu uniquement une prise orale quotidienne de 120 mg de vérapamil (forme à libération prolongée). Les trois derniers jours, le vérapamil a été pris avec du jus de pamplemousse (250 ml quatre fois par jour) ou de l'eau (groupe contrôle). Les résultats ont montré que le jus de pamplemousse augmentait significativement la concentration plasmatique en vérapamil.

Ces différentes études ont été résumées dans le tableau 46.

Tableau 46 : études *in vivo* et *in vitro* de l'effet du jus de pamplemousse sur certains antagonistes calciques.

	Effet <i>in vivo</i> du jus de pamplemousse sur les antagonistes calciques	Effet <i>in vitro</i> du jus de pamplemousse sur les antagonistes calciques
amlodipine	aucune modification (Vincent et al., 2000)	aucune donnée
diltiazem	augmentation légère mais significative de la concentration plasmatique (Christensen, Asberg, Holmboe et Berg, 2002)	aucune donnée
felodipine	augmentation significative de la concentration plasmatique (Paine et al., 2006 ; Goosen et al., 2004 ; Bailey et al., 2000 ; Dresser, Bailey et Carruthers, 2000)	aucune donnée
nifédipine	augmentation non significative de la concentration plasmatique (Odou et al., 2005)	aucune donnée
vérapamil	augmentation significative de la concentration plasmatique (Fuhr et al., 2002)	aucune donnée
Conclusion	<p>Lors d'un traitement par de la féلودipine, le jus de pamplemousse doit être évité, sous peine de provoquer des hypotensions. Cela est en accord avec la théorie selon laquelle le jus de pamplemousse pourrait interagir avec n'importe quel antagoniste calcique, et surtout la féلودipine.</p> <p>Cela semble être également le cas pour le diltiazem et le vérapamil. Cependant pour ces deux derniers, ce constat ne se base que sur une seule étude clinique et ne constitue pas une preuve certaine.</p> <p>Le jus de pamplemousse ne semble pas interagir de façon majeure avec l'amlodipine et la nifédipine.</p>	

Mention du jus de pamplemousse dans les contre-indications des RCP :

Dans le résumé des caractéristiques du produit de l'amlodipine et de la fêlodipine, le jus de pamplemousse figure dans la partie « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions ».

Précédemment, nous avons conclu que le jus de pamplemousse ne semblait pas interagir significativement avec l'amlodipine, et pourtant il est mentionné dans le RCP de cette molécule.

Importance de l'interaction :

Au vu des données précédentes, il n'est pas recommandé de consommer du jus de pamplemousse avec ces antagonistes calciques. L'association est à éviter.

2- Statines (Atorvastatine, Simvastatine, Fluvastatine, Pravastatine, Rosuvastatine)

Cas rapportés :

Une patiente de 40 ans (Dreier et Endres, 2004) a été admise aux urgences pour une faiblesse bilatérale des membres inférieurs associée à des douleurs musculaires importantes. Elle était traitée par de la simvastatine à 80 mg par jour (voie orale) depuis plus de deux ans, sans jamais ressentir le moindre effet indésirable. L'examen sanguin réalisé à l'hôpital a révélé une rhabdomyolyse. La patiente a été interrogée afin de retrouver une éventuelle automédication à l'origine de cet effet indésirable grave. Il s'est avéré que 14 jours avant l'admission aux urgences, soit 4 jours avant les premiers signes cliniques, la patiente avait suivi les recommandations d'un magazine bien être et s'était mise à consommer un pamplemousse frais à chaque petit déjeuner.

Un patient de 59 ans (Karch, 2004) sous atorvastatine (60 mg/jour par voie orale) s'est présenté aux urgences pour de la fièvre, une sensation de faiblesse et de fortes douleurs musculaires. Une rhabdomyolyse lui a été diagnostiquée. A l'interrogatoire, le patient a indiqué qu'il respectait scrupuleusement la posologie prescrite par son médecin et qu'il ne prenait aucune automédication. Cependant, en le questionnant d'avantage, les médecins ont découvert que depuis peu de temps, il consommait quotidiennement le jus d'un pamplemousse frais. Chez ce patient, l'atorvastatine a été remplacée par de la pravastatine dans l'ordonnance de sortie d'hôpital.

Comparaison des pharmacodynamies :

Aucune interaction.

Comparaison des métabolismes :

Les voies métaboliques majeures de ces statines sont rappelés antérieurement (voir au « Millepertuis » p.50). Le jus de pamplemousse serait quant à lui un inhibiteur avéré de l'isoforme 3A4 au niveau intestinal, voir même au niveau hépatique en cas de consommation importante (Veronese et al., 2003). Par ailleurs, il ne semble pas modifier l'activité de l'isoforme 2C9. Son effet sur l'activité de la p-glycoprotéine n'est pas clairement établi mais ne semble pas être significatif. Théoriquement, le jus de pamplemousse pourrait interagir significativement avec l'atorvastatine et la simvastatine, tandis qu'aucune interaction majeure ne devrait être attendue pour la fluvastatine, la rosuvastatine et la pravastatine.

Une étude clinique (Reddy et al., 2011) a été réalisée sur 60 patients traités au long cours par de l'atorvastatine (10, 20 ou 40 mg par jour) pour une dyslipidémie, et dont le traitement était bien stabilisé. Durant l'étude, ils ont poursuivi la prise orale d'atorvastatine, avec en plus, 300 ml de jus de pamplemousse quotidiennement pendant trois mois. Les résultats ont montré qu'en comparaison avec la période pré-supplémentation en jus de pamplemousse, la concentration plasmatique en atorvastatine était augmentée significativement suite à la prise du jus. Cette augmentation n'a pas entraîné pour autant une amélioration notable de l'effet hypolipémiant ou une apparition d'effets indésirables.

Une étude clinique (Ando et al., 2005) a été réalisée sur 8 sujets sains. Ils ont reçu oralement pendant 4 jours, 250 ml de jus de pamplemousse ou de l'eau (groupe contrôle), puis 20 mg d'atorvastatine par voie orale également, au quatrième jour. Les résultats ont montré que le jus de pamplemousse augmentait significativement la concentration plasmatique en atorvastatine.

Une étude clinique (Lilja, Neuvonen et Neuvonen, 2004) a été réalisée sur 10 sujets sains. Pendant trois jours, ils ont reçu oralement 200 ml de jus de pamplemousse ou de l'eau (groupe contrôle). Le quatrième jour, ils ont également reçu par voie orale 40 mg de simvastatine. Les résultats ont montré que le jus de pamplemousse augmentait significativement et considérablement la concentration plasmatique en simvastatine chez

chacun des participants.

Une étude clinique (Fukazawa, Uchida, Uchida et Yasuhara, 2004) a été réalisée sur 20 sujets sains. Ils ont reçu oralement 250 ml de jus de pamplemousse ou de l'eau (groupe contrôle) trois fois par jour pendant trois jours. Lors du dernier jour, ils ont reçu en plus une dose orale unique de 10 mg d'atorvastatine ou de pravastatine. Les résultats ont montré que la prise de jus de pamplemousse augmentait significativement la concentration plasmatique en atorvastatine, mais n'avait que peu d'effet sur la pharmacocinétique de la pravastatine.

Une étude *in vivo* (Shirasaka, Suzuki, Nakanishi et Tamai, 2011) a été réalisée sur des rats. Ils ont reçu par voie orale de la pravastatine (100 mg/kg) avec ou sans du jus de pamplemousse (dose inconnue). Les résultats ont montré que la prise du jus de pamplemousse diminuait significativement la concentration plasmatique en pravastatine. Ces différentes études ont été résumées dans le tableau 47.

Mention du pamplemousse dans les contre-indications des RCP :

Le jus de pamplemousse est mentionné dans les rubriques « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions » de la simvastatine et de l'atorvastatine. En revanche, il n'est pas mentionné dans le RCP de la rosuvastatine. Dans le RCP de la fluvastatine et de la pravastatine, il est mentionné qu'une interaction avec le jus de pamplemousse n'est pas attendue.

Importance de l'interaction :

Au vu des données existantes, il est hautement probable d'avoir une interaction lors de la prise concomitante de jus de pamplemousse avec de l'atorvastatine ou de la simvastatine. Ces associations seront donc interdites. Concernant la fluvastatine, la rosuvastatine et la pravastatine, l'association au jus de pamplemousse doit être évitée.

Tableau 47 : études *in vivo* et *in vitro* de l'effet du jus de pamplemousse sur certaines statines.

	Effet <i>in vivo</i> du jus de pamplemousse sur les statines	Effet <i>in vitro</i> du jus de pamplemousse sur les statines
Simvastatine	augmentation significative de la concentration plasmatique (Lilja, Neuvonen et Neuvonen, 2004)	aucune donnée
Pravastatine	aucune modification (Fukazawa, Uchida, Uchida et Yasuhara, 2004) diminution significative de la concentration plasmatique (rats) (Shirasaka, Suzuki, Nakanishi et Tamai, 2011)	aucune donnée
Atorvastatine	augmentation significative de la concentration plasmatique (Reddy et al., 2011 ; Ando et al., 2005 ; Fukazawa, Uchida, Uchida et Yasuhara, 2004)	aucune donnée
Rosuvastatine	aucune donnée	aucune donnée
Fluvastatine	aucune donnée	aucune donnée
Conclusion	Le jus de pamplemousse semble augmenter significativement les concentrations plasmatiques en simvastatine et atorvastatine. Cela était prévisible et en accord avec la théorie puisque ces deux statines sont majoritairement métabolisées par l'isoforme 3A4. Le jus de pamplemousse ne semble pas interagir significativement avec la pravastatine. Il n'existe pas de données concernant l'association du jus de pamplemousse avec la rosuvastatine et la fluvastatine.	

3- Bêta-bloquants (Bisoprolol, Carvedilol, Celiprolol, Metoprolol, Nebivolol, Propranolol)

Cas rapportés :

Aucun cas rapporté.

Comparaison des pharmacodynamies :

Aucune interaction.

Comparaison des métabolismes :

Les voies métaboliques majeures de ces bêta-bloquants sont rappelées antérieurement (voir au « Millepertuis » p.52-53). Le jus de pamplemousse ne semble pas affecter l'activité de l'isoforme 2D6. Son effet sur l'activité de la p-glycoprotéine n'est pas clairement établi mais ne semble pas être significatif. Théoriquement, nous ne devons pas

nous attendre à avoir d'interaction majeure dans ce cas.

Une étude clinique (Lilja, Backman, Laitila, Luurila, et al., 2003) a été réalisée sur 12 volontaires sains. Ils ont reçu oralement 200 mg d'itraconazole (témoin positif, inducteur puissant de la p-glycoprotéine), ou 200 ml de placebo (témoin négatif), ou 200 ml de jus de pamplemousse trois fois par jour pendant trois jours. Le troisième jour, ils ont également reçu 100 mg de céliprolol par voie orale. Les résultats ont montré que le jus de pamplemousse diminuait considérablement la concentration plasmatique en céliprolol.

Tableau 48 : études *in vivo* et *in vitro* de l'effet du jus de pamplemousse sur certains bêta-bloquants.

	Effet <i>in vivo</i> du jus de pamplemousse sur les bêta-bloquants	Effet <i>in vitro</i> du jus de pamplemousse sur les bêta-bloquants
Bisoprolol	aucune donnée	aucune donnée
Carvedilol	aucune donnée	aucune donnée
Celiprolol	diminution significative de la concentration plasmatique (Lilja, Backman, Laitila, Luurila et Neuvonen, 2003)	aucune donnée
Metoprolol	aucune donnée	aucune donnée
Nebivolol	aucune donnée	aucune donnée
Propranolol	aucune donnée	aucune donnée
Conclusion	Le jus de pamplemousse semble diminuer la concentration plasmatique en céliprolol. Cependant, ce constat ne repose que sur une seule étude clinique et ne constitue pas une preuve certaine. Le céliprolol est uniquement substrat de la p-glycoprotéine. Le résultat de cette étude semble indiquer que le jus de pamplemousse pourrait induire celle-ci. Il n'existe aucune donnée concernant l'association du jus de pamplemousse avec les autres bêta-bloquants ci-dessus cités.	

Mention du pamplemousse dans les contre-indications des RCP:

Aucune mention.

Importance de l'interaction :

Au vu des données existantes, le jus de pamplemousse ne semble pas interagir significativement avec la prise d'un bêta-bloquant. Le patient devra rester prudent en cas d'association avec le céliprolol, le bisoprolol et le carvedilol. En revanche, l'association sera possible avec le metoprolol, le propranolol et le nebivolol.

4- Antiagrégant plaquettaire (Clopidogrel)

Cas rapportés :

Aucun cas rapporté.

Comparaison des pharmacodynamies :

Aucune interaction.

Comparaison des métabolismes :

Le **clopidogrel** est une **prodrogue** majoritairement métabolisée par l'isoforme **3A4** du CYP450 en métabolites actifs. Il est par ailleurs substrat de la **p-glycoprotéine**. Le jus de pamplemousse serait quant à lui un inhibiteur avéré de l'isoforme 3A4 au niveau intestinal, voir même au niveau hépatique en cas de consommation importante (Veronese et al., 2003). Son effet sur l'activité de la p-glycoprotéine n'est pas clairement établi mais ne semble pas être significatif.

Théoriquement, il pourrait exister un risque d'interaction lors de cette association.

Une étude clinique (Holmberg et al., 2014) a été réalisée sur 14 volontaires sains. Ils ont reçu oralement 200 ml de jus de pamplemousse ou de l'eau (groupe contrôle) trois fois par jour pendant trois jours. A l'issue du troisième jour, ils ont pris 600 mg de clopidogrel par voie orale. Les résultats ont montré qu'en comparaison avec le contrôle, la prise de jus de pamplemousse réduisait significativement le pic de concentration plasmatique en métabolites actifs du clopidogrel, et de ce fait, l'effet antiagrégant plaquettaire était diminué.

Tableau 49 : Études *in vivo* et *in vitro* de l'effet du jus de pamplemousse sur le clopidogrel.

	Effet <i>in vivo</i> du jus de pamplemousse sur le clopidogrel	Effet <i>in vitro</i> du jus de pamplemousse sur le clopidogrel
Clopidogrel	diminution significative de la concentration plasmatique en métabolites actifs (Holmberg et al., 2014)	aucune donnée
Conclusion	Il n'existe qu'une seule étude clinique permettant d'évaluer l'effet du jus de pamplemousse sur la prise de clopidogrel. Cela n'est pas suffisant pour affirmer avec certitude que le jus de pamplemousse interagit significativement avec celui-ci. D'autant plus que dans cette étude, la dose de clopidogrel est nettement supérieure à celle retrouvée usuellement à l'officine (75 mg/jour).	

Mention du pamplemousse dans les contre-indications du RCP :

Aucune mention.

Importance de l'interaction :

Au vu des données existantes, le jus de pamplemousse ne semble pas interagir significativement avec le clopidogrel ; néanmoins le patient devra rester prudent en cas d'association.

5- Antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II (Irbésartan, Losartan)

Cas rapportés :

Aucun cas rapporté.

Comparaison des pharmacodynamies :

Aucune interaction.

Comparaison des métabolismes :

Les voies métaboliques majeures de ces deux sartans sont rappelées antérieurement (voir au « Millepertuis » p.55). Le jus de pamplemousse ne semble pas affecter l'activité de l'isoforme 2C9. Son effet sur l'activité de la p-glycoprotéine n'est pas clairement établi mais ne semble pas être significatif.

En recherchant d'éventuelles études *in vivo* et/ou *in vitro* dans la littérature, il s'avère qu'il n'existe pas de données l'association du jus de pamplemousse avec l'irbésartan et le losartan.

Mention du pamplemousse dans les contre-indications du RCP :

Aucune mention.

Importance de l'interaction :

Au vu des données existantes, il ne semble pas exister d'interaction entre la prise de jus de pamplemousse et celle d'irbésartan ou de losartan. L'association est possible.

Conclusion

Le risque d'interaction entre les spécialités à base de plantes et les médicaments issus de la médecine conventionnelle constitue un véritable problème de santé. Celui-ci est d'autant plus important que les médicaments impliqués sont à index thérapeutique étroit, et qu'ils sont administrés à une population âgée, poly-médiquée et vulnérable.

Il est du devoir du pharmacien d'officine de questionner judicieusement ses patients lorsque ceux-ci se plaignent d'effets indésirables, afin d'en déceler la cause. Il se pourrait bien que dans certains cas, un produit de phytothérapie en soit à l'origine. Il doit alors transmettre la déclaration comme n'importe quel autre effet indésirable. En ce sens, le pharmacien d'officine représente un des premiers maillons du processus de recherches et d'études d'interactions entre les phytomédicaments et les médicaments.

Il est également de son devoir de mettre en garde les patients prenant un ou plusieurs médicament(s) susceptible(s) d'interagir avec une plante médicinale afin qu'ils puissent en éviter sa consommation.

Cette tâche est difficile à accomplir car en définitive, en dehors du millepertuis et du jus de pamplemousse, il existe peu d'étude permettant de prouver réellement le potentiel d'interaction entre une plante médicinale et un médicament donné.

Ce manque d'étude peut en partie s'expliquer par la sous-déclaration des cas rapportés d'effets indésirables liés à des interactions médicamenteuses avec des spécialités de phytothérapie. En effet, ceux-ci sont considérés à tort comme dénués de risques par les patients, qui en consomment sans avertir leurs médecins traitants ou leurs pharmaciens.

A cela s'ajoute que bien souvent, ces plantes sont retrouvées dans une multitude de compléments alimentaires dont la composition n'est pas toujours bien contrôlée (problèmes de dosage en actifs, de contaminations, de falsifications, etc.) contrairement aux phytomédicaments. Cela rend encore plus complexe la problématique d'interaction.

Néanmoins, celle-ci suscite de plus en plus de recherches et un certain nombre d'outils peuvent aider les professionnels de santé dans leurs mises en garde aux patients. L'ouvrage intitulé : « Stockley's Herbal Medicines Interactions: A Guide to the Interactions of Herbal Medicines », dont la seconde édition est parue en janvier 2013, recense les cas rapportés ainsi que l'ensemble des études réalisées sur les interactions entre une plante médicinale et un médicament donné. Dans le même ordre d'idée, le site HEDRINE mis au point par Florence Souard au cours de son travail de thèse (disponible à l'adresse : <http://hedrine.ujf-grenoble.fr>) constitue une base de données intéressante permettant de visualiser rapidement, pour une plante et un médicament sélectionné, s'il existe un risque d'interaction majeur ou mineur.

Avec l'essor de la phytothérapie sur ces dernières années ainsi que les cas d'interactions recensés, la communauté scientifique prend de plus en plus au sérieux ce risque d'interaction entre les plantes médicinales et les médicaments conventionnels. Cependant, de nombreuses recherches restent encore à être effectuées afin de démontrer clairement les mécanismes d'interaction mis en jeu.

ANNEXE 1: Liste des médicaments de médication officinale à base de plantes -février 2015



ANNEXE 2

Liste des médicaments de médication officinale à base de plantes
Les médicaments nouvellement ajoutés et les médicaments modifiés sont en gras

Nom du médicament	Présentation	Code CIP
ACTIVOX LIERRE, pastille	24 pastilles	3400937908993
ACTIVOX SANS SUCRE AROME MIEL CITRON, pastille édulcorée au sorbitol	24 pastilles	3400933816759
ACTIVOX SANS SUCRE MENTHE EUCALYPTUS, pastille édulcorée au sorbitol	24 pastilles	3400933816698
ARKOGELULE FUCUS, gélule	45 gélules	3400935175830
ARKOGELULES CUPALINE, gélule	45 gélules	3400933357641
	150 gélules	3400933357702
ARKOGELULES GINSENG, gélule	45 gélules	3400933174309
	150 gélules	3400933174477
ARNICA MEDIFLOR, gel	50 g	3400937622073
ARNICAGEL, gel	25 g	3400937754057
ARNICAN 4 POUR CENT, crème	50 g	3400934163913
CHOPHYTOL, comprimé enrobé	2 X 30 comprimés	3400938294897
DOLOSOF 450 mg, comprimé enrobé gastrorésistant	45 comprimés	3400922031736
	90 comprimés	3400937560818
ELUSANES ARTICHAUT, gélule	30 gélules	3400932910151
ELUSANES BARDANE, gélule	30 gélules	3400933625603
ELUSANES BOLDO, gélule	30 gélules	3400932968343
ELUSANES ESCHSCHOLTZIA, gélule	30 gélules	3400934049279
ELUSANES FRAGON, gélule	30 gélules	3400935272973
ELUSANES FUMETERRE, gélule	30 gélules	3400932968404
ELUSANES HARPAGOPHYTON, gélule	30 gélules	3400936042476
	60 gélules	3400936042537
ELUSANES MARRONNIER D'INDE, gélule	30 gélules	3400933763619
	60 gélules	3400934225529
ELUSANES ORTHOSIPHON, gélule	30 gélules	3400933422448
ELUSANES ORTIE, gélule	30 gélules	3400933814977
ELUSANES PASSIFLORE, gélule	30 gélules	3400932910441
	60 gélules	3400934225697
ELUSANES PRELE DES CHAMPS, gélule	30 gélules	3400932967162
ELUSANES VALERIANE, gélule	30 gélules	3400933625771
	60 gélules	3400934225987
ELUSANES VIGNE ROUGE, gélule	30 gélules	3400932968572
	60 gélules	3400934246289
EUPHON MENTHOL, pastille	70 pastilles	3400935271334
EUPHON SANS SUCRE, pastille édulcorée à la saccharine	70 pastilles	3400932326914
EUPHON, pastille	70 pastilles	3400930385005
EUPHYTOSE, comprimé enrobé	120 comprimés	3400932897162

ANNEXE 1 (suite): Liste des médicaments de médication officinale à base de plantes-février 2015

HEPANEPHROL, solution buvable en	20 ampoules	3400930482957
JOUVENCE de l'abbé soury, comprimé pelliculé	180 comprimés avec pilulier	3400933900717
	180 comprimés	3400938275629
JOUVENCE de l'abbé soury, gel	100 g	3400934211799
JOUVENCE de l'abbé soury, solution	210 ml	3400930549766
ODDIBIL 250mg, comprimé enrobé	40 comprimés	3400930747438
PLENESIA NERVOSITE, comprimé enrobé	Plaquette 20 comprimés	3400936529670
	Plaquette 60 comprimés	3400937803175
TEINTURE D'ARNICA GILBERT, compresse imprégnée	12 sachets	3400931865315
TRANQUITAL, comprimé enrobé	100 comprimés	3400934097355
UROSIPHON, solution buvable	20 ampoules	3400933642631

ANNEXE 2: ISMP's List of High-Alert Medications, 2012

Institute for Safe Medication Practices

ISMP's List of *High-Alert Medications*

High-alert medications are drugs that bear a heightened risk of causing significant patient harm when they are used in error. Although mistakes may or may not be more common with these drugs, the consequences of an error are clearly more devastating to patients. We hope you will use this list to determine which medications require special safeguards to reduce the risk of errors. This may include strategies such as standardizing the ordering, storage,

preparation, and administration of these products; improving access to information about these drugs; limiting access to high-alert medications; using auxiliary labels and automated alerts; and employing redundancies such as automated or independent double-checks when necessary. (Note: manual independent double-checks are not always the optimal error-reduction strategy and may not be practical for all of the medications on the list).

Classes/Categories of Medications
adrenergic agonists, IV (e.g., EPINEPHRINE , phenylephrine, norepinephrine)
adrenergic antagonists, IV (e.g., propranolol, metoprolol, labetalol)
anesthetic agents, general, inhaled and IV (e.g., propofol, ketamine)
antiarrhythmics, IV (e.g., lidocaine, amiodarone)
antithrombotic agents, including: <ul style="list-style-type: none"> ■ anticoagulants (e.g., warfarin, low-molecular-weight heparin, IV unfractionated heparin) ■ Factor Xa inhibitors (e.g., fondaparinux) ■ direct thrombin inhibitors (e.g., argatroban, bivalirudin, dabigatran etexilate, lepirudin) ■ thrombolytics (e.g., alteplase, reteplase, tenecteplase) ■ glycoprotein IIb/IIIa inhibitors (e.g., eptifibatide)
cardioplegic solutions
chemotherapeutic agents, parenteral and oral
dextrose, hypertonic, 20% or greater
dialysis solutions, peritoneal and hemodialysis
epidural or intrathecal medications
hypoglycemics, oral
inotropic medications, IV (e.g., digoxin, milrinone)
insulin, subcutaneous and IV
liposomal forms of drugs (e.g., liposomal amphotericin B) and conventional counterparts (e.g., amphotericin B desoxycholate)
moderate sedation agents, IV (e.g., dexmedetomidine, midazolam)
moderate sedation agents, oral, for children (e.g., chloral hydrate)
narcotics/opioids <ul style="list-style-type: none"> ■ IV ■ transdermal ■ oral (including liquid concentrates, immediate and sustained-release formulations)
neuromuscular blocking agents (e.g., succinylcholine, rocuronium, vecuronium)
parenteral nutrition preparations
radiocontrast agents, IV
sterile water for injection, inhalation, and irrigation (excluding pour bottles) in containers of 100 mL or more
sodium chloride for injection, hypertonic, greater than 0.9% concentration

Specific Medications
epoprostenol (Flolan), IV
magnesium sulfate injection
methotrexate, oral, non-oncologic use
opium tincture
oxytocin, IV
nitroprusside sodium for injection
potassium chloride for injection concentrate
potassium phosphates injection
promethazine, IV
vasopressin, IV or intrasosseous

Background

Based on error reports submitted to the ISMP National Medication Errors Reporting Program, reports of harmful errors in the literature, and input from practitioners and safety experts, ISMP created and periodically updates a list of potential high-alert medications. During October 2011–February 2012, 772 practitioners responded to an ISMP survey designed to identify which medications were most frequently considered high-alert drugs by individuals and organizations. Further, to assure relevance and completeness, the clinical staff at ISMP, members of our advisory board, and safety experts throughout the US were asked to review the potential list. This list of drugs and drug categories reflects the collective thinking of all who provided input.

© ISMP 2012. Permission is granted to reproduce material with proper attribution for internal use within healthcare organizations. Other reproduction is prohibited without written permission from ISMP. Report actual and potential medication errors to the ISMP National Medication Errors Reporting Program (ISMP MERP) via the website (www.ismp.org) or by calling 1-800-FAIL-SAFE.



ANNEXE 3: Tableau des substrats des cytochromes P450 et de la p-glycoprotéine

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES, CYTOCHROMES P450 ET P-GLYCOPROTEINE (Pgp)

	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp		1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp		1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp		
acénocoumarol										felbamate											pantoprazole										
acide méfénamique										féloédipine												paracétamol									
acide valproïque										fentanyl												paroxétine									
agomelatine										féxofénadine												phénobarbital									
alfentanil										finastéride												phenprocoumone									
alprazolam										flécaïnide												phénytoïne									
amiodarone										fluoxétine												pioglitazone									
amitriptyline										flurbiprofène												piroxicam									
amlodipine										fluvastatine												prasugrel									
apixaban										fluvoxamine												prednisolone									
aripiprazole										fosamprénavir												progauil									
artéméthér										galantamine												prométhazine									
atazanavir										géfítinib												propafénone									
atomoxétine										gestodène												propofol									
atorvastatine										glibenclamide												propranolol									
bisoprolol										gliclazide												quétiapine									
bortézomib										glimépíride												quinidine									
bosentan										granisétron												quinine									
bromocriptine										halopéridol												ranitidine									
buprénorphine										hydrocodone												rabéprazole									
bupropion										ibuprofène												réboxétine									
caféine										ifosamide												répaglinide									
carbamazépine										imatinib												rifabutine									
carvédilol										imipramine												rispéridone									
célécoxib										indinavir												ritonavir									
celiprolol										irbésartan												rivaroxaban									
chlorthéniramine										isradipine												saquinavir									
ciclosporine										itraconazole												saxagliptine									
citalopram										kétoconazole												sertraline									
clarithromycine										lansoprazole												sildénafil									
clobazam										letrozole												simvastatine									
clomipramine										lévomépromazine												sirolimus									
clonazépam										lidocaine												sorafénib									
clopidogrel										lopéramide												sufentanil									
clozapine										lopinavir												sulfaméthoxazole									
codéine										loratadine												sunitinib									
colchicine										losartan												tacrolimus									
cortisol										luméfántrine												tadalafil									
cyclophosphamide										maprotiline												tamoxifène									
dabigatran										médoroxyprogéstérone												tamsulosine									
darunavir										méfloquine												ténoxícam									
dasatinib										méloxícam												terbinafine									
désogestrel										méthadone												terfénadine									
dexaméthasone										méthylprednisolone												testostérone									
dextrométhorphane										métoprolol												THC									
diazépam										miansérine												théophylline									
diclofénac										midazolam												ticagrelor									
dienogest										mifépristone (RU486)											timolol										
digoxine										mirtazapine												tizanidine									
dihydrocodéine										moclobémide												tolbutamide									
dihydroergotamine										modafinil												toltérodine									
diltiazem										montélukast												torasémide									
diphényldramine										naproxène												tramadol									
docétaxel										natéglinide												trazodone									
donépézil										nébivolol												triazolam									
dronédarone										nelfinavir												trimipramine									
duloxétine										névirapine												tropisétro									
dutastéride										nifédipine												vardénafil									
ecstasy (MDMA)										nilotinib												venlafaxine									
efavirenz										nimodipine												vérapamil									
ergotamine										nitrendipine												vinblastine									
erlotinib										noréthistérone												vincristine									
érythromycine										nortriptyline												voriconazole									
ésoméprazole										olanzapine												warfarine									
éthanol										oméprazole												zafirlukast									
éthinyloestradiol										ondansétro												zolmitriptan									
éthosuximide										oxybutynine												zolpidem									
étoposide										oxycodone												zopiclone									
étravirine										paclitaxel												zuclopenthixol									

voie conduisant à un métabolite actif ! voie métabolique majeure ■ voie métabolique mineure □

ANNEXE 4 : LE MILLEPERTUIS ET LES MEDICAMENTS DES PATHOLOGIES CARDIO-VASCULAIRES

Hypericaceae

A l'officine
Phytomédicaments :
 Arkogélules® millepertuis
 Elusanes® millepertuis
 Mildac® 300 mg et 600 mg
 Prosoft®

Autres :
 Huile de macération
 de millepertuis

MILLEPERTUIS
Hypericum perforatum L.



Partie utilisée : **sommités fleuries**

Indications selon la monographie de l'EMA :

- voie orale dans les **manifestations dépressives légères**
- par voie cutanée en **cicatrisant** (brûlures superficielles et petites plaies)

**Activateur
 CYP450 isoforme 3A4
 +
 p-glycoprotéine**

Composés actifs : **hyperforine**, hypéricine, pseudohypéricine

Tableau détaillé des interactions pour chaque principe actif :

	Index thérapeutique étroit																								
	Digoxine	Acénocoumarol	Fluindione	Warfarine	Amiodarone	Amlodipine	Diltiazem	Felodipine	Nifedipine	Verapamil	Atorvastatine	Simvastatine	Fluvastatine	Pravastatine	Rosuvastatine	Bisoprolol	Carvedilol	Celiprolol	Metoprolol	Nebivolol	Propranolol	Clopidogrel	Irbésartan	Losartan	
Millepertuis	Red	Orange	Orange	Red	Yellow	Orange	Yellow	Yellow	Orange	Orange	Orange	Orange	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Green	Green	Green	Orange	Green	Green	Yellow

			
Association interdite (interaction probable)	Association à éviter (interaction possible)	Prudence si association (interaction théorique)	Association possible (aucune preuve d'interaction)

ANNEXE 5 : LE GINSENG ET LES MEDICAMENTS DES PATHOLOGIES CARDIO-VASCULAIRES

Araliaceae

GINSENG (Asiatique)
Panax ginseng C.A.Meyer



A l'officine
Phytomédicament :
 Arkogélules® ginseng

Autres:
 divers compléments alimentaires
 (gélules, comprimés, ampoules)

Partie utilisée : **parties souterraines (racines)**

Indications selon la monographie de l'EMA :

- **asthénies fonctionnelles** (usage traditionnel)
- action tonique générale sur l'organisme

Composés actifs : saponosides triterpéniques
(ginsénosides)

Tableau détaillé des interactions pour chaque principe actif :

Index thérapeutique étroit	Acénocoumarol	Digoxine	Amiodarone	Warfarine	Fluindione	Amiodipine	Diltiazem	Felodipine	Nifedipine	Verapamil	Atorvastatine	Simvastatine	Fluvastatine	Pravastatine	Rosuvastatine	Bisoprolol	Carvedilol	Celliprolol	Metoprolol	Nebivolol	Propranolol	Clopidogrel	Irbésartan	Losartan
Ginseng																								

■ Association possible mais prudence
 (médicament à index thérapeutique étroit)

■ Association possible
 (aucune preuve d'interaction)

ANNEXE 6 : LE GINKGO ET LES MEDICAMENTS DES PATHOLOGIES CARDIO-VASCULAIRES

Ginkgoaceae

GINKGO
Ginkgo biloba L.



A l'officine
Phytomédicaments :
 Tanakan®
 Ginkor Fort®
 Ginkogink®
 Vitalogink®

Autres:
 divers compléments alimentaires
 (gélules, comprimés, ampoules)

Partie utilisée : **feuilles**

Indications selon la monographie de l'EMA :

- **déficience cognitive liée à l'âge** (usage bien établie)
- **troubles circulatoires mineurs** après exclusion de tout signe de gravité par le médecin (usage traditionnel)

Composés actifs : **flavonoïdes** et **terpènes**
 (**ginkgolides** et **bilobalides**)

Tableau détaillé des interactions pour chaque principe actif :

	Index thérapeutique étroit	Digoxine	Acénocoumarol	Fluindione	Warfarine	Amiodarone	Amlodipine	Diltiazem	Felodipine	Nifedipine	Verapamil	Atorvastatine	Simvastatine	Fluvastatine	Pravastatine	Rosuvastatine	Bisoprolol	Carvedilol	Celiprolol	Metoprolol	Nebivolol	Propranolol	Clopidogrel	Aspirine	Irbésartan	Losartan	
Ginkgo		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

■ Association possible mais prudence
 (médicament à index thérapeutique étroit)

■ Association possible
 (aucune preuve d'interaction)

ANNEXE 9 : LA REINE DES PRES ET LES MEDICAMENTS DES PATHOLOGIES CARDIO-VASCULAIRES

Rosaceae

REINE DES PRES
Filipendula ulmaria L.



A l'officine
Phytomédicament :
aucun

Autres:
divers compléments alimentaires
(gélules, comprimés, ampoules,
tisanes)

Partie utilisée : **parties aériennes** (sommités fleuries)

Indications selon la monographie de l'EMA :

- **états fébriles et grippaux** (usage traditionnel)
- **manifestations articulaires douloureuses mineures** (usage traditionnel)

Composés actifs : **dérivés salicylés (salicylaldehyde)**, flavonoïdes (spiréosides, hyperosides) et tanins

Tableau détaillé des interactions pour chaque principe actif :

Index thérapeutique étroit	Digoxine	Acénocoumarol	Fluindione	Warfarine	Amiodarone	Amlodipine	Diltiazem	Felodipine	Nifedipine	Verapamil	Atorvastatine	Simvastatine	Fluvastatine	Pravastatine	Rosuvastatine	Bisoprolol	Carvedilol	Celiprolol	Metoprolol	Nebivolol	Propranolol	Clopidogrel	Aspirine	Irbésartan	Losartan
Reine des prés																									

 Prudence si association (interaction théorique)

 Absence totale de donnée et d'hypothèse

ANNEXE 10 : LE MELILOT ET LES MEDICAMENTS DES PATHOLOGIES CARDIO-VASCULAIRES

Fabaceae

MELILOT

Melilotus officinalis L. Pall.



A l'officine
Phytomédicaments :
 Esberiven Fort® comprimés
 ou solution buvable
 Esberiven® crème
 Cyclo3®crème

Autres:
 divers compléments alimentaires
 (gélules, comprimés, ampoules)

Partie utilisée : **parties aériennes** (sommités fleuries)

Indications selon la monographie de l'EMA :

Voie orale ou cutanée

- **inconfort et lourdeur des jambes** dans des **troubles circulatoires mineurs** (usage traditionnel)

Voie cutanée uniquement

- **contusions, entorse, piqûres d'insectes** (usage traditionnel)

Composés actifs : **dérivés coumariniques** (mélilotosides)

Tableau détaillé des interactions pour chaque principe actif :

Index thérapeutique étroit	Losartan	Irbésartan	Aspirine	Clopidogrel	Propranolol	Nebivolol	Metoprolol	Celiprolol	Carvedilol	Bisoprolol	Rosuvastatine	Pravastatine	Fluvastatine	Simvastatine	Atorvastatine	Verapamil	Nifedipine	Felodipine	Diltiazem	Amlodipine	Amiodarone	Warfarine	Fluindione	Acénocoumarol	Digoxine
Mélilot																									

■
 Prudence si association
 (interaction théorique)

■
 Absence totale de donnée
 et d'hypothèse

ANNEXE 12 : LE PAMPLEMOUSSE (JUS) ET LES MEDICAMENTS DES PATHOLOGIES CARDIO-VASCULAIRES

Rutaceae

PAMPLEMOUSSE
Citrus x paradisi Macfad.



Phytomédicament :
aucun

Autres :
Extrait de pépins de pamplemousse
Jus de pamplemousse

Parties utilisées : jus, fruit entier, pépins

Usage :

- propriétés antivirales (extrait de pépin de pamplemousse)
- boisson (jus de fruit)

Inhibiteur CYP450 isoforme 3A4

Composés actifs du jus : **furanocoumarines** (bergamotine, bergaptène, etc.), **flavonoïdes** (naringine, etc.)

Tableau détaillé des interactions pour chaque principe actif :

	Index thérapeutique étroit																								
	Digoxine	Acénocoumarol	Fluindione	Warfarine	Amiodarone	Amlodipine	Diltiazem	Felodipine	Nifedipine	Verapamil	Atorvastatine	Simvastatine	Fluvastatine	Pravastatine	Rosuvastatine	Bisoprolol	Carvedilol	Celiprolol	Metoprolol	Nebivolol	Propranolol	Clopidogrel	Irbésartan	Losartan	
Pamplemousse	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Orange	Orange	Orange	Orange	Orange	Orange	Red	Red	Orange	Orange	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Green	Green	Green	Yellow	Green	Green	Green

Association interdite (interaction probable)

Association à éviter (interaction possible)

Prudence si association (interaction théorique)

Association possible (aucune preuve d'interaction)

BIBLIOGRAPHIE

- Adigun Adegboyega Q. et Mudasiru Zainab, 2002, « Clinical effects of grapefruit juice-nifedipine interaction in a 54-year-old Nigerian: a case report », *Journal of the National Medical Association*, vol. 94, n° 4, p. 276-278.
- Agosti Sergio et al., 2012, « A dangerous fruit juice », *The American Journal of Emergency Medicine*, vol. 30, n° 1, p. 248.e5-8.
- Akamine Yumiko et al., 2015, « The change of pharmacokinetics of fexofenadine enantiomers through the single and simultaneous grapefruit juice ingestion », *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*.
- Andelić Sladana, 2003, « [Bigeminy--the result of interaction between digoxin and St. John's wort] », *Vojnosanitetski Pregled*, vol. 60, n° 3, p. 361-364.
- Ando Hitoshi et al., 2005, « Effects of grapefruit juice on the pharmacokinetics of pitavastatin and atorvastatin », *British Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 60, n° 5, p. 494-497.
- Andrén L., Andreasson A. et Eggertsen R., 2007, « Interaction between a commercially available St. John's wort product (Movina) and atorvastatin in patients with hypercholesterolemia », *European Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 63, n° 10, p. 913-916.
- Angelova Nadezhda et al., 2008, « Recent methodology in the phytochemical analysis of ginseng », *Phytochemical analysis: PCA*, vol. 19, n° 1, p. 2-16.
- Aronson J. K., 2009, *Meyler's Side Effects of Herbal Medicines*, Elsevier.
- Aruna D. et Naidu M. U. R., 2007, « Pharmacodynamic interaction studies of Ginkgo biloba with cilostazol and clopidogrel in healthy human subjects », *British Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 63, n° 3, p. 333-338.
- Asdaq Syed Mohammed Basheeruddin et Inamdar Mohammed Naseeruddin, 2011, « Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Interactions of Propranolol with Garlic (*Allium sativum*) in Rats », *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: eCAM*, vol. 2011, p. 824042.
- Bailey David G., Dresser George et Arnold J. Malcolm O., 2013, « Grapefruit-medication interactions: forbidden fruit or avoidable consequences? », *CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*, vol. 185, n° 4, p. 309-316.
- Bailey D. G. et al., 2000, « Grapefruit-felodipine interaction: effect of unprocessed fruit and probable active ingredients », *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, vol. 68, n° 5, p. 468-477.
- Bal Dit Sollier C., Caplain H. et Drouet L., 2003, « No alteration in platelet function or coagulation induced by EGb761 in a controlled study », *Clinical and Laboratory Haematology*, vol. 25, n° 4, p. 251-253.

- Banfield Christopher, Gupta Samir, Marino Mark, Lim Josephine et Affrime Melton, 2002, « Grapefruit juice reduces the oral bioavailability of fexofenadine but not desloratadine », *Clinical Pharmacokinetics*, vol. 41, n° 4, p. 311-318.
- Barnes Joanne, Anderson Linda A. et Phillipson John David, 2007, *Herbal Medicines*, Pharmaceutical Press.
- Beckert Benjamin W., Concannon Matthew J., Henry Steven L., Smith Daniel S. et Puckett Charles L., 2007, « The effect of herbal medicines on platelet function: an in vivo experiment and review of the literature », *Plastic and Reconstructive Surgery*, vol. 120, n° 7, p. 2044-2050.
- Becquemont L. et al., 2001, « Effect of grapefruit juice on digoxin pharmacokinetics in humans », *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, vol. 70, n° 4, p. 311-316.
- Beerhues Ludger, 2006, « Hyperforin », *Phytochemistry*, vol. 67, n° 20, p. 2201-2207.
- Bone Kerry Martin, 2008, « Potential interaction of Ginkgo biloba leaf with antiplatelet or anticoagulant drugs: what is the evidence? », *Molecular Nutrition & Food Research*, vol. 52, n° 7, p. 764-771.
- Borrelli Francesca, Capasso Raffaele et Izzo Angelo A., 2007, « Garlic (*Allium sativum* L.): adverse effects and drug interactions in humans », *Molecular Nutrition & Food Research*, vol. 51, n° 11, p. 1386-1397.
- Brandin Helena, Myrberg Olle, Rundlöf Torgny, Arvidsson Ann-Kristin et Brenning Gunilla, 2007, « Adverse effects by artificial grapefruit seed extract products in patients on warfarin therapy », *European Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 63, n° 6, p. 565-570.
- Budzinski J. W., Foster B. C., Vandenhoeck S. et Arnason J. T., 2000, « An in vitro evaluation of human cytochrome P450 3A4 inhibition by selected commercial herbal extracts and tinctures », *Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology*, vol. 7, n° 4, p. 273-282.
- Chan Agnes L. F., Leung Henry W. C., Wu Jia-Wen et Chien Tsair-Wei, 2011, « Risk of hemorrhage associated with co-prescriptions for Ginkgo biloba and antiplatelet or anticoagulant drugs », *Journal of Alternative and Complementary Medicine (New York, N.Y.)*, vol. 17, n° 6, p. 513-517.
- Chen Xiao-Wu et al., 2012, « Herb-drug interactions and mechanistic and clinical considerations », *Current Drug Metabolism*, vol. 13, n° 5, p. 640-651.
- Christensen Hege, Asberg Anders, Holmboe Aase-Britt et Berg Knut Joachim, 2002, « Coadministration of grapefruit juice increases systemic exposure of diltiazem in healthy volunteers », *European Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 58, n° 8, p. 515-520.
- Culm-Merdek Kerry E. et al., 2006, « Effect of extended exposure to grapefruit juice on cytochrome P450 3A activity in humans: comparison with ritonavir », *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, vol. 79, n° 3, p. 243-254.

- Dai Ling-Ling et al., 2013, « Assessment of a pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction between simvastatin and Ginkgo biloba extracts in healthy subjects », *Xenobiotica; the Fate of Foreign Compounds in Biological Systems*, vol. 43, n° 10, p. 862-867.
- Dasgupta Amitava et al., 2003, « Effect of Asian and Siberian ginseng on serum digoxin measurement by five digoxin immunoassays. Significant variation in digoxin-like immunoreactivity among commercial ginsengs », *American Journal of Clinical Pathology*, vol. 119, n° 2, p. 298-303.
- Dasgupta Amitava et Reyes Meredith A., 2005, « Effect of Brazilian, Indian, Siberian, Asian, and North American ginseng on serum digoxin measurement by immunoassays and binding of digoxin-like immunoreactive components of ginseng with Fab fragment of antidigoxin antibody (Digibind) », *American Journal of Clinical Pathology*, vol. 124, n° 2, p. 229-236.
- Dasgupta Amitava, Tso Gertie et Wells Alice, 2008, « Effect of Asian ginseng, Siberian ginseng, and Indian ayurvedic medicine Ashwagandha on serum digoxin measurement by Digoxin III, a new digoxin immunoassay », *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, vol. 22, n° 4, p. 295-301.
- Al-Deeb Ibraheem D., Arafat Tawfeeq A. et Irshaid Yacoub M., 2010, « The effect of licorice drink on the systemic exposure of verapamil in rabbits », *Drug Metabolism Letters*, vol. 4, n° 3, p. 173-179.
- Desmard M., Hellmann R., Plantefève G. et Mentec H., 2009, « [Severe overdose in vitamin K antagonist secondary to grapefruit juice absorption] », *Annales Françaises D'anesthésie Et De Réanimation*, vol. 28, n° 10, p. 897-899.
- Dostalek Miroslav, Pistovcakova Jana, Jurica Jan, Sulcova Alexandra et Tomandl Josef, 2011, « The effect of St John's wort (*hypericum perforatum*) on cytochrome p450 1a2 activity in perfused rat liver », *Biomedical Papers of the Medical Faculty of the University Palacký, Olomouc, Czechoslovakia*, vol. 155, n° 3, p. 253-257.
- Dreier Jens P. et Endres Matthias, 2004, « Statin-associated rhabdomyolysis triggered by grapefruit consumption », *Neurology*, vol. 62, n° 4, p. 670.
- Dresser George K., Kim Richard B. et Bailey David G., 2005, « Effect of grapefruit juice volume on the reduction of fexofenadine bioavailability: possible role of organic anion transporting polypeptides », *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, vol. 77, n° 3, p. 170-177.
- Dresser G. K., Bailey D. G. et Carruthers S. G., 2000, « Grapefruit juice--felodipine interaction in the elderly », *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, vol. 68, n° 1, p. 28-34.
- Eggertsen Robert, Andreasson Ake et Andrén Lennart, 2007, « Effects of treatment with a commercially available St John's Wort product (Movina) on cholesterol levels in patients with hypercholesterolemia treated with simvastatin », *Scandinavian Journal of Primary Health Care*, vol. 25, n° 3, p. 154-159.
- Engelsen Jytte, Nielsen Jørn Dalsgaard et Hansen Kaj Flemming Winther, 2003, « [Effect

of Coenzyme Q10 and Ginkgo biloba on warfarin dosage in patients on long-term warfarin treatment. A randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over trial] », *Ugeskrift for Laeger*, vol. 165, n° 18, p. 1868-1871.

Fakhar H. et Hashemi Tayer A., 2012, « Effect of the Garlic Pill in comparison with Plavix on Platelet Aggregation and Bleeding Time », *Iranian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*, vol. 2, n° 4, p. 146-152.

Farkas Dora et al., 2007, « Pomegranate juice does not impair clearance of oral or intravenous midazolam, a probe for cytochrome P450-3A activity: comparison with grapefruit juice », *Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 47, n° 3, p. 286-294.

Fuhr Uwe et al., 2002, « Effects of grapefruit juice and smoking on verapamil concentrations in steady state », *European Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 58, n° 1, p. 45-53.

Fukazawa Ichiro, Uchida Naoki, Uchida Eiji et Yasuhara Hajime, 2004, « Effects of grapefruit juice on pharmacokinetics of atorvastatin and pravastatin in Japanese », *British Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 57, n° 4, p. 448-455.

Gardner Christopher D., Zehnder James L., Rigby Alison J., Nicholus Joel R. et Farquhar John W., 2007, « Effect of Ginkgo biloba (EGb 761) and aspirin on platelet aggregation and platelet function analysis among older adults at risk of cardiovascular disease: a randomized clinical trial », *Blood Coagulation & Fibrinolysis: An International Journal in Haemostasis and Thrombosis*, vol. 18, n° 8, p. 787-793.

Ge Beikang, Zhang Zhen et Zuo Zhong, 2014, « Updates on the clinical evidenced herb-warfarin interactions », *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: eCAM*, vol. 2014, p. 957362.

Girennavar Basavaraj, Poullose Shibu M., Jayaprakasha Guddadarangavvanahally K., Bhat Narayan G. et Patil Bhimanagouda S., 2006, « Furocoumarins from grapefruit juice and their effect on human CYP 3A4 and CYP 1B1 isoenzymes », *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, vol. 14, n° 8, p. 2606-2612.

Girennavar B., Jayaprakasha G. K. et Patil B. S., 2007, « Potent inhibition of human cytochrome P450 3A4, 2D6, and 2C9 isoenzymes by grapefruit juice and its furocoumarins », *Journal of Food Science*, vol. 72, n° 8, p. C417-421.

Goosen Theunis C. et al., 2004, « Bergamottin contribution to the grapefruit juice-felodipine interaction and disposition in humans », *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, vol. 76, n° 6, p. 607-617.

Gordon Ram Y., Becker David J. et Rader Daniel J., 2009, « Reduced efficacy of rosuvastatin by St. John's Wort », *The American Journal of Medicine*, vol. 122, n° 2, p. e1-2.

Greenblatt David J. et al., 2003, « Time course of recovery of cytochrome p450 3A function after single doses of grapefruit juice », *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, vol. 74, n° 2, p. 121-129.

- Greenblatt David J., Leigh-Pemberton Richard A. et von Moltke Lisa L., 2006, « In vitro interactions of water-soluble garlic components with human cytochromes p450 », *The Journal of Nutrition*, vol. 136, n° 3 Suppl, p. 806S-809S.
- Guo Cheng-Xian et al., 2012, « Effects of Ginkgo biloba extracts on pharmacokinetics and efficacy of atorvastatin based on plasma indices », *Xenobiotica; the Fate of Foreign Compounds in Biological Systems*, vol. 42, n° 8, p. 784-790.
- Gurley Bill J. et al., 2005, « Clinical assessment of effects of botanical supplementation on cytochrome P450 phenotypes in the elderly: St John's wort, garlic oil, Panax ginseng and Ginkgo biloba », *Drugs & Aging*, vol. 22, n° 6, p. 525-539.
- Gurley Bill J., Swain Ashley, Williams D. Keith, Barone Gary et Battu Sunil K., 2008, « Gauging the clinical significance of P-glycoprotein-mediated herb-drug interactions: comparative effects of St. John's wort, Echinacea, clarithromycin, and rifampin on digoxin pharmacokinetics », *Molecular Nutrition & Food Research*, vol. 52, n° 7, p. 772-779.
- Ha Ae Wha, Ying Tian et Kim Woo Kyoung, 2015, « The effects of black garlic (*Allium sativum*) extracts on lipid metabolism in rats fed a high fat diet », *Nutrition Research and Practice*, vol. 9, n° 1, p. 30-36.
- Hajda Jacek et al., 2010, « Garlic extract induces intestinal P-glycoprotein, but exhibits no effect on intestinal and hepatic CYP3A4 in humans », *European Journal of Pharmaceutical Sciences: Official Journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences*, vol. 41, n° 5, p. 729-735.
- Harada Tomohiro, Ohtaki Eiji, Misu Kazuhiko, Sumiyoshi Tetsuya, et al., 2002, « Congestive heart failure caused by digitalis toxicity in an elderly man taking a licorice-containing chinese herbal laxative », *Cardiology*, vol. 98, n° 4, p. 218.
- Hellum Bent H., Hu Zhuohan et Nilsen Odd Georg, 2007, « The induction of CYP1A2, CYP2D6 and CYP3A4 by six trade herbal products in cultured primary human hepatocytes », *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, vol. 100, n° 1, p. 23-30.
- Hellum Bent H. et Nilsen Odd Georg, 2008, « In vitro inhibition of CYP3A4 metabolism and P-glycoprotein-mediated transport by trade herbal products », *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, vol. 102, n° 5, p. 466-475.
- Helsby N. A., Chipman J. K., Gescher A. et Kerr D., 1998, « Inhibition of mouse and human CYP 1A- and 2E1-dependent substrate metabolism by the isoflavonoids genistein and equol », *Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association*, vol. 36, n° 5, p. 375-382.
- Henderson L., Yue Q. Y., Bergquist C., Gerden B., et al., 2002, « St John's wort (*Hypericum perforatum*): drug interactions and clinical outcomes », *British Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 54, n° 4, p. 349-356.
- Hennesy Martina et al., 2002, « St Johns wort increases expression of P-glycoprotein: implications for drug interactions », *British Journal of Clinical Pharmacology*, vol.

53, n° 1, p. 75-82.

Hiyasat Bahi et al., 2009, « Antiplatelet activity of *Allium ursinum* and *Allium sativum* », *Pharmacology*, vol. 83, n° 4, p. 197-204.

Ho Beatrice E. et al., 2010, « Effects of Garlic on Cytochromes P450 2C9- and 3A4-Mediated Drug Metabolism in Human Hepatocytes », *Scientia Pharmaceutica*, vol. 78, n° 3, p. 473-481.

Hokkanen Juho, Tolonen Ari, Mattila Sampo et Turpeinen Miia, 2011, « Metabolism of hyperforin, the active constituent of St. John's wort, in human liver microsomes », *European Journal of Pharmaceutical Sciences: Official Journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences*, vol. 42, n° 3, p. 273-284.

Holmberg M. T. et al., 2014, « Grapefruit juice inhibits the metabolic activation of clopidogrel », *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, vol. 95, n° 3, p. 307-313.

Hou Yu-Chi, Lin Shiuan-Pey et Chao Pei-Dawn Lee, 2012, « Licorice reduced cyclosporine bioavailability by activating P-glycoprotein and CYP 3A », *Food Chemistry*, vol. 135, n° 4, p. 2307-2312.

Hu Zeping et al., 2005, « Herb-drug interactions: a literature review », *Drugs*, vol. 65, n° 9, p. 1239-1282.

Imai Hiromitsu et al., 2008, « The recovery time-course of CYP3A after induction by St John's wort administration », *British Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 65, n° 5, p. 701-707.

Izzo Angelo A., 2005, « Herb-drug interactions: an overview of the clinical evidence », *Fundamental & Clinical Pharmacology*, vol. 19, n° 1, p. 1-16.

Janetzky K. et Morreale A. P., 1997, « Probable interaction between warfarin and ginseng », *American journal of health-system pharmacy: AJHP: official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*, vol. 54, n° 6, p. 692-693.

Jean BRUNETON, 2009, *Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales (4e ed.)*, Lavoisier.

Jiang Lilong, Wang Qiong, Shen Shu, Xiao Tongshu, et al., 2014, « Discovery of glycyrrhetic acid as an orally active, direct inhibitor of blood coagulation factor xa », *Thrombosis Research*, vol. 133, n° 3, p. 501-506.

Jiang Xuemin et al., 2004, « Effect of St John's wort and ginseng on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects », *British Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 57, n° 5, p. 592-599.

Jiang Xuemin, Blair Elaine Y. L. et McLachlan Andrew J., 2006, « Investigation of the effects of herbal medicines on warfarin response in healthy subjects: a population pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling approach », *Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 46, n° 11, p. 1370-1378.

Jin Yong-Ri et al., 2007, « Antithrombotic and antiplatelet activities of Korean red ginseng

- extract », *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, vol. 100, n° 3, p. 170-175.
- Jung Eun-Soo et al., 2014, « Reduction of blood lipid parameters by a 12-wk supplementation of aged black garlic: a randomized controlled trial », *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, vol. 30, n° 9, p. 1034-1039.
- Karch Amy M., 2004, « The grapefruit challenge: the juice inhibits a crucial enzyme, with possibly fatal consequences », *The American Journal of Nursing*, vol. 104, n° 12, p. 33-35.
- Kellermann Andrea J. et Kloft Charlotte, 2011, « Is there a risk of bleeding associated with standardized Ginkgo biloba extract therapy? A systematic review and meta-analysis », *Pharmacotherapy*, vol. 31, n° 5, p. 490-502.
- Kiefer David et Pantuso Traci, 2003, « Panax ginseng », *American Family Physician*, vol. 68, n° 8, p. 1539-1542.
- Kiesewetter H., Jung F., Jung E. M., Mroweitz C., et al., 1993, « Effect of garlic on platelet aggregation in patients with increased risk of juvenile ischaemic attack », *European Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 45, n° 4, p. 333-336.
- Kiesewetter H., Jung F., Jung E. M., Blume J., et al., 1993, « Effects of garlic coated tablets in peripheral arterial occlusive disease », *The Clinical Investigator*, vol. 71, n° 5, p. 383-386.
- Kishida Taro et al., 2004, « Lack of an inducible effect of dietary soy isoflavones on the mRNA abundance of hepatic cytochrome P-450 isozymes in rats », *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, vol. 68, n° 3, p. 508-515.
- Koch E., 2005, « Inhibition of platelet activating factor (PAF)-induced aggregation of human thrombocytes by ginkgolides: considerations on possible bleeding complications after oral intake of Ginkgo biloba extracts », *Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology*, vol. 12, n° 1-2, p. 10-16.
- Komoroski Bernard J. et al., 2004, « Induction and inhibition of cytochromes P450 by the St. John's wort constituent hyperforin in human hepatocyte cultures », *Drug Metabolism and Disposition: The Biological Fate of Chemicals*, vol. 32, n° 5, p. 512-518.
- Krivoy N., Pavlotzky E., Chrubasik S., Eisenberg E., et al., 2001, « Effect of salicis cortex extract on human platelet aggregation », *Planta Medica*, vol. 67, n° 3, p. 209-212.
- Lau Wei C. et al., 2011, « The effect of St John's Wort on the pharmacodynamic response of clopidogrel in hyporesponsive volunteers and patients: increased platelet inhibition by enhancement of CYP3A4 metabolic activity », *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, vol. 57, n° 1, p. 86-93.
- Lee Sang-Hun, Ahn Young-Min, Ahn Se-Young, Doo Ho-Kyung et Lee Byung-Cheol, 2008, « Interaction between warfarin and Panax ginseng in ischemic stroke patients », *Journal of Alternative and Complementary Medicine (New York, N.Y.)*, vol. 14, n° 6, p. 715-721.

- Lee Yeon Hong et al., 2010, « Interaction between warfarin and Korean red ginseng in patients with cardiac valve replacement », *International Journal of Cardiology*, vol. 145, n° 2, p. 275-276.
- Leung Kar Wah et Wong Alice Sze-Tsai, 2010, « Pharmacology of ginsenosides: a literature review », *Chinese Medicine*, vol. 5, p. 20.
- Liang Tingfu et al., 2015, « Comprehensive NMR analysis of compositional changes of black garlic during thermal processing », *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, vol. 63, n° 2, p. 683-691.
- Libersa C. C. et al., 2000, « Dramatic inhibition of amiodarone metabolism induced by grapefruit juice », *British Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 49, n° 4, p. 373-378.
- Lilja Jari J., Backman Janne T., Laitila Jouko, Luurila Harri et Neuvonen Pertti J., 2003, « Itraconazole increases but grapefruit juice greatly decreases plasma concentrations of celiprolol », *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, vol. 73, n° 3, p. 192-198.
- Lilja Jari J., Neuvonen Mikko et Neuvonen Pertti J., 2004, « Effects of regular consumption of grapefruit juice on the pharmacokinetics of simvastatin », *British Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 58, n° 1, p. 56-60.
- Liu Judy Fong, Srivatsa Arun et Kaul Vivek, 2010, « Black licorice ingestion: Yet another confounding agent in patients with melena », *World Journal of Gastrointestinal Surgery*, vol. 2, n° 1, p. 30-31.
- Liu Ran, Li Fangjie, Liang Rixin, Wang Lan et Wang Yiwei, 2009, « [Influence of ginkgo extract on metabolism of simvastatin] », *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi = Zhongguo Zhongyao Zazhi = China Journal of Chinese Materia Medica*, vol. 34, n° 12, p. 1578-1581.
- Liu Yong et al., 2006, « Ginsenoside metabolites, rather than naturally occurring ginsenosides, lead to inhibition of human cytochrome P450 enzymes », *Toxicological Sciences: An Official Journal of the Society of Toxicology*, vol. 91, n° 2, p. 356-364.
- Li Xue et al., 2014, « Inhibitory effects of herbal constituents on P-glycoprotein in vitro and in vivo: herb-drug interactions mediated via P-gp », *Toxicology and Applied Pharmacology*, vol. 275, n° 2, p. 163-175.
- Llerena Adrián, Dorado Pedro et Peñas-Lledó Eva M., 2009, « Pharmacogenetics of debrisoquine and its use as a marker for CYP2D6 hydroxylation capacity », *Pharmacogenomics*, vol. 10, n° 1, p. 17-28.
- Macan Henry et al., 2006, « Aged garlic extract may be safe for patients on warfarin therapy », *The Journal of Nutrition*, vol. 136, n° 3 Suppl, p. 793S-795S.
- Madabushi Rajanikanth, Frank Bruno, Drewelow Bernd, Derendorf Hartmut, et al., 2006, « Hyperforin in St. John's wort drug interactions », *European Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 62, n° 3, p. 225-233.

- Maish W. A., Hampton E. M., Whitsett T. L., Shepard J. D. et Lovallo W. R., 1996, « Influence of grapefruit juice on caffeine pharmacokinetics and pharmacodynamics », *Pharmacotherapy*, vol. 16, n° 6, p. 1046-1052.
- Malati Christine Y. et al., 2012, « Influence of Panax ginseng on cytochrome P450 (CYP)3A and P-glycoprotein (P-gp) activity in healthy participants », *Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 52, n° 6, p. 932-939.
- Di Marco Marika Pasternyk, Edwards David J., Wainer Irving W. et Ducharme Murray P., 2002, « The effect of grapefruit juice and seville orange juice on the pharmacokinetics of dextromethorphan: the role of gut CYP3A and P-glycoprotein », *Life Sciences*, vol. 71, n° 10, p. 1149-1160.
- Markowitz John S., Donovan Jennifer L., et al., 2003, « Effect of St John's wort on drug metabolism by induction of cytochrome P450 3A4 enzyme », *JAMA*, vol. 290, n° 11, p. 1500-1504.
- Markowitz John S., Devane C. Lindsay, et al., 2003, « Effects of garlic (*Allium sativum* L.) supplementation on cytochrome P450 2D6 and 3A4 activity in healthy volunteers », *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, vol. 74, n° 2, p. 170-177.
- Mauro Vincent F. et al., 2003, « Impact of ginkgo biloba on the pharmacokinetics of digoxin », *American Journal of Therapeutics*, vol. 10, n° 4, p. 247-251.
- McRae S., 1996, « Elevated serum digoxin levels in a patient taking digoxin and Siberian ginseng », *CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*, vol. 155, n° 3, p. 293-295.
- Mikaili Peyman, Maadirad Surush, Moloudizargari Milad, Aghajanshakeri Shahin, et al., 2013, « Therapeutic uses and pharmacological properties of garlic, shallot, and their biologically active compounds », *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, vol. 16, n° 10, p. 1031-1048.
- Mohammed Abdul M. I. et al., 2008, « Pharmacodynamic interaction of warfarin with cranberry but not with garlic in healthy subjects », *British Journal of Pharmacology*, vol. 154, n° 8, p. 1691-1700.
- Mooiman Kim D. et al., 2014, « The effect of complementary and alternative medicines on CYP3A4-mediated metabolism of three different substrates: 7-benzyloxy-4-trifluoromethyl-coumarin, midazolam and docetaxel », *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*, vol. 66, n° 6, p. 865-874.
- Mouly S., Morgand M., Lopes A., Lloret-Linares C. et Bergmann J.-F., 2015, « [Drug-food interactions in internal medicine: What physicians should know?] », *La Revue De Médecine Interne / Fondée ... Par La Société Nationale Francaise De Médecine Interne*, vol. 36, n° 8, p. 530-539.
- Mueller Silke C. et al., 2004, « Effect of St John's wort dose and preparations on the pharmacokinetics of digoxin », *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, vol. 75, n° 6, p. 546-557.
- Mueller Silke C. et al., 2009, « No clinically relevant CYP3A induction after St. John's wort

with low hyperforin content in healthy volunteers », *European Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 65, n° 1, p. 81-87.

Mueller Silke C. et al., 2006, « The extent of induction of CYP3A by St. John's wort varies among products and is linked to hyperforin dose », *European Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 62, n° 1, p. 29-36.

Mu Ying et al., 2006, « Traditional Chinese medicines Wu Wei Zi (*Schisandra chinensis* Baill) and Gan Cao (*Glycyrrhiza uralensis* Fisch) activate pregnane X receptor and increase warfarin clearance in rats », *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, vol. 316, n° 3, p. 1369-1377.

Odou P. et al., 2005, « Grapefruit juice-nifedipine interaction: possible involvement of several mechanisms », *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, vol. 30, n° 2, p. 153-158.

Ohnishi Noriaki et al., 2003, « Studies on interactions between functional foods or dietary supplements and medicines. I. Effects of Ginkgo biloba leaf extract on the pharmacokinetics of diltiazem in rats », *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, vol. 26, n° 9, p. 1315-1320.

Paine Mary F. et al., 2006, « A furanocoumarin-free grapefruit juice establishes furanocoumarins as the mediators of the grapefruit juice-felodipine interaction », *The American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 83, n° 5, p. 1097-1105.

Panduranga Prashanth et Al-Rawahi Najib, 2013, « Licorice-induced severe hypokalemia with recurrent torsade de pointes », *Annals of Noninvasive Electrocardiology: The Official Journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Inc*, vol. 18, n° 6, p. 593-596.

Parker Robert B., Yates C. Ryan, Soberman Judith E. et Laizure S. Casey, 2003, « Effects of grapefruit juice on intestinal P-glycoprotein: evaluation using digoxin in humans », *Pharmacotherapy*, vol. 23, n° 8, p. 979-987.

Pathak Atul et al., 2003, « Garlic interaction with fluindione: a case report », *Thérapie*, vol. 58, n° 4, p. 380-381.

Posadzki Paul, Watson Leala et Ernst Edzard, 2013, « Herb-drug interactions: an overview of systematic reviews », *British Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 75, n° 3, p. 603-618.

Poucheret Patrick et Costentin Jean, 2013, *Pharmacologie à l'officine: Pour la délivrance éclairée de l'ordonnance*, Elsevier Masson.

Rahman K. et Billington D., 2000, « Dietary supplementation with aged garlic extract inhibits ADP-induced platelet aggregation in humans », *The Journal of Nutrition*, vol. 130, n° 11, p. 2662-2665.

Rana S. V., Pal R., Vaiphei K., Sharma Sanjeev K., et al., 2011, « Garlic in health and disease », *Nutrition Research Reviews*, vol. 24, n° 1, p. 60-71.

Reddy G. Dilip, Reddy A. Gopala, Rao G. S. et Kumar M. Vijay, 2012, « Pharmacokinetic

interaction of garlic and atorvastatin in dyslipidemic rats », *Indian Journal of Pharmacology*, vol. 44, n° 2, p. 246-252.

Reddy Patrick et al., 2011, « Serum concentrations and clinical effects of atorvastatin in patients taking grapefruit juice daily », *British Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 72, n° 3, p. 434-441.

Ried Karin, Toben Catherine et Fakler Peter, 2013, « Effect of garlic on serum lipids: an updated meta-analysis », *Nutrition Reviews*, vol. 71, n° 5, p. 282-299.

Robertson Sarah M. et al., 2008, « Effect of Ginkgo biloba extract on lopinavir, midazolam and fexofenadine pharmacokinetics in healthy subjects », *Current Medical Research and Opinion*, vol. 24, n° 2, p. 591-599.

Rohner Andres, Ried Karin, Sobenin Igor A., Bucher Heiner C., et al., 2015, « A systematic review and metaanalysis on the effects of garlic preparations on blood pressure in individuals with hypertension », *American Journal of Hypertension*, vol. 28, n° 3, p. 414-423.

Rosado Manuel F., 2003, « Thrombosis of a prosthetic aortic valve disclosing a hazardous interaction between warfarin and a commercial ginseng product », *Cardiology*, vol. 99, n° 2, p. 111.

ROUSTIT Matthieu et DETAVERNIER Maxime, 2011, *Les interactions médicamenteuses*, Adresse : http://semadoc.essse.fr/opac/index.php?lvl=notice_display&id=45244.

Russo Emilio et al., 2014, « Hypericum perforatum: pharmacokinetic, mechanism of action, tolerability, and clinical drug-drug interactions », *Phytotherapy research: PTR*, vol. 28, n° 5, p. 643-655.

Ryu Sung Ha et al., 2014, « Negligible pharmacokinetic interaction of red ginseng and antihypertensive agent amlodipine in Sprague-Dawley rats », *Journal of Toxicology and Environmental Health. Part A*, vol. 77, n° 22-24, p. 1372-1383.

Scharbert Gisela, Kalb Madeleine L., Duris Monika, Marschalek Corinna et Kozek-Langenecker Sibylle A., 2007, « Garlic at dietary doses does not impair platelet function », *Anesthesia and Analgesia*, vol. 105, n° 5, p. 1214-1218, table of contents.

Shalansky Stephen, Lynd Larry, Richardson Kathryn, Ingaszewski Andrew et Kerr Charles, 2007, « Risk of warfarin-related bleeding events and supratherapeutic international normalized ratios associated with complementary and alternative medicine: a longitudinal analysis », *Pharmacotherapy*, vol. 27, n° 9, p. 1237-1247.

Shara Mohd et Stohs Sidney J., 2015, « Efficacy and Safety of White Willow Bark (*Salix alba*) Extracts », *Phytotherapy Research*, vol. 29, n° 8, p. 1112-1116.

Shirasaka Yoshiyuki, Suzuki Kensuke, Nakanishi Takeo et Tamai Ikumi, 2011, « Differential effect of grapefruit juice on intestinal absorption of statins due to inhibition of organic anion transporting polypeptide and/or P-glycoprotein », *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 100, n° 9, p. 3843-3853.

- Sosa Silvio et al., 2007, « Topical anti-inflammatory activity of extracts and compounds from *Hypericum perforatum* L », *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*, vol. 59, n° 5, p. 703-709.
- Strauch Katja, Lutz Ursula, Bittner Nataly et Lutz Werner K., 2009, « Dose-response relationship for the pharmacokinetic interaction of grapefruit juice with dextromethorphan investigated by human urinary metabolite profiles », *Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association*, vol. 47, n° 8, p. 1928-1935.
- Sugimoto K. et al., 2001, « Different effects of St John's wort on the pharmacokinetics of simvastatin and pravastatin », *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, vol. 70, n° 6, p. 518-524.
- Sugimoto Koh-ichi et al., 2006, « Interaction between grapefruit juice and hypnotic drugs: comparison of triazolam and quazepam », *European Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 62, n° 3, p. 209-215.
- Taki Yuko et al., 2012, « Ginkgo biloba extract attenuates warfarin-mediated anticoagulation through induction of hepatic cytochrome P450 enzymes by bilobalide in mice », *Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology*, vol. 19, n° 2, p. 177-182.
- Tannergren Christer et al., 2004, « St John's wort decreases the bioavailability of R- and S-verapamil through induction of the first-pass metabolism », *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, vol. 75, n° 4, p. 298-309.
- Thomson Martha, Al-Qattan Khaled K., Bordia Tanuja et Ali Muslim, 2006, « Including garlic in the diet may help lower blood glucose, cholesterol, and triglycerides », *The Journal of Nutrition*, vol. 136, n° 3 Suppl, p. 800S-802S.
- Tian Run et al., 2005, « Functional induction and de-induction of P-glycoprotein by St. John's wort and its ingredients in a human colon adenocarcinoma cell line », *Drug Metabolism and Disposition: The Biological Fate of Chemicals*, vol. 33, n° 4, p. 547-554.
- Trana Catalina, Toth Gabor, Wijns William et Barbato Emanuele, 2013, « St. John's Wort in patients non-responders to clopidogrel undergoing percutaneous coronary intervention: a single-center randomized open-label trial (St. John's Trial) », *Journal of Cardiovascular Translational Research*, vol. 6, n° 3, p. 411-414.
- Tu Jiang-Hua et al., 2010, « Effect of glycyrrhizin on the activity of CYP3A enzyme in humans », *European Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 66, n° 8, p. 805-810.
- Turkanovic Jasmina, Ngo Suong N. T. et Milne Robert W., 2009, « Effect of St John's wort on the disposition of fexofenadine in the isolated perfused rat liver », *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*, vol. 61, n° 8, p. 1037-1042.
- Uchida Shinya et al., 2006, « Effects of Ginkgo biloba extract on pharmacokinetics and pharmacodynamics of tolbutamide and midazolam in healthy volunteers », *Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 46, n° 11, p. 1290-1298.

- Veronese Maria L. et al., 2003, « Exposure-dependent inhibition of intestinal and hepatic CYP3A4 in vivo by grapefruit juice », *Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 43, n° 8, p. 831-839.
- Vincent J. et al., 2000, « Lack of effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of amlodipine », *British Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 50, n° 5, p. 455-463.
- Vlachojannis J., Magora F. et Chrubasik S., 2011, « Willow Species and Aspirin: Different Mechanism of Actions », *Phytotherapy Research*, vol. 25, n° 7, p. 1102-1104.
- Wang Xue-Ding et al., 2007, « Rapid and simultaneous determination of nifedipine and dehydronifedipine in human plasma by liquid chromatography-tandem mass spectrometry: Application to a clinical herb-drug interaction study », *Journal of Chromatography. B, Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, vol. 852, n° 1-2, p. 534-544.
- Wang Yue et al., 2011, « Effect of diallyl trisulfide on the pharmacokinetics of nifedipine in rats », *Journal of Food Science*, vol. 76, n° 1, p. T30-34.
- Wang Z. et al., 2001, « The effects of St John's wort (*Hypericum perforatum*) on human cytochrome P450 activity », *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, vol. 70, n° 4, p. 317-326.
- Wang Zaiqi, Hamman Mitchell A., Huang Shiew-Mei, Lesko Lawrence J. et Hall Stephen D., 2002, « Effect of St John's wort on the pharmacokinetics of fexofenadine », *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, vol. 71, n° 6, p. 414-420.
- Wee Jae Joon, Mee Park Kyeong et Chung An-Sik, 2011, « Biological Activities of Ginseng and Its Application to Human Health », *Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects*, I.F.F. Benzie et S. Wachtel-Galor éd., Boca Raton (FL), CRC Press.
Adresse : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92776/> [Consulté le : 8 septembre 2015].
- Wenk Markus, Todesco Liliane et Krähenbühl Stephan, 2004, « Effect of St John's wort on the activities of CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, N-acetyltransferase 2, and xanthine oxidase in healthy males and females », *British Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 57, n° 4, p. 495-499.
- Whitten D. L., Myers S. P., Hawrelak J. A. et Wohlmuth H., 2006, « The effect of St John's wort extracts on CYP3A: a systematic review of prospective clinical trials », *British Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 62, n° 5, p. 512-526.
- Williamson Elizabeth, 2013, *Stockley's Herbal Medicines Interactions: A Guide to the Interactions of Herbal Medicines*, Pharmaceutical Press.
- Will-Shahab Liane, Bauer Steffen, Kunter Ullrich, Roots Ivar, et al., 2009, « St John's wort extract (Ze 117) does not alter the pharmacokinetics of a low-dose oral contraceptive », *European Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 65, n° 3, p. 287-294.
- Wolf Hellmut R. D., 2006, « Does Ginkgo biloba special extract EGb 761 provide additional

effects on coagulation and bleeding when added to acetylsalicylic acid 500 mg daily? », *Drugs in R&D*, vol. 7, n° 3, p. 163-172.

Wurglics Mario et Schubert-Zsilavec Manfred, 2006, « Hypericum perforatum: a “modern” herbal antidepressant: pharmacokinetics of active ingredients », *Clinical Pharmacokinetics*, vol. 45, n° 5, p. 449-468.

Xie Rujia et al., 2005, « CYP3A and P-glycoprotein activity induction with St. John’s Wort in healthy volunteers from 6 ethnic populations », *Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 45, n° 3, p. 352-356.

Xiong X. J. et al., 2015, « Garlic for hypertension: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials », *Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytomedicine*, vol. 22, n° 3, p. 352-361.

Yao Hong-wei et al., 2009, « [Effect of liquorice decoction on rat intestinal P-glycoprotein] », *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao = Journal of Southern Medical University*, vol. 29, n° 8, p. 1571-1573.

Yoshioka Mutsunobu, Ohnishi Noriaki, Sone Noriko, et al., 2004, « Studies on interactions between functional foods or dietary supplements and medicines. III. Effects of ginkgo biloba leaf extract on the pharmacokinetics of nifedipine in rats », *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, vol. 27, n° 12, p. 2042-2045.

Yoshioka Mutsunobu, Ohnishi Noriaki, Koishi Tomokazu, et al., 2004, « Studies on interactions between functional foods or dietary supplements and medicines. IV. Effects of ginkgo biloba leaf extract on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of nifedipine in healthy volunteers », *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, vol. 27, n° 12, p. 2006-2009.

Yue Q. Y., Bergquist C. et Gerdén B., 2000, « Safety of St John’s wort (*Hypericum perforatum*) », *Lancet (London, England)*, vol. 355, n° 9203, p. 576-577.

Zadoyan G. et al., 2012, « Effect of Ginkgo biloba special extract EGb 761® on human cytochrome P450 activity: a cocktail interaction study in healthy volunteers », *European Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 68, n° 5, p. 553-560.

Zahalka Jean-Philippe, 2009, *Les plantes en pharmacie: Propriétés et utilisations*, Editions du Dauphin.

Zhang Ruhong, Jie Jinjie, Zhou Yan’an, Cao Zhijian et Li Wenxin, 2009, « Long-term effects of Panax ginseng on disposition of fexofenadine in rats in vivo », *The American Journal of Chinese Medicine*, vol. 37, n° 4, p. 657-667.

Zhang Xinyan, Li Ningyang, Lu Xiaoming, Liu Pengli, et al., 2015, « Effects of temperature on the quality of black garlic », *Journal of the Science of Food and Agriculture*.

Zhao Kai, Ding Ming, Cao Hui et Cao Zheng-Xin, 2012, « In-vitro metabolism of glycyrrhetic acid by human and rat liver microsomes and its interactions with six CYP substrates », *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*, vol. 64, n° 10, p. 1445-1451.

- Zhao Li-Zi et al., 2006, « Induction of propranolol metabolism by Ginkgo biloba extract EGb 761 in rats », *Current Drug Metabolism*, vol. 7, n° 6, p. 577-587.
- Zhou Shu-Feng et al., 2007, « Identification of drugs that interact with herbs in drug development », *Drug Discovery Today*, vol. 12, n° 15-16, p. 664-673.
- Zhou Shufeng, Lim Lee Yong et Chowbay Balram, 2004, « Herbal modulation of P-glycoprotein », *Drug Metabolism Reviews*, vol. 36, n° 1, p. 57-104.
- Zhou Yulu et Zeng Rong, 2011, « [Effects of Ginkgo biloba extract on anticoagulation and blood drug level of warfarin in healthy volunteers] », *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi = Zhongguo Zhongyao Zazhi = China Journal of Chinese Materia Medica*, vol. 36, n° 16, p. 2290-2293.

RESUME en anglais

The interactions between herbs and drugs for cardiovascular diseases

The multiple sanitary scandals around conventional medicine have eventually changed the behavior of French who lose gradually trust in the classic therapeutics using substances stemming from the synthesis chemistry. More and more patients thus prefer to turn to medicines they consider as « softer », more « natural », less « chemical ». The herbal medicine is a part of these alternative medicines, and since around thirty years, the herbs are more and more used. The issue is that natural products are considered to be safe by the patients, but it is wrong. However, as any drugs, an herbal drug can cause side effects or drug(s) interaction(s) more or less serious. The great majority of studies carried out involve Saint John's Wort and grapefruit. Except these, there are few studies to really prove the potential of interaction between a plant and a given drug. Many researches still remains to be carried out to clearly demonstrate the mechanisms of interaction involved. The scientific community take more and more seriously the risk of interaction between herbs and conventional medicine.

RESUME en français

Les multiples scandales sanitaires autour des médicaments conventionnels ont fini par modifier le comportement des français qui perdent progressivement confiance en la thérapeutique classique utilisant des substances issues de la chimie de synthèse. De plus en plus de patients préfèrent donc se tourner vers des médecines qu'ils qualifient de plus « douces », plus « naturelles », moins « chimiques ». La phytothérapie fait partie de ces médecines alternatives, et depuis une trentaine d'années, les plantes médicinales font l'objet d'un regain d'intérêt. Le problème étant que les patients considèrent bien souvent à tort que ce qui est naturel est dénué de risque. Cependant, comme n'importe quel médicament, un phytomédicament peut induire des effets indésirables ou être à l'origine d'interaction(s) médicamenteuse(s) plus ou moins grave(s). La grande majorité des études réalisées à ce sujet concernent le millepertuis et le pamplemousse. En dehors de celles-ci, il existe peu d'étude permettant de prouver réellement le potentiel d'interaction entre une plante médicinale et un médicament donné. De nombreuses recherches restent encore à être effectuées afin de démontrer clairement les mécanismes d'interaction mis en jeu mais la communauté scientifique prend de plus en plus au sérieux ce risque d'interaction entre les plantes médicinales et les médicaments conventionnels.

Titre en Anglais : The interactions between herbs and drugs for cardiovascular diseases

DISCIPLINE administrative : Pharmacie

MOTS-CLES : Plantes médicinales- Phytomédicaments- Millepertuis- Interactions médicamenteuses- Médicament- Cardiovasculaire- Cytochrome P450- P-glycoprotéine

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Paul Sabatier – Toulouse III
Faculté des Sciences Pharmaceutiques
35, chemin des Maraîchers
31062 TOULOUSE CEDEX 09

Directeur de thèse : Madame Le Lamer Anne-Cécile