



HAL
open science

Les interactions entre les antithrombotiques et les plantes médicinales

Christian Neu

► **To cite this version:**

Christian Neu. Les interactions entre les antithrombotiques et les plantes médicinales. Sciences pharmaceutiques. 2011. hal-01731807

HAL Id: hal-01731807

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01731807>

Submitted on 14 Mar 2018

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

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



AVERTISSEMENT

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

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

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

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

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

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

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ - NANCY 1

2011

FACULTE DE PHARMACIE

**LES INTERACTIONS ENTRE LES
ANTITHROMBOTIQUES ET LES PLANTES
MEDICINALES**

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

Le 10 juin 2011

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Christian NEU**
né le 10 avril 1982 à Metz (57)

Membres du Jury

Président : M. Max HENRY,

Professeur

Juges : Mme Béatrice FAIVRE,
M. François MORTIER,
M. Jean-Claude Sonntag,
M. Julian Rogowski,

Maître de conférences
Professeur honoraire
Docteur en Pharmacie
Docteur en Pharmacie

UNIVERSITÉ Henri Poincaré, NANCY 1
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2010-2011

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Francine KEDZIEREWICZ

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Président du Conseil de la Pédagogie

Bertrand RIHN

Président de la Commission de la Recherche

Christophe GANTZER

Président de la Commission Prospective Facultaire

Jean-Yves JOUZEAU

Référent de la Cellule de Formations Continue et Individuelle

Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS :

Francine KEDZIEREWICZ

Responsable de la filière Officine :

Francine PAULUS

Responsables de la filière Industrie :

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Responsable du Collège d'Enseignement
Pharmaceutique Hospitalier :**

Jean-Michel SIMON

Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :

Bertrand RIHN

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Marie-Madeleine GALTEAU

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMANN

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

François MORTIER

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Dominique NOTTER

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANT HONORAIRE

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

ENSEIGNANTS

Section CNU*

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Chantal FINANCE	82	<i>Virologie, Immunologie</i>
Jean-Yves JOUZEAU	80	<i>Bioanalyse du médicament</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Gilles AULAGNER	86	<i>Pharmacie Clinique</i>
Jean-Claude BLOCK	87	<i>Santé publique</i>
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	<i>Pharmacologie</i>
Pascale FRIANT-MICHEL	85	<i>Mathématiques, Physique</i>
Christophe GANTZER	87	<i>Microbiologie</i>
Max HENRY	87	<i>Botanique, Mycologie</i>
Pierre LABRUDE	86	<i>Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile</i>
Isabelle LARTAUD	86	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	87	<i>Biochimie</i>
Pierre LEROY	85	<i>Chimie physique</i>
Philippe MAINCENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Alain MARSURA	32	<i>Chimie organique</i>
Patrick MENU	86	<i>Physiologie</i>
Jean-Louis MERLIN	87	<i>Biologie cellulaire</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Bertrand RIHN	87	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie Clinique</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	<i>Parasitologie</i>
Mariette BEAUD	87	<i>Biologie cellulaire</i>
Emmanuelle BENOIT	86	<i>Communication et santé</i>
Isabelle BERTRAND	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François BONNEAUX	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Ariane BOUDIER	85	<i>Chimie Physique</i>
Cédric BOURA	86	<i>Physiologie</i>
Igor CLAROT	85	<i>Chimie analytique</i>
Joël COULON	87	<i>Biochimie</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Dominique DECOLIN	85	<i>Chimie analytique</i>

Roudayna DIAB	85	Pharmacie Clinique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique
Florence DUMARCAY	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie
Béatrice FAIVRE	87	Hématologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Caroline GAUCHER-DI STASIO	85/86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie Clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Frédéric JORAND	87	Santé publique
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie
Francine KEDZIEREWICZ	85	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Faten MERHI-SOUSSI	87	Hématologie
Christophe MERLIN	87	Microbiologie
Blandine MOREAU	86	Pharmacognosie
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Francine PAULUS	85	Informatique
Christine PERDICAKIS	86	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Gabriel TROCKLE	86	Pharmacologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Mohamed ZAIYOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	85	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie
--------------------	----	------------

PROFESSEUR AGREGÉ

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

*Discipline du Conseil National des Universités :

80ème et 85ème : Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81ème et 86ème : Sciences du médicament et des autres produits de santé

82ème et 87ème : Sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32ème : Chimie organique, minérale, industrielle

11ème : Langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

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



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

REMERCIEMENTS

A Monsieur Max Henry, Professeur à la Faculté de Nancy, à la fois Directeur et Président.

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter la Présidence puis la Direction de ma thèse. Mon éternelle gratitude est donc double.

Merci pour votre disponibilité, votre humour, vos conseils, votre franchise ainsi que pour vos cours de qualité, très sincèrement merci.

A Monsieur François Mortier, Professeur honoraire à la Faculté de Nancy, ancien Directeur.

C'est un immense honneur d'avoir travaillé avec vous et d'avoir suivi vos excellents cours. Merci mille fois pour vos idées, votre expertise, votre disponibilité, votre bonne humeur et votre café.

Merci d'avoir accepté la direction de ma thèse il y a de longs mois déjà. Vous avez mon plus profond respect et ma reconnaissance éternelle.

A Madame Béatrice Faivre, Maître de conférences et Docteur en Pharmacie, membre du jury.

Merci infiniment d'avoir accepté de m'aider dans mon travail et d'avoir pris le temps d'apporter votre expertise en hématologie. C'est également un immense honneur pour moi d'avoir pu profiter de votre enseignement sur les bancs de la faculté. Merci enfin pour votre disponibilité et vos conseils avisés.

A Monsieur Jean-Claude Sonntag, Docteur en Pharmacie, membre du jury.

Merci d'avoir immédiatement accepté de venir juger mon travail. Votre point de vue de professionnel est essentiel. Vous avez mon entière reconnaissance.

A Monsieur Julian Rogowski, Docteur en Pharmacie, membre du jury.

Merci d'avoir répondu favorablement à ma demande. Cela signifie énormément pour moi. Merci d'être là.

A mes parents.

Je vous dois tout. Merci pour votre soutien sans faille. Je ne me suis jamais senti seul dans ma vie. Je vous aime.

A ma sœur Cécilia.

Je suis tellement fier de toi, tu es un modèle de réussite et de courage. Je t'aime et je sais qu'on sera toujours là l'un pour l'autre.

A mes grands-parents.

A vous qui êtes arrière-grands-parents depuis peu, j'espère que vous apprécierez le fait que votre petit-fils accouche de ce mémoire dans la foulée. Merci pour tous ces bons moments passés et futurs à Gérardmer. Je vous aime très fort.

Mémé et Pépé, je me rappelle votre gentillesse et de votre amour, je pense à vous.

A mes cousins.

Jan, je te souhaite d'avoir autant de chance que moi pour trouver ta voie dans la jungle de la scolarité et de la vie en général.

Fanny, je suis tellement heureux pour Cyril et toi. Merci à Léna de venir ensoleiller notre vie !

Jérôme, je te souhaite la plus grande réussite professionnelle et personnelle, mais je ne me fais vraiment aucun souci pour toi !

A mes oncles et tantes Annick, Christine, Michel, Eric.

Je vous embrasse très fort.

Aux grands-oncles, grandes-tantes, à tous mes petits cousins

Je ne vous oublie pas et je vous embrasse.

A mes ami(e)s consœurs et confrères qui m'ont côtoyé ces dix dernières années.

Anne-So (merci pour tout), Marie-Élise, Caro (je t'en dois encore), Delphine (merci pour les infos), Steph (covoiturage !), Emilien, Greg, Julian (que de bons moments mes amis), Mitch (qu'on ne présente plus), Efkhan, Khanh. Et bien entendu tous ceux que je ne cite pas mais qui savent que je les apprécie.

Aux équipes avec lesquelles j'ai eu le plaisir de travailler, à l'officine ou à l'hôpital.

Woippy, Maizières, Malzeville, Bonsecours, Cathédrale. A Mmes Blaise, Hentzen, Burckel, Wasels. A Mr Fleurentin, et à tous mes collègues passés ou présents.

A mes meilleurs amis.

Tom, Jack, Carole, Seb, Julio, Gregi, Emilien, Pietou, Cam, Ness, Cindy, Ben, Pika, Priss, Amélie et Marie

Avec tout mon amour et toute mon amitié. Merci de votre aide et de votre soutien inconditionnel, sans vous je ne suis rien.

A Muriel, Christel, Françoise, Philippe, Bastien, Augustina, Tarik, Will, François, Aurélie, Julie, Bernard, Salwa et Stéphanie.

A mes patients.

Enfin un grand merci au personnel enseignant, de la maternelle à l'université, pour votre compétence.

**LES INTERACTIONS ENTRE LES ANTITHROMBOTIQUES ET LES PLANTES
MEDICINALES**

TABLE DES MATIERES

Liste des acronymes et abréviations	16
Introduction	18
I Hémostase-généralités	19
<u>I.1. L'hémostase primaire</u>	
I.1.1. La réaction vasculaire	
I.1.2. L'adhésion réversible	
I.1.3. L'activation plaquettaire	
I.1.4. Le recrutement des plaquettes	20
I.1.5. L'agrégation plaquettaire	
<u>I.2. La coagulation (hémostase secondaire)</u>	21
<u>I.3. La fibrinolyse</u>	25
<u>I.4. L'exploration de l'hémostase</u>	26
I.4.1. L'exploration de l'hémostase primaire	
I.4.1.1. Le temps de saignement	
I.4.1.2. La numération plaquettaire	27
I.4.1.3. L'étude des fonctions plaquettaires	
I.4.2. L'exploration de la coagulation	
I.4.2.1. Le temps de céphaline avec activateur	
I.4.2.2. Le temps de Quick	28
I.4.2.3. Le temps de thrombine et le temps de reptilase	29

II.1. Les médicaments modifiant la synthèse des facteurs de la coagulation

II.1.1. La vitamine K	31
II.1.1.1. Structure chimique	
II.1.1.2. Historique	32
II.1.1.3. Rôle biologique	
II.1.1.4. Caractéristiques pharmacocinétiques	
II.1.1.5. Utilisation	33
II.1.2. Les antagonistes de la vitamine K	34
II.1.2.1. Structure chimique	
II.1.2.2. Historique	
II.1.2.3. Effet anticoagulant	35
II.1.2.4. Caractéristiques et interactions pharmacocinétiques	36
II.1.2.5. Indications	37
II.1.2.6. Effets indésirables	38
II.1.2.7. Patients traités par AVK en France	40

II.2. Les médicaments modifiant l'activité des facteurs de la coagulation 41

II.2.1. Les inhibiteurs directs de la thrombine	
II.2.1.1. Analogues de l'hirudine	42
II.2.1.2. Antithrombiniques non peptidiques	43
II.2.2. Les inhibiteurs directs du facteur Xa	
II.2.3. Les inhibiteurs indirects de la thrombine et du facteur Xa	
II.2.3.1. Indications	
II.2.3.2. Mécanisme d'action	44
II.2.3.3. L'héparine standard	
II.2.3.4. Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM)	45
II.2.3.5. Les héparinoïdes	
II.2.3.6. Effets indésirables	
II.2.3.7. La protamine, antagoniste de l'héparine	46

<u>II.3. Les médicaments augmentant le temps endothélio-plaquettaire</u>	46
II.3.1. L'aspirine	
II.3.2. La ticlipodine	47
II.3.3. Le clopidogrel	48
II.3.4. Le dipyridamole	
II.3.5. Les antagonistes des récepteurs à la GPIIb/IIIa	49
<u>II.4. Les médicaments fibrinolytiques</u>	50
<u>II.5. Les médicaments antifibrinolytiques</u>	51
<u>II.6. Les facteurs de la coagulation</u>	52
<u>II.7. Les autres hémostatiques</u>	53
III Interactions rencontrées entre plantes et antithrombotiques	54
<u>III.1. généralités sur la phytothérapie</u>	
III.1.1. Définition	
III.1.2. Législation française	
III.1.3. Consommation des plantes médicinales	58
<u>III.2. Mécanismes d'interactions rencontrés</u>	
III.2.1. Mécanismes pharmacodynamiques	59
III.2.2. Mécanismes pharmacocinétiques	60
IV. Liste des plantes interagissant avec les antithrombotiques	61
1. Achillée millefeuille	62
2. Aigremoine	64
3. Ail	66
4. Ananas	69

5. Angélique officinale	71
6. Anis vert	73
7. Arnica	75
8. Aspérule odorante	77
9. Boldo	79
10. Bouleau	81
11. Bourrache	83
12. Buchu	85
13. Camomille	87
14. Cannelier	90
15. Céleri	92
16. Chardon-Marie	94
17. Chrysanthème	96
18. Clou de girofle, giroflier	98
19. Courge	100
20. Danshen	102
21. Dong quai	105
22. Echinacée	107
23. Eucalyptus	109
24. Fenugrec	111
25. Férule	114
26. Flouve odorante	117
27. Fo-Ti	119
28. Frêne	121
29. Fucus	123
30. Gingembre	125
31. Ginkgo	128
32. Ginseng	132
33. Harpagophyton	135
34. Hydraste du Canada	138
35. Kava	140
36. Luzerne	142
37. Lycium	144
38. Marronier d'Inde	146

39. Mélilot	148
40. Menthe poivrée	151
41. Ményanthe	153
42. Millepertuis	155
43. Oignon	158
44. Onagre	160
45. Ortie	162
46. Palmier de Floride	164
47. Pamplemousse	167
48. Papayer	169
49. Passiflore	171
50. Persil	173
51. Peuplier	175
52. Piment	177
53. Pissenlit	179
54. Pivoine de Chine	181
55. Prêle des champs	183
56. Raifort sauvage	185
57. Réglisse	187
58. Reine des prés	189
59. Safran des Indes	191
60. Saule	193
61. Soja	195
62. Théier	198
63. Trèfle rouge	201
64. Autres	204
Conclusion	205
Bibliographie	208
Liste des figures	225
Annexe : tableau récapitulatif des plantes citées	227

Liste des abréviations et acronymes

5HT	5-hydroxytryptamine = sérotonine
AA	acide arachidonique
AAS	acide acétylsalicylique = aspirine
Ac	anticorps
AMM	autorisation de mise sur le marché
AMPc	adénosine monophosphate cyclique
ADP	adénosine diphosphate
ATIII	antithrombine III
ATP	adénosine triphosphate
AVK	antivitamine K
CIVD	coagulation intravasculaire disséminée
COX	cyclo-oxygénase
CYP	cytochrome P450
DAG	diacylglycérol
ESCOF	European Scientific Cooperative on Phytotherapy
GABA	acide gamma-amino-butérique
GP	glycoprotéine
HBPM	héparine de bas poids moléculaire
HDL	high density lipoprotein
Ig	immunoglobuline
INR	international normalized ratio = rapport international normalisé
INRA	institut national de la recherche agronomique
IP3	inositol triphosphate
ISI	international sensitivity index ou index de sensibilité international
KHPM	kininogène de haut poids moléculaire
LDL	low density lipoprotein
LT	leucotriène (C4, D4...)
NADPH	nicotinamide adénine dinucléotide phosphate sous forme réduite
NO	monoxyde d'azote
PAF	platelet activation factor = facteur d'activation plaquettaire

PAI	plasminogen activator inhibitor
PC	protéine C
PDF	produits de dégradation de la fibrine (et du fibrinogène)
PG	prostaglandine (F2, E2, I2...)
PGI2	prostacycline
PIP2	phosphatidyl inositol diphosphate
PK	prékallicréine
PKC	protéine kinase C
PLA2	phospholipase A2
PLC	phospholipase C
PS	protéine S
RCP	résumé des caractéristiques du produit
TCA	temps de céphaline avec activateur
TP	taux de prothrombine
t-PA	tissue plasminogen activator
TPP	temps partiel de thromboplastine
TQ	temps de Quick
TS	temps de saignement
TT	temps de thrombine
TXA2	thromboxane A2
u-PA	urokinase plasminogen activator
VLDL	very low density lipopotein

INTRODUCTION

Jusqu'à 80 % des populations des pays en développement s'en remettent à la médecine traditionnelle pour les soins de santé primaires, par tradition culturelle ou faute d'autres alternatives. Pour des raisons différentes, on observe dans nos sociétés occidentales un intérêt grandissant pour les thérapeutiques naturelles et en particulier la phytothérapie. L'augmentation de la vente de plantes médicinales aux États-Unis a augmenté de près de 60% en 1997 [158]. Or, on s'aperçoit qu'avec l'augmentation de la consommation de médicaments traditionnels ou alternatifs, le nombre de réactions indésirables augmente lui aussi. En Chine, pays où les thérapies et produits traditionnels sont largement utilisés parallèlement à la médecine classique, on a dénombré 9854 cas connus de réactions indésirables aux médicaments rien qu'en 2002, contre 4000 entre 1990 et 1999 [159]. En outre, l'engouement du public pour le naturel et le bio se ressent actuellement dans la pratique officinale, phénomène largement porté par le sentiment que l'allopathie est une thérapeutique agressive, au contraire de la phytothérapie qui bénéficie d'une certaine réputation d'innocuité. Cette consommation de plantes médicinales échappe dans les deux tiers des cas à un contrôle médical [158], et la méconnaissance de leurs effets sur des traitements concomitants peut être à l'origine d'accidents potentiellement graves, notamment avec les médicaments à marge thérapeutique étroite (antiépileptiques, antiasthmatiques, contraceptifs oraux et antithrombotiques, classe qui nous intéresse ici).

Les anticoagulants oraux ou antagonistes de la vitamine K (AVK), sont utilisés en prévention de thromboses chez les patients à risque. L'objectif est donc de réduire la faculté du sang à coaguler. Cette anticoagulation est mesurée par l'INR (International Normalized Ratio) qui doit idéalement demeurer dans une fourchette de valeurs réduisant le risque de thrombose mais aussi d'hémorragie. On parle ainsi de marge thérapeutique étroite, c'est-à-dire que le dosage journalier d'anticoagulant doit être modifié en fonction d'une éventuelle variation trop importante de l'INR. L'efficacité du traitement est également rendue compliquée par les longues demi-vies des molécules utilisées (warfarine en Amérique du Nord et fluindione en Europe, principalement) ainsi que par les facteurs exogènes tels que l'alimentation et les autres médications, notamment par les plantes.

I Généralités sur l'hémostase [19]

L'hémostase correspond aux phénomènes qui permettent d'interrompre un saignement lors d'une lésion vasculaire. Un ensemble de mécanismes équilibre cette hémostase entre les deux extrêmes que sont l'hémorragie et la thrombose. Ce phénomène adaptatif du sang, également appelé par abus de langage coagulation, est décomposé en trois étapes: l'hémostase primaire, l'hémostase secondaire et la fibrinolyse.

I.1. L'hémostase primaire

C'est l'ensemble des phénomènes vasculoplaquettaires permettant l'arrêt d'une hémorragie par la formation du clou plaquettaire sur la lésion endothéliale vasculaire. Elle se décompose en plusieurs phases.

I.1.1. La réaction vasculaire

La lésion de l'endothélium provoque une vasoconstriction réflexe pouvant réduire son diamètre de 30%. Les structures sous-endothéliales sont alors exposées au sang. Cette vasoconstriction est provoquée et entretenue par divers médiateurs comme l'adrénaline, la sérotonine, et des eicosanoïdes vasoconstricteurs (thromboxane A₂, les PGF₂, LTC₄ et LTD₄)

I.1.2 . L'adhésion réversible

Les plaquettes adhèrent au collagène sous endothélial par l'intermédiaire de leurs récepteurs spécifiques (GP1a2b, GP VI, GP $\alpha 2\beta 1$...) et d'une protéine plasmatique mais aussi sous-endothéliale, le facteur Willebrand (dont les récepteurs plaquettaires sont les GP IIbIIIa, GP V, GP IX, GP 1b...). Des signaux cellulaires vont alors provoquer l'activation de la plaquette.

I.1.3. L'activation plaquettaire

Elle se traduit par un changement de forme des plaquettes (de discoïdes elles deviennent sphériques et émettent des pseudopodes), une stabilisation de leur adhésion, leur étalement,

l'apparition en surface des phospholipides membranaires (phosphatidylsérine) et par la sécrétion de diverses substances. Leurs granules déversent leur contenu, composé entre autres d'ADP (proagrégant), mais aussi de sérotonine (proagrégant), de fibrinogène (proagrégant) et de facteur V (procoagulant).

Un métabolisme important est également activé, celui des prostaglandines. La phospholipase A2, activée par certains agonistes (ADP, sérotonine, vasopressine, adrénaline) libère l'acide arachidonique des phospholipides membranaires (phosphatidylsérine). Des enzymes plaquettaires, à savoir une cyclo-oxygénase (cox) puis une thromboxane synthase, transforment l'acide arachidonique en thromboxane A2 (TXA2) qui est un puissant agent proagrégant et vasoconstricteur. De plus, d'autres agonistes (ADP, sérotonine, TXA2, thrombine) se lient aux récepteurs couplés aux protéines G qui activent la phospholipase C (PLC). Cette dernière transforme le phosphatidyl inositol diphosphate (PIP2) membranaire en diacylglycérol (DAG) et en inositol triphosphate (IP3). Cet IP3 provoque une sortie massive (car auto-entretenu) de calcium des cellules endothéliales. Une protéine kinase C (PKC), dépendante du DAG, d'un phospholipide et du Ca²⁺ libéré, est activée. Cette PKC possède de nombreuses fonctions dont l'induction de l'agrégation plaquettaire.

C'est le PAF (Platelet Activating Factor), synthétisé par les plaquettes, les cellules endothéliales, les leucocytes et les mastocytes, qui stimule ces récepteurs couplés aux protéines G activant les phospholipases C et A2. On verra par la suite que certaines molécules (notamment extraites du *Ginkgo biloba*) peuvent antagoniser le PAF afin d'empêcher ses effets agrégants.

I.1.4. Recrutement des plaquettes.

Les produits sécrétés (ADP, sérotonine...) ou formés (TXA2) sont réceptionnés par les plaquettes circulantes qui amplifient ainsi l'activation plaquettaire.

I.1.5 Agrégation plaquettaire

Une fois activées, les plaquettes ont une glycoprotéine de surface (GP IIb-IIIa ou intégrine IIIb 3) qui adopte une conformation lui permettant de reconnaître et de se lier au fibrinogène. Les plaquettes peuvent désormais se lier entre elles par l'intermédiaire de ce

fibrinogène. Intervient également dans le processus d'agrégation un produit des réactions de la coagulation ayant lieu à la surface des plaquettes: la thrombine, qui va rendre l'agrégation plaquettaire irréversible. Le clou plaquettaire formé sera consolidé par un réseau de fibrine.

I.2 La coagulation (hémostase secondaire)

Cette étape aboutit à la formation d'un réseau de fibrine qui consolide le thrombus ou clou plaquettaire. Elle se décompose en une cascade de réactions enzymatiques faisant intervenir de nombreux facteurs. Les facteurs de coagulation sont désignés par des numéros allant de I à XIII qui interviennent dans l'ordre décroissant. Chaque facteur existe sous forme inactivée et activée (cette dernière forme est indiquée par la lettre a). Les facteurs II (prothrombine), VII (proconvertine), IX (anti-hémophilique B) et X (Stuart), désignés par le terme PPSB, sont des facteurs vitamine K-dépendants. La prise d'antagonistes de la vitamine K conduira à une diminution de leur synthèse.

Selon le modèle traditionnel, la coagulation met en jeu deux voies, extrinsèque et intrinsèque, aboutissant à une voie finale commune.

La voie extrinsèque

Au niveau d'une lésion vasculaire, la destruction des tissus provoque la libération de thromboplastine, qui est un complexe regroupant le facteur tissulaire (FT) lié aux phospholipides des membranes cellulaires, ainsi que du calcium. Ce complexe active le facteur VII. Le complexe VIIa-thromboplastine va alors activer le facteur X, le tout en présence de calcium. S'en suit la formation du complexe prothrombinase (Xa, Va, Calcium, phospholipides) qui permettra la formation de thrombine (IIa) à partir de prothrombine (II), et ainsi la formation de fibrine par action de la thrombine sur le fibrinogène. Physiologiquement, il s'agit de la voie de coagulation la plus importante et la plus rapide.

La voie intrinsèque

C'est une voie d'amplification qui rejoint la voie extrinsèque au niveau de l'activation du facteur X. Les facteurs intervenants sont la prékallikréine, le kininogène de haut poids moléculaire ainsi que les facteurs XII et XI. La cascade est initiée par le contact avec certains composés (substance mouillable, complexes immuns). Interviennent également les facteurs

antihémophiliques B et A (facteurs IX et VIII), qui forment, en présence de phospholipides, le complexe tenase, permettant en présence d'ion calcium l'activation du facteur X.

Les protéines plasmatiques de la coagulation.

	Dénomination	Lieu de synthèse	Demi-vie (en heures)
Facteurs			
I	Fibrinogène	Foie	100-150
II	Prothrombine	Foie + vitamine K	50-120
V	Proaccélélerine	Foie	12-36
VII	Proconvertine	Foie + vitamine K	4-6
VIII	Facteur anti-hémophilique A	Foie	10-16
IX	Facteur anti-hémophilique B	Foie + vitamine K	24
X	Facteur Stuart	Foie + vitamine K	36-48
XI	Facteur Rosenthal ou PTA	Foie	40-80
XII	Facteur Hageman	Foie	50-70
XIII	Facteur stabilisant de la fibrine	Foie	150-300
PK	Prékallicroïne = facteur Fletcher		35
KHPM	Kininogène de haut poids moléculaire		150
Inhibiteurs			
ATIII	Antithrombine III	Foie	50-70
PC	Protéine C	Foie + vitamine K	6-8
PS	Protéine S	Foie + vitamine K	ND
ND = non déterminé			

Fig. 1 : facteurs de coagulation et leurs demi-vies (selon F. Balédent)

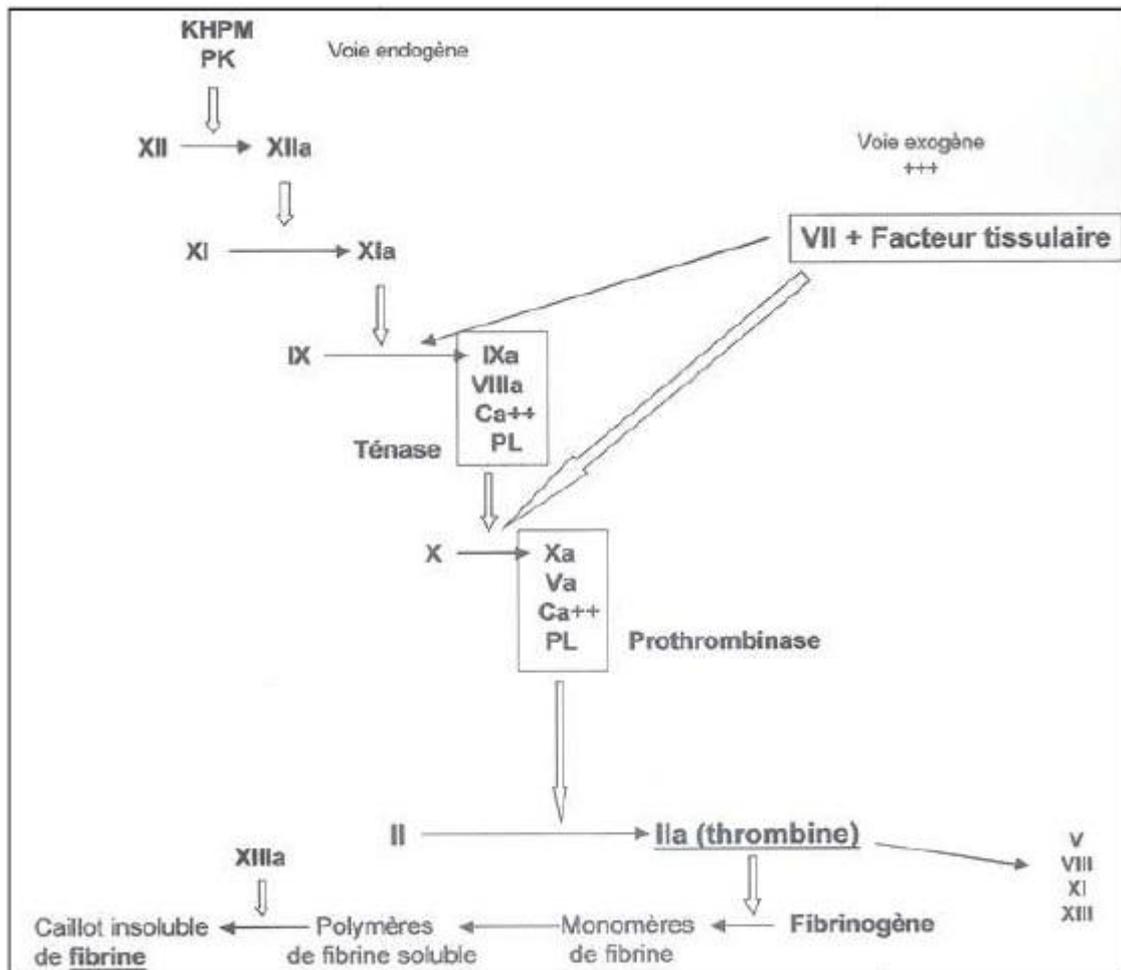


Figure 2: Étapes de la coagulation

La thrombine a une activité protéasique. Ainsi, elle permet la coagulation en:

- transformant le fibrinogène en fibrine
- activant le facteur XIII qui va stabiliser la fibrine
- activant les facteurs V et VIII.

Cependant, la thrombine dispose d'un effet anticoagulant indirect: en activant la protéine C qui se complexe avec la protéine S pour inactiver les facteurs Va et VIIIa.

Parmi les facteurs anticoagulants, on distingue l'antithrombine III ainsi que les protéines C et S. Leur déficience est potentiellement responsable d'accidents thrombotiques.

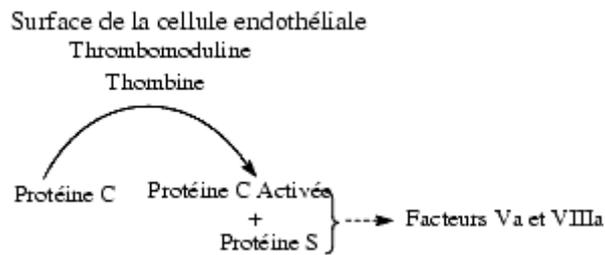


Fig. 3: inactivation des facteurs Va et VIIIa (selon Allain P).

L'antithrombine neutralise les protéases procoagulantes (surtout Xa et IIa) tandis que la protéine C désactive les facteurs V et VIII. Dans le domaine pharmaceutique, on a réussi à obtenir des facteurs pro et anticoagulants injectables (soit par extraction sur plasma, soit par génie génétique) destinés aux patients déficitaires en un ou plusieurs facteurs.

Les facteurs procoagulants injectables sont les facteurs VII et VIIa, VIII (antihémophilique A), le Facteur Willebrand, IX (antihémophilique B), XI, XIII (stabilisant de la fibrine) et I (fibrinogène). Certains (VIIa) peuvent être utilisés en tant qu'hémostatique général et pas uniquement chez les hémophiles. En outre, il existe des complexes (IX, X, VIIa) (II, VII, IX, X). Les facteurs anticoagulants injectables sont l'antithrombine III, la protéine C et ses analogues.

Modèle cellulaire de la cascade de coagulation

Les connaissances actuelles dans le domaine de l'hémostase suggèrent un « modèle cellulaire de la cascade de la coagulation », mettant en exergue l'importance des surfaces des cellules endothéliales exprimant le facteur tissulaire, ainsi que les surfaces plaquettaires, dans les réactions de la coagulation. La dynamique de la cascade de la coagulation est divisée en trois phases : l'initiation, l'amplification et la propagation.

L'initiation débute par l'exposition au flux sanguin d'une cellule endothéliale exprimant le facteur tissulaire auquel se fixe le facteur VII. Ce complexe FT/VIIa active le facteur X. Le facteur Xa et le complexe Xa/Va produisent de petites quantités de thrombine à la surface de la cellule. Cette thrombine en faible quantité est utile à l'activation des plaquettes et des facteurs V et VIII lors de la phase suivante.

L'amplification est permise par la thrombine qui se fixe aux récepteurs spécifiques des plaquettes. Ces dernières s'activent, changent de forme, et libèrent les facteurs V et VIII à leur surface, activés ensuite par la thrombine. Les plaquettes peuvent ainsi supporter les complexes ténase (IXa/VIIIa) et prothrombinase (Xa/Va), afin de produire massivement la thrombine à la phase de propagation.

La phase de propagation voit la ténase activer le facteur X, ce dernier se liant au facteur Va pour former la prothrombinase en présence de phospholipides et de calcium. Ce complexe enzymatique va produire de larges quantités de thrombine qui va hydrolyser le fibrinogène lié aux GPIIb/IIIa au niveau des plaquettes agrégées formant le clou, pour former le réseau de fibrine. Le caillot fibrino-plaquettaire est ainsi formé.

I.3. La fibrinolyse

Ce processus permet, grâce à la plasmine, de lyser le caillot formé ainsi que les déchets de fibrine circulants. La fibrinolyse est un phénomène en équilibre constant avec la coagulation, ainsi elle doit dissoudre les caillots sans pour autant provoquer d'hémorragies en détruisant les clous hémostatiques ou le fibrinogène. La plasmine, appelée aussi fibrinolysine, est une protéase qui hydrolyse la fibrine en fragments appelés produits de dégradation de la fibrine mais elle hydrolyse également le fibrinogène et d'autres facteurs de la coagulation.

La plasmine provient de l'activation du plasminogène par le t-PA (tissue plasminogen activator) et l'u-PA (urokinase plasminogen activator). Le plasminogène est une glycoprotéine présente dans le plasma, inactive, bien que se fixant sur la fibrine. La libération des activateurs du plasminogène est stimulée par les dépôts de fibrine et par la thrombine. Il existe des inhibiteurs endogènes du t-PA et de l'u-PA appelés PAI (plasminogen activator inhibitor) qui, en inhibant les activateurs, réduisent la transformation du plasminogène en plasmine et donc l'activité fibrinolytique.

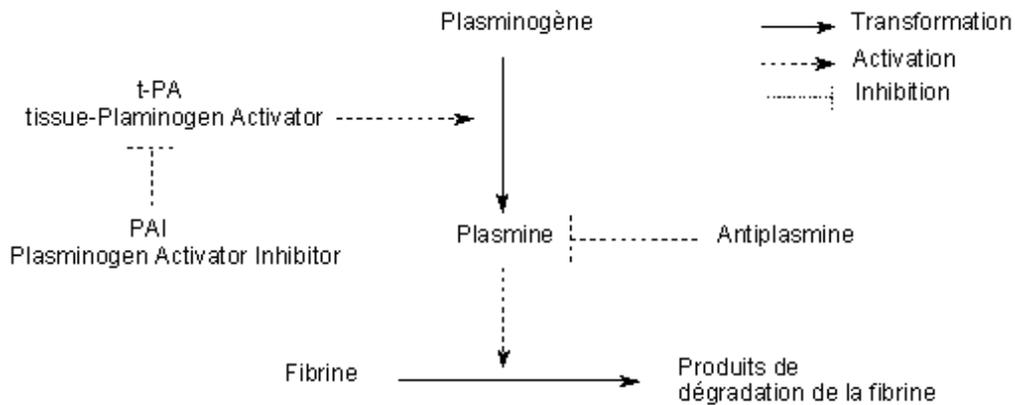


Figure 4: Activation, régulation et action de la Plasmine (selon Allain P.)

Il existe des médicaments fibrinolytiques (t-PA et analogues, streptokinase et urokinase) qui sont administrés conjointement (mais séparément) à l'aspirine et aux héparines.

Les médicaments anti-fibrinolytiques sont eux utilisés pour lutter contre une hémorragie. Citons l'aprotinine qui est un antagoniste de la plasmine, ainsi que l'acide tranexamique (exacyl, spotof) qui inactive la plasmine en se fixant sur le plasminogène.

I.4. Exploration de l'hémostase

I.4.1 Exploration de l'hémostase primaire

I.4.1.1 Temps de saignement (Ivy ou Duke)

Le temps de saignement (TS) permet une exploration globale de l'hémostase primaire *in vivo*. Il correspond au temps entre la réalisation d'une incision standardisée et l'arrêt du saignement. Selon la méthode d'Ivy, la normale est inférieure à 10 minutes. Le TS explore les différentes phases de l'hémostase primaire.

I.4.1.2 Numération plaquettaire

Elle se fait à l'aide de compteurs globulaires automatiques. La valeur normale est de 150 000 à 400 000 plaquettes par microlitre de sang.

I.4.1.3 Étude des fonctions plaquettaires

On mesure le temps d'adhésion et d'agrégation des plaquettes sur une membrane recouverte de collagène en présence d'ADP ou d'adrénaline dans des conditions standardisées. Si ce temps d'occlusion ou le TS sont anormaux en l'absence de thrombopénie et de traitement anti-agrégant, chacune des fonctions plaquettaires peut être étudiée in vitro de façon spécifique.

I.4.2. Exploration de la coagulation

La plupart des tests de coagulation ont pour but de mesurer la vitesse de formation in vitro d'un caillot de fibrine dans diverses conditions.

I.4.2.1 . Le temps de céphaline avec activateur (TCA)

Il s'agit du temps de coagulation à 37 °C d'un plasma citraté pauvre en plaquettes en présence de céphaline (substitut plaquettaire) et de calcium. La céphaline comporte d'une part des phospholipides d'origine animale ou végétale et un activateur de la phase contact qui peut être particulaire (Kaolin le plus souvent) ou soluble (silice, acide ellagique). Ce test explore les facteurs de la voie intrinsèque (Prékallicroïne, kininogène de haut poids moléculaire, XII, XI, IX, VIII) ainsi que les facteurs X, V, II, et le fibrinogène. Il permet de rechercher un trouble de l'hémostase ou de surveiller un traitement par héparine non fractionnée.

Le TCA du patient est comparé à un TCA témoin qui correspond au temps moyen, obtenu à partir d'un pool de plasma de 30 sujets témoins. Si le TCA du patient est supérieur à 1.2 fois le TCA témoin, nous sommes en présence d'une anticoagulation.

I.4.2.2. Le temps de Quick (TQ)

Il s'agit du temps de coagulation à 37 °C, d'un plasma citraté pauvre en plaquettes, en présence de thromboplastine (mélange de phospholipides et de facteur tissulaire) et de calcium.

Le réactif contient en plus du polybrène (inhibiteur de l'héparine), ce qui explique que le TQ n'est pas allongé par un traitement par héparine aux posologies pharmacologiques. Ce test explore la voie extrinsèque (VII) et la voie commune (X, V, II, fibrinogène). On utilise le temps de Quick pour rechercher une anomalie de l'hémostase (voie extrinsèque) ou pour surveiller un traitement par antagoniste de la vitamine K.

Il existe 3 façons différentes d'exprimer le résultat :

- le Temps de Quick (TQ), exprimé en seconde par rapport au temps d'un témoin
- le Taux de Prothrombine (TP) exprimé en pourcentage par rapport à la normale. La norme étant TP > 70%
- l'INR (International Normalized Ratio) pour la surveillance d'un traitement par AVK ; l'objectif étant de réduire les variations liées aux différentes thromboplastines utilisées

$$\text{INR} = (\text{TQ patient} / \text{TQ témoin})^{\text{ISI}}$$

ISI = Index de Sensibilité International de la thromboplastine, variable selon le réactif utilisé

L'INR est apparu dans les années 80 devant les problèmes d'interprétation des Taux de Prothrombine. En effet, la valeur d'un TP est fonction de sa réalisation technique, en particulier du réactif (thromboplastine) que chaque laboratoire utilise. Selon la thromboplastine utilisée (et beaucoup sont proposées par les fabricants), les Temps de coagulation obtenus et donc les TP sont différents. Difficile donc pour un médecin de suivre son patient traité aux AVK avec des TP qui peuvent varier selon le laboratoire. Est donc apparue une Thromboplastine Internationale de référence par rapport à laquelle chaque

fabricant a été obligé de tester son réactif; cette comparaison a fait apparaître un facteur appelé ISI (International Sensitivity Index); à partir de cet ISI, un calcul permet pour nos TQ d'être transformés en INR selon la fameuse équation.

L'ISI de la thromboplastine de référence est égal à 1. Les ISI des différents réactifs commercialisés sont compris entre 1 et 2. Plus la thromboplastine se rapproche de celle de référence, plus sa valeur est proche de 1. Comme l'ISI se trouve en exposant dans la formule, plus l'ISI est élevé, plus les INR varient vite avec les TQ, et cela surtout pour les zones qui correspondent aux zones de traitement aux AVK: en pratique, cela signifie que, si le laboratoire utilise des thromboplastines à ISI élevé (proche de 2), les INR vont varier très vite, ce qui rend le suivi des INR très délicat.

Selon le risque thrombotique d'un patient, on dosera son anticoagulant pour que son INR se situe dans une fourchette de valeurs donnée (généralement $2 < \text{INR} < 3$ en prévention des thromboses veineuses, la valeur cible pouvant augmenter entre 2,5 et 3,5 et même entre 3 et 4,5 en Europe en cas de haut risque thrombotique, notamment avec une prothèse valvulaire mécanique).

I.4.2.3. Le temps de thrombine et le temps de reptilase

Le temps de thrombine (TT) est le temps de coagulation à 37°C, d'un plasma citraté pauvre en plaquettes, en présence de thrombine. Ce test explore la fibrino-formation. Le TT est sensible:

- au taux de fibrinogène
- à une dysfibrinogénémie, une afibrinogénémie
- à la présence d'un inhibiteur de la thrombine (héparine, Ig monoclonale, PDF, Ac anti-thrombine)

Le temps de reptilase est le temps de coagulation à 37 °C d'un plasma citraté pauvre en plaquettes, en présence de reptilase. La reptilase est une enzyme extraite d'un venin de vipère, qui est capable de transformer directement le fibrinogène en fibrine.

II Médicaments en question [19]

Les médicaments qui modifient notablement l'hémostase agissent sur divers facteurs de la coagulation. Ils agissent soit sur la synthèse de ces facteurs, soit en les inhibants, directement ou indirectement.

Les médicaments qui modifient la synthèse des facteurs de la coagulation sont la vitamine K et les antagonistes de la vitamine K (AVK ou encore par abus de langage antivitamine K). Ces derniers, du fait de leurs indications et de leurs propriétés pharmacologiques, sont les médicaments de la coagulation les plus concernés par les interactions, notamment avec les plantes médicinales, et également les plus étudiés dans ce cadre (warfarine en tête). Les calculs d'INR, systématiquement réalisés pour ajuster les doses et contrôler l'efficacité des AVK, permettent de repérer les interactions pharmacologiques facilement.

Les médicaments qui inhibent les facteurs de la coagulation sont les hirudines et les héparines.

Parmi les médicaments anti-thrombotiques, une autre classe est celle des antiagrégants plaquettaires, les plus prescrits en France étant l'aspirine (Kardegic®) et le clopidogrel (Plavix®).

On citera également les médicaments ciblant la fibrinolyse (fibrinolytiques et anti-fibrinolytiques), les facteurs de la coagulation eux-mêmes ainsi qu'un panorama des autres hémostatiques.

II.1. Médicaments modifiant la synthèse des facteurs de la coagulation

II.1.1 La Vitamine K

II.1.1.1. Structure chimique

La vitamine K (de l'allemand *koagulation*) désigne en fait un ensemble de substances de la famille des quinones ayant une structure chimique et des propriétés biologiques communes.

Toutes comportent un noyau naphthoquinone substitué en position 3, soit par une chaîne phytyl (phytoménadione, phylloquinone ou vitamine K₁), soit par des résidus prényl (ménaquinone ou vitamine K₂) ou substitué seulement par un hydrogène (ménadione ou vitamine K₃).

La phylloquinone, qui possède une chaîne latérale à 20 atomes de carbone avec une seule double liaison, est aussi appelée "vitamine K1". On la trouve seulement dans les plantes. Elle est soluble dans les graisses (et insoluble dans l'eau) et se présente sous la forme d'une huile de couleur jaune.

Les ménaquinones possèdent une chaîne latérale de 20 à 60 atomes de carbone, dont plusieurs des liaisons sont insaturées. On les appelle "vitamines K2". Elles sont synthétisées par des micro-organismes, y compris des bactéries de l'intestin de l'homme et d'autres espèces animales. Elles sont, comme la vitamine K1, solubles dans les graisses.

La ménadione, ou "vitamine K3", est une forme synthétique de la vitamine K qui ne possède pas de chaîne latérale. Elle est donc soluble dans l'eau, à l'inverse des précédentes. Elle est convertie en vitamine K2 dans le corps et possède une activité biologique 2 à 3 fois supérieure aux vitamines K1 et K2 [19].

II.1.1.2. Historique

Dans les années 20, au Danemark, un biochimiste, Carl Peter Hendrik Dam, s'intéresse aux conséquences de divers régimes alimentaires sur le taux de cholestérol des poulets. En 1929, il constate qu'une alimentation carencée en lipides entraîne parfois des hémorragies

chez ces volatiles. Les saignements peuvent être prévenus en donnant certains aliments, en particulier de la luzerne et du plancton. Ainsi il apparaît qu'un principe de l'alimentation possède une influence sur les phénomènes de coagulation. En 1935, Dam le baptise du nom de *koagulation vitamin*, ou plus simplement "vitamine K". En 1939, Dam parvient à isoler la vitamine dans sa forme pure et à déterminer sa structure. Peu après, il réalise une synthèse de la vitamine K en même temps que Doisy, un biochimiste américain. Dam et Doisy partagent le prix Nobel 1943 de physiologie et médecine pour leurs découvertes sur la vitamine K [21].

II.1.1.3. Rôle biologique

La vitamine K est nécessaire à la synthèse par le foie des facteurs II, VII, IX et X de la coagulation, ainsi que des protéines inhibitrices C et S. Elle joue un rôle de cofacteur d'une carboxylase qui agit sur les résidus acide glutamique (Glu) de certaines protéines pour donner des résidus gamma-carboxyglutamate (Gla). Les produits ainsi carboxylés sont des diacides de type $[R-C-(COOH)_2]$, parfois appelés protéines-gla ou protéines vitamine K-dépendantes (facteurs II, VII, IX, X et protéines C et S) qui fixent les ions Ca^{2+} , ce qui les rend fonctionnelles, capables d'interagir notamment avec les phospholipides. Cette carboxylation s'effectue en présence d'oxygène, de dioxyde de carbone et de vitamine K réduite (KH_2). La vitamine K réduite est oxydée au cours de la réaction et sa régénération par une époxide-réductase et une NADPH-quinone-réductase, appelée aussi diaphorase, est nécessaire à la poursuite de la réaction. On verra que les antagonistes de la vitamine K (AVK) inhibent la régénération de la vitamine K [20].

Ces protéines vitamine K-dépendantes interviennent dans la coagulation (les facteurs II, VII, IX et X sont procoagulants, les protéines C et S sont anticoagulantes) et dans la minéralisation osseuse (l'ostéocalcine intervient dans la minéralisation osseuse).

La vitamine K peut exister sous trois formes : oxydée, réduite et semiquinone qui est un radical libre.

II.1.1.4. Caractéristiques pharmacocinétiques

La vitamine K, chez l'homme, provient de l'alimentation (végétaux) et de la synthèse intestinale par la flore bactérienne. Les besoins sont de l'ordre de 50 à 100 microgrammes par

jour chez l'adulte. L'absorption digestive de la vitamine K nécessite la présence de sels biliaires et pancréatiques. Absorbée avec les chylomicrons, elle est libérée par le foie, s'associe aux VLDL (very low density lipoproteins) et est distribuée aux tissus par les LDL (low density lipoproteins). Sa concentration dans le plasma est faible, de l'ordre de 0,5 microgrammes/L. Le tissu le plus riche en vitamine K est le foie [19].

II.1.1.5. Utilisation

La vitamine K est administrée sous forme de vitamine K₁. Elle est indiquée dans les troubles hémorragiques liés à une déficience :

- chez le nouveau-né où la déficience en vitamine K est due au mauvais passage transplacentaire de la vitamine, à l'absence de micro-organismes intestinaux, à l'existence d'un système de synthèse hépatique immature pour permettre la régénération de la vitamine K réduite et aussi aux faibles quantités des vitamines K dans le lait maternel. La vitamine K est administrée par voie orale en prévention systématique du risque hémorragique et par voie intramusculaire si des facteurs de risque particuliers existent.
- chez la femme enceinte traitée par un médicament inducteur enzymatique, où elle est prescrite dans les quinze derniers jours précédant l'accouchement pour éviter chez le nouveau-né les hémorragies par l'hypothrombinémie causée par le métabolisme excessif des facteurs de coagulation vitamine K-dépendants.
- en cas de troubles hépatiques comme l'insuffisance hépatique sévère ou l'ictère par rétention entraînant une absence de sels biliaires dans l'intestin, et donc une mauvaise absorption de la vitamine K alimentaire.
- en cas de surdosage en AVK et d'intoxication par les raticides contenant des antagonistes de la vitamine K, pour antagoniser leurs effets.
- en cas de traitement prolongé par antibiotiques à large spectre pouvant décimer les micro-organismes intestinaux et donc diminuer la production de vitamine K.

Notons enfin que des résines comme la cholestyramine peuvent réduire l'absorption intestinale de vitamine K. [19]

II.1.2. Les Antagonistes de la vitamine K (AVK)

II.1.2.1. Structure chimique

Les AVK ont une structure chimique proche de la vitamine K, ce qui leur confère un mode d'action commun : AVK et vitamine K entrent en compétition au niveau des sites d'activation enzymatique de l'époxyde réductase ; les AVK inhibent l'enzyme et ainsi bloquent le cycle de la vitamine K et la gamma carboxylation.

Les AVK sont classés en fonction de leur structure chimique en dérivés coumariniques (acénocoumarol, tiocloमारol, warfarine) et en dérivés de l'indane-dione (phénindione, fluindione) [19].

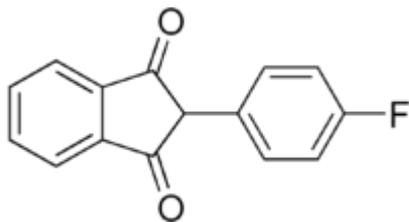


Fig. 5: structure chimique de la fluindione (selon Allain P.)

II.1.2.2. Historique

L'origine de la découverte des AVK a été l'observation aux États-Unis et au Canada vers 1930 d'hémorragies dans des troupeaux de bétail ayant consommé du trèfle doux (mélilot) avarié qui contenait de la bishydroxycoumarine. Celle-ci s'est avérée avoir une activité AVK. La warfarine ou Coumadine est un dérivé de synthèse de la bishydroxycoumarine. Elle a d'abord été utilisée comme raticide car elle provoque des hémorragies chez les rongeurs lors de la mise bas. En 1951, une intoxication volontaire massive par la warfarine, sans

conséquences graves pour le sujet intoxiqué, a suggéré la possibilité de son utilisation en thérapeutique. Les AVK actuellement utilisés en thérapeutique sont la warfarine, l'acénocoumarol et la fluindione.

En France, en 2003, une étude réalisée dans 500 pharmacies (sur 673 patients sous AVK) suggérait la répartition suivante de la prescription d'AVK [160] :

-fluindione: 72,3 %

-acénocoumarol: 20,7 %

-warfarine: 6,1 %

-phénindione: 0,1% (ne se fait plus)

-tiocloमारol: 0,7 % (ne se fait plus)

II.1.2.3. Effet anticoagulant

L'action anticoagulante des antagonistes de la vitamine K présente trois caractéristiques essentielles :

- Elle se manifeste uniquement *in vivo*. Ajoutés au sang *in vitro*, les AVK ne modifient pas la coagulation.
- Elle n'apparaît qu'après un temps de latence d'environ 24 heures, même après administration intraveineuse et atteint son maximum vers le deuxième jour. Cette latence est due aux longues demi-vies des facteurs de coagulation en question
- Elle persiste plusieurs jours après l'arrêt du traitement, principalement à cause des longues demi-vies des molécules disponibles (de l'ordre d'une trentaine d'heures pour la fluindione).

Ces caractéristiques s'expliquent par le mécanisme d'action des AVK. Ils inhibent compétitivement la K-époxyde réductase et la K-NADH réductase, responsables de la régénération de la vitamine K (KH₂) à partir de la vitamine K oxydée. Il en résulte une inhibition de la synthèse des protéines vitamines K-dépendantes actives dont la concentration plasmatique chute. La rapidité de leur décroissance dépend du degré d'inhibition de leur synthèse et surtout de leur demi-vie. Les facteurs coagulants, à savoir prothrombine (II), facteur Stuart (X), facteur antihémophilique B (IX) et proconvertine (VII) ont une activité

quantitativement plus importante que les inhibiteurs physiologiques de la coagulation que sont la protéine C et la protéine S et l'inhibition de leur synthèse se traduit par un effet anticoagulant.

Facteurs de la coagulation vitamine K-dépendants	II	Prothrombine	T1/2 60 h
	X	Stuart	40 h
	IX	Antihémophilique	24 h
	VII	Proconvertine	6 h
Inhibiteurs physiologiques de la coagulation	Protéine C		9 h
	Protéine S		60 h

Fig. 6. Demi-vies des facteurs de la coagulation dont la synthèse est inhibée par les AVK (d'après P. Allain)

Les nécroses cutanées exceptionnellement observées en début de traitement par des doses élevées AVK seraient la conséquence de la chute plus précoce de la protéine C (demi-vie courte) que de celle des facteurs procoagulants (demi-vie longue), ce qui entraîne chez les malades prédisposés des thromboses à l'origine d'ischémies.

L'inhibition de la synthèse de protéines actives sous l'effet des AVK explique, en dehors des caractéristiques pharmacocinétiques propres des AVK, le temps de latence séparant leur administration de leur effet anticoagulant et leur longue durée d'action.

II.1.2.4. Caractéristiques pharmacocinétiques et interactions pharmacocinétiques

Les AVK s'administrent par voie orale, leur absorption digestive est bonne, mais elle peut être diminuée par l'administration simultanée de topiques digestifs et de cholestyramine.

Dans le plasma, 90 à 97% des AVK sont fixés aux protéines plasmatiques. Certains autres médicaments peuvent déplacer les AVK de leur site de fixation, ce sont l'aspirine à dose élevée, les anti-inflammatoires non stéroïdiens qui ont aussi des effets directs sur la coagulation, le clofibrate et certains diurétiques. Les conséquences de ces déplacements sont en fait difficiles à prévoir, car la concentration de la forme libre des AVK est augmentée en même temps que leur catabolisme est accéléré.

Les AVK subissent un catabolisme hépatique important par oxydation, hydroxylation notamment. Les cytochromes hépatiques, CYP 2C9 en tête, métabolisent les AVK. Les isoformes secondaires sont les CYP 1A2 et 2C19 (warfarine et acénocoumarol), et le CYP 3A4 (warfarine et phenprocoumone). L'excrétion se fait principalement sous forme de métabolites inactifs dans l'urine et les selles. La demi-vie d'élimination varie beaucoup selon la substance (de 6 à 7 h pour l'acénocoumarol, 35 à 58 h pour la warfarine, 110 à 125 h pour la phenprocoumone) [128]. L'administration des médicaments inducteurs enzymatiques comme le phénobarbital, le méprobamate, la rifampicine, la phénytoïne ou la carbamazépine accélèrent le catabolisme des AVK et diminuent leurs effets. D'autres médicaments comme le métronidazole ou le miconazole inhibent le catabolisme des AVK.

Toute modification de l'apport de vitamine K peut modifier l'importance de l'effet des AVK. L'apport peut être diminué par manque de sels biliaires (ictère par rétention) ou par un traitement antibiotique supprimant la synthèse de vitamines K par les micro-organismes intestinaux. Il peut être augmenté par certains aliments particulièrement riches en vitamines K : choux, crudités...

Les interactions principales sont dues à l'effet des médicaments qui agissent eux-mêmes sur la coagulation: aspirine, ticlopidine, anti-inflammatoires non stéroïdiens, qui augmentent les effets des AVK, et œstroprogestatifs qui les diminuent.

II.1.2.5. Indications

Les indications des AVK sont extrêmement nombreuses car ils sont utilisés dans la prévention des thromboses et des embolies, notamment les thromboses veineuses et les embolies pulmonaires. Elles sont utilisées chez les malades porteurs de prothèses valvulaires

ou d'angioplasties ou présentant une fibrillation auriculaire. En raison de leur effet non immédiat, les AVK ne sont pas utilisés en traitement d'urgence mais en relais d'un traitement, par l'héparine notamment. [13,26]

La dénomination commerciale et la demi-vie des différentes AVK sont indiquées dans le tableau suivant.

D.C.I.	Dénomination commerciale	T1/2 (Heures)
Warfarine	COUMADINE* Comprimés sécables à 2 et 5mg	36
Acénocoumarol	SINTROM*, comprimés quadrisécables à 4 mg MINI-SINTROM* , comprimés à 1 mg	9
Fluindione	PRÉVISCAN* Comprimés quadrisécables à 20 mg	31

Fig. 7. Dénominations et demi-vies des antagonistes de la vitamine K utilisés en thérapeutique (d'après P. Allain)

II.1.2.6. Effets Indésirables

II.1.2.6.1. Liés à l'action anticoagulante

L'hypocoagulabilité à obtenir doit être suffisante pour éviter les thromboses sans provoquer d'hémorragies graves. Les saignements mineurs, épistaxis, gingivorragie, ecchymoses, hématuries, ménorragies, sont des signes d'alarme demandant un éventuel ajustement de la posologie mais des hémorragies graves, notamment cérébrales, peuvent survenir. Compte tenu de la gravité des accidents hémorragiques possibles et de l'inertie de la correction de l'hypocoagulabilité, il faut éviter, chez les malades traités par les AVK, les traumatismes, les interventions chirurgicales même mineures, les injections intramusculaires, les extractions dentaires. La prise concomitante d'AVK et d'aspirine augmente considérablement le risque hémorragique et leur association est généralement déconseillée.

Si des hémorragies surviennent, il faut, selon leur gravité, réduire ou arrêter les AVK, administrer de la vitamine K₁ ou, en cas d'urgence, la préparation PPSB (prothrombine, proconvertine, facteur Stuart, facteur antihémophilique B), commercialisée sous le nom de KASKADIL®, par voie intraveineuse. L'administration transitoire de vitamine K₁ peut rendre plus difficile l'ajustement ultérieur de la posologie des AVK.

II.1.2.6.2. Liés aux AVK eux-mêmes

Des réactions de type allergique comportant éruption, fièvre, adénopathie, albuminurie, troubles sanguins, ont été observées notamment avec la phénindione qui n'est plus disponible en France mais aussi avec la fluindione. Ils nécessitent l'arrêt immédiat du traitement.

L'utilisation des AVK qui, contrairement à l'héparine, traversent le placenta, est contre-indiquée pendant la grossesse. Administrés en début de grossesse, ils sont tératogènes et ont provoqué des hydrocéphalies, des hypoplasies nasales, des atteintes osseuses (chondrodysplasies), peut-être par défaut de synthèse de l'ostéocalcine. Administrés en fin de grossesse, ils font courir des risques hémorragiques à l'enfant.

Le principal test de surveillance est le temps de Quick ou taux de prothrombine qui explore aussi la proconvertine et le facteur Stuart. Rappelons que ce test s'exprime sous forme de rapport normalisé international, RNI ou «International normalized ratio», INR.

Le RNI-cible, estimé comme meilleur rapport efficacité / tolérance, dépend des indications: il est de 2,5 (compris entre 2 et 3) dans la majorité des indications et de 3,7 (compris entre 3 et 4,5) dans les valvulopathies mitrales et certaines prothèses valvulaires. La posologie de l'AVK utilisé doit être adaptée pour atteindre la cible fixée.

II.1.2.7. Les patients traités par AVK en France: modalités de prescription et connaissance des traitements. [160]

En 1998, la première étude menée par les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) portant sur l'évaluation des risques iatrogènes médicamenteux évitables, a mis en évidence que 13% des hospitalisations secondaires à des effets indésirables sont liées à une hémorragie sous AVK, soit environ 17 000 hospitalisations par an, dont plus de la moitié évitables. Différentes études ultérieures ont confirmé la prédominance des médicaments AVK comme cause des accidents iatrogènes entraînant une hospitalisation. Même si les dernières données disponibles montrent que la part des effets indésirables évitables a diminué et ne représente plus qu'un quart des effets indésirables imputables aux AVK, il importe de continuer à améliorer les conditions de prescription et de suivi de ces traitements, ainsi que la connaissance qu'en ont les patients. Différentes enquêtes ont été entreprises afin de mieux adapter aux besoins et aux pratiques les campagnes d'information que réalise l'Afssaps, ainsi que pour en suivre l'impact.

L'Association Française des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (AFCRPV) a réalisé en 2000 et en 2003, à la demande de l'Afssaps, deux enquêtes relatives aux connaissances qu'ont les sujets traités par anticoagulants oraux de leur traitement. Ces deux enquêtes menées auprès de patients traités avaient pour but de décrire leurs comportements et de comparer leurs connaissances avant et après la campagne d'information ayant eu lieu en 2001. En 2000, 753 sujets ont été inclus dans l'enquête, contre 673 en 2003. Il s'agit majoritairement de sujets âgés, souvent polymédiqués. Dans presque un cas sur trois, le schéma posologique est compliqué : comprimés fractionnés, posologie variable selon les jours...

Les deux études ont donné les résultats suivants:

- 96% des sujets connaissent la nécessité d'une surveillance biologique régulière,
- La notice présente dans la boîte a été lue par 81% des sujets (76% des sujets en 2000), mais parmi les sujets prenant un traitement au long cours seulement 6% des sujets ont remarqué un changement dans la notice.
- Seulement 44,5% des malades portent une carte mentionnant le traitement par AVK (45,5% en 2000)

- 65% des sujets connaissent les risques d'un surdosage en AVK (67% en 2000), 57 % ceux d'un traitement insuffisant (idem en 2000)

- Les signes du surdosage ne sont toujours pas très bien connus : 44,3% savent qu'ils peuvent avoir des hématomes (41,5% en 2000), 48% (versus 37,7%) qu'ils peuvent saigner du nez, 39,1% (versus 31,3%) qu'ils peuvent saigner des gencives, 23,8% (versus 18,9%) qu'ils peuvent avoir du sang dans les urines. 12,5% des sujets ont donné toutes les bonnes réponses contre seulement 6,7% en 2000.

- 12% (versus 11% en 2000) seulement savent qu'il faut signaler le traitement à la fois au médecin, au dentiste, au pharmacien, au biologiste et au kinésithérapeute

- 82% (versus 82%) savent quel antalgique ils peuvent prendre en cas de douleur.

- 61% (versus 55,3%) savent qu'ils ne doivent pas manger de chou de façon excessive, mais les autres interactions avec les aliments sont toujours mal connues.

- Si 80% des patients se déclarent informés des risques du traitement, plus de la moitié ne connaissent toujours pas les signes annonciateurs d'un surdosage (INR supérieur à 5, saignement mineur ou signes indirects d'hémorragie interne).

- Plus de 40% des patients ignorent encore qu'ils doivent signaler leur traitement anticoagulant au pharmacien (versus 41% en 2000) et plus de 58% au biologiste (versus 61% en 2000).

- Enfin, plus de la moitié des patients ne savent toujours pas que l'association du traitement AVK avec les AINS est déconseillée (54% en 2003 versus 62% en 2000).

II.2. Inhibiteurs de l'activité des facteurs de la coagulation (hirudines, héparines)

Ces médicaments ne modifient pas la synthèse des facteurs de la coagulation mais modifient leurs effets, en particulier celui de la thrombine et du facteur Xa, soit directement, soit indirectement.

II.2.1. Inhibiteurs de la thrombine (facteur IIa)

La thrombine est la protéase qui provoque la transformation du fibrinogène en fibrine. C'est une enzyme que l'on peut inhiber. L'effet anticoagulant des antagonistes de la thrombine est mesuré par le «temps de céphaline activé» ou TCA et leur posologie

adaptée en fonction des résultats de ce test. Les antagonistes de la thrombine sont des polypeptides et des produits de synthèse non peptidiques.

II.2.1.1. Antithrombiniques directs peptidiques, analogues de l'hirudine, préparations injectables

L'hirudine est un polypeptide de 65 acides aminés extrait de la salive de sangsue (*Hirudo medicinalis*) qui a une très grande affinité pour la thrombine et forme avec elle un complexe équimoléculaire (1/1) inactif. L'hirudine obtenue par génie génétique et appelée recombinante n'est pas commercialisée contrairement à ses analogues, la lépirudine, la désirudine et la bivalirudine.

La lépirudine (Refludan®), polypeptide de 65 acides aminés identique à l'hirudine naturelle à l'exception de deux acides aminés est obtenue par génie génétique. Elle s'administre par voie intraveineuse. Les indications de la lépirudine sont la prévention immédiate et le traitement de la maladie thrombo-embolique, chez les malades qui ont une thrombopénie de type II à l'héparine.

La désirudine (Revasc®), ou disulfatohirudine, diffère de l'hirudine naturelle par l'absence d'un groupe sulfate. Elle est obtenue par génie génétique chez la levure *Saccharomyces cerevisiae*. Elle s'est montrée plus efficace qu'une héparine de bas poids moléculaire dans la prévention des thromboses veineuses profondes après chirurgie orthopédique et est prescrite dans cette indication. La désirudine est administrée par voie intraveineuse.

La bivalirudine (Angiox®) est un peptide de 20 acides aminés, analogue de l'hirudine ayant, selon son AMM, une indication dans l'infarctus du myocarde, l'angor instable et chez les patients subissant une intervention coronaire percutanée (ICP) [13].

II.2.1.2. Antithrombiniques directs non peptidiques, actifs par voie buccale

Le dabigatran, inhibiteur non peptidique de la thrombine administré *per os*, a obtenu son AMM en 2008 sous le nom de Pradaxa® pour l'indication: prévention des troubles thrombo-emboliques après arthroplastie de la hanche et du genou.

II.2.2. Inhibiteurs directs du facteur Xa

Plusieurs inhibiteurs directs du facteur Xa sont aussi en cours d'étude; leur intérêt est de prévenir la formation de thrombine.

Le rivaroxaban est un inhibiteur sélectif direct du facteur Xa, actif par voie orale. Au cours des essais cliniques, administré par voie orale, il a donné des résultats équivalents à ceux de l'énoxaparine, utilisée en injection sous-cutanée [23].

II.2.3. Inhibiteurs indirects de la thrombine et du facteur Xa

L'héparine et les héparines de bas poids moléculaires (HBPM) ainsi que les héparinoïdes comme le danaparoiïde inhibent la thrombine et le facteur Xa en activant l'antithrombine III

II.2.3.1. Indications

L'héparine et les HBPM sont utilisées pour prévenir et traiter les accidents thrombo-emboliques veineux et artériels. Elles s'administrent habituellement par voie parentérale, intraveineuse ou sous-cutanée. Chaque spécialité existe sous plusieurs présentations: les plus faiblement dosées sont destinées au traitement préventif et les plus fortes au traitement curatif.

Les HBPM tendent à remplacer l'héparine standard dans ses indications préventives et curatives car elles entraînent moins d'effets indésirables graves mais c'est l'héparine standard qui est associée aux antagonistes du récepteur de la glycoprotéine IIb/IIIa. L'héparine et les HBPM d'action immédiate constituent le traitement anticoagulant initial, pendant une durée généralement de moins de 10 jours, et sont, si nécessaire, remplacées ensuite par les AVK.

Cependant dans certaines indications, par exemple après chirurgie de la hanche la durée du traitement par HBPM peut être prolongée plus d'un mois.

II.2.3.2. Mécanisme d'action

Par eux-mêmes, les héparines et le danaparoïde sont inactifs. Ils exercent leur effet anticoagulant en activant des protéines, notamment l'antithrombine et accessoirement le cofacteur II de l'héparine.

L'héparine standard accélère environ 1000 fois la vitesse d'inactivation des protéases par l'antithrombine. Elle forme avec l'antithrombine un complexe binaire qui interagit avec une extrême rapidité avec les facteurs IIa, Xa et accessoirement IXa, XIa et XIIa. L'héparine standard neutralise d'une manière à peu près identique les facteurs IIa et Xa. Les HBPM neutralisent préférentiellement le facteur Xa.

En cas de déficience constitutionnelle en antithrombine, le risque de thrombose est accru et l'activité de l'héparine est considérablement réduite. Pour traiter les thromboses provoquées par cette déficience, le recours à un inhibiteur direct de la thrombine comme la lépirudine peut être nécessaire.

Le cofacteur II est une glycoprotéine présente dans le sang et formée d'une seule chaîne polypeptidique d'un poids moléculaire de 65000. Le cofacteur II et l'héparine standard forment un complexe qui inactive seulement la thrombine.

II.2.3.3. Héparine standard

A doses pharmacologiques, elle a une action anticoagulante évidente *in vitro* (un sang recueilli sur héparine ne coagule pas) et *in vivo*. La durée d'action de l'héparine standard est relativement courte - sa demi-vie est d'environ une heure - mais augmente avec la dose.

Le contrôle de l'activité anticoagulante de l'héparine standard s'effectue à l'aide du temps de céphaline activée ou TCA.

II.2.3.4. Héparines de bas poids moléculaires (HBPM)

Il s'agit de la daltéparine, la nadroparine, l'énoxaparine ou encore de la tinzaparine. Les HBPM ont une activité anti-Xa supérieure à celle de l'héparine et une activité anti-IIa plus faible. La demi-vie des HBPM est de 5 à 6 heures, ce qui permet de réduire la fréquence de leur administration. L'activité anticoagulante des HBPM est moins dépendante de l'importance de l'état thrombotique du malade et leur posologie est plus facile à établir que celle de l'héparine standard. Le contrôle de leur activité anticoagulante, qui s'effectue par le dosage de l'activité anti-Xa, n'est pas nécessaire en pratique courante. Les HBPM provoquent moins d'hémorragies et de thrombopénies graves que l'héparine standard.

II.2.3.5. Héparinoïdes: danaparoïde et fondaparinux

Le danaparoïde est un mélange de glycosaminoglycanes extraits de la muqueuse intestinale de porc. Il ne contient pas de fragments d'héparine et n'est donc pas chimiquement une héparine de bas poids moléculaire. Comme les HPBM, il inhibe préférentiellement le Xa et non le IIa.

Le fondaparinux est un pentasaccharide de synthèse qui inhibe sélectivement le facteur Xa en activant l'antithrombine III. L'indication retenue pour le fondaparinux est la prévention des troubles thrombo-emboliques veineux après les grosses interventions chirurgicales orthopédiques sur le membre inférieur, hanche et genou.

II.2.3.6. Effets indésirables des héparines [13, 19, 26]

Le risque de saignement et d'hémorragie est une conséquence de tout traitement anticoagulant. Le principal danger des héparines est la thrombopénie. On en distingue deux types :

- les thrombopénies précoces, dites de type I, modérées, apparaissant du 2^e au 5^e jour, voire un peu plus tard, qui sont des formes bénignes avec une chute des plaquettes autour de 100 000/mm³.
- les thrombopénies plus tardives, dites de type II, d'origine immunologique, qui surviennent après le 8^e jour. Ce sont des formes graves pouvant s'accompagner de thromboses

plaquettaires avec des accidents ischémiques parfois mortels. Ce type de thrombopénie s'explique ainsi: l'héparine, et à un moindre degré les HBPM, peuvent former un complexe avec le facteur-4-plaquettaire. Le complexe suscite la formation d'anticorps et l'interaction complexe-anticorps active les plaquettes provoquant l'agrégation plaquettaire et des thromboses. Le danaparoïde serait moins susceptible de donner cette interaction.

II.2.3.7. Antagoniste de l'héparine

La protamine, administrée en IV lente, est un polypeptide polycationique qui forme un précipité avec l'héparine, mucopolysaccharide polyanionique. La protamine neutralise plus efficacement les effets de l'héparine standard que ceux des HBPM. Elle est aussi utilisée dans les préparations d'insuline à effet prolongé car elle forme avec l'insuline un complexe qui, après injection, libère progressivement l'insuline.

II.3. Médicaments augmentant le temps endothélio-plaquettaire, antiagrégants plaquettaires [19]

Ils sont utilisés dans la prévention primaire et secondaire des accidents ischémiques. Le traitement antiagrégant plaquettaire en phase aiguë et au long cours est actuellement incontournable dans la prise en charge des maladies cardiovasculaires pour prévenir les complications thrombotiques artérielles.

Les médicaments prescrits comme antiagrégants plaquettaires sont l'aspirine, la ticlopidine, le clopidogrel, le dipyridamole et des antagonistes de la glycoprotéine IIb/IIIa

II.3.1. l'aspirine (Kardegie)

L'aspirine, commercialisée depuis près de cent ans, a été proposée comme antithrombotique en 1953. L'aspirine est un inhibiteur de l'activation plaquettaire : en bloquant par acétylation la cyclo-oxygénase plaquettaire, elle inhibe la synthèse du thromboxane A₂, substance activatrice physiologique libérée par les plaquettes. Des doses répétées de 20 à 325 mg entraînent une inhibition de l'activité enzymatique de 30 à 95 %.

Au-delà de 325 mg, l'activité inhibitrice n'augmente que très peu, et l'effet sur l'agrégation plaquettaire est à peu près identique. L'aspirine prolonge le temps de saignement pendant plusieurs jours après une prise unique. Elle inhibe irréversiblement le site actif de la cyclo-oxygénase en l'acétylant. Les plaquettes n'ayant pas la possibilité de synthétiser de nouvelles enzymes du fait de l'absence de noyau, l'inhibition durera toute la vie de la plaquette, c'est-à-dire de 7 à 10 jours. L'effet inhibiteur ne s'épuise pas au cours de traitements prolongés et l'activité enzymatique reprend progressivement au fur et à mesure du renouvellement des plaquettes 24 à 48 heures après arrêt du traitement. L'aspirine allonge le temps de saignement d'environ 50 à 100 % en moyenne, mais des variations individuelles peuvent être observées.

L'ensemble des études cliniques reconnaît une efficacité à l'aspirine dans le traitement de l'infarctus du myocarde et de ses récurrences ainsi que dans celui de l'angine de poitrine instable, dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux et des thromboses liées aux prothèses valvulaires [13,26].

II.3. 2. La ticlopidine (Ticlid)

La ticlopidine prolonge le temps de saignement en inhibant l'agrégation plaquettaire et la libération de certains facteurs plaquettaires. L'effet anti-agrégant est obtenu par inhibition de la liaison ADP-dépendante du fibrinogène à la membrane plaquettaire. La ticlopidine n'agit pas par inhibition de la cyclo-oxygénase comme le fait l'aspirine [13].

La ticlopidine est indiquée dans la prévention des complications thrombotiques artérielles (accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde, mort de cause vasculaire) après un premier accident ischémique cérébral lié à l'athérosclérose. Ce médicament est également indiqué dans la prévention des accidents ischémiques majeurs, en particulier coronariens, chez les patients souffrant d'une artérite chronique oblitérante des membres inférieurs au stade de claudication intermittente authentifiée. Les autres indications sont la prévention des thromboses itératives des abords artério-veineux en hémodialyse chronique et la prévention de la thrombose subaiguë sur endoprothèse coronaire (stent) [13,19,26].

II.3.3. Le clopidogrel (Plavix®)

Le clopidogrel inhibe de façon sélective la fixation de l'adénosine diphosphate (ADP) à son récepteur plaquettaire, et donc l'activation du complexe GP IIb-IIIa provoquée par l'ADP, de sorte que l'agrégation plaquettaire est inhibée. Le clopidogrel inhibe également l'agrégation plaquettaire provoquée par d'autres agonistes en neutralisant l'amplification de l'activation plaquettaire par l'ADP libérée. L'activité du clopidogrel est liée à une modification irréversible du récepteur plaquettaire de l'ADP. Le fonctionnement des plaquettes est donc modifié pour le reste de leur durée de vie, la restauration d'une fonction plaquettaire normale correspond à la période de renouvellement des plaquettes. A l'état d'équilibre, la dose quotidienne de 75 mg par jour a permis d'obtenir un taux moyen d'inhibition de 40 % à 60 % [13].

Le clopidogrel est indiqué dans la prévention des événements liés à l'athérombose chez les patients souffrant d'un infarctus du myocarde, d'un accident vasculaire cérébral ischémique ou d'une artériopathie oblitérante des membres inférieurs établie. Il est également indiqué chez les patients souffrant d'un syndrome coronaire aigu et bénéficiant d'une angioplastie coronaire avec pose de stent, en association à l'acide acétylsalicylique [13].

II.3.4. Le Dipyridamole (Asasantine®, Cleridium®, Persantine®)

Le dipyridamole possède des propriétés antiagrégantes plaquettaires mises en évidence in vitro. Il ne modifie pas cependant le temps de saignement in vivo. Ses propriétés vasodilatatrices coronariennes s'accompagnent d'une augmentation du débit coronarien global et d'un accroissement de l'apport d'oxygène [13]. Le dipyridamole n'exerce aucun effet sur la cyclo-oxygénase des plaquettes humaines.

Le dipyridamole est indiqué dans la prévention des accidents thrombo-emboliques systémiques en association avec les anticoagulants oraux chez les patients porteurs de prothèses valvulaires. Ce médicament est également indiqué en prévention des accidents thrombo-emboliques systémiques en association avec l'acide acétylsalicylique lors des pontages coronariens ou au décours d'un infarctus du myocarde. Il n'est pas établi que l'effet de l'association soit supérieur à l'aspirine seule [13].

II.3.5. Les antagonistes des récepteurs à la glycoprotéine IIb IIIa [19]

Le chlorhydrate de tirofiban (Agrastat®) est un antagoniste non peptidique du récepteur GP IIb/IIIa, un important récepteur de surface plaquettaire essentiel dans l'agrégation plaquettaire. Il empêche la liaison du fibrinogène au récepteur GP IIb/IIIa, inhibant ainsi l'agrégation plaquettaire. Ce médicament est indiqué pour la prévention d'un infarctus du myocarde précoce chez les patients souffrant d'angor instable ou d'infarctus du myocarde sans onde Q. L'utilisation de ce médicament est préconisée en association avec l'aspirine et l'héparine non fractionnée.

L'eptifibatide (Integrilin®), heptapeptide cyclique de synthèse, est un inhibiteur réversible de l'agrégation plaquettaire. Il prévient la liaison du fibrinogène, du facteur de Willebrand et des autres ligands d'adhésion aux récepteurs de la glycoprotéine IIb/IIIa. Ce médicament est destiné à être utilisé en association avec l'acide acétylsalicylique et l'héparine non fractionnée. Il est indiqué pour la prévention d'un infarctus du myocarde précoce chez les patients souffrant d'angor instable ou d'infarctus du myocarde sans onde Q avec un dernier épisode de douleur thoracique survenu dans les 24 heures.

L'abciximab (Reopro®) est le fragment Fab de l'anticorps monoclonal chimérique 7E3. Ce médicament inhibe l'agrégation plaquettaire en empêchant la liaison du fibrinogène, du facteur Willebrand et d'autres molécules adhésives aux récepteurs GP IIb/IIIa des plaquettes activées. Il se lie également au récepteur de la vitronectine ($\alpha V \beta 3$) des plaquettes et des cellules endothéliales. Ce récepteur est un médiateur des propriétés pro-coagulantes des plaquettes et des propriétés prolifératives des parois endothéliales des vaisseaux et des cellules des muscles lisses. En raison de sa double spécificité, ce médicament empêche la brusque formation de thrombine qui suit l'activation plaquettaire de façon plus efficace que les agents inhibant uniquement le récepteur GP IIb/IIIa. L'abciximab est indiqué dans la prévention des complications cardiaques ischémiques chez les patients qui font l'objet d'une intervention coronarienne percutanée (angioplastie à ballonnet, athérectomie et pose d'un stent). Il est également indiqué dans la réduction à court terme (1 mois) du risque d'infarctus du myocarde chez les patients souffrant d'angor instable réfractaire au traitement médical conventionnel, chez lesquels une intervention coronarienne percutanée est programmée.

II.4. Médicaments fibrinolytiques ou thrombolytiques [19]

Les fibrinolytiques ou thrombolytiques sont des médicaments qui accélèrent la dissolution des caillots intravasculaires. Ils favorisent la transformation du plasminogène inactif en plasmine active: ce sont le t-PA (tissue-Plasminogen Activator) et ses analogues, ainsi que la streptokinase et l'urokinase. Ces médicaments doivent être administrés le plus tôt possible après la constitution du caillot pour tenter de le dissoudre et lever ainsi l'obstruction du vaisseau. On associe habituellement aux thrombolytiques l'aspirine et l'héparine. Leurs indications sont les infarctus du myocarde très récents, les embolies pulmonaires, les thromboses veineuses et certains accidents vasculaires cérébraux aigus. Leurs effets indésirables sont essentiellement les hémorragies.

- Altéplase (activateur tissulaire du plasminogène : t-PA)

L'altéplase, obtenu par génie génétique, est une glycoprotéine identique à l'activateur tissulaire du plasminogène ou t-PA. La sécrétion par les cellules endothéliales de t-PA est insuffisante pour dissoudre rapidement un caillot et l'administration de t-PA d'origine exogène en IV est nécessaire. Le t-PA favorise la transformation du plasminogène lié à la fibrine en plasmine. Le t-PA se fixe en effet préférentiellement au plasminogène lié à la fibrine du caillot et transforme ce plasminogène en plasmine qui a donc un effet en principe localisé au caillot.

- Rétéplase (analogue du t-PA)

La rétéplase est un analogue simplifié du t-PA humain obtenu par génie génétique.

- Ténecteplase (analogue du t-PA)

Le ténecteplase est un analogue du t-PA endogène. Il a une plus grande affinité pour la fibrine du caillot et une plus grande résistance à l'inactivation par le PAI (plasminogen activator inhibitor). Le ténecteplase s'administre en un bolus intraveineux unique, sans nécessiter de perfusion, ce qui facilite son utilisation en urgence, avant l'hospitalisation.

- Streptokinase

La streptokinase est une protéine produite par le streptocoque β -hémolytique. Pour devenir active, elle doit se combiner au plasminogène et c'est le complexe streptokinase/plasminogène qui hydrolyse le plasminogène circulant et celui du caillot en plasmine. Cette dernière va hydrolyser la fibrine du caillot et le fibrinogène circulant. Il faut noter que la streptokinase peut donner des réactions d'intolérance de type allergique.

- Urokinase

L'urokinase est une protéase synthétisée par le rein et excrétée dans l'urine d'où elle est extraite. Étant d'origine humaine, elle n'est en principe pas allergisante. L'urokinase active la transformation du plasminogène circulant et lié à la fibrine en plasmine. Elle n'est active qu'en présence d'une concentration suffisante de plasminogène.

- Plasmine

La plasmine, fibrinolytique direct, n'est pas actuellement utilisée comme médicament.

II.5. Les antifibrinolytiques [19]

Lorsque l'activité fibrinolytique est excessive, elle peut provoquer des hémorragies par attaque des caillots hémostatiques et du fibrinogène. Il peut être nécessaire de la freiner. Les deux médicaments utilisés dans cette indication sont l'aprotinine et l'acide tranexamique.

- Aprotinine

L'aprotinine, polypeptide obtenu à partir du poumon de bœuf, est un inhibiteur de certaines enzymes protéolytiques comme la trypsine, la chymotrypsine, la plasmine, de certains activateurs du plasminogène et de la kallikréine. Elle est indiquée en IV dans les syndromes hémorragiques d'origine fibrinolytique où elle antagonise les effets de la plasmine. Elle est également utilisée en chirurgie cardiaque sous circulation extracorporelle pour réduire le risque hémorragique par fibrinolyse.

- Acide tranexamique (Exacyl®, Spotof®)

L'acide tranexamique se fixe réversiblement à un résidu lysine du plasminogène auquel il reste fixé même après la transformation du plasminogène en plasmine. Cette dernière ayant fixé l'acide tranexamique est inactive et la fibrinolyse est inhibée. L'acide tranexamique est utilisé dans le traitement préventif et curatif des états hémorragiques consécutifs à une fibrinolyse, par exemple lors d'interventions chirurgicales sur la sphère O.R.L. ou sur l'appareil génital de la femme.

II.6. Les Facteurs de la coagulation [19]

Certains troubles de la coagulation sont la conséquence d'un déficit en un ou plusieurs facteurs qui, lorsqu'ils ne peuvent pas être synthétisés par l'organisme, doivent lui être apportés. Ils sont obtenus soit par extraction à partir de plasma sanguin humain, soit par génie génétique. Les facteurs de la coagulation existent sous forme de lyophilisats qui, après solubilisation, sont administrés par voie intraveineuse. On peut les classer en facteurs procoagulants et facteurs anticoagulants.

II.6.1. Facteurs procoagulants

En principe, chaque facteur de la coagulation est utilisé en thérapeutique pour compenser la déficience correspondante chez le patient. Certains facteurs peuvent toutefois avoir des indications plus larges que la correction d'un déficit spécifique. La préparation associant quatre facteurs, facteur II (prothrombine), VII (proconvertine), IX (antihémophilique B) et X (facteur Stuart), habituellement désignée par PPSB, est utilisée notamment dans le traitement des hémorragies dues à un surdosage en AVK ou à un déficit constitutionnel en facteur II ou X.

II.6.2. Facteurs anticoagulants

L'Antithrombine III et la Protéine C sont utilisés pour réduire le risque de thromboses en cas de déficits constitutionnels ou acquis. La protéine C activée possède une activité anticoagulante par inhibition des facteurs Va et VIIIa et favorise la fibrinolyse. Un analogue

recombinant de la protéine C activée, la drotrécogine alfa, est utilisée dans le traitement du sepsis sévère où il existe, entre autres anomalies, un état d'hypercoagulabilité.

II.7. Autres hémostatiques [19]

Un certain nombre de médicaments classés parmi les hémostatiques agissent par vasoconstriction ou en formant une trame qui sert de support à la formation du caillot.

L'étamsylate (Dicynone®), qui s'administre par voie générale, parentérale ou buccale, diminue la perméabilité capillaire, s'oppose à la distension des vaisseaux et augmente l'adhésivité des plaquettes. Il est utilisé pour prévenir les saignements en nappe. Il a été essayé pour la prévention de l'hémorragie intraventriculaire du nouveau-né.

Parmi les hémostatiques locaux, on peut citer les colles biologiques imprégnées de facteurs procoagulants (Beriplast®, Tissucol Kit®), des gazes hémostatiques résorbables (Surgicel®), des compresses imprégnées de collagène hémostatique (Pangen®), qui sont utilisées essentiellement en chirurgie. Citons également les mèches ou compresses d'alginate de calcium (Algostéril®, Coalgan®) vendues en pharmacie.

La desmopressine, (Octim® spray, Minirin® injectable) est utilisée dans la prévention et le traitement de l'hémophilie A mineure et de la maladie de Willebrand parce qu'elle augmente la libération du facteur VIII et du facteur Willebrand.

Enfin, la compression seule et l'application de glace accélèrent aussi l'arrêt d'un saignement mineur.

III Interactions rencontrées entre plantes et antithrombotiques

III.1 Généralités sur la phytothérapie

On estime qu'environ 80% de la population mondiale utilise des plantes ou des médicaments à base de plante pour se soigner. L'engouement pour ce type de thérapeutique est croissant, par effet de mode ou peur des effets indésirables. L'excellente réputation des plantes médicinales semble toutefois exagérément bonne, d'une part car leur toxicité et leurs effets indésirables sont réels, et d'autre part car elle expose les consommateurs, du fait même de cette réputation d'innocuité, à des surdosages et autres effets inattendus.

III.1.1. définition

On parle de plante médicinale ou de phytothérapie pour des plantes dont une partie au moins (la drogue) possède des propriétés médicamenteuses.

III.1.2. législation française [29]

Les plantes médicinales sont sous la tutelle de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS). Ces plantes doivent obtenir une autorisation de mise sur le marché (dossier classique lourd ou procédure allégée si l'usage est traditionnel). Le dossier d'AMM allégé contient un dossier pharmaceutique comportant les données scientifiques de base et les différentes étapes de l'obtention de la drogue et un dossier toxicologique pour certaines. Aucune évaluation clinique n'est nécessaire si l'indication correspond à l'utilisation traditionnelle inscrite dans le tableau.

La Liste des Plantes Médicinales fait partie intégrante de la Pharmacopée française 10^{ème} édition. Conformément à l'article L.4211-1 5° du Code de la Santé Publique, la vente

des plantes médicinales inscrites à la Pharmacopée relève du monopole pharmaceutique sous réserve des dérogations établies par décret.

La définition des plantes médicinales dans la Pharmacopée précise que les plantes médicinales sont des drogues végétales qui possèdent des propriétés médicamenteuses. Ces plantes médicinales peuvent également avoir des usages alimentaires, condimentaires ou hygiéniques.

La Liste des Plantes Médicinales se présente sous forme de tableaux. Elle est structurée en 2 parties : *Liste A* "Plantes médicinales utilisées traditionnellement" et *Liste B* "Plantes médicinales utilisées traditionnellement en l'état ou sous forme de préparation dont les effets indésirables potentiels sont supérieurs au bénéfice thérapeutique attendu".

En 2010, la liste A comporte 339 plantes médicinales ; la liste B en comprend 116. Pour chaque plante médicinale, il est précisé le nom français de la plante, le nom scientifique actuellement admis, la famille botanique, la partie utilisée et, dans le cas de la liste B, la ou les parties de la plante connues pour leur toxicité. Depuis 2010, il est indiqué pour chaque partie utilisée, si elle a un usage en médecine traditionnelle européenne, ou en médecine traditionnelle chinoise ; il est également mentionné si la plante a un usage cutané.

Des plantes ont été retirées en 2005 de la Liste qui existait alors pour les motifs suivants : soit que leur usage était désuet, soit qu'elles ne possédaient que des indications cosmétiques ou alimentaires, soit qu'elles entraient dans la fabrication de médicaments dans un but autre que thérapeutique (excipient, colorant, aromatisant...).

Cette Liste sera mise à jour au fur et à mesure de l'évolution des textes réglementaires ou des connaissances scientifiques concernant le médicament à base de plantes [29].

Pour chaque plante citée dans le volume "Médicaments à base de plantes" des Cahiers de l'Agence, il est indiqué les indications retenues. Elles sont numérotées comme suit, les nombres impairs correspondant à la voie orale et les nombres pairs à l'usage local (les indications marquées d'un * ont été acceptées en 2008 pour une mise devant le comptoir en officine).

Les indications suivantes concernent l'usage oral:

11. Traditionnellement utilisé dans les troubles de l'érythisme cardiaque de l'adulte (cœur sain).
13. Traditionnellement utilisé dans le traitement des troubles circulatoires mineurs.
- 15*. Traditionnellement utilisé dans le traitement symptomatique des troubles fonctionnels de la fragilité capillaire cutanée, tels que ecchymoses, pétéchies.
- 17*. Traditionnellement utilisé
 - dans les manifestations subjectives de l'insuffisance veineuse telles que jambes lourdes;
 - dans la symptomatologie hémorroïdaire.
- 23*. Traditionnellement utilisé dans les états séborrhéiques de la peau.
- 41*. Traditionnellement utilisé dans le traitement symptomatique de troubles digestifs tels que: ballonnement épigastrique, lenteur à la digestion, éructations, flatulence.
43. Traditionnellement utilisé comme traitement adjuvant de la composante douloureuse des troubles fonctionnels digestifs.
- 45*. Traditionnellement utilisé pour faciliter les fonctions d'élimination urinaire et digestive.
- 47*. Traditionnellement utilisé dans le traitement symptomatique des diarrhées légères.
- 49*. Traditionnellement utilisé dans le mal des transports.
- 51*. Traditionnellement utilisé dans les règles douloureuses.
61. Traditionnellement utilisé comme cholérétique et cholagogue
63. Traditionnellement utilisé dans le traitement symptomatique des troubles fonctionnels digestifs attribués à une origine hépatique
- 71*. Traditionnellement utilisé dans les états fébriles et grippaux.
- 81*. Traditionnellement utilisé pour stimuler l'appétit.
- 83*. Traditionnellement utilisé dans les asthénies fonctionnelles.
- 85*. Traditionnellement utilisé comme adjuvant des régimes amaigrissants.
- 87*. Traditionnellement utilisé pour faciliter la prise de poids.
- 91*. Traditionnellement utilisé comme antalgique (céphalées, douleurs dentaires)
- 93*. Traditionnellement utilisé dans la prévention des céphalées.
- 95*. Traditionnellement utilisé dans le traitement symptomatique des états neurotoniques des adultes et des enfants, notamment en cas de troubles mineurs du sommeil.
- 111*. Traditionnellement utilisé dans le traitement symptomatique de la toux.
- 113*. Traditionnellement utilisé au cours des affections bronchiques aiguës bénignes.
- 131*. Traditionnellement utilisé dans le traitement symptomatique des manifestations articulaires douloureuses mineures.

- 151*. Traditionnellement utilisé pour favoriser l'élimination rénale d'eau.
153. Traditionnellement utilisé comme adjuvant des cures de diurèse dans les troubles urinaires bénins.
155. Traditionnellement utilisé comme adjuvant dans les troubles de la miction d'origine prostatique
- L1. Traitement de courte durée de la constipation occasionnelle.
- L2. Traitement symptomatique de la constipation.

Les indications suivantes concernent l'usage local:

- 14*. Traditionnellement utilisé dans le traitement symptomatique des ecchymoses.
- 16*. Traditionnellement utilisé dans le traitement symptomatique des troubles fonctionnels de la fragilité capillaire cutanée, tels que : ecchymoses, pétéchies.
- 18*. Traditionnellement utilisé dans les manifestations subjectives de l'insuffisance veineuse telles que jambes lourdes.
- 20*. Traditionnellement utilisé dans la symptomatologie hémorroïdaire.
- 22*. Traditionnellement utilisé pour le traitement des petites plaies après lavage abondant (à l'eau et au savon) et élimination des souillures.
- 24*. Traditionnellement utilisé dans les états séborrhéiques de la peau
- 26*. Traditionnellement utilisé dans les démangeaisons et desquamations du cuir chevelu avec pellicules.
- 30*. Traditionnellement utilisé en usage local comme traitement d'appoint adoucissant et antiprurigineux des affections dermatologiques, comme trophique protecteur dans le traitement des crevasses, écorchures, gerçures et contre les piquûres d'insectes.
- 32*. Traditionnellement utilisé en cas d'érythème solaire, de brûlures superficielles et peu étendues, d'érythèmes fessiers.
- 34*. Traditionnellement utilisé chez l'enfant dans les poussées dentaires douloureuses.
- 86*. Traditionnellement utilisé comme adjuvant des régimes amaigrissants.
- 92*. Traditionnellement utilisé comme antalgique (céphalées, douleurs dentaires)
- 102*. Traditionnellement utilisé en cas d'irritation ou de gêne oculaire due à des causes diverses (atmosphère enfumée, effort visuel soutenu, bains de mer ou de piscine, etc.)
- 114*. Traditionnellement utilisé au cours des affections bronchiques aiguës bénignes
- 122*. Traditionnellement utilisé en cas de nez bouché, de rhume.

132*. Traditionnellement utilisé dans le traitement symptomatique des manifestations articulaires douloureuses mineures

142*. Traditionnellement utilisé par voie locale (collutoire, pastille), comme antalgique dans les affections de la cavité buccale et/ou du pharynx

144*. Traditionnellement utilisé par voie locale en bain de bouche, pour l'hygiène buccale.

III.1.3. Consommation des plantes médicinales

En Occident, les plantes médicinales connaissent un certain succès. Différents facteurs expliquent cet état de fait :

- L'attrait d'une partie de la population des pays industrialisés pour l'écologie, l'agriculture biologique
- L'association naïve des termes « naturel » et « bénéfique »
- L'idée que les plantes médicinales, à défaut d'être extrêmement efficaces, sont quasiment inoffensives à l'inverse des médicaments produits par l'industrie pharmaceutique
- le fait que certaines maladies (infections à VIH, Hépatite C, cancers...) ne soient pas considérées comme bénéficiant de traitements suffisamment efficaces compte-tenu de leurs effets indésirables

D'après l'EMBRAPA, équivalent brésilien de l'INRA, le marché mondial de la phytothérapie est estimé en 2000 à 22 milliards de dollars contre un marché pharmaceutique global de 300 milliards. La croissance du marché mondial phytothérapique est estimée à 4 à 5 fois supérieure à celle du marché des médicaments synthétiques [31].

Selon une enquête Sofres de 1989 portant sur 2000 français de 15 ans et plus, 27% des personnes interrogées (dont deux tiers de femmes) ont utilisé des produits à base de plantes. Les 15-25 ans sont les moins consommateurs, ainsi que les ouvriers et agriculteurs. Les troubles qu'on vise à soigner sont le stress, l'anxiété et l'insomnie (44%) et les problèmes digestifs (31%), viennent ensuite la circulation veineuse, les problèmes respiratoires, les rhumatismes et l'amincissement. L'automédication représente plus de la moitié des cas, et la pharmacie est le lieu d'achat pour 70% des consommateurs de phytothérapie, contre 18% en grande surface. La forme la plus utilisée par le panel est l'infusion, puis les gélules et les

ampoules. Les sources d'informations principales des personnes interrogées sont d'abord l'entourage non médical, puis le médecin (28% des cas) et le pharmacien (11%) [34].

III.2. Mécanismes d'interaction rencontrés

Les plantes peuvent interagir de plusieurs manières avec les médicaments de l'hémostase. Pour certaines, la seule source d'information provient de cas cliniques isolés, imprécis ou incomplets, rendant ainsi difficile la déduction d'un mécanisme d'action certain. Les plantes citées dans cette étude peuvent influencer directement sur l'hémostase et/ou modifier l'action des antithrombotiques. Sur ce dernier point, il est clair que les cas et études concernant la warfarine représentent l'essentiel des publications relevées. On est donc contraint d'extrapoler les interactions rencontrées avec elle aux autres AVK, dont la fluindione, qui possède un mécanisme d'action semblable, mais un métabolisme encore peu étudié. Le but de cette étude est de proposer un large panorama des plantes potentiellement dangereuses du point de vue de la fluidité sanguine (hémorragies et thromboses), la relative insuffisance d'information à propos de certaines espèces impliquant au moins le principe de précaution chez les patients à risques.

III.2.1. Mécanismes pharmacodynamiques

De nombreuses plantes possèdent un effet antiagrégant plaquettaire plus ou moins marqué. On peut citer le gingembre, l'ail, le ginkgo, le ginseng, le piment, la prêle, le saule, le soja, le pissenlit, la reine des prés... Les mécanismes sont souvent complexes, avec inhibition des cyclo-oxygénases, modification des taux de prostaglandines, de thromboxane, d'acide arachidonique et d'eicosanoïdes, inhibition du PAF (facteur d'activation plaquettaire), ou encore la modification du seuil d'initiation de l'activation plaquettaire (mécanisme proposé pour le chrysanthème).

Certaines plantes possèdent des propriétés fibrinolytiques (ananas, fucus, oignon) ou inhibitrices de la thrombine (curcuma, réglisse, fucus). D'autres seraient coagulantes (achillée), ou anticoagulantes (le potiron inhiberait le facteur XII), mais les mécanismes ne sont pas toujours élucidés (buchu, fêrule, cannelle, piment, pivoine).

Les composants coumariniques de certaines plantes sont mis en cause dans de nombreuses études, en raison de la possible formation de dicoumarol, puissant agent AVK. Citons le mélilot, le marronnier d'Inde, la luzerne, le dong quai, la flouve odorante, l'aspérule odorante, la fêrue ou la fève tonka.

Les salicylates contenus dans certaines plantes (saule, reine des prés, bouleau, peuplier) sont responsables d'une augmentation d'activité des AVK par déplacement de leur fraction liée à l'albumine plasmatique. Les salicylates possèdent également un effet anti-agrégant plaquettaire par inhibition de la cyclo-oxygénase plaquettaire.

Enfin, les plantes contenant de la vitamine K sont responsables d'un antagonisme d'action avec les AVK. Citons les aliments à feuilles vertes comme le chou et les épinards, et les plantes comme le thé, la luzerne, le persil, l'ortie, le plantain, le soja. Ces plantes peuvent être responsables d'une baisse d'efficacité des AVK.

III.2.2. Mécanismes pharmacocinétiques

Les médicaments peuvent voir leurs effets augmentés ou diminués par modification par les plantes de leurs concentrations sanguines. Ceci est possible en modifiant l'absorption, la fixation aux protéines plasmatiques, le métabolisme et l'élimination du médicament.

La fluindione est absorbée rapidement par le tube digestif. Dans le plasma, elle se lie fortement à l'albumine (97%) [26]. La fraction libre est active et métabolisée. Aucune plante de l'étude ne semble modifier l'absorption, ni déplacer les AVK de l'albumine.

Les antagonistes de la vitamine K sont métabolisés par le cytochrome P450. Les plantes ayant un effet inhibiteur possible à certain sur le CYP 2C9 (pamplemousse, chardon-marie, échinacée, eucalyptus, danshen, fo-ti, harpagophytum, kava, lycium, menthe, thé, trèfle rouge) pourraient, en raison du métabolisme préférentiel des AVK par cette enzyme hépatique, conduire à un surdosage par augmentation de la demi-vie d'élimination, et donc à une augmentation de leur activité anticoagulante. Les inducteurs enzymatiques comme le millepertuis peuvent au contraire diminuer l'efficacité du traitement par anticoagulant oral, augmentant ainsi le risque thrombogène chez le patient.

IV Liste des plantes interagissant avec les antithrombotiques

1) **Achillée millefeuille** (*Achillea millefolium* L., *Asteraceae*) [15]

a) Données officielles

- Pharmacopée: Française 10^e édition, Pharmacopée Européenne
- Partie employée: sommité fleurie
- AMM: dossier allégé, étude toxicologique allégée pour la poudre de drogue totale destinée à l'usage local
- Indications retenues selon le fascicule "médicaments à base de plantes" de l'Agence du Médicament (voir ci-avant au chapitre III.1.2. pour la correspondance): 30-41-43
- Plante libérée du monopole pharmaceutique: oui, en 2008

b) Présentation

Dans son ouvrage intitulé "Plantes Médicinales" le docteur Fleurentin indique que le nom *Achillea* viendrait d'Achille, qui se serait servi de la plante pour soigner ses blessures [15]. Elle était recommandée par Dioscoride (Ier siècle) contre les plaies saignantes et les ulcères, alors que Sainte Hildegarde (XIIe siècle) l'indique dans les troubles menstruels et l'épistaxis, d'où son nom de «Saigne-nez». Pour Cazin (XIXe siècle), on peut utiliser l'achillée millefeuille dans les hémorragies, hémorroïdes, aménorrhées, troubles nerveux et fièvres. La médecine populaire lui reconnaît un effet cicatrisant et l'appelle l'herbe à la coupure ou l'herbe aux charpentiers. D'autre part, les jeunes feuilles sont utilisables en salade.

c) Botanique

C'est une plante herbacée d'une soixantaine de cm de haut, commune en Europe et cosmopolite. Le limbe des feuilles est très découpé d'où le nom de millefeuille. Les fleurs en capitule, jaunes au centre et blanches sur le pourtour, sont regroupées en corymbe. Les fruits sont des akènes surmontés d'une aigrette plumeuse.

d) Partie utilisée et composition chimique

On utilise les sommités fleuries, qui contiennent au minimum 2mL d'huile essentielle par kg. Cette huile essentielle est composée d'azulène (6-9%), de monoterpènes (1,8-cinéol, sabinène, camphre, linalol, ascaridol), de sesquiterpènes (germacrène D, β -caryophyllène, α -bisabolol), de lactones sesquiterpéniques (guaianolides, germacranolides, eudesmanolides), de flavonoïdes (apigénine, lutéoline), de coumarines et de la bétaine.

e) Propriétés pharmacologiques

On a démontré un effet anti-inflammatoire sur l'oreille de souris. L'extrait aqueux et l'huile essentielle ont un effet antibactérien et antifongique. L'infusion de sommités fleuries possède un effet antihémorragique chez l'homme, avec diminution de temps de coagulation. On a également démontré un effet antiulcéreux chez le rat [49].

f) Indications

Localement, on utilise les fleurs comme antiprurigineux. Par voix orale, elles sont utilisées dans certains troubles digestifs.

g) Interaction avec les antithrombotiques

Aucune interaction n'a été rapportée, mais on conseillera la prudence, du fait de l'effet coagulant décrit *in vivo* [15].

2) **Aigremoine** (*Agrimonia* sp., *Agrimonia eupatoria* L.,

Agrimonia pilosa L., *Rosaceae*)

a) Données officielles

-Pharmacopée: Française 10e édition

-Partie employée: sommité fleurie

-AMM: dossier allégé, étude toxicologique allégée pour la poudre de drogue totale

-Indications retenues selon le fascicule "médicaments à base de plantes" de l'Agence du Médicament (voir ci-avant au chapitre III.1.2. pour la correspondance): 17-18-20-47-144

-Plante libérée du monopole pharmaceutique: non

b) Présentation

Le genre *Agrimonia* comprend une quinzaine d'espèces dans l'hémisphère Nord tempéré. L'aigremoine Eupatoire est également appelée Eupatoire des anciens, Thé des bois, ou encore Toute-Bonne. Elle est commune dans toute l'Europe. *Agrimonia* viendrait du grec «argemone» qui veut dire «taie de l'œil» en référence aux propriétés ophtalmologiques de la plante. Le nom *Eupatoria* vient de Mithridate Eupator, roi du Pont, qui aurait introduit la plante.

c) Botanique

L'aigremoine eupatoire est une plante herbacée vivace nitrophile et rhizomateuse de la famille des rosacées. L'inflorescence est un épi simple, le fruit est un akène, la tige est rougeâtre et poilue et les nombreuses petites fleurs sont jaunes [79].

d) Partie utilisée et composition chimique

Les feuilles et les sommités fleuries sont composées de tanins (9%), d'hétérosides flavoniques et de traces d'huile essentielles.

e) Propriétés pharmacologiques

Elle possède des propriétés vulnérantes, astringentes et anti-inflammatoires. On note également un effet diurétique et antiallergique. Elle est activatrice circulatoire, emménagogue et vermifuge.

f) Indications

En usage interne, on l'utilise dans tous les écoulements pathologiques, les angines et les hémorragies. En usage externe, sous forme d'infusion ou de teinture mère, elle est intéressante en gargarisme dans les extinctions de voix et les angines, et en décoction pour les plaies et les ulcères variqueux.

g) Interactions avec les antithrombotiques

Selon le guide des produits naturels pouvant influencer sur la coagulation, distribué aux patients canadiens traités par warfarine [100], l'aigremoine posséderait un effet coagulant chez l'homme, mais la source n'est pas précisée.

On a montré un effet anti-agrégant plaquettaire dans un essai sur plasma, avec une activation de la phospholipase A2 [79]. Un extrait d'aigremoine a augmenté le temps de saignement chez la souris [78]. En effet, un extrait d'hsien-ho-t'sao (*Agrimonia pilosa*, kin-mizuhiki au Japon) a augmenté le temps de saignement chez la souris, avec effet maximum après 3h, et a été efficace dans la prévention de l'embolie pulmonaire contrairement à l'aspirine et l'indométacine dans ce modèle [78]. Il n'y a aucune donnée exploitable chez l'homme.

3) **Ail** (*Allium sativum* L., *Alliaceae*) [15]

a) Données officielles

-Pharmacopée: Européenne, monographie ESCOP

-Partie utilisée: bulbe

-AMM: dossier allégé

-Indication retenue selon le fascicule "médicaments à base de plantes" de l'Agence du Médicament (voir ci-avant au chapitre III.1.2. pour la correspondance): 13

-Plante libérée du monopole pharmaceutique: oui, en 2008

b) Présentation

Utilisé depuis l'Antiquité, l'ail a connu un grand succès dans toutes les médecines. On lui rapporte entre autres des propriétés diurétiques, vermifuges, antiasthmatiques, fébrifuges, antiseptiques, digestives, hypotensives et stimulantes. C'est une plante originaire d'Asie centrale qui a été cultivée en Égypte, dans le bassin méditerranéen, dans toute l'Europe et en Chine.

c) Botanique

C'est une plante herbacée vivace par son bulbe. La tige pourvue de feuilles allongées porte une inflorescence en ombelle, composée de petites fleurs blanches ou rosées. Le bulbe est formé de gousses accolées et enveloppées dans une tunique blanche. Il dégage une odeur bien connue.

d) Partie utilisée et composition chimique

On utilise en thérapeutique le bulbe séché qui contient au minimum 4,5% d'allicine. L'ail frais contient de l'alliine se transformant en allicine (acide aminé soufré qui donne l'odeur caractéristique d'ail fraîchement coupé) qui se dégrade facilement en disulfure de diallyle. La

poudre doit donc être rapidement séchée à une température inférieure à 65°C. On trouve dans la poudre, outre 4,5% d'allicine, des saponosides (sativoside, proto eruboside B), des flavonoïdes, des fructanes, des lectines et du Sélénium. On retrouve également des composés soufrés dérivés de l'alliine tels que des polysulfites, de l'ajoène, des mercaptanes, des thioglycosides, des thiosulfates et de l'adénosine [144].

e) Propriétés pharmacologiques

Une réduction de l'hypertension et une augmentation de la durée de vie a été prouvée chez les rats hypertendus. Chez l'homme, des essais cliniques en double aveugle ont montré une baisse de tension de 9 à 15% chez des patients modérément hypertendus, ainsi qu'une meilleure microcirculation du fait d'une vasodilatation des artérioles.

In vitro, on a montré une synthèse diminuée du cholestérol par les hépatocytes de poulets, rats et singes, ainsi qu'une réduction de l'athérosclérose sur l'aorte isolée humaine. Une vingtaine d'études cliniques en double aveugle ont montré qu'un traitement à base d'ail (12 à 16 semaines) diminuait les taux de LDL et de triglycérides et augmentait les taux de HDL.

Les diallyldisulfides et trisulfides, isolés de la gousse, s'opposent à l'agrégation plaquettaire soumise à l'acide arachidonique. Une étude *in vitro* démontre que l'ajoène diminue l'agrégation plaquettaire en inhibant la lipo-oxygénase et donc la synthèse de thromboxane [145]. Des études *in vivo*, réalisées sur six adultes volontaires sains ont montré que l'administration quotidienne de 25mg d'huile d'ail pendant 5 jours inhibe l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP et le collagène [104].

On a également répertorié quelques cas de complication hémorragiques avec consommation régulière et/ou importante d'ail [12]:

-cas n°1: un homme de 87 ans a été atteint d'un hématome épidural associé à des troubles de la fonction plaquettaire, à savoir un temps de saignement prolongé avec un temps de prothrombine (TP) et un temps partiel de thromboplastine (TPP) normaux. Ce patient avait pour habitude de consommer 4 gousses par jour [144]

-cas n°2: il s'agit d'un homme de 72 ans avec complications hémorragiques suite à une chirurgie prostatique. Ici aussi les temps de coagulation et de prothrombine sont normaux. Des analyses ont montré plus tard des troubles de l'agrégation plaquettaire, qu'on a attribué à la prise habituelle d'ail [146]

-cas n°3: une femme de 32 ans, qui avait arrêté tout médicament ou alimentation pouvant entraîner des saignements, à l'exception d'ail en grande quantité, a présenté un temps de saignement augmenté lors de deux dosages préalables à une chirurgie mammaire. Une semaine après l'intervention, on a dû évacuer un hématome mammaire. Une semaine après l'arrêt de la consommation d'ail, le temps de saignement avait retrouvé une valeur normale [147]

Pour finir, notons que l'ail possède des effets antioxydants, antibactériens, antifongiques et vermifuges.

f) Indications

L'ail est traditionnellement utilisé dans le traitement des troubles circulatoires mineurs. En Allemagne, il est indiqué dans les hyperlipidémies et en prévention des pathologies vasculaires liées à l'âge.

g) Interactions avec les antithrombotiques [1; 2; 21; 35; 61; 62; 65; 69; 102]

Une interaction possible avec la warfarine a été signalée par Sunter en 1991. Il note deux cas d'augmentation d'INR chez deux patients stabilisés sous warfarine avec administration concomitante d'ail. L'INR a approximativement doublé dans les deux cas, entraînant une hématurie. Pour D'Arcy et Fugh-Berman, l'allongement du temps de saignement serait uniquement dû à l'action sur la fonction plaquettaire de l'extrait d'ail.

Une étude montre, avec un faible niveau de preuves, une augmentation de l'effet de la warfarine, de manière pharmacocinétique uniquement (62). Un autre essai montre que l'ail baisse les concentrations sanguines de warfarine (faible niveau de preuve également) (61)

En conclusion, on conseillera aux patients sous médication anticoagulante d'éviter la trop grande consommation d'ail, ou une modification trop brutale de leur consommation, afin de limiter les risques d'accidents.

4) **Ananas** (*Ananas comosus* L., *Bromeliaceae*)

a) Données officielles

-Partie utilisée: fruit, tige

-AMM: dossier lourd, AMM obtenu pour le médicament Extranase® (bromélaïnes)

-Indications retenues pour l'AMM: œdèmes post-traumatiques et post-opératoires

b) Présentation

Originaire du Brésil, mais «découvert» en 1493 par Christophe Colomb en Guadeloupe, l'ananas est la broméliacée la plus connue, et la seule comestible. Son nom vient du mot guarani «nana» qui veut dire parfumé. Une peinture murale datant de l'Antiquité et représentant un fruit ressemblant fortement à un ananas a été découverte à Pompei. Cette découverte a soulevé de nombreuses questions concernant les voyages maritimes à cette époque, dans l'hypothèse que ce fruit était bien un ananas...

c) Botanique

C'est une plante herbacée pouvant atteindre jusqu'à 1m50 en tout sens, avec de longues feuilles dentées ou parfois lisses. La floraison est caractéristique des Broméliacées avec, au bout d'une tige, une couronne de feuilles placée au dessus d'un ensemble de fleurs qui donnent de nombreux fruits réunis en infrutescence qui est l'ananas que nous connaissons.

d) Partie utilisée et composition chimique

Le fruit et la tige contiennent une enzyme protéolytique, la bromélaïne.

e) Propriétés pharmacologiques

Outre son activité protéolytique, la bromélaïne a des propriétés anti-inflammatoires et antiœdémateuses, ainsi qu'une activité anti-agrégante plaquettaire et fibrinolytique par

interaction avec le métabolisme des eicosanoïdes (inhibition de la synthèse des composés pro-inflammatoires et vasoconstricteurs) [39, 50, 51]

f) Indications

La bromélaïne est proposée dans les œdèmes post traumatiques et post-opératoires. Elle est commercialisée en France sous le nom Extranase®.

g) Interaction avec les antithrombotiques

Connaissant les propriétés fibrinolytiques et antiagrégantes de la bromélaïne [37, 39, 50, 51], on sera prudent concernant la consommation de grandes quantités d'ananas ou de produits contenant des bromélaïnes chez un patient sous anticoagulant. On a répertorié un cas de saignement gastro-intestinal chez un patient consommant un produit appelé Wobenzym®, contenant entre autres de la bromélaïne et de la papaïne, mais on suspecte une contamination par la warfarine de ce médicament vendu au Mexique [36].

5) **Angélique officinale** (*Angelica archangelica* L.,

Apiaceae) [14]

(Pour *Angelica sinensis*, voir *Dong Quai*)

a) Données officielles

-Pharmacopée: Française révisée

-Partie utilisée : fruit, souche radicante

-AMM: dossier allégé

-Indications retenues selon le fascicule "médicaments à base de plantes" de l'Agence du Médicament (voir ci-avant au chapitre III.1.2. pour la correspondance): 41-43

-Plante libérée du monopole pharmaceutique: oui en 2008

b) Présentation

Également appelée Herbe aux anges, elle est cultivée dans les pays nordiques depuis le XIIe siècle, et les moines l'utilisaient sous le nom d'herbe au St Esprit en prévention de la peste [14]

c) Botanique

L'angélique est une grande plante herbacée, bisannuelle, originaire des régions tempérées d'Europe et d'Asie. La volumineuse tige creuse et cannelée porte de grandes feuilles découpées en folioles. Les fleurs sont de couleur jaune-vert et forment de larges ombelles. Les fruits sont ovoïdes et les racines brunes, grises et rougeâtres possèdent des canaux sécréteurs. La plante dégage une odeur aromatique suave lorsqu'on l'écrase [14].

d) Partie utilisée et composition chimique

La racine contient au minimum 2 mL/kg d'huile essentielle composée d'hydrocarbures monoterpéniques (α et β -phéllandrène, α et β -pinène, sabinène et D3-carène) de sesquiterpènes (bisabolol), de lactones macrocycliques, de furanocoumarines (bergaptène,

angélicine, archangélicine), de coumarines (osthénol, osthol, ombelliférone) d'acides phénoliques (caféique et chlorogénique) et de flavones (archangélinone) [14].

e) Propriétés pharmacologiques

L'huile essentielle a des propriétés antibactériennes et antispasmodiques démontrées *in vitro* et *in vivo* sur le cobaye. Les principes amers stimulent les sécrétions gastriques et pancréatiques, favorisant ainsi la digestion. Une activité antiagrégante plaquettaire a également été mise en évidence *in vitro* avec un extrait de racines [14].

f) Indications

Le rhizome, la racine et même le fruit sont traditionnellement utilisés en infusion de 10 minutes dans les affections digestives telles que les colites spasmodiques, ballonnements, flatulences et la digestion lente.

g) Interaction avec les antithrombotiques

Aucune interaction n'a été détectée entre les anticoagulants oraux et l'angélique officinale. Cependant, la prudence s'impose du fait de l'activité antiagrégante de l'extrait de racines découverte *in vitro* [14].

6) **Anis vert** (*Pimpinella anisum* L., *Apiaceae*) [15]

a) Données officielles

-Pharmacopée: Française 10e édition, Européenne

-Partie utilisée: fruit

-AMM: dossier allégé

-Indications retenues selon le fascicule "médicaments à base de plantes" de l'Agence du Médicament (voir ci-avant au chapitre III.1.2. pour la correspondance): 41-43

-Plante libérée du monopole pharmaceutique: oui en 2008

b) Présentation

C'est une plante bien connue depuis l'Antiquité. L'anis vert, aussi appelé graine échauffante, est utilisé au Ier siècle comme diurétique, sudorifique, aphrodisiaque et contre les morsures venimeuses. En médecine arabo-persane, Rhazès (Xe siècle) le conseille contre les gonflements, les œdèmes et les obstructions du foie et de la rate. Également utilisé au XIIIe siècle contre les rougeurs de la face, on le recommande entre autres comme stomachique, diurétique et expectorant. Au XXe siècle, Fournier l'emploie dans les douleurs digestives d'origine nerveuse, et en médecine vétérinaire l'anis est utilisé comme stimulant de la production de lait chez les bovins et en prévention du météorisme chez les ovins [15].

c) Botanique

Plante annuelle de 30 à 70 cm de haut, probablement originaire d'Orient, l'anis vert est une plante de culture en France. La tige porte des feuilles alternes, arrondies et entières à la base, puis divisées en trois puis cinq folioles et en fines lanières à la partie supérieure. Les inflorescences blanches en ombelles donnent naissance à des fruits gris brun-vert, des diakènes ovoïdes de 3 à 5 mm de long, surmontés d'un fin pédoncule.

d) Partie utilisée et composition chimique

On utilise le fruit, qui renferme au minimum 20 mL/kg d'huile essentielle. Cette dernière est composée de trans-anethole (80-95%), d'estragole (2-3%), d'anisaldéhyde, d'anesthole, de γ -himachalène et d'une huile grasse (15%, acide pétrosélinique, acide oléique). Des phénols, de l'acide ρ -hydroxybenzoïque, des furocoumarines (bergamine) et des hydroxycoumarines (ombelliférone) ont également été identifiés.

e) Propriétés pharmacologiques

On a démontré pour l'anis vert un effet antispasmodique, bronchodilatateur et fluidifiant des sécrétions bronchiques, ainsi qu'un effet antimicrobien. On suspecte des effets œstrogéniques, régénérateurs hépatique et anti-tumoraux pour le trans-anethole.

f) Indications

L'anis vert est traditionnellement utilisé dans le traitement des affections digestives comme les colites spasmodiques douloureuses, les gastrites, les ballonnements, les lenteurs à la digestion, les éructations et les flatulences. Il est également proposé dans les inflammations des voies aériennes.

g) Interactions avec les antithrombotiques

L'anis est cité comme «produit d'origine naturelle qui peut influencer négativement sur la coagulation» dans le guide officiel des interactions avec le Coumadin® (warfarine) remis aux patients canadiens traités par ce médicament; sont mis en cause les composants coumariniques contenus dans la graine. Cette possibilité ne semble pas être suffisamment étayée par des études ou des cas cliniques, ainsi ne conseillera-t-on que la prudence quant à l'utilisation de fortes doses d'extrait d'anis chez un patient sous anticoagulants [38].

7) **Arnica** (*Arnica montana* L., *Asteraceae*) [15]

a) Données officielles

-Pharmacopée: Française 10e édition, monographie ESCOP

-Partie utilisée: capitule

-AMM: dossier allégé, la poudre de drogue totale n'est pas utilisée traditionnellement

-Indications retenues selon le fascicule "médicaments à base de plantes" de l'Agence du Médicament (voir ci-avant au chapitre III.1.2. pour la correspondance): 14

-Plante libérée du monopole pharmaceutique: non

b) Présentation

Appelé "herbe aux chutes", l'arnica est connu pour son utilisation dans les traumatismes engendrant inflammations, bleus ou ecchymoses. Il est apprécié contre les contusions et les écorchures et on lui reconnaît des effets toniques, émétiques, purgatifs et irritants des voies digestives. Les feuilles et fleurs peuvent s'employer en cataplasme. L'arnica possède d'autres appellations comme «tabac des Vosges» ou encore «souci des Alpes». Sa culture est compliquée mais aujourd'hui on cultive l'arnica en plaine pour fournir le marché pharmaceutique, les cueillettes d'arnica sauvage l'ayant menacé de disparition.

c) Botanique

L'arnica est une plante vivace des lieux froids et prairies d'altitude en Europe, elle mesure de 30 à 50 cm de haut et possède d'une à trois grandes fleurs jaune doré orangé, en capitule formé de fleurs en tubes au centre et de fleurs ligulées sur le pourtour. La racine est rampante, les feuilles groupées à la base, et les fruits sont des akènes noirs surmontés d'une aigrette plumeuse.

d) Partie utilisée et composition chimique

On utilise la fleur qui contient des lactones sesquiterpéniques (tiglate d'hélénaline), des flavonoïdes (isoquercitroside, astragaloside), des dérivés du thymol, des mono et sesquiterpènes, des coumarines (ombelliférone), des caroténoïdes colorant les pétales des alcaloïdes pyrrolizidiniques (tussilagine, isotussilagine)

e) Propriétés pharmacologiques

Un effet anti-inflammatoire a été démontré. Les lactones sesquiterpéniques, à faible dose, empêchent *in vitro* la libération d'histamine et de sérotonines par les plaquettes, diminuent la synthèse de cytokines et de la cyclo-oxygénase. L'hélénaline est anti-inflammatoire dans l'œdème aigu de la patte de rat induit par les carrhagénines et dans l'arthrite induite par l'adjuvant de Freund également chez le rat. La dihydrohélénaline agit localement dans l'inflammation de l'oreille de souris induite par l'huile de croton. Une activité dans la résorption des hématomes a été démontrée, de même qu'une activité dans l'insuffisance veineuse chronique [15].

f) Indications

Par voie locale uniquement, les fleurs d'arnica sont traditionnellement utilisées dans le traitement des ecchymoses, des brûlures superficielles et de l'érythème fessier. On l'utilise en Allemagne en bain de bouche et gargarisme dans les affections de la bouche et du pharynx, mais attention à ses propriétés irritantes, stimulantes cardiaque et cytotoxiques.

g) Interactions avec les antithrombotiques [100]

Comme l'anis, l'arnica est cité comme «produit d'origine naturelle qui peut influencer négativement sur la coagulation» dans le guide officiel des interactions avec le Coumadin® (warfarine) remis aux patients canadiens traités par ce médicament; sont également mis en cause les composants coumariniques de la plante. De plus, son action sur les hématomes et ses propriétés anti-inflammatoires inciteraient à la prudence quant à une utilisation non homéopathique chez les patients à risque, mais l'arnica ne devant pas être utilisé *per os*, la question d'une éventuelle interaction avec les anticoagulants oraux ne semble pas se poser.

8. **Aspérule odorante** (*Asperula odorata* L., *Galium odoratum* L., *Rubiaceae*) [15]

a) Données officielles

-Pharmacopée: Française 10e édition

-Partie utilisée: parties aériennes

-AMM: dossier allégé, étude toxicologique pour la poudre de drogue totale

-Indications retenues selon le fascicule "médicaments à base de plantes" de l'Agence du Médicament (voir ci-avant au chapitre III.1.2. pour la correspondance): 41-43-95

-Plante libérée du monopole pharmaceutique: oui en 2008

b) Présentation

Également appelée gaillet, petit-muguet ou reine des bois, l'aspérule odorante était inconnue dans l'Antiquité. Cazin rapporte au XIXe siècle ses usages dans la dyspepsie, la jaunisse (d'où son nom d'Hépatique des bois) et les calculs. En Allemagne, on l'utilise parfois comme sédatif et antispasmodique. On lui rapporte également des propriétés astringentes, diurétiques et légèrement excitantes. En outre, on prépare avec l'aspérule odorante le « vin de mai » une boisson aromatique consommée dans l'est de la France, en Belgique et en Allemagne.

c) Botanique

Très commune dans les sous-bois humides de l'hémisphère nord, c'est une plante herbacée vivace de 10 à 30 cm dotée d'une tige carrée portant des feuilles opposées, ovales et élançées ainsi que des stipules disposés en étoile. Les petites fleurs blanches en corymbe donnent des fruits ronds et poilus.

d) Partie utilisée et composition chimique

On utilise la totalité de la plante qui contient de la coumarine, un iridoïde (aspéruloside), des acides (phénylacrylique, phénylcarboxylique, caféique, ascorbique), des traces d'huile

essentielle, et des hétérosides anthraquinoniques dans la racine. La coumarine odoriférante est obtenue après hydrolyse du mélilotoside lors du séchage ou de la fabrication des extraits.

e) Propriétés pharmacologiques

On a démontré des effets antispasmodiques et anti-inflammatoires attribués à la coumarine chez le rat et le cobaye.

f) Indications

Elle est traditionnellement utilisée par voie orale en infusion dans le traitement d'affections digestives telles que les colites spasmodiques, les gastrites, les ballonnements, les lenteurs à la digestion, les éructations et les flatulences, et aussi comme sédatif. Les fleurs sont parfois utilisées dans le traitement de varices.

g) Interactions avec les antithrombotiques

A cause de la coumarine qu'elle contient, l'aspérule odorante est citée dans le guide des interactions avec les produits d'origine naturelle du médicament Coumadin®, comme pouvant avoir un effet anticoagulant [98, 100]. Aucune étude ne semble confirmer cette mise en garde. Il semblerait qu'il y ait confusion entre la coumarine, non anticoagulante, et la bishydroxycoumarine, le dicoumarol et la 4-hydroxycoumarine, qui sont des molécules anticoagulantes. Le seul risque serait vraisemblablement une transformation des coumarines en dicoumarol notamment, sous l'action de microorganismes lors d'une mauvaise conservation de la plante [43].

9. **Boldo** (*Peumus boldus* Mol., *Monimiaceae*) [14]

a) Données officielles

-Pharmacopée: Française 10^e édition

-Partie utilisée: feuille

AMM: dossier allégé sans étude toxicologique, une teneur limite en constituant actif est demandée

Indications retenues selon le fascicule "médicaments à base de plantes" de l'Agence du Médicament (voir ci-avant au chapitre III.1.2. pour la correspondance) : 45-61

-Plante libérée du monopole pharmaceutique: non

b) Présentation

Le boldo est réputé, en Amérique du Sud, dans les affections du foie, les blennorragies, les digestions difficiles, et les douleurs articulaires et dentaires. Le boldo a été introduit en France en 1870.

c) Botanique

Petit arbre dioïque originaire du Chili, le boldo mesure de 5 à 8 m de haut. Il porte des feuilles à bord entier, ovales et couvertes de très petits poils. Les fleurs mâles jaunes poussent en grappes. Le fruit issu de la fleur femelle est une drupe. La plante dégage une odeur camphrée.

d) Composition chimique

Les feuilles séchées contiennent des alcaloïdes (boldine principalement, isocorydine) ainsi qu'une huile essentielle contenant des composés monoterpéniques (limonène, α -pinène, linalol, camphre, cinéole, ρ -cymène, β -phellandrène). On a aussi identifié des flavonoïdes (kaempférol, rhamnétine, isorhamnétine). Le boldo du Chili contient de l'ascaridol, un composé vermifuge.

e) Propriétés pharmacologiques

Le boldo possède des propriétés hépatoprotectrices, antiradicaux libres, laxatives, antispasmodiques, anti-inflammatoires.

f) Indications

Le boldo est traditionnellement indiqué dans les troubles digestifs comme cholagogue, cholérétique, et pour faciliter les fonctions d'élimination rénale et digestive.

g) Interactions avec les anticoagulants

Le département de pharmacie d'un hôpital de Québec a rapporté une augmentation anormale de l'INR chez un patient traité par warfarine pour une fibrillation auriculaire. Le patient avait consommé des produits naturels dont une association boldo-fenugrec. L'INR est revenu aux valeurs souhaitées une semaine après l'arrêt des plantes citées. La réintroduction de ces dernières quelques jours plus tard a conduit à une nouvelle augmentation de l'INR. L'interaction entre la warfarine et l'association boldo-fenugrec dans l'augmentation du temps de saignement a été jugée probable (utilisation de l'algorithme de Naranjo). Aucun effet indésirable n'a été reporté dans ce cas [12, 42, 65].

On ne rapporte pas d'autres cas impliquant le Boldo dans l'allongement du temps de saignement ou diverses interactions avec les anticoagulants. Toutefois, par précaution, on conseillera la prudence lors de l'utilisation concomitante d'anticoagulants et de boldo seul ou en association.

10. **Bouleau** (*Betula alba* L., *Betula pubescens* Ehrh., *Betulaceae*) [14]

a) Données officielles

-Pharmacopée: Française 10^e édition, Européenne (*alba*), pharmacopée Française révisée (*pubescens*)

-Partie utilisée: feuille (*alba*), écorce de tige et feuille (*pubescens*)

-AMM: feuille: dossier allégé, étude toxicologique allégée pour la poudre de drogue totale

-Indications retenues selon le fascicule "médicaments à base de plantes" de l'Agence du Médicament (voir ci-avant au chapitre III.1.2. pour la correspondance) : 45-151

-Plante libérée du monopole pharmaceutique: non

b) Présentation

Le bouleau est décrit depuis l'Antiquité. On utilise le tronc et l'écorce dans l'industrie du bois, de la teinture et du papier. Matthioli décrit au XVI^e siècle une préparation à base de sève conseillée contre la lithiase urinaire. Le bouleau est proclamé «l'arbre néphrétique d'Europe». Au XIX^e siècle, la sève et les feuilles sont utilisées dans les maladies de peau, les rhumatismes, les problèmes vésicaux et la goutte. La sève est recommandée dans les chutes de cheveux et en bain de bouche dans les ulcérations des muqueuses.

c) Botanique

Grand arbre atteignant 20 à 30 m de haut, le bouleau est commun en Europe du Nord et s'adapte aux zones humides, arides et même subarctiques. Son tronc est recouvert d'une écorce devenant blanc argenté et crevassée. Les feuilles sont ovales, alternes et dentées, de couleur vert brillant au dessus et duveteuses en dessous. Les fleurs sont jaunes verdâtres et les fruits sont des akènes ailés.

d) Composition chimique

La feuille contient des flavonoïdes, des triterpènes et de l'acide bétulique. Elle renferme également des phénols, du bêta-carotène, de la vitamine C, différents minéraux et de l'acide salicylique.

e) Propriétés pharmacologiques

La propriété la plus connue est l'effet diurétique du bouleau. On a démontré chez l'homme une amélioration des symptômes lors d'une infection urinaire lors de la prise d'extrait de feuilles, ainsi qu'une diminution du nombre de bactéries dans une autre étude. La part d'activité des différents composants n'a pas été clairement reconnue.

f) Indications

Les feuilles sont traditionnellement indiquées par voie orale pour faciliter les fonctions d'élimination urinaires et digestives, pour favoriser l'élimination rénale d'eau.

g) Interactions avec les antithrombotiques

On a observé en 1995 chez deux patients sous warfarine un INR trop élevé après l'utilisation d'une pommade à base d'huile extraite d'écorce de bouleau. On soupçonne un déplacement de la warfarine de ses sites de liaison protéique par le salicylate de méthyle contenu dans la plante. L'algorithme de Naranjo indique un score de 2 (interaction possible) [12].

11. Bourrache (*Borago officinalis* L., *Boraginaceae*) [15]

a) Données officielles

-Pharmacopée: Française 10^e édition

-Partie utilisée: fleur, sommet

-AMM: fleur: dossier allégé, étude toxicologique pour la poudre de drogue totale

-Indications retenues selon le fascicule "médicaments à base de plantes" de l'Agence du Médicament (voir ci-avant au chapitre III.1.2. pour la correspondance): 113-151

-Plante libérée du monopole pharmaceutique: oui

b) Présentation

Également appelée langue-de-bœuf et bourslette, la bourrache est reconnue à la Renaissance pour ses propriétés diurétiques, adoucissantes et dépuratives. On l'utilise depuis le XVIII^e siècle contre la toux, la bronchite, la rétention urinaire et les dartres.

c) Botanique

C'est une plante originaire d'Afrique du Nord, répandue en Europe et en Amérique du Nord. C'est une plante herbacée, recouverte de poils. Les feuilles ovales sont vertes dessus et blanchâtres dessous. Les fleurs sont bleues et disposées en cymes scorpioïdes. Les fruits sont des tétrakènes se séparant en quatre parties renfermant chacune une graine.

d) Composition chimique

Les fleurs renferment des mucilages, des polyphénols, de l'allantoïne, des minéraux (nitrate de potassium), des acides (silicique, rosmarinique, chlorogénique) et des alcaloïdes pyrrolizidiniques saturés (thésinine). Les graines produisent une huile contenant des acides gras insaturés (oméga-6): acide linoléique, acide oléique et acide γ -linoléique.

e) Propriétés pharmacologiques

On a démontré une action sur les membranes cellulaires, notamment épidermiques, grâce aux acides gras essentiels, d'où un effet bénéfique sur l'élasticité de la peau. L'acide γ -linoléinique possède des effets anti-inflammatoire, antiagrégant plaquettaire et vasodilatateur. La forte teneur en potassium stimule la diurèse, l'allantoïne favorise la cicatrisation et les mucilages ont des propriétés émoullientes et adoucissantes.

f) Indications

Les fleurs sont traditionnellement utilisées par voie orale pour favoriser l'élimination rénale d'eau et dans les affections bronchiques bénignes. On utilise l'huile par voie orale contre le vieillissement cutané et en traitement adjuvant de l'eczéma.

g) Interactions avec les antithrombotiques

L'acide γ -linoléinique présent dans l'huile de graines de bourrache (18 à 25%) peut augmenter le temps de coagulation car c'est le précurseur d'une prostaglandine (PGE_1) impliquée dans l'inhibition des mécanismes de l'inflammation et de l'agrégation plaquettaire (métabolisme de l'acide arachidonique et des leucotriènes) [15, 38]. Ainsi, une étude chez l'homme et le rat a mis en évidence une baisse de 45 % de l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP, l'adrénaline et le thromboxane B₂, en présence d'une supplémentation en acide gamma-linolénique. Le temps de saignement a lui augmenté de 40 % [48].

12. **Buchu** (*Barosma betulina* Bartl. et Wendl., *Rutaceae*) [148]

a) Données officielles

-Pharmacopée: Française 10^e édition

-Partie utilisée: feuille

-AMM: dossier allégé, étude toxicologique pour la poudre de drogue totale

-Indications retenues selon le fascicule "médicaments à base de plantes" de l'Agence du Médicament (voir ci-avant au chapitre III.1.2. pour la correspondance): 151-153

-Plante libérée du monopole pharmaceutique: non

b) Présentation

Le buchu est originaire d'Afrique du Sud, dont les indigènes exploitent les propriétés thérapeutiques depuis des centaines d'années. Ce sont les colons hollandais qui ont transmis ces connaissances à l'industrie pharmaceutique européenne.

c) Botanique

Le buchu est un arbuste aux petites feuilles vertes à jaunâtres, à marge dentée, ponctuées de poches à huile essentielle. Il possède une odeur aromatique caractéristique, due aux composés soufrés de l'huile essentielle.

d) Composition chimique

La feuille contient des hétérosides flavoniques et une huile essentielle renfermant une cétone terpénique monocyclique et un composé soufré [161].

e) Propriétés pharmacologiques

On a rapporté des effets diurétiques, des propriétés vitaminiques P (augmentation de la résistance des capillaires et diminution de leur perméabilité) et antiseptiques urinaire.

f) Indications

La feuille est traditionnellement utilisée pour favoriser l'élimination rénale d'eau et en adjuvant des cures de diurèse dans les troubles urinaires bénins.

g) Interactions avec les antithrombotiques

Une étude fait état d'une possible augmentation de l'INR chez un patient sous warfarine, un extrait de buchu pouvant ralentir la coagulation du sang et ainsi augmenter l'effet des anticoagulants [80]

L'auteur recommande d'être prudent en cas de prise concomitante d'héparines, d'anticoagulants ou d'antiagrégants plaquettaires associé avec du buchu, car on pourrait ainsi augmenter les risques de saignement et d'hématomes.

13. Camomille (Petite) ou Matricaire ou Camomille Allemande (*Matricaria recutita* L.,

Matricaria chamomilla L., *Asteraceae*) [14]

a) Données officielles [150]

-Pharmacopée: Française 10^e édition, Européenne, monographie ESCOP

-Partie utilisée: capitule

-AMM: dossier allégé, étude toxicologique pour la poudre de drogue totale

-Indications retenues selon le fascicule "médicaments à base de plantes" de l'Agence du Médicament (voir ci-avant au chapitre III.1.2. pour la correspondance): 30-41-81-102-142 et 51-93

-Plante libérée du monopole pharmaceutique: oui

b) Présentation

Les camomilles et matricaires dont les différentes espèces portent parfois à confusion, étaient connues de la médecine arabe classique. On les utilise ainsi pour les problèmes d'estomac, de rétention urinaire et pour provoquer les règles. Elles sont indiquées comme antiprurigineux en application locale, en bain de bouche pour les gingivites et les aphtes et comme calmant et sédatif. Certains utilisent la camomille pour blondir les cheveux.

c) Botanique

Originaire du sud de l'Eurasie, la petite camomille croît en Europe et en Afrique du Nord. C'est une plante herbacée pouvant atteindre 50 cm de haut, à tige ramifiée portant des feuilles filiformes bi- ou tripennées. Les fleurs sont constituées de fleurs blanches sur le pourtour et de petites fleurs jaunes en tube au centre sur un réceptacle conique.

d) Composition chimique

Les capitules floraux renferment une huile essentielle renfermant des sesquiterpènes, du dicycloether et de la matricine transformée en chamazulène au cours de la distillation. La plante renferme également des flavonoïdes, des coumarines, des acides phénoliques, du salicylamide et des polysaccharides.

e) Propriétés pharmacologiques

On a démontré un effet anti-inflammatoire. Un extrait alcoolique ainsi que deux polysaccharides extraits de la camomille, se sont localement opposé à l'inflammation de l'oreille de souris induite par l'huile de croton. Par voie orale, l'alpha-bisabolol (sesquiterpène), le chamazulène, la matricine et le salicylamide ont montré un effet anti-inflammatoire sur la patte de rat recevant une injection de carragénine.. Dans les tests *in vitro*, les extraits alcooliques inhibent la 5-lipoxygénase, la cyclooxygénase et l'oxydation de l'acide arachidonique, le chamazulène est anti-oxydant et inhibe la 5-lipoxygénase alors que l'apigénine (flavonoïde) et l'alpha-bisabolol inhibent la 5-lipoxygénase et la cyclooxygénase.

Il a également été démontré des effets antispasmodiques, antiulcéreux, cicatrisants, antimicrobiens et sédatifs.

f) Indications

Les capitules sont traditionnellement utilisées par voie orale dans le traitement des affections digestives (ballonnement, lenteur à la digestion, éructations, flatulence), et également pour stimuler l'appétit. En usage local, on utilise la matricaire comme traitement d'appoint des affections dermatologiques (antiprurigineux et adoucissant), comme trophique protecteur dans le traitement des crevasses, écorchures, gerçures et contre les piqûres d'insectes. Enfin, elle est traditionnellement utilisée en collyre dans les irritations ou gênes oculaires et en gargarisme dans les affections buccales.

g) Interactions avec les antithrombotiques

Une étude de juillet 2000 cite la camomille parmi les plantes pouvant potentiellement augmenter le risque de saignement ou potentialiser les effets de la warfarine [38]. Une étude d'avril 2006 indique qu'aucun cas de potentialisation de l'effet de la warfarine par *Matricaria chamomilla* n'a été rapporté mais qu'il existe un risque théorique du fait des composants coumariniques de la plante. L'étude décrit tout de même le cas d'une patiente de 70 ans admise avec de multiples hémorragies internes après avoir consommé des infusions et des lotions à base de camomille, et recommande l'éducation des patients traités par anticoagulants sur le risque dû à l'utilisation conjointe de camomille. [58]

14. Canneliers de Chine et de Ceylan

(*Cinnamomum cassia* et *zeylanicum* Blume, *Lauraceae*) [14]

a) Données officielles [150]

-Pharmacopée: Française révisée (*cassia*), Française 10^e édition et Européenne (*zeylanicum*)

-Partie utilisée: écorce de tige = cannelle

-AMM: dossier allégé

-Indications retenues selon le fascicule "médicaments à base de plantes" de l'Agence du Médicament (voir ci-avant au chapitre III.1.2. pour la correspondance): 41-83-87

-Plante libérée du monopole pharmaceutique: oui en 2008

b) Présentation

La cannelle de Chine arriva en Occident par l'intermédiaire des Arabes comme beaucoup d'autres épices. A la fin du XVIII^e siècle, les Hollandais puis les Anglais, devenus maîtres de Ceylan, ont développé la culture intensive du cannelier. En médecine traditionnelle, la cannelle est réputée stimuler l'appétit et soulager les problèmes digestifs. La médecine chinoise recommande la cannelle de Chine dans l'impotence, la frigidité et la sensation de froid. On l'utilise l'huile essentielle localement pour calmer les douleurs dentaires, contre les poux, la gale et les bactéries.

c) Botanique

Le cannelier de Ceylan est cultivé dans plusieurs régions tropicales, c'est un arbre d'une dizaine de mètres de haut, doté d'une écorce rugueuse très aromatique. Les feuilles sont persistantes, opposées, ovales et parcourues de trois nervures principales apparentes. Les fleurs blanchâtres sont groupées en cymes. Le fruit est une drupe.

Le cannelier de Chine diffère par une écorce plus épaisse se détachant facilement des branches. L'arôme est moins prononcé. Les fleurs sont disposées en grappe et les feuilles sont insérées en hélice sur la tige.

d) Composition chimique

L'écorce de la cannelle de Ceylan contient 1 à 2 % d'huile essentielle (dont de l'aldéhyde cinnamique 42-82 % et de l'eugénol 1-11 %), des anthocyanosides, de l'amidon, des diterpènes, des tanins et du mucilage. Les feuilles renferment également une huile essentielle riche en eugénol (70-95%). L'huile essentielle des racines contient du camphre (60 %) et du cinéole (15 %). L'huile essentielle des feuilles de cannelle de Chine renferme surtout de l'aldéhyde cinnamique (80-95 %).

e) Propriétés pharmacologiques

On a démontré un effet antibactérien, antispasmodique, cardiotonique, analgésique, fébrifuge et insecticide, ainsi qu'une augmentation du nombre et de la mobilité des spermatozoïdes de souris recevant des extraits alcooliques de cannelle.

f) Indications

La cannelle est traditionnellement utilisée par voie orale dans le traitement des asthénies fonctionnelles et des troubles digestifs et pour favoriser la prise de poids.

g) Interactions avec les antithrombotiques

Une étude de 2006 met en cause la prise d'écorce de cannelle dans un cas de saignement conjonctival [82].

Une autre étude a décrit une baisse significative du nombre de plaquettes chez le rat après administration d'extrait d'écorce de cannelle [83].

L'eugénol présent dans l'huile essentielle a démontré des propriétés antiagrégantes plaquettaire [15, 84].

Malgré la pauvreté des publications, l'interaction entre antithrombotiques et cannelier n'est pas à exclure et on préconise la prudence lors de leur association.

15. Céleri, Ache des marais (*Apium graveolens* L., *Apiaceae*)

a) Données officielles [150]

-Pharmacopée: Française révisée

-Partie utilisée: souche radicante

-AMM: dossier allégé

-Indications retenues selon le fascicule "médicaments à base de plantes" de l'Agence du Médicament (voir ci-avant au chapitre III.1.2. pour la correspondance): 151

-Plante libérée du monopole pharmaceutique: oui en 2008

b) Présentation

Il existe plusieurs variétés de céleri dont le céleri-branche ou céleri à côtes (var. *dulce*), le céleri-rave (var. *Rapaceum*), l'ache des marais (var. *Graveolens*) ou encore le céleri à couper (var. *Secalinum*). La racine tubérisée du céleri est consommée comme légume.

c) Botanique

C'est une plante herbacée bisannuelle cosmopolite de 30 à 80 cm de haut poussant à l'état sauvage dans les endroits humides. Les fleurs blanches forment des ombelles d'août à octobre. Les fruits sont des akènes [149].

d) Composition chimique

Les feuilles et les graines contiennent des polyacétylènes et de la lutéine. Les graines contiennent de l'apigénine. La racine contient de la vitamine K (12-37µg/100g), de la vitamine B6 et de la vitamine C. Le céleri contient également des furocoumarines (psoralènes).

e) Propriétés pharmacologiques

Les feuilles et les racines sont dépuratives, diurétiques, carminatives, stomachiques, toniques et stimulantes.

f) Indications

La souche radicante de l'ache des marais est traditionnellement utilisée pour favoriser l'élimination rénale d'eau.

g) Interactions avec les antithrombotiques

Le guide des interactions du Coumadin® (warfarine) avec les produits d'origine naturelle cite le céleri comme possible anticoagulant, en raison de la présence de composants coumariniques. Ces composants (ici des furocoumarines) ne possèdent pas de propriétés anticoagulantes si la drogue est bien conservée. Une étude cite le céleri comme pouvant augmenter le risque de saignement ou potentialiser l'effet de la warfarine [2, 38]. Une étude indique que l'apigénine contenue dans la plante peut inhiber l'agrégation plaquettaire [151].

Au contraire, la présence de vitamine K dans la plante pourrait diminuer l'effet des traitements AVK. Par prudence, on conseillera au patients recevant un traitement anticoagulant, d'éviter la prise massive de céleri et les variations trop brutales de sa consommation.

16. **Chardon-Marie** (*Silybum marianum* Gaertn., *Asteraceae*)

[14]

a) Données officielles

-Pharmacopée: Française révisée

-Partie utilisée: fruit

-AMM: dossier allégé

-Indications retenues selon le fascicule "médicaments à base de plantes" de l'Agence du Médicament (voir ci-avant au chapitre III.1.2. pour la correspondance): 63

-Plante libérée du monopole pharmaceutique: non

b) Présentation

L'espèce est également appelée Chardon Notre-Dame, chardon marbré ou artichaut sauvage. La médecine populaire recommandait ses racines et ses parties aériennes dans les maladies du foie et de la rate, la constipation chronique, les retards de règles et les métrorragies. Les médecins du début du siècle attribuaient d'autres propriétés aux fruits: stimulant cardiaque, utile dans l'hypotension, contre les saignements de nez, les hématuries et les métrorragies. Les jeunes pousses, les feuilles et les racines peuvent être cuites et consommées en légume, les tiges pelées se mangent crues.

c) Botanique

C'est une plante herbacée des talus et bords de chemins du bassin méditerranéen, également présente en Europe centrale et au Moyen-Orient. Les feuilles sont épineuses, avec des marbrures laiteuses caractéristiques. Les fleurs rouges violacées forment des capitules entourés de bractées acérées et épineuses. Les akènes noirs et rugueux sont pourvus d'une aigrette poilue.

d) Composition chimique

Les fruits contiennent des flavonolignanes appelés silymarine, silydianine et silychristine ou encore silybine, des lipides, des protéines, des sucres et des flavonoïdes (quercétol, taxifoline)

e) Propriétés pharmacologiques

On a démontré un effet protecteur hépatique (notamment lors d'intoxications dues à l'amanite phalloïde) et antiradicaux libres, ainsi qu'un effet hypocholestérolémiant de la silymarine chez le rat.

f) Indications

Il est traditionnellement utilisé par voie orale dans le traitement des troubles fonctionnels digestifs d'origine hépatique. Les expérimentations montrent aussi qu'il est indiqué dans les affections du foie comme les hépatites.

g) Interactions avec les antithrombotiques

Les études sont contradictoires concernant un éventuel effet inhibiteur enzymatique du CYP 2C9, principal isoforme du cytochrome P450 intervenant dans la métabolisme de la warfarine. Une publication de juin 2004 montre une inactivation non réversible du Cytochrome P450 2C9 par la silybine [33]. Par ailleurs, une étude de novembre 2004 indique que les produits d'origine naturelle contenant du chardon-marie, du bigaradier, du palmier de Floride ou de l'échinacée présentent un risque minimum de modification d'activité des cytochromes aux doses thérapeutiques [152]. L'interaction entre anticoagulants et chardon-marie est donc probable, mais son importance est peut-être négligeable. Une automédication prudente s'impose néanmoins, comme lors de tout traitement à marge thérapeutique étroite.

17. Chrysanthème, Grande Camomille

(*Tanacetum parthenium* L. Schultz-Bip., *Asteraceae*) [14]

a) Données officielles [150]

- Pharmacopée: Française 10^e édition, monographie ESCOP publiée
- Partie utilisée: parties aériennes entières
- AMM: dossier allégé avec étude toxicologique pour la poudre de drogue totale
- Indications retenues selon le fascicule "médicaments à base de plantes" de l'Agence du Médicament (voir ci-avant au chapitre III.1.2. pour la correspondance): 51-93
- Plante libérée du monopole pharmaceutique: non

b) Présentation

La grande camomille était préconisée en médecine grecque contre l'asthme et la mélancolie et en médecine arabe comme diurétique et emménagogue. Au Moyen-Age, Sainte Hildegarde l'emploie comme fébrifuge. Au XIX^e siècle, elle est réputée stimulante, digestive, antispasmodique, emménagogue et fébrifuge. En cataplasme, elle traite les maux de tête, la goutte et les névralgies faciales.

c) Botanique

La grande camomille est originaire d'Asie Mineure et des Balkans, puis s'est répandue en Europe au bord des chemins et des maisons. C'est une plante vivace de 30 à 80 cm de haut, aux feuilles découpées et dentées. Les fleurs en capitules, avec au centre des fleurs en tube jaune et sur le pourtour des fleurs ligulées blanches, sont regroupées en corymbe. Le fruit est un akène.

d) Composition chimique

Les parties aériennes contiennent une lactone sesquiterpénique (parthénolide), une huile essentielle riche en camphre et en acétate de chrysanthémyle et des flavonoïdes.

e) Propriétés pharmacologiques

On a démontré un effet antimigraineux et un effet anti-inflammatoire *in vitro* (inhibition de médiateurs dont les prostaglandines, le thromboxane et les leucotriènes, et inhibition de la libération de l'acide arachidonique). Le parthénolide inhibe l'expression de la cyclooxygénase et des cytokines au niveau des macrophages. On a obtenu *in vivo* une action anti-inflammatoire sur l'œdème de patte de rat induit par injection de carragénine. On soupçonne une inhibition de la phospholipase A₂. Des extraits chloroformiques et le parthénolide préviennent la formation d'ulcère induit par l'alcool chez le rat, alors qu'un extrait alcoolique et le parthénolide ont une action antimicrobienne.

f) Indications

La grande camomille est traditionnellement utilisée par voie orale dans la prévention des maux de tête et dans le traitement des règles douloureuses

g) Interactions avec les antithrombotiques

Une étude réalisée chez des patients consommant quotidiennement des médicaments à base de *Tanacetum parthenium* depuis plus de trois ans a montré que le seuil d'initiation de l'agrégation plaquettaire est augmenté *in vitro* chez de nombreux patients, en particulier chez ceux consommant la plante depuis plus de quatre ans [153]. Aucun accident avec les antithrombotiques n'a cependant été observé mais certains auteurs la considèrent potentiellement pourvoyeuse d'interaction [38].

18. Clou de Girofle, Giroflier (*Eugenia*

caryophyllata Thunb E., *Myrtaceae*) [15]

a) Données officielles [150]

-Pharmacopée: Française 10^e édition, Européenne

-Partie utilisée: bouton floral= clou

-AMM: dossier allégé

-Indications retenues selon le fascicule "médicaments à base de plantes" de l'Agence du Médicament (voir ci-avant au chapitre III.1.2. pour la correspondance): 22-41-92-142-144

-Plante libérée du monopole pharmaceutique: oui en 2008

b) Présentation

Le giroflier ou encore *Syzygium aromaticum* (L.) possédait selon la médecine arabo-persane des effets bénéfiques sur l'incontinence urinaire et la dysurie liée au froid, ainsi que sur l'excitation durant le coït, l'haleine, les gencives, l'estomac, le foie, les vomissements et la vue.

Le clou de girofle est mondialement connu pour traiter les soins dentaires. L'huile essentielle est utilisée traditionnellement par voie orale comme tonique utérin, antispasmodique, antiseptique et vermifuge, ainsi qu'en application locale comme antiseptique, cicatrisant, antiparasitaire et aphrodisiaque.

c) Botanique

Originaire des Philippines, le giroflier est cultivé dans les zones tropicales. C'est un grand arbre pouvant atteindre 20 m de haut, doté de feuilles persistantes, coriaces, opposées et ovales. Les inflorescences disposées en corymbe. Le calice est rouge vif à maturité, les pétales sont blancs et les fruits forment des baies allongées contenant les graines.

d) Composition chimique

Les clous séchés renferment au minimum 15% d'huile essentielle riche en eugénol (environ 90%), en bêta-caryophyllène, en acétate d'eugénol et de faibles quantités de méthylamylcétone et de méthylheptylcétone. Les boutons floraux renferment aussi des flavonoïdes (quercétol, kaempféol, myricétol) des hétérosides de chromones, des tanins, des acides phénoliques (salicylique, vanillique, syringique) et des stérols.

e) Propriétés pharmacologiques

On a démontré un effet antimicrobien au niveau de la plaque dentaire et de l'estomac, ainsi qu'un effet antiviral contre l'herpès. L'eugénol a des propriétés anti-inflammatoires, en inhibant la synthèse des prostaglandines et réduisant le chimiotactisme des globules blancs, et une action antiagrégante plaquettaire. L'huile essentielle a des propriétés antispasmodiques sur l'intestin de cobaye isolé, grâce à l'eugénol qui inhibe les canaux à calcium impliqués dans les contractions musculaires. L'eugénol stimule également la sécrétion biliaire chez le rat. L'huile essentielle diminue l'intensité des migraines et est un répulsif des mouches et des mites.

f) Indications

Le clou de girofle est traditionnellement utilisé par voie orale contre les troubles digestifs, en application locale contre les douleurs dentaires, les maux de tête et pour désinfecter les plaies, ainsi qu'en gargarisme contre les affections de la bouche et du pharynx.

g) Interactions avec les antithrombotiques

Les propriétés antiagrégantes plaquettaires de l'eugénol impliquent une grande prudence lors de l'utilisation d'huile essentielle ou d'infusion de clou de girofle chez un patient traité par anticoagulant ou antiagrégant [84]. On a également rapporté des cas de coagulations intravasculaires disséminées (CIVD) après ingestion accidentelle d'huile de clou de girofle [85].

19. Courge, Citrouille (*Cucurbita pepo* L., *Cucurbitaceae*)

[15]

a) Données officielles

-Pharmacopée: Française révisée

-Partie utilisée: graine

-AMM: néant

-Indications retenues: néant (usage populaire dans: adénome prostatique)

-Plante libérée du monopole pharmaceutique: oui

b) Présentation

La citrouille a été importée des Amériques dès le XVI^e siècle. L'usage des graines contre le tænia est signalé en Angleterre par Tyson en 1683 puis diffusé par Mongery. La pulpe de la citrouille est alimentaire, ainsi que les graines grillées.

c) Botanique

C'est une plante herbacée formant de longues tiges courant sur le sol et atteignant une dizaine de mètres. Les feuilles sont simples, alternes et pétiolées. Les fleurs sont jaune orangé. Le fruit est rattaché à la tige par un pédoncule cylindrique et spongieux de 15 à 40 cm.

d) Composition chimique

La graine contient 30 à 50 % d'huile insaturée riche en acide linoléique (environ 50 %), des protéines avec un acide aminé cyclique (la cucurbitine), des stéroïdes et glucosides, de la vitamine E et des oligoéléments.

e) Propriétés pharmacologiques

La cucurbitine contenue dans les graines est responsable de l'effet vermifuge qui a été démontré. Les graines de courge, ou l'huile qui en est extraite, sont utiles dans l'adénome bénin de la prostate, probablement grâce aux stéroïdes delta-7-stérols qui diminueraient les taux de dihydrotestostérone.

f) Indications

Il n'y a pas d'indication officielle en France. En Allemagne, les graines sont traditionnellement utilisées pour améliorer les symptômes de l'hypertrophie bénigne de la prostate.

g) Interactions avec les antithrombotiques

Deux cas d'augmentation d'INR ont été notifiés. Le produit en cause, Curbicin®, commercialisé en Amérique du Nord, contient un extrait de graines de courge, un extrait des fruits du palmier de Floride (*Sabal serrulata*) et de la vitamine E.

Le premier cas concerne un patient de 73 ans sous traitement antihypertenseur et Curbicin (1 comprimé par jour) depuis un an, hospitalisé pour une grippe. Une valeur d'INR de 2,1 est retrouvée. Après administration de vitamine K1, l'INR a baissé mais n'a retrouvé une valeur normale qu'une semaine après l'arrêt des comprimés de Curbicin.

Le deuxième cas concerne un patient de 61 ans traité par simvastatine et warfarine, qui a vu son INR, stable à 2,4 auparavant, augmenter à 3,4 six jours après le début de la prise journalière de 5 comprimés de Curbicin [71].

Aucun cas avec *Cucurbita pepo* seul n'a été rapporté, mais une étude de 1982 a indiqué qu'une protéine issue de la graine de *Cucurbita maxima* inhibait le facteur XIIa (Hageman) en empêchant l'activation de la prékallicréine plasmatique (voie intrinsèque) [86].

20. Danshen, Sauge Chinoise (*Salvia miltiorrhiza*

Bunge., *Lamiaceae*)

a) Données officielles

-Pharmacopée: néant

-Partie utilisée: racine, rhizome

-AMM: néant

-Indications retenues: néant (usage populaire: système cardiovasculaire)

b) Présentation

Le terme Danshen apparaît pour la première fois en Chine dans le livre de matière médicale de Shennong vers l'an 500. Il est utilisé pour soigner les intestins, les rhumatismes et les problèmes de menstruation. [154]

c) Botanique

C'est une plante herbacée annuelle de 40 à 80 cm. Les fleurs en épis sont pourpres ou violacées. Le rhizome est récolté en automne principalement, coupé en lamelles et séché. [155]

d) Composition chimique

La racine contient des diterpènes, dont le tanshinone II-A. Des constituants mineurs ont été isolés: salvinelone, danshenspirocetalactone, acide salvianolique et des sels de l'acide lithospermique B. [156]

e) Propriétés pharmacologiques

Le tanshinone II-A est actif au niveau coronaire et inhibe l'agrégation plaquettaire lors d'un infarctus du myocarde chez l'homme. D'autres tanshinones sont bactériostatiques sur *S. aureus* et *Mycobacterium* chez le rat, et antifongiques sur divers dermatophytes.

f) Indications

Le danshen fait partie de la pharmacopée chinoise, les indications étant l'activation de la circulation du sang et la dispersion des amas sanguins. L'emploi actuel est la prévention de l'angor et de l'infarctus du myocarde, les douleurs inflammatoires, l'insomnie, les aménorrhées et la rétention placentaire [156]

g) Interactions avec les antithrombotiques [65]

On a relevé une probable interaction entre la warfarine et le danshen chez plusieurs patients.

– une patiente de 48 ans, avec des antécédents de rhumatisme articulaire aigu, de sténose mitrale et de fibrillation auriculaire, traitée par warfarine pour une valvuloplastie mitrale, présentait un INR variant de 1,5 à 3 pour des doses de 2,5 à 3,5 mg/jour de warfarine. La prise de danshen (dose inconnue) durant un mois a été associée à une augmentation de la valeur d'INR à 5,6 retrouvée lors d'une hospitalisation pour dyspnée d'effort avec état subfébrile. Une anémie hypochrome microcytaire a également été retrouvée: elle a été expliquée par un saignement digestif. Après l'arrêt du danshen, le bilan biologique à 4 mois a été retrouvé normal [8].

– Une patiente de 62 ans, avec des antécédents de rhumatisme articulaire aigu et porteuse d'une valve mitrale mécanique, a été hospitalisée 6 semaines après une intervention chirurgicale d'urgence. Elle présentait à l'entrée un épanchement péricardique et un épanchement pleural droit. La ponction pleurale ramena du sang non coagulé. Un INR à 8,4 a été retrouvé. La patiente était traitée par digoxine, furosémide, captopril, warfarine (5mg/j, traitement bien équilibré). C'est la prise de danshen qui fut incriminée dans l'excès d'anticoagulation. Deux semaines après réintroduction de warfarine seule, les valeurs d'INR étaient de nouveau stabilisées pour des doses semblables à celles nécessaires antérieurement à la prise de danshen [7].

– On rapporte également le cas d'un homme de 66 ans traité par warfarine qui a vu son taux d'INR passer de 2 à 5,5 après prise de danshen [8].

Une étude chez le rat a montré, après une administration orale de R-warfarine ou S-warfarine et une administration intrapéritonéale de danshen, une augmentation de la biodisponibilité des deux énantiomères en diminuant la clairance et le volume de distribution apparent et en prolongeant la demi-vie d'élimination. L'administration de danshen augmente donc les concentrations plasmatiques de S- et R-warfarine et peut donc induire les effets indésirables dus à surdosage en warfarine [102].

Le mécanisme d'interaction entre la warfarine et le danshen semble essentiellement pharmacocinétique (augmentation de la biodisponibilité initiale et diminution de l'élimination de la warfarine) qui a pour conséquence une augmentation des effets anticoagulants de la warfarine. Cette étude chez le rat n'a pas montré d'interaction pharmacodynamique (pas de prolongement du temps de prothrombine) mais d'autres études indiquent une inhibition de la formation du thromboxane, de l'adhésion et de l'agrégation plaquettaire, offrant ainsi une protection contre l'ischémie myocardique [91].

En conclusion, on déconseillera la prise de danshen lors d'un traitement à base d'AVK, sur la base d'une interaction probable avec la warfarine, même si le mécanisme n'en est pas clairement établi.

Une revue de littérature de 2001 rapporte que le danshen peut interférer avec l'hémostase de plusieurs manières, notamment par l'inhibition de l'agrégation plaquettaire, l'interférence avec la voie extrinsèque de la cascade de coagulation, une activité mimant celle de l'antithrombine-III et la promotion de l'activité fibrinolytique. La publication rapporte également des interactions pharmacocinétiques avec les isomères S- et R- de la warfarine, avec augmentation de la vitesse d'absorption, de l'aire sous la courbe (concentration plasmatique vs. temps), de la concentration maximale et de la demi-vie d'élimination, ainsi qu'une diminution de la clairance et du volume apparent de distribution. Par conséquent, l'effet anticoagulant de la warfarine se trouve augmenté [92].

L'utilisation du danshen devrait être évitée chez les patients traités à la warfarine (et par extension aux autres AVK) compte tenu des interactions pharmacocinétique et pharmacodynamique existant entre ces deux produits.

21. Dong Quai, Angélique chinoise

(*Angelica sinensis* (Oliv.) Diels.)

a) Données officielles

-Pharmacopée: néant

-Partie utilisée: racine

-AMM: néant

-Indications retenues: néant (usage populaire: gynécologie, anémie, hypertension artérielle)

b) Présentation

La racine d'*Angelica sinensis* ou dong quai ou danggui est utilisée en médecine traditionnelle chinoise ainsi que deux autres variétés du genre *Angelica*: *Angelica dahurica* et *Angelica pubescens*. Ces trois plantes sont inscrites à la pharmacopée chinoise.

c) Botanique

C'est une plante herbacée vivace dont la tige glabre porte des feuilles alternes, composées-pennées. Les fleurs sont petites, de couleur blanc-verdâtre, et forment une ombelle. Le fruit est un diakène [162].

d) Composition chimique

Les racines contiennent de l'acide férulique (phénol) et du ligustilide. Ce dernier fait partie des phtalides contenus dans l'huile essentielle de la racine. D'autres composés ont été identifiés, comme des dérivés coumariniques, des terpènes et des stérols.

e) Propriétés pharmacologiques

L'acide férulique a montré chez le rat une inhibition de l'agrégation plaquettaire et de la libération de sérotonine *in vitro* et *in vivo*. Il potentialise chez la souris l'action phagocytaire des macrophages [156].

Le ligustilide a une activité antiasthmatique et antispasmodique *in vivo* par action directe sur le muscle trachéal entraînant un relâchement.

f) Indications

Le dong quai est utilisé pour soulager les symptômes de la ménopause, les troubles prémenstruels et menstruels, les douleurs spasmodiques ainsi que pour protéger les systèmes respiratoires et circulatoires.

g) Interactions avec les antithrombotiques

Le cas d'une patiente de 46 ans a été notifié. Ses antécédents étaient un rhumatisme articulaire, une fibrillation auriculaire, et elle était traitée par furosémide, digoxine et warfarine à une dose stable de 5mg par jour. Elle a subitement présenté un INR à 4,05 sans saignement. Le traitement par warfarine suspendu pendant un jour, fut repris à la même dose. Un mois plus tard, l'INR était à 4,9. La patiente indiqua qu'elle consommait depuis quatre semaines une dose de 565mg d'*Angelica sinensis* une à deux fois par jour. Le retour à une valeur normale d'INR après arrêt d'*Angelica sinensis* a été obtenu en quatre semaines environ [40; 104]. Une étude chez le lapin a également suggéré une interaction pharmacodynamique entre dong quai et warfarine [40].

Le guide des interactions de la warfarine avec les produits d'origine naturelle remis en 2006 aux patients canadiens traités par Coumadin® met en cause les composants coumariniques de la plante concernant l'augmentation probable de l'INR. Il est très probable que seule une mauvaise conservation des plantes à coumarines puissent entraîner la synthèse, par certains champignons, de composés coumariniques anticoagulants [100]. Néanmoins, l'interaction avec les anticoagulants oraux chez l'homme étant probable, on évitera la prise concomitante de dong quai.[40, 65, 104]

22. **Echinacée** (*Echinacea angustifolia* DC., *Echinacea purpurea*

L. Moench., *Echinacea pallida* Nutt., Asteraceae) [15]

a) Données officielles

- Pharmacopée: Française révisée, monographie ESCOP publiée
- Partie utilisée: parties aériennes, racines
- AMM: dossier lourd
- Indications retenues: néant (usage populaire: rhume et autres affections hivernales)
- Plante libérée du monopole pharmaceutique: non

b) Présentation

L'échinacée était utilisée par les Indiens d'Amérique du Nord pour soigner les blessures, les brûlures et certaines douleurs. On le recommandait aux États-Unis à la fin du XIX^e siècle dans les intoxications par les plantes et les morsures de serpent, ainsi que pour prévenir et traiter les affections hivernales. L'échinacée a été introduite en Europe à partir de 1930.

c) Botanique

Les échinacées sont des espèces herbacées ou arbustives qui affectionnent les prairies sèches. Les tiges dressées portent des feuilles entières et poilues et se terminent par une belle inflorescence composée de petites fleurs pourprées au centre et de grandes fleurs ligulaires pendantes pourpres, roses et blanches à la périphérie. Le fruit est un akène.

d) Composition chimique

Les racines contiennent des alcaloïdes, des composés phénoliques dont l'échinacoside, des composés aliphatiques insaturés, une huile essentielle (pentadecadiène) et des polysaccharides.

e) Propriétés pharmacologiques

L'échinacée possède un effet immunostimulant, anti-oxydant sur le collagène, antibactérien et antiviral.

f) Indications

L'échinacée est employée en infusion, en teinture mère ou encore en gélules pour augmenter les capacités de défense de l'organisme contre les pathologies hivernales.

g) Interactions avec les antithrombotiques

Une étude rapporte un effet inhibiteur enzymatique sur le cytochrome P450 2C9, mais conclut à un résultat non significatif [27]. En revanche, l'inhibition du CYP 1A2 et du CYP 3A4 par l'échinacée est significative selon la même étude. Une autre étude indique qu'il n'y a aucune interaction entre la warfarine et les trois espèces d'échinacée.

En conclusion, la prise d'échinacée chez le patient traité par AVK ne semble pas poser de problème, car les anticoagulants oraux sont principalement métabolisés par le CYP 2C9. Néanmoins, il serait préférable de connaître la part exacte que prennent les CYP 1A2 et 3A4 dans le métabolisme des anticoagulants oraux, avant de conclure à une absence totale d'interaction avec l'échinacée. Par exemple, la warfarine semble très légèrement métabolisée par le CYP 3A4 [128]. On restera donc prudent lors de l'association d'échinacée avec des anticoagulants oraux.

23. **Eucalyptus** (*Eucalyptus globulus* Labille., *Myrtaceae*) [15]

a) Données officielles [150]

-Pharmacopée: Française 10^e édition, Européenne, monographie ESCOP publiée

-Partie utilisée: feuille

-AMM: dossier allégé

-Indications retenues selon le fascicule "médicaments à base de plantes" de l'Agence du Médicament (voir ci-avant au chapitre III.1.2. pour la correspondance): 113-114-122

-Plante libérée du monopole pharmaceutique: oui

b) Présentation

L'eucalyptus a été découvert en Australie par le botaniste explorateur Jacques de la Billardière en 1792. L'eucalyptus est devenu très populaire au XX^e siècle comme astringent, fébrifuge, antiseptique et dans les affections pulmonaires.

c) Botanique

L'eucalyptus ou gommier bleu de Tasmanie a été introduit en Europe en 1860 et s'est acclimaté au pourtour méditerranéen. C'est un arbre pouvant atteindre 40 m en Europe et 100 m dans ses régions d'origine. Il porte des feuilles lancéolées en forme de faucille, pétiolées, coriaces et vertes, ainsi que des feuilles jeunes de forme ovale, sans pétiole, tendre et bleu-vert. Les fleurs sont disposées à l'aisselle des feuilles vers l'extrémité des rameaux et les fruits sont des capsules ligneuses.

d) Composition chimique

L'huile essentielle contenue dans les feuilles âgées (20 mL/kg de feuilles) contient du cinéole (70-85%) ainsi que du β -pinène, α -pinène, δ -limonène, α -phellandrène, ρ -cymène et globulol. Des tanins (proanthocyanidines), des flavonoïdes (quercétol) et des dérivés du phloroglucinol (euglobals, macrocarpals, eucalyptone) ont également été identifiés.

e) Propriétés pharmacologiques

L'huile essentielle est bactéricide et antivirale sur de nombreuses souches. Elle est aussi expectorante, antitussive et décongestionnante.

Enfin, l'action anti-inflammatoire du 1,8-cinéole (eucalyptol) a été démontrée *in vitro* sur des globules blancs. Les médiateurs de l'inflammation comme les métabolites de l'acide arachidonique, les leucotriènes, le thromboxane et les prostaglandines sont significativement diminués, ainsi que le TNF- α . Les mêmes propriétés ont été démontrées *in vivo* chez des patients présentant un asthme inflammatoire.

f) Indications

L'eucalyptus est traditionnellement utilisé par voie orale dans les affections bronchiques bénignes et en inhalation dans le rhume.

g) Interactions avec les antithrombotiques

Une étude *in vitro* a montré une inhibition du CYP 2C9 par l'huile essentielle d'*Eucalyptus globulus*. L'activité du cytochrome est descendue à 98% pour une concentration en huile de 20 $\mu\text{g/mL}$, à 83% pour 100 $\mu\text{g/mL}$ et à 57% pour une concentration de 500 $\mu\text{g/mL}$ d'huile essentielle d'*Eucalyptus globulus* [24].

Les propriétés inhibitrices de l'eucalyptus sur les médiateurs de l'inflammation (acide arachidonique, leucotriènes) laissent également présager une possible inhibition de l'agrégation plaquettaire.

Toutefois, aucun cas d'interaction n'ayant été rapporté entre antithrombotiques et eucalyptus, l'utilisation prudente de cette plante en association semble possible pour des doses raisonnables d'huile essentielle ou de 5 à 10 g de feuille en infusion par jour.

26. **Fenugrec** (*Trigonella foenum-graecum* L., *Fabaceae*) [14]

a) Données officielles

-Pharmacopée: Française 10^e édition, Européenne

-Partie utilisée: graine

-AMM: dossier allégé

-Indications retenues selon le fascicule "médicaments à base de plantes" de l'Agence du Médicament (voir ci-avant au chapitre III.1.2. pour la correspondance): 87

-Plante libérée du monopole pharmaceutique: oui en 2008

b) Présentation

C'est une plante originaire du bassin méditerranéen, cultivée depuis plus de 5000 ans. Les Égyptiens l'utilisaient à l'époque de Toutankhamon comme médicament de jouvence, galactogène, antiinflammatoire et comme épice. Les Grecs la recommandaient contre l'inflammation de la vulve, et les Arabes contre la toux, l'asthme, comme excitant sexuel, atténuateur de l'odeur de la sueur et stimulant de l'appétit. Sa culture se développe en Europe à partir du Moyen-Age, les cataplasmes de farine de graine sont préconisés contre les durillons et l'eczéma. Elle est aussi utilisée en médecine chinoise comme anti-douleur et "réchauffante", et aussi comme épice en Asie et en Afrique.

c) Botanique

C'est une petite plante herbacée annuelle d'environ 50 cm, avec des feuilles pétiolées à trois folioles, qui porte des fleurs axillaires jaune pâle et violacées à la base. Les fruits sont des gousses allongées contenant des graines jaunâtres aux contours polyédriques.

d) Composition chimique

La graine contient 27 % d'acides aminés libres et de protéines, 45 % de mucilages, de 6 à 10 % d'huile riche en phytostérols, de 1,5 à 2,5 % de saponosides stéroïdiques, des stérols, des

flavonoïdes (vitexine, vicénine, saponarétine), de la trigonelline et une huile essentielle (sotolone) responsable de son odeur qui se propage rapidement dans la sueur du consommateur.

e) Propriétés pharmacologiques

Outre sa grande valeur nutritionnelle (apport protéique et bonne assimilation des acides aminés grâce à l'absence d'inhibiteurs de protéases), le fenugrec a démontré une augmentation de l'appétence et de la motivation à manger chez le rat.

Les graines réduisent, chez l'animal et chez l'homme, la teneur en sucre dans le sang par augmentation de la production d'insuline et diminution de l'absorption du glucose dans l'intestin et diminuent les taux du cholestérol total, des LDL (mauvais cholestérol) et des triglycérides, ce qui est provoqué chez le rat par l'augmentation de la sécrétion des acides biliaires qui réduiraient ainsi l'absorption intestinale du cholestérol.

Le fenugrec protège les rats des calculs urinaires, et les bidesmosides (saponosides stéroïdiques) libèrent par hydrolyse de la diosgénine permettant la fabrication par hémisynthèse de stéroïdes anti-inflammatoires ou anabolisants et d'hormones sexuelles. On signale également des effets anti-tumoraux et anti-ulcéreux à partir des graines, et anti-inflammatoires et fébrifuges à partir d'extraits de feuilles.

f) Indications

Le fenugrec est traditionnellement utilisé par voie orale en France pour faciliter la prise de poids. En Allemagne, il est également préconisé en cataplasme contre les inflammations.

g) Interactions avec les antithrombotiques

Le département de pharmacie d'un hôpital de Québec a rapporté une augmentation anormale de l'INR chez un patient traité par warfarine pour une fibrillation auriculaire. Le patient avait consommé des produits naturels dont une association boldo-fenugrec. L'INR est revenu aux valeurs souhaitées une semaine après l'arrêt des plantes citées. La réintroduction de ces dernières quelques jours plus tard a conduit à une nouvelle augmentation de l'INR.

L'interaction entre la warfarine et l'association boldo-fenugrec dans l'augmentation du temps de saignement a été jugée probable (utilisation de l'algorithme de Naranjo). Aucun effet indésirable n'a été reporté dans ce cas [42].

Une étude rapporte la présence de constituants dotés d'une activité antiagrégante plaquettaire. Toutefois, les concentrations sont estimées insuffisantes pour provoquer une variation d'INR quantifiable. [41]

Le fenugrec est cité comme «produit d'origine naturelle qui peut influencer sur la coagulation» dans le guide officiel des interactions avec le Coumadin® (warfarine) remis aux patients canadiens traités par ce médicament; sont mis en cause les composants coumariniques contenus dans la graine. Cette possibilité ne semble toutefois pas être suffisamment étayée par des études ou des cas cliniques. [38]

Une étude de 2005 cite le fenugrec comme responsable d'une interaction avec la warfarine, qui résulte en un excès d'anticoagulation. [65]

L'interaction entre le fenugrec et les anticoagulants est donc possible, mais des informations complémentaires seraient souhaitables pour confirmer le risque d'augmentation d'INR ou de saignement. Par précaution, on évitera l'association ou on pratiquera une surveillance accrue chez les patients concernés.

25. **Férule, Ase fétide** (*Ferula assa-foetida* L., *Ferula communis* L., *Apiaceae*) [93]

a) Données officielles

- Pharmacopée: Française révisée
- Partie utilisée: racine, gomme
- AMM: dossier lourd
- Indications retenues: néant
- Plante libérée du monopole pharmaceutique: non

b) Présentation

L'ase fétide est également appelée férule persique. La résine extraite de sa racine est utilisée comme condiment, malgré son odeur désagréable, et comme médicament en traitement des flatulences ou des bronchites, en Inde par exemple.

c) Botanique

Ferula assa-foetida L. est une plante herbacée vivace, originaire d'Iran, et répandue en Asie et en Méditerranée [93]. Elle mesure jusqu'à 2 m de haut, et donne naissance à des ombelles de fleurs jaunes. Les fruits sont des akènes.

d) Composition chimique [94]

La résine extraite de la férule contient des composants coumariniques sesquiterpéniques (esculétine ou 6,7-dihydroxycoumarine et son précurseur l'umbelliférone ou 7-hydroxycoumarine), des esters et une huile essentielle. On voit dans la figure ci-dessous la structures des différents dérivés de l'acide cinnamique dont la coumarine, non anticoagulante, et l'umbelliférone et l'esculétine toutes deux possédant des propriétés anticoagulantes.

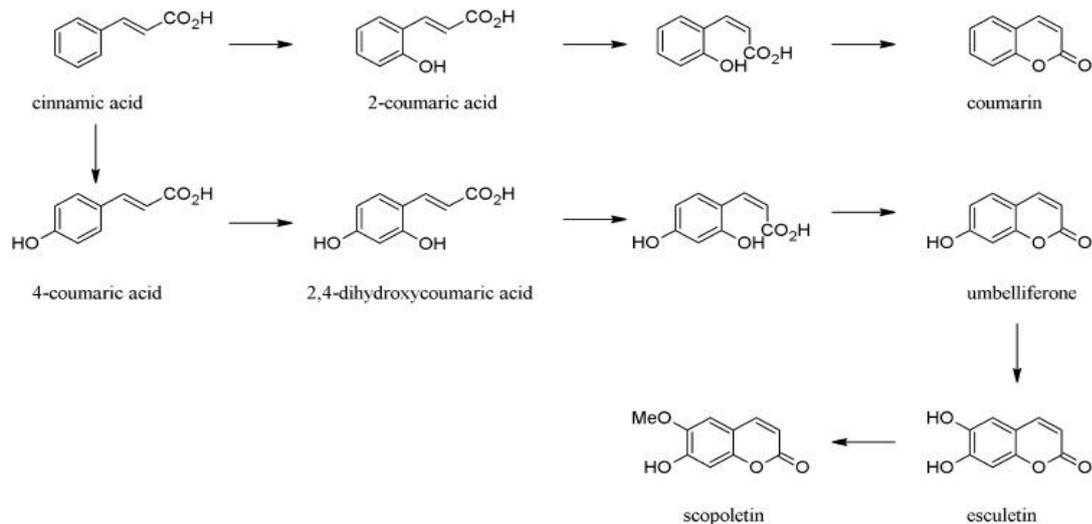


Figure 8: formation des hydroxycoumarines (selon Sollai et al. [94])

e) Propriétés pharmacologiques

On a démontré une efficacité de la poudre de racine sur l'infection à *Schistosoma mansoni* chez la souris [95]. On décrit également des propriétés emménagogue, antispasmodique à faible dose et spasmodique à forte dose. On a également démontré des propriétés anticoagulantes *in vivo* [38, 93, 100].

f) Indications

Il n'y a pas d'indication pour la gomme résine en France. On utilise la plante dans les troubles bronchiques ou digestifs. Les dilutions homéopathiques sont indiquées comme antispasmodiques.

g) Interactions avec les antithrombotiques [93, 100]

L'ase fétide est citée comme «produit d'origine naturelle qui peut influencer sur la coagulation» dans le guide officiel des interactions avec le Coumadin® (warfarine) remis aux patients canadiens traités par ce médicament; sont mis en cause les composants coumariniques (coumarines sesquiterpéniques) contenus dans la plante. Le document indique également un effet anticoagulant *in vivo* [38, 100].

Les conséquences d'un empoisonnement par *Ferula communis* sont des hémorragies dues à l'action sur la coagulation des 4-hydroxycoumarines qu'on a isolées à partir de la racine. Cette étude cite ainsi la vitamine K comme antidote [93].

On conseillera donc de ne pas consommer cette plante si l'on reçoit un traitement anticoagulant ou en cas d'intervention chirurgicale, afin d'éviter les hémorragies éventuelles.

26. **Flouve odorante, Chiendent odorant, Foin d'odeur** (*Anthoxanthum odoratum* L., *Poaceae*)

a) Données officielles

-Pharmacopée: néant

-Partie utilisée: plante entière

-AMM: néant

-Indications retenues: néant (usage populaire comme anti-inflammatoire, sédatif, veinotonique ...)

b) Présentation

Également appelée herbe aux bisons, cette plante est une des quatre plantes médicinales sacrées pour les Amérindiens (avec le tabac, la sauge, et le cèdre). C'est la "chevelure sacrée de la Terre Mère", c'est pourquoi on la retrouve souvent sous forme de tresse. Son usage comme encens a pour but de calmer, d'apaiser. En France, c'est surtout une plante fourragère, elle communique son agréable odeur au foin, c'est également l'herbe contenue dans une célèbre bouteille de vodka [96].

c) Botanique

C'est une plante vivace à port buissonnant mesurant de 15 à 60 cm, portant des feuilles vertes à bords pectinés. Les fleurs jaunes sont réparties en épi et fleurissent au printemps. Elle est commune dans toute la France [101].

d) Composition chimique

Elle contient de la coumarine, d'où l'odeur caractéristique de vanille qu'elle libère [43].

e) Propriétés pharmacologiques

La plante entière serait antiinflammatoire et sédative, elle rentrerait dans les soins liés à l'insuffisance veineuse. La coumarine est utilisée pour ses propriétés anti-œdémateuses, antiinflammatoires, immunostimulantes, et développerait une activité cytotoxique.

f) Indications

Cette plante est parfois utilisée en infusion contre les maux de gorge, les maux de tête, les nausées et les insomnies. Elle n'a aucune indication officielle en France.

g) Interactions avec les antithrombotiques

Comme la fève Tonka, le mélilot et l'aspérule odorante, la flouve odorante contient de la coumarine qui peut être transformée en cas de moisissure en dicoumarol qui est un antagoniste de la vitamine K. Le dicoumarol avait été retrouvé dans le sang de plusieurs vaches mortes appartenant à un troupeau nourri avec du foin contenant environ 90% de flouve odorante. La plupart des décès furent précédés d'une léthargie, d'hémorragies sous-cutanées et internes et d'une anémie sévère [43]. La coumarine en elle-même n'étant pas anticoagulante, on s'attachera à contrôler la bonne conservation d'*Anthoxanthum odoratum* si la prise concomitante avec des anticoagulants ne peut être évitée.

27. Fo-Ti, Renouée Multiflore (*Polygonum multiflorum* Thunb., *Polygonaceae*)

a) Données officielles

-Pharmacopée: néant

-Partie utilisée: racine

-AMM: néant

-Indications retenues: néant (usage populaire comme sédatif, laxatif, fortifiant, antituberculeux, antioxydant, tonifiant rénal...)

b) Présentation

La racine tubérisée *Polygonum multiflorum* est un des remèdes tonique traditionnel les plus connus en Chine et au Japon, et on a confirmé son impact bénéfique sur le système cardiovasculaire [141].

c) Botanique

C'est une plante herbacée de la famille des Polygonacées.

d) Composition chimique [141]

La fraction hydrosoluble extraite de la racine contient du PMS (*Polygonum Multiflorum* Stilbeneglycoside). Une étude relève onze composants dans les feuilles: physcione, émodine, noreugénine, apigénine, hyperoside, rutine, vitexine, 2,3,5,4'-tetrahydroxy-stibène-2-O-bétab-D-glucoside, béta-amyrine, béta-sitostérol, et daucostérol [142].

e) Propriétés pharmacologiques

On a démontré des effets bénéfiques sur l'apprentissage et la mémoire de souris nourries avec la plante [140]. On a également montré des effets toniques, antioxydants, antiradicalaires et

protecteurs cardiovasculaire (diminution de l'athérosclérose) du stilbène-glucoside contenu dans *Polygonum multiflorum* [141].

f) Indications

Il n'y a pas d'indication officielle en France.

g) Interactions avec les antithrombotiques

L'extrait de racine de *Polygonum multiflorum* a été reconnu inhibiteur du cytochrome P450 2C9 par une étude avec chromatographie liquide et spectrométrie de masse. L'activité du CYP 2C9 est descendue à 90 % pour une concentration en extrait de 20 µg/mL, à 88 % pour 100 µg/mL et à 40 % pour 500 µg/mL. La warfarine étant principalement métabolisée par le CYP 2C9, une augmentation de ses concentrations sanguines et de sa demi-vie d'élimination est à envisager [24].

On ne dispose par ailleurs d'aucune donnée *in vivo* concernant une éventuelle interaction avec les anticoagulants oraux.

La prudence est tout de même de mise en cas d'association de fo-ti avec des médicaments métabolisés par le CYP 2C9 comme les anticoagulants oraux. Par précaution, on évitera tant que possible leur prise concomitante

28. **Frêne épineux** (*Zanthoxylum americanum*), **Frêne**

commun (*Fraxinus excelsior* L., *Oleaceae*) [14]

a) Données officielles [150]

-Pharmacopée: néant pour le frêne épineux, Française pour le frêne commun

-Partie utilisée: feuille

-AMM: néant pour le frêne épineux, dossier allégé pour le frêne commun

-Indications retenues: néant pour le frêne épineux (usage populaire dans: claudication, syndrome de Raynaud, insuffisance veineuse, rhumatismes...). Pour le frêne commun, selon le fascicule "médicaments à base de plantes" de l'Agence du Médicament (voir ci-avant au chapitre III.1.2. pour la correspondance), les indications sont: 45-85-131-151

b) Présentation

Le frêne commun était connu des Grecs pour ses propriétés diurétiques et laxatives, ainsi que dans le traitement des rhumatismes et de la goutte. Les médecins du début du siècle dernier attribuaient aux feuilles et aux graines une activité antiinflammatoire, et à l'écorce en décoction une activité fébrifuge et antidiarrhéique.

Le frêne épineux pousse outre-Atlantique, on rapporte les mêmes emplois, ainsi qu'une utilité dans les problèmes sanguins (claudication, syndrome de Raynaud, insuffisance circulatoire)

c) Botanique

Le frêne commun est un grand arbre européen de 30 à 40 m de haut. Les branches portent de gros bourgeons noirs veloutés qui donnent des feuilles composées de 9 à 15 folioles. Les petites fleurs sont rougeâtres, dépourvues de pétales, les fruits (les samares) sont ailés, aplatis et pendants.

Le frêne épineux est un arbuste poussant en Amérique du Nord.

d) Composition chimique

Les folioles du frêne commun renferment des flavonoïdes (rutoside), des hétérosides coumariniques (fraxoside), des tanins catéchiques et galliques, du mannitol et de l'acide ursolique.

e) Propriétés pharmacologiques

Le frêne commun possède des propriétés antiradicalaires, anti-inflammatoires, diurétiques, hypotensives et hypoglycémiantes.

L'effet antiinflammatoire des extraits hydro-alcooliques de frêne commun est dû aux coumarines qui inhibent l'activation des lymphocytes T et la réaction en cascade de l'acide arachidonique impliqués dans les processus inflammatoires [143].

f) Indications

Les feuilles de frêne commun sont traditionnellement indiquées par voie orale dans le traitement des douleurs articulaires, pour faciliter les fonctions d'élimination urinaire et digestive, pour favoriser l'élimination rénale d'eau et comme adjuvant des régimes amaigrissants. Le frêne a été libéré du monopole des pharmacies en 2008.

g) Interactions avec les antithrombotiques

Le guide des interactions de la warfarine avec les produits d'origine naturelle, remis aux patients canadiens traités par warfarine, cite le frêne épineux comme pouvant influencer sur la coagulation. Les composants coumariniques sont mis en cause. Toutefois, l'activité anticoagulante de ces composants n'est pas certaine et on restera prudent concernant une éventuelle interaction [100].

Comme indiqué plus haut, l'activité des coumarines du frêne commun et épineux sur les processus inflammatoires par l'intermédiaire d'une inhibition des réactions impliquant l'acide arachidonique conduit à la prudence lors de son utilisation chez les patients traités par anticoagulants oraux, même si l'état actuel des connaissances ne permet pas de conclure à une quelconque interaction [143].

29. **Fucus** (*Fucus vesiculosus* L. et autres espèces) [14]

a) Données officielles

-Pharmacopée: Française 10e édition

-Partie utilisée: thalle

-AMM: dossier allégé, une teneur limite en constituant actif doit être proposée

-Indications retenues selon le fascicule "médicaments à base de plantes" de l'Agence du Médicament (voir ci-avant au chapitre III.1.2. pour la correspondance): 85-L2

-Plante libérée du monopole pharmaceutique: oui en 2008

b) Présentation

Le fucus était un remède riche en iode utile dans le goitre. L'iode était obtenu par distillation au XVIII^e siècle. Dès le siècle suivant, le fucus était en vogue pour perdre du poids grâce à son action stimulante sur le métabolisme.

c) Botanique

C'est une algue brune commune des mers froides ou tempérées comme les côtes rocheuses des océans Pacifique et Atlantique. Elle se fixe aux roches par des crampons, et les touffes de lames se divisant en deux flottent à la surface grâce à des vésicules remplies d'air. Les organes de reproduction sont rassemblés à l'extrémité des lames dans des conceptacles ovoïdes orangés pour les anthéridies (les organes mâles) et bruns pour les oogones (les organes femelles); On l'appelle aussi varech vésiculeux ou laitue marine. Séché, le fucus a une saveur désagréable salée et marine.

d) Composition chimique

Le thalle renferme de l'iode, des acides aminés, des mucilages (acide alginique, laminarine, fucoïdine), des polyphénols (fucol, fucophlorétol), des phlorotanins, des oligoéléments (iode, magnésium, sodium, brome, calcium, zinc, cobalt, fer) et des vitamines (C, E, B₃).

e) Propriétés pharmacologiques

L'iode est lié à la production d'hormones thyroïdiennes qui augmentent le métabolisme de base. Les phlorotanins inhibent les lipases gastriques. Le fucus est ainsi associé aux régimes amaigrissants mais aucune étude clinique n'est disponible. Le fucus fournit l'industrie pharmaceutique en alginates de sodium qui servent d'anti-reflux. L'alginate de calcium tissé est un hémostatique, utile en cas de saignement. Les alginates sont enfin utilisés comme émulsifiants en cosmétologie. Enfin, la fucoïdine a des effets antiviraux et coagulants, tandis que les polyphénols sont antibactériens.

f) Indications

Le fucus est traditionnellement utilisé comme adjuvant des traitements amaigrissants et en traitement de la constipation. La forte concentration d'iode explique qu'on le déconseille aux femmes enceintes, allaitantes ou aux patients atteints de pathologies impliquant la thyroïde.

g) Interactions avec les antithrombotiques

La fucoïdine a démontré des effets activateurs plaquettaires irréversibles *in vitro*, mais également un effet anticoagulant. La fucoïdine polysulfatée aurait des propriétés fibrinolytiques et un effet bénéfique sur la prévention de la formation d'un thrombus en cas d'hyperlipidémie [44].

Les polysaccharides sulfatés présents chez l'espèce *Fucus evanescens* (une algue brune de la mer d'Okhotsk) ont montré *in vitro* et *in vivo* une activité anticoagulante similaire à l'héparine et déterminée par leur action inhibitrice sur la thrombine par l'intermédiaire de l'antithrombine III plasmatique [63].

Une autre étude indique que la fucoïdine isolée de *Fucus evanescens* peut inhiber la thrombine et le facteur Xa chez le rat. La différence d'activité dépendrait du nombre de groupes sulfates et des différentes liaisons entre les polysaccharides [64].

L'interaction avec les antithrombotiques est donc probable et on évitera la prise de fucus chez un patient traité par anticoagulants.

30. **Gingembre** (*Zingiber officinale* Roscoe, *Zingiberaceae*) [14]

a) Données officielles

-Pharmacopée: Française 10e édition, Européenne, monographie ESCOP

-Partie utilisée: rhizome

-AMM: dossier allégé

-Indications retenues selon le fascicule "médicaments à base de plantes" de l'Agence du Médicament (voir ci-avant au chapitre III.1.2. pour la correspondance): 49

-Plante libérée du monopole pharmaceutique: oui en 2008

b) Présentation

Le gingembre était cultivé en Inde avant même l'apparition de l'écriture. La médecine chinoise le recommandait dans le traitement de la toux et des affections respiratoires. Aujourd'hui, la pharmacopée chinoise l'indique dans les vomissements, les gastralgies, les refroidissements et la toux grasse. En Inde, il est utilisé pour la mémoire, la digestion, les migraines et comme aphrodisiaque. Au XVII^e siècle, on soulageait les douleurs dentaires en massant les gencives avec l'huile essentielle et en introduisant un coton imbibé entre les dents cariées. De plus, les Grecs et les Romains importaient d'Asie le gingembre en tant qu'épice.

c) Botanique

Le gingembre est une grande plante herbacée émettant de nombreuses tiges à partir d'un rhizome souterrain vivace et ramifié. Les tiges stériles, sans fleurs, portent de grandes feuilles allongées et lancéolées, et les tiges fertiles, sans feuilles mais avec des écailles, portent une inflorescence terminale composée de fleurs parfumées vert pâle, jaunes et orangées. Le fruit est une capsule charnue. Le rhizome a une saveur piquante.

d) Composition chimique

Le rhizome doit contenir au moins 1,5 % d'huile essentielle qui est de composition variable selon l'origine de la plante: sesquiterpènes (zingibérène, α -curcumène, β -bisabolone, zingibérol) et monoterpènes (camphre, β -phéllandrène, géranial). Il comprend aussi des gingérols à chaîne ramifiée variable, responsables de la saveur piquante, des diterpènes (galanolactone), des gingerdiols et des shogaols, produits de dégradation, ainsi que de l'amidon (60%) et des graisses.

e) Propriétés pharmacologiques

On a démontré un effet antivomitif, protecteur hépatique et cholérétique, un effet antiulcéreux et hypocholestérolémiant ainsi qu'un effet antiviral sur les rhinovirus. Des expérimentations ont également démontré une action anti-inflammatoire des gingérols par inhibition de la synthèse des prostaglandines. On rapporte enfin des effets antiparasitaire, anti-tumoral et anti-mutagène de différents composés du rhizome de gingembre [14].

f) Indications

Le gingembre est traditionnellement indiqué par voie orale dans le mal des transports.

g) Interactions avec les antithrombotiques

Une étude sur douze sujets sains a démontré que le gingembre consommé aux doses recommandées n'affectait pas significativement la coagulation ni n'influeait significativement sur la cinétique de warfarine. [46]

On rapporte un cas de consommation excessive de gingembre avec diminution significative de l'agrégation plaquettaire mais sans prise de warfarine [41]. Les études *in vitro* ont pu mettre en évidence l'effet inhibiteur sur la synthèse du thromboxane [41], mais cet effet n'a pas été démontré *in vivo*. Des études chez l'animal ont pu montrer que le gingérol inhibe le thromboxane B₂ chez le lapin et la cyclo-oxygénase chez le rat, que la gingerdione inhibe la synthèse des eicosanoïdes chez le lapin et que le shogaol inhibe la 5-lipoxygénase chez le rat [105]. On a également relevé un cas d'épistaxis avec un INR qui a atteint une valeur de 10 lors

d'une association gingembre-phenprocoumone (qui est un AVK non commercialisé en France), la valeur d'INR est redescendue après l'arrêt du gingembre et la prise de vitamine K1. L'auteur de l'article a qualifié l'interaction de probable, malgré le manque de sources convergentes [35]. En conclusion, la prise concomitante de gingembre et d'anticoagulants ou d'antiagrégants plaquettaires devrait vraisemblablement être évitée.

31. **Ginkgo** (*Ginkgo biloba* L., *Ginkgoaceae*) [15]

a) Données officielles

-Pharmacopée: Européenne

-Partie utilisée: feuille (extrait standardisé)

-AMM: dossier lourd

-Indications retenues dans l'AMM: déficit cognitif du sujet âgé, claudication intermittente, baisse d'acuité et troubles du champ visuel d'origine vasculaire, baisses d'acuité auditive et acouphènes d'origine vasculaire, phénomène de Raynaud

-Plante libérée du monopole pharmaceutique: non

b) Présentation

Le ginkgo est mentionné pour la première fois dans le plus ancien traité de médecine chinoise de Shennong sous la dynastie des Han au I^{er} siècle ap. J.-C. Il est classé dans le groupe des plantes supérieures non toxiques, comme stimulant de la circulation et de l'énergie pulmonaire et efficace contre la toux, l'asthme, les leucorrhées et les pollutions nocturnes. Le ginkgo sera cité dans les différents *bencao* (traité des plantes fondamentales) qui marqueront l'évolution de la médecine chinoise traditionnelle et dans l'ouvrage de Li Shizhen au XVI^e siècle. Les graines figurent dans la pharmacopée de la dynastie Yuan (1280-1368). La médecine traditionnelle chinoise recommande les infusions de feuilles contre l'asthme. L'arbre sera introduit en Europe au XVIII^e siècle comme plante ornementale, avant d'être étudié pour ses effets thérapeutiques, et donnera des médicaments en Allemagne puis en France à partir des années 60.

c) Botanique

L'arbre, qui comporte des pieds mâles pourvus de pollen et des pieds femelles portant les ovules est apparu à l'ère secondaire, il y a 150 millions d'années. C'est un maillon intermédiaire entre les plantes à spores et celles à graines apparues à l'ère tertiaire, qui aurait du disparaître au cours de l'évolution. Il résista aux perturbations climatiques et géologiques et

trouva refuge dans certaines vallées chinoises. Arbre sacré, il fut protégé et planté dans les temples bouddhistes et dans les monastères de la Chine, du Tibet et de l'Inde, car il était vénéré par les moines. Atteignant 40m de haut, il porte des feuilles bilobées en éventail avec des nervures dichotomiques. En automne, ses feuilles prennent une couleur jaune d'or, ce qui lui vaut le surnom d'arbre aux mille écus ou d'arbre au quarante écus. Les ovules nus, qui ressemblent à une mirabelle, sont fécondés par le pollen sur l'arbre femelle et la formation d'un embryon débute, sans interruption de sa croissance, car la graine formée d'un embryon au repos sera inventée plus tard au cours de l'évolution.

d) Composition chimique

Les feuilles contiennent principalement des lactones diterpéniques (ginkgolides A, B, C, J, M), des lactones sesquiterpéniques (bilobalide), des flavonoïdes (hétérosides de flavonols, quercétine, kaempférol, isorhamnétine), des biflavonoïdes (amentoflavone) et des proanthocyanidols. A côté de ces molécules, on trouve des stérols, des cyclitols et des lectines.

e) Propriétés pharmacologiques

On a démontré un effet anti-ischémique et antiradicaux libres, un effet antagoniste sur un médiateur impliqué dans les phénomènes inflammatoires et allergiques, le PAF (*Platelet Activating Factor*). Ce sont les ginkgolides A et B ainsi que le bilobalide qui sont impliqués dans ces propriétés.

On rapporte un effet favorisant la microcirculation artérielle et la circulation veineuse. Une action antiagrégante plaquettaire a aussi été démontrée. Enfin, des effets bénéfiques sur le mal d'altitude, la mémorisation, les acouphènes, les pertes d'audition et de vision et les vertiges ont été démontrés cliniquement.

f) Indications

Les feuilles ne sont pas prises en automédication, seuls des extraits standardisés, fabriqués par l'industrie pharmaceutique et pourvus d'une autorisation de mise sur le marché (AMM), sont employés dans l'insuffisance veineuse avec sensation de jambes lourdes ou dans les crises hémorroïdaires ainsi que dans les déficiences cérébrales du sujet âgé.

g) Interactions avec les antithrombotiques

Une étude publiée en 1987 a démontré qu'un mélange de ginkgolides inhibait l'agrégation plaquettaire induite par le PAF (*Platelet Activating Factor*) de manière dose-dépendante mais n'avait aucun effet sur l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP (*Adénosine DiPhosphate*) [106].

De nombreux cas d'accidents vasculaires associés à la prise de ginkgo sont répertoriés dans la littérature [65]:

- cas 1: une femme de 78 ans est suivie pour une perte progressive de la marche ainsi que pour des troubles cognitifs. Elle est sous warfarine depuis 5 ans suite à un pontage coronarien. Elle a une hypertension artérielle, un antécédent d'infarctus du myocarde et une fibrillation auriculaire. A été diagnostiqué une hémorragie pariétale gauche avec un temps de prothrombine de 16,9 s (normal entre 11 et 13 s) et un temps de thromboplastine de 35,5 s. Un mois plus tard, la patiente présentait une apraxie résiduelle. C'est alors que la fille de la patiente a confié au médecin qu'elle avait conseillé à sa mère la prise de ginkgo deux mois auparavant suite à des recherches de traitements pour la mémoire sur internet. [103]

- cas 2: on a diagnostiqué à une femme de 33 ans un hématome sous-dural bilatéral avec un temps de saignement élevé de 9,5 à 15 minutes (normal inférieur à 8 minutes). Un questionnaire détaillé révèle la prise de ginkgo à la dose de 60 mg deux fois par jour depuis deux ans. Après 35 jours d'arrêt du ginkgo, le temps de saignement s'est normalisé à 6,5 minutes. [107]

-cas 3: on a diagnostiqué chez un patient de 70 ans une hémorragie spontanée de l'iris dans la chambre antérieure. Ce patient avait consommé depuis une semaine 40 mg de ginkgo deux fois par jour en plus de 325 mg journaliers d'aspirine prescrite à la suite d'un pontage coronarien trois ans auparavant. [108]

-cas 4: une femme de 72 ans ayant consommé du ginkgo à raison de 50 mg trois fois par jour pendant six à sept mois, a présenté un hématome sous-dural frontal gauche. [109]

-cas 5: un homme de 61 ans présente un temps de saignement augmenté à 6 minutes (normal entre 1 et 3 minutes) avec un temps de prothrombine et de thromboplastine partiel normaux. Une hémorragie sub-arachnoïdienne est diagnostiquée. Un questionnaire révèle la prise de ginkgo, 40 mg trois à quatre fois par jour pendant plus de six mois sans autre traitement médicamenteux. Le temps de saignement est revenu à la normale après l'arrêt du ginkgo. [110]

-cas 6: une femme de 40 ans est admise pour un hématome aigu sous-dural. Elle ne présente pas d'historique de traumatisme de traumatisme crânien, de chute, d'abus d'alcool ou de troubles de la coagulation. Pendant son hospitalisation, son INR n'est pas stabilisé et on découvre la prise de ginkgo à une dose de 40 mg deux fois par jour pendant deux mois, prise qui continue depuis son hospitalisation. Les résultats d'hémostases se stabilisent après arrêt du ginkgo. [111]

On a démontré que c'était le ginkgolide B qui antagonisait l'action du PAF (Platelet Activating Factor). Le PAF est un médiateur lipidique responsable d'actions telles que l'agrégation plaquettaire, la dégranulation des neutrophiles et la production de radicaux libres [112].

Des études réalisées chez le rat et chez l'homme ont montré que le ginkgolide B inhibait spécifiquement la liaison du PAF sur ses récepteurs en le déplaçant et inhibait également son métabolisme. [106, 113]

Une étude sur douze sujets sains a démontré que le ginkgo consommé aux doses recommandées n'affectait pas significativement la coagulation ni n'influaient significativement sur la cinétique de warfarine. [46]

Une autre étude réalisée cette fois sur vingt-quatre sujets sous warfarine au long cours a montré qu'une dose de 100 mg journalier d'extrait de ginkgo pendant quatre semaines n'influençait pas l'effet clinique de la warfarine. [47]

En conclusion, on peut considérer le ginkgo comme une plante interagissant avec les anticoagulants par son effet propre sur la coagulation, avec le ginkgolide B contenu dans ses feuilles. La bibliographie n'est pourtant pas catégorique au sujet d'un accroissement du risque hémorragique avec ou sans traitement anticoagulant, mais cette possibilité ne doit pas être écartée et la prise de *Ginkgo biloba* systématiquement discutée chez un patient à risque.

32. Ginseng (*Panax ginseng* Meyer, *Araliaceae*) [14]

a) Données officielles

-Pharmacopée: Française 10e édition

-Partie utilisée: racine

-AMM: dossier allégé, une teneur limite en constituant actif doit être proposée, la posologie ne doit pas dépasser 2g de racine par jour et la durée de traitement est limitée à trois mois

-Indications retenues selon le fascicule "médicaments à base de plantes" de l'Agence du Médicament (voir ci-avant au chapitre III.1.2. pour la correspondance): 83

-Plante libérée du monopole pharmaceutique: oui en 2008

b) Présentation

Gin seng signifie en chinois "homme racine" en raison de la forme de la racine qui rappelle la silhouette humaine. Les Chinois l'utilisent depuis le premier siècle comme la "racine de longue vie". Il appartient aux remèdes toniques indiqués dans l'insuffisance d'énergie, la difficulté respiratoire et l'asthénie. La racine jouit également d'une réputation de stimulant de la mémoire et de la concentration, ainsi que d'aphrodisiaque.

c) Botanique

Originaire d'Asie, le ginseng affectionne les zones ombragées des montagnes boisées. Les espèces sauvages sont toutefois devenues rares et très recherchées. C'est aujourd'hui une plante de culture dans le Sud-Est asiatique et en Amérique du Nord. C'est une plante herbacée de 60 à 80 cm de haut, aux feuilles découpées en lobes, caduques, portées par une tige verte teintée de rouge. La quatrième année, ses fleurs blanches à ombelles donnent des baies vertes puis rouges à maturité. La racine, jaune clair ambré, souvent ramifiée en deux ou trois racines pivotantes, porte de nombreuses radicelles.

d) Composition chimique

La racine d'au moins cinq ans contient des saponosides, les ginsenosides, constitués principalement d'hétérosides triterpéniques tétracycliques. Vingt-cinq ginsénosides ont été identifiés, les principaux sont Rb₁ et Rg₁, dont la teneur respective varie en fonction des conditions de culture. Il y a également des vitamines A et C, des stérols, des glycopeptides (panaxane), des polyines (panaxynol) et une huile essentielle.

e) Propriétés pharmacologiques

On a démontré un effet adaptogène (ce qui permet à l'organisme de s'adapter au stress), stimulant physique, stimulant immunitaire, stimulant de la mémoire, antioxydant, hépatoprotecteur, antiischémique, hypoglycémiant et antiinflammatoire.

f) Indications

Le ginseng est traditionnellement utilisé par voie orale dans l'asthénie fonctionnelle.

g) Interactions avec les antithrombotiques

On a relevé le cas d'un patient de 47 ans, porteur d'une valve aortique mécanique (type Saint Jude) et sous traitement équilibré de warfarine, diltiazem (90mg/jour), dérivé nitré et anti-inflammatoire à la demande. L'INR qui était stable auparavant a commencé à diminuer deux semaines après le début de la prise de ginseng en capsule (doses inconnues). L'arrêt du ginseng a provoqué le retour à des valeurs normales d'INR. Dans ce cas, la garantie botanique du ginseng et le mode d'interaction n'ont pas été étudiés. [6]

Une étude sur les rats n'a pas démontré d'interaction entre la warfarine et *Panax ginseng*. L'étude des racines n'a pas détecté la présence de vitamine K et il n'y a eu aucune modification de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamie de la warfarine en présence ou absence de ginseng [114]. Une étude chez l'homme sain n'a démontré aucune modification pharmacocinétique ou pharmacodynamique de la warfarine par une coadministration de ginseng [17].

Certains auteurs recommandent l'arrêt du ginseng une semaine avant une chirurgie. En effet, on a découvert que des ginsénosides inhibaient l'agrégation plaquettaire *in vitro* [18] et allongeaient le temps de coagulation sur les rats de laboratoire. L'étude suggère qu'un autre constituant de la racine de ginseng, le panaxynol, exercerait un effet antiagrégant plaquettaire irréversible chez l'homme. Cette même publication indique qu'une inhibition de la cascade de coagulation par le ginseng est possible et se base également sur le cas clinique ci-dessus pour déconseiller la prise de ginseng avant une opération chirurgicale. L'étude de la pharmacocinétique des ginsénosides Rg₁, Re, et Rb₂ a conclu à des demi-vies d'élimination allant de 0,8 à 7,4 heures, ce qui suggère un arrêt du ginseng au moins 24 heures avant la chirurgie. Cependant, en raison du caractère antiagrégant possiblement irréversible causé par le ginseng, l'auteur conseille l'arrêt au moins 7 jours avant une intervention. [115]

Une étude de quatre semaines effectuée sur vingt patients jeunes a démontré que le ginseng réduisait l'effet anticoagulant de la warfarine. Les sujets ont reçu une dose de warfarine durant trois jours à la semaine 1, puis ont reçu, au début de la semaine 2, soit du ginseng américain (12 patients) soit du placebo (8 patients). L'INR et le taux sanguin de warfarine après deux semaines de prise de ginseng étaient significativement diminués chez les patients ayant reçu le ginseng [16].

En conclusion, connaissant la forte possibilité d'interaction avec la warfarine [22, 65], on déconseillera fortement la prise de ginseng chez un patient traité par anticoagulant oral.

33. Griffe du Diable, Harpagophyton

(*Harpagophytum procumbens* DC, *Pedaliaceae*) [14]

a) Données officielles

-Pharmacopée: Française 10e édition, Européenne

-Partie utilisée: racine

-AMM: dossier allégé

-Indications retenues selon le fascicule "médicaments à base de plantes" de l'Agence du Médicament (voir ci-avant au chapitre III.1.2. pour la correspondance): 131-132

-Plante libérée du monopole pharmaceutique: non

b) Présentation

Harpagos, qui signifie grappin en grec, donne son nom à l'harpagophyton, car ses fruits sont pourvus de crochets qui s'accrochent au pelage des animaux. Les indigènes Bochimans et Bantous de Namibie avaient recours aux racines par voie orale pour traiter les indigestions, la fièvre et les douleurs liées à l'accouchement, et en usage externe pour les petites blessures et maladies de peau. En Afrique du Sud, on l'utilise aussi traditionnellement contre les convulsions de l'enfant. La plante a été introduite en Allemagne puis dans le reste de l'Europe durant le 20^e siècle. Il est aussi indiqué dans les migraines, les allergies, les rhumatismes ou comme tonique amer.

c) Botanique

C'est une plante herbacée vivace qui pousse dans les savanes et les steppes d'Afrique du Sud, du Botswana et de Namibie et en particulier dans le désert du Kalahari. Elle possède une racine primaire qui donne naissance à des racines secondaires renflées et tubéreuses. Les tiges rampent sous et sur le sol et portent des feuilles opposées. Les fleurs éphémères et solitaires ont une corolle de couleur rouge violet, et jaune à la base. Le fruit est ligneux et muni d'excroissances favorisant la dispersion de l'espèce par les animaux. Une autre espèce avec les mêmes propriétés anti-inflammatoires et antalgiques chez le rat, *H. zeyheri*, a été accepté

comme plante médicinale à la pharmacopée européenne, permettant ainsi de réduire les récoltes qui menacent *H. procumbens* de disparition dans certains biotopes.

d) Composition chimique

Les racines secondaires contiennent 1 à 3 % d'iridoïdes (harpagoside, procumbide et harpagide), des flavonoïdes, des acides phénols, des phytostérols, des triterpènes et des sucres. Seule une analyse chromatographique permet de différencier les extraits des deux espèces en révélant la présence de p-coumaroyl harpagide chez *H. zeyheri* et son absence chez *H. procumbens*.

e) Propriétés pharmacologiques

On a démontré un effet anti-inflammatoire chez le rat, lorsque l'extrait est injecté en intrapéritonéal. L'harpagoside inhibe *in vitro* la biosynthèse des leucotriènes et le métabolisme du thromboxane, tous deux impliqués dans le phénomène inflammatoire. L'harpagoside semble inactivé par l'acidité gastrique; administré seul, il n'est pas anti-inflammatoire. C'est sans doute la synergie des différents constituants qui confère à l'extrait son activité. On a également démontré des effets analgésiques mineurs chez la souris.

Les extraits sont impliqués dans le traitement de l'arthrite car ils réduisent les teneurs en cytokines et par conséquent en métalloprotéinases, enzymes qui dégradent les cartilages. Chez l'homme, plusieurs études cliniques ont montré une amélioration significative dans les douleurs arthrosiques et une activité analgésique faible dans le mal de dos.

Enfin, on a démontré des effets anticonvulsivants et hypoglycémiantes chez la souris.

f) Indications

Les racines sont traditionnellement indiquées par voie orale et en usage externe dans le traitement symptomatique des manifestations articulaires douloureuses mineures. En Allemagne, l'harpagophyton est aussi indiqué comme stimulant de l'appétit et en traitement complémentaire des maladies dégénératives du système locomoteur.

g) Interactions avec les antithrombotiques [65]

On rapporte un cas de purpura en association avec la warfarine, mais sans précision sur les posologies, l'identification de l'espèce ou la prise simultanée éventuelle d'autres médicaments ou substances. [116]

Une étude indique que l'harpagophyton inhibe le cytochrome P450 2C9. On retrouve une activité du CYP à 90 % de sa valeur normale lors de l'administration d'un extrait de racine à 20 µg/mL, à 61% pour 100 µg/mL et 17% pour 500 µg/mL [24]. On peut donc s'attendre à une interaction avec les anticoagulants oraux du fait de leur métabolisation par le CYP 2C9.

Une étude de cohorte de 2003 reconnaît une interaction modérée entre warfarine et harpagophyton. [62]

En conclusion, on sera prudent concernant la prise d'harpagophyton chez un patient sous anticoagulants oraux du fait de la possible potentialisation de leur effet.

34. Hydraste du Canada (*Hydrastis canadensis* L.,

Ranunculaceae)

a) Données officielles

-Pharmacopée: Française 10e édition

-Partie utilisée: racine, rhizome (extrait fluide)

-AMM: dossier lourd

-Indications retenues: néant (usage populaire comme: anti-infectieux, stimulant de l'immunité...)

-Plante libérée du monopole pharmaceutique: non

b) Présentation [118]

Les Amérindiens tiraient de la racine d'hydraste une teinture jaune dont ils coloraient leurs vêtements. Ils s'en servaient également pour soigner diverses affections cutanées, les problèmes digestifs et hépatiques, la diarrhée, le cancer et les infections oculaires. Rapidement adoptée par les colons européens, la plante devint, au début du XIX^e siècle, un remède extrêmement populaire. À tel point que les récoltes intensives mirent bientôt en péril les colonies naturelles d'hydrastes. Encore populaire de nos jours, l'hydraste est aujourd'hui cultivée, ce qui permet de protéger les quelques peuplements sauvages qu'on trouve encore dans les forêts de feuillus du Vermont. De 1850 à 1960, la pharmacopée officielle des États-Unis reconnaissait l'efficacité thérapeutique de la racine d'hydraste. En 1969, elle figurait dans la pharmacopée française ainsi que dans douze autres pharmacopées officielles. Au cours des années 1970 et 1980, elle a connu un regain de popularité après que certains lui aient attribué une action stimulante sur le système immunitaire, notamment pour combattre le rhume et la grippe. Il existe une croyance populaire à l'effet que l'hydraste pourrait masquer la présence de drogues dans l'organisme en cas de tests de dépistage. Cette hypothèse, qui tirerait son origine d'un roman publié au début du XX^e siècle par un pharmacien américain, ne repose sur aucune donnée scientifique ou clinique crédible.

c) Botanique

Également appelée framboise de terre ou racine à la jaunisse, l'hydraste est une plante forestière vivace par son rhizome, provenant du Nord des États-Unis et du Sud du Québec et de l'Ontario. Les fleurs et les feuilles sont terminales. Les fleurs blanches sont trimères, les sépales sont blancs, et les étamines en hélices. Le fruit est charnu. [118]

d) Composition chimique

Le rhizome contient de l'hydrastine, de la berbérine, de l'hydrastinine, de la berbérastine, de la tetrahydroberbérastine, de la canadine et de la canadine (alcaloïdes dérivés de l'isoquinoléine), des acides aminés et des sucres. [119]

e) Propriétés pharmacologiques

Les alcaloïdes, notamment la berbérine, ont des propriétés antibactériennes, antifongiques et cholagogue. [118]

f) Indications

On utilise traditionnellement l'hydraste du Canada en prévention des infections parasitaires, bactériennes et fongiques. [118]

g) Interactions avec les antithrombotiques

L'hydraste du Canada est cité comme potentiellement coagulant dans le guide des interactions entre produits d'origine naturelle et Coumadin® (warfarine) remis aux patients traités par ce médicament. Le document cite l'hydraste du Canada comme antagoniste de l'héparine. Cette possible interaction est peu rapportée dans la littérature [100]. Une source indique sans autres précisions que la berbérine présente dans la plante inhiberait l'effet anticoagulant de la warfarine [117]. D'autres études sont nécessaires pour conclure à une éventuelle interaction entre l'hydraste et les anticoagulants.

35. Kava, Kawa-Kawa (*Piper methysticum* G. Forst.,

Piperaceae) [74, 75]

a) Données officielles

-Pharmacopée: Française, Européenne

-Partie utilisée: racine

-AMM: aucune AMM en France

-Indications retenues: néant (usage populaire comme: anxiolytique, tonique, anti-stress...)

b) Présentation

Le Kava est une plante originaire des îles du Pacifique, qui était historiquement réservée à certaines cérémonies. Son usage, principalement en tant qu'anxiolytique, s'est généralisé dans les pays occidentaux au cours du XX^e siècle. L'économie des régions productrices a marqué un coup d'arrêt lorsque les produits à base de kava furent retirés de la vente dans de nombreux pays occidentaux, en raison d'une balance bénéfice-risque probablement défavorable [29].

c) Botanique

C'est un arbuste d'une centaine de centimètres de haut, de la famille du poivrier, à feuilles persistantes en forme de cœur. La plante est stérile et se reproduit par bouture par l'intermédiaire de l'homme. L'épaisse racine est récoltée à maturité.

d) Composition chimique

La racine contient des kavalactones dont la kavaine, la dihydrokavaine, la méthysticine ou la dihydrométhysticine.

e) Propriétés pharmacologiques

On a découvert des effets sédatifs, anticonvulsivants, anxiolytiques, analgésiques ou encore anesthésique local. Par ailleurs, la kavaine aurait démontré un effet anti-agrégant plaquettaire, apparemment en inhibant la cyclo-oxygénase, conduisant à une inhibition du thromboxane A2 [76].

f) Indications

Il n'y a pas d'indication officielle en France, mais le kava-kava est généralement utilisé dans divers troubles du système nerveux central, comme l'anxiété ou l'insomnie. Hormis pour les dilutions supérieures à la cinquième dilution centésimale hahnemannienne, la délivrance et l'utilisation en thérapeutique du kava-kava a été suspendue en France en 2002. La DGCCRF (Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes) a rappelé aux syndicats professionnels de l'agroalimentaire que la kawa-kawa ne peut pas être utilisé en alimentation humaine sans autorisation et donc théoriquement retiré du marché. En pratique, de nombreux industriels l'utilisent dans la fabrication de produits commercialisés comme compléments alimentaires [29].

g) Interactions avec les antithrombotiques

Une étude de 1997 a démontré que la kavaine extraite de *Piper methysticum* diminuait l'agrégation plaquettaire induite par l'acide arachidonique *in vitro*. L'injection de kavaine 5 minutes avant l'acide arachidonique a également diminué la libération d'ATP, ainsi que la synthèse de thromboxane A2 et de prostaglandine E2. Le mécanisme proposé est une inhibition de la cyclo-oxygénase, et ainsi une diminution des taux de thromboxane A2 inducteur de l'agrégation [76].

Une étude avec chromatographie liquide et spectrométrie de masse a démontré une inhibition significative du cytochrome P450 2C9 par un extrait de kava. L'activité du CYP 2C9 était de 86% avec un extrait de concentration 20 µg/mL, 51% pour 100 µg/mL et 13% pour 500 µg/mL. Le potentiel d'interaction avec les métabolites du CYP 2C9 tels que la warfarine est donc important et une consommation de kava pourrait contribuer à une augmentation de l'INR chez un patient traité, signifiant un risque hémorragique accru. [24, 30]

36. Luzerne, Grand Trèfle, Alfalfa

(*Medicago sativa* L., *Fabaceae*) [15]

a) Données officielles

-Pharmacopée: non inscrit

-Partie utilisée: feuilles, sommités fleuries

-AMM: inscrit sur la liste des aromatisants naturels

-Indications retenues: néant (usage populaire contre les symptômes de la ménopause ou comme hypolipémiant)

b) Présentation

L'alfalfa était médicinale en médecine grecque et arabo-persane, ses graines et ses feuilles étaient réputées fortifiantes, aphrodisiaques et galactogènes. Les feuilles fraîches relâchaient le ventre alors que les sèches le resserraient. L'usage de la plante tombe dans l'oubli jusqu'au XX^e siècle. Les feuilles et les graines sont diurétiques et cicatrisantes selon Bonnier. Leclerc cite les remarquables propriétés antirachitiques et antiscorbutiques du suc frais ou de la décoction. Introduite en Amérique par les colons vers 1850, les Indiens l'utilisent comme purgatif et fortifiant, notamment après l'accouchement. C'est une plante mellifère. Quelques jeunes feuilles peuvent être ajoutées aux salades ou cuites.

c) Botanique

C'est une plante herbacée vivace, se propageant par tiges souterraines ligneuses, mesurant jusqu'à 70 cm de haut, originaire d'Iran et répartie dans les zones tempérées. C'est la plus ancienne plante fourragère, cultivée dans le monde depuis 9000 ans. Ses fleurs bleu-violet, disposées en grappe, s'épanouissent de juin à octobre. Ses feuilles sont formées de folioles et dentées près du sommet des tiges. Les fruits nervurés sont enroulés en hélice. Sa racine pivotante est profonde. On l'appelle également sainfoin.

d) Composition chimique

Elle renferme des phyto-œstrogènes (isoflavones et coumestanes), des acides aminés, des vitamines (dont les vitamines C, E et K), des saponines et des minéraux. La graine contient des bases azotées et le suc des protéines.

e) Propriétés pharmacologiques

On a démontré des effets sur le cholestérol (baisse de l'absorption intestinale chez le singe, baisse des taux sanguins, réduction de l'athérosclérose), la glycémie (baisse des taux de glucose chez les souris diabétiques par augmentation de l'entrée du glucose dans le muscle et stockage sous forme de glycogène, effet renforcé par le manganèse présent dans la plante) et les champignons (les saponines sont efficaces sur *C. albicans*). L'activité œstrogénique n'a pas été démontrée malgré la présence d'isoflavones et de coumestanes.

f) Indications

L'alfalfa n'étant pas inscrite aux pharmacopées française et européenne, il n'y pas d'indication officielle, mais on la trouve en complément alimentaire comme fortifiant ou contre les symptômes de la ménopause. Elle est inscrite sur la liste des aromatisants naturels.

g) Interactions avec les antithrombotiques

La présence de vitamine K indique un antagonisme d'action vis à vis des anticoagulants oraux comme la warfarine ou la fluindione. Toutefois, la plante est citée par le guide des produits d'origine naturelle pouvant interagir avec la warfarine comme possiblement anticoagulant, en raison de la présence de composants coumariniques [100]. Cet effet anticoagulant est peu probable car les coumestanes bien conservés n'ont pas d'effet sur la coagulation. On surveillera donc plus particulièrement les baisses d'INR éventuelles dues à la vitamine K présente dans la plante [15].

37. **Lycium, Goji** (genre *Lycium* L., *Solanaceae*) [77]

a) Données officielles

-Pharmacopée: non inscrit

-Partie utilisée: baie (*Lycium barbarum* et *chinense*)

-Indications retenues: néant (utilisé en médecine populaire dans les troubles circulatoires et comme anti-oxydant)

b) Présentation

Ce fruit d'Asie est connu comme tonique dans la littérature traditionnelle chinoise pour équilibrer le yin et le yang, nourrir le foie et les reins, et améliorer l'acuité visuelle, depuis plus de 2500 ans. La baie de Goji connaît un succès fulgurant en occident depuis quelques années [77]

c) Botanique

La plante est originaire de Chine et aujourd'hui largement plantée dans les régions chaudes d'Asie et d'Europe. C'est un arbuste mesurant de 80 cm à 200 cm, aux feuilles solitaires allongées, aux fleurs à cinq pétales mauves et aux baies rouges.

d) Composition chimique

La baie contient environ 40 % de polysaccharides hydrosolubles.

e) Propriétés pharmacologiques

La baie de Goji a montré des propriétés antioxydantes, et une activité intéressante dans des maladies liées à l'âge comme le diabète ou l'athérosclérose. On souligne également une activité hépatoprotectrice et inhibitrice du système rénine-angiotensine.

f) Indications

Il n'y a pas d'indication officielle en France. La baie de Goji est proposée comme complément alimentaire anti-âge et comme source de vitamine C.

g) Interactions avec les antithrombotiques [32, 65, 77]

Une étude décrit le cas clinique d'une femme de 61 ans, sous traitement anticoagulant stabilisé (INR entre 2 et 3). Sans aucun changement de médication ni d'habitudes alimentaires, son INR s'est élevé à 4,1. On a découvert une consommation de thé à base de *Lycium* (3 à 4 verres par jour depuis 4 jours). La patiente n'a pas reçu de warfarine le jour suivant, puis a repris le traitement à une dose inférieure à précédemment, tout en arrêtant le thé. Elle présentait 7 jours plus tard un INR à 2,4, INR qui est resté stable entre 2 et 2,5 les 7 jours suivants. Une interaction entre la warfarine et le lycium a été suspectée dans ce cas clinique [32].

Une étude *in vitro* a démontré une inhibition du métabolisme de la S-warfarine par le CYP 2C9 par la tisane de *Lycium barbarum* L.. Toutefois, l'inhibition observée était faible, et l'étude a suggéré que l'interaction pouvait être également due à d'autres facteurs que le cytochrome P450. En conclusion, l'interaction entre *Lycium barbarum* L. et la warfarine est possible, d'autres études sont nécessaires pour le confirmer mais on évitera la prise concomitante de lycium et d'anticoagulants, par mesure de précaution [65].

38. Marronnier d'Inde (*Aesculus hippocastanum* L., *Hippocastanaceae*)

a) Données officielles

- Pharmacopée: Française 10e édition, monographie ESCOP
- Partie utilisée: graine (marron), écorce de tige
- AMM: dossier allégé, étude toxicologique allégée pour la poudre de drogue totale
- Indications retenues selon le fascicule "médicaments à base de plantes" de l'Agence du Médicament (voir ci-avant au chapitre III.1.2. pour la correspondance): 15-16-17-18-20
- Plante libérée du monopole pharmaceutique: non

b) Présentation

Hippocastanum signifie "châtaigne de cheval" car en Turquie on les administrait aux chevaux poussifs. On reconnaît également au fruit de guérir la calvitie précoce. Au XVIII^e siècle, l'écorce est utilisée contre les fièvres quand on ne peut obtenir de quinquina. Le siècle suivant, on la considère plutôt comme astringente et antiseptique. Pour la médecine populaire, le marron est utile contre l'excès de sécrétion bronchique et intestinale, les hémorragies utérines et les phlébites. De nos jours, on recommande le marronnier dans les hémorroïdes et les varices de l'œsophage.

c) Botanique

Le Marronnier d'Inde n'est pas originaire d'Inde mais d'Asie Mineure. Il mesure jusqu'à 30 m de haut, possède des feuilles composées palmées et des fleurs blanches réunies en grappe. Le fruit est couvert d'épines et renferme une à deux graines (le marron) brun acajou, brillantes et lisses, contenant deux gros cotylédons de couleur blanc crémeux. L'écorce est de couleur gris brunâtre à l'extérieur et jaune à l'intérieur, de saveur astringente et amère.

d) Composition chimique

L'écorce contient majoritairement des glucosides coumariniques (esculoside, fraxoside, scopoloside) et leurs dérivés privés de sucre (les aglycones: esculétol, fraxétol et scopolétol). D'autres substances sont présentes: des flavonoïdes (quercitroside et son aglycone: le quercétol) et des tanins du groupe des proanthocyanidines. La graine renferme des saponosides (3-10%; saponines sous forme d'un mélange nommé β -aescine comportant plus de trente composés), des flavonoïdes (quercétol, kaempférol et leurs hétérosides), des tanins, de l'épicatéchol et des coumarines (esculoside et fraxoside), de l'amidon (40-75 %), des triterpènes et des stérols.

e) Propriétés pharmacologiques

On a démontré des propriétés veinotonique, anti-inflammatoire et antiradicaux libres. L'esculoside augmente la résistance vasculaire, diminue la perméabilité capillaire et possède des effets veinotoniques. L'aescine et les extraits de marron s'opposent à la dilatation des capillaires induite par l'histamine ou la sérotonine et augmentent la résistance de la veine isolée de bœuf et de la veine saphène humaine. Ils réduisent également l'inflammation induite par la carragénine, la bradykinine ou le formol, chez le rat.

f) Indications

La graine et l'écorce de tige de marronnier d'Inde sont traditionnellement indiquées par voie orale et en usage local dans le traitement symptomatique des troubles fonctionnels de la fragilité capillaire cutanée, dans l'insuffisance veineuse et dans la crise hémorroïdaire.

g) Interactions avec les antithrombotiques

L'interaction avec la warfarine est jugée possible par Heck et al. en 2000 [38]. Le marronnier d'Inde pourrait augmenter le risque de saignement ou potentialiser les effets de la warfarine. Le guide remis aux patients canadiens traités par le médicament Coumadin© cite également le marronnier d'Inde comme s'opposant à la coagulation, mais en raison de ses composants coumariniques. Selon un autre article, les extraits de marronnier d'Inde renforcent les effets de la warfarine par différents mécanismes [4].

39. **Mélilot** (*Melilotus officinalis* Desr., *Fabaceae*) [15]

a) Données officielles

-Pharmacopée: Française 10e édition, monographie ESCOP

-Partie utilisée: sommité fleurie

-AMM: dossier allégé, étude toxicologique allégée pour la poudre de drogue totale

-Indications retenues selon le fascicule "médicaments à base de plantes" de l'Agence du Médicament (voir ci-avant au chapitre III.1.2. pour la correspondance): 15-16-17-18-20-41-43-95-102

-Plante libérée du monopole pharmaceutique: non

b) Présentation

Dans l'ancien temps, les vertus thérapeutiques attribuées au mélilot étaient différentes de celles d'aujourd'hui. Les Égyptiens l'utilisaient vraisemblablement dans les maladies des testicules. En Grèce, Galien rapporte au II^e siècle son astringence, son action sur les abcès chauds et les maux de tête en cataplasme. Au X^e siècle, en médecine arabe, on l'utilise contre les tumeurs du foie et de la rate et plus tard contre les maux d'estomac. On se sert du mélilot en Europe pour apaiser les muqueuses et la gorge irritée, pour aider l'expectoration et comme carminatif. Cette plante conserve également quelques usages en médecine populaire au XIX^e siècle, en lavement contre les douleurs abdominales et utérines, en collyre et pour calmer les personnes ivres. Depuis le siècle dernier, il est traditionnellement prescrit dans les insuffisances veinolymphatiques des membres.

c) Botanique

Le mélilot est une herbe bisannuelle européenne commune des prés, mesurant de 30 à 80 cm et portant des feuilles trifoliées. Les fleurs disposées en grappe sont jaunes et odorantes. Les fruits sont des gousses qui ne s'ouvrent pas.

d) Composition chimique

Les sommités fleuries contiennent principalement un hétéroside coumarinique, le mélilotoside, qui se transforme par hydrolyse en coumarine, des acides phénols (mélilotique, salicylique), des flavonoïdes et des saponosides.

e) Propriétés pharmacologiques

On a démontré un effet veinotonique et lymphotonique *in vivo* chez l'animal. La coumarine extraite du mélilot a une action anti-inflammatoire sur l'œdème de la patte de rat induit par la carragénine. Des essais cliniques chez l'homme ont montré un intérêt dans l'association d'un extrait de mélilot associé à un flavonoside (rutoside) dans la réduction de l'œdème des jambes et dans la crise hémorroïdaire. De plus, on a découvert qu'un extrait aqueux de mélilot administré à des rats augmentait leurs performances au test d'effort de la nage forcée.

f) Indications

Le mélilot est traditionnellement indiqué par voie orale et en usage local dans le traitement des troubles de la fragilité capillaire cutanée, dans l'insuffisance veineuse et dans la crise hémorroïdaire. Il est aussi recommandé, par voie orale, dans le traitement des troubles digestifs, des colites spasmodiques, des troubles mineurs du sommeil et dans la nervosité, et, en collyre, dans les irritations oculaires. Les expérimentations montrent aussi son intérêt dans les œdèmes veino-lymphatiques, notamment consécutifs à l'ablation de ganglions lymphatiques.

g) Interactions avec les antithrombotiques

La fermentation des sommités fleuries, lors d'un mauvais séchage de la plante, peut modifier la composition chimique et transformer la coumarine en dicoumarol aux effets anticoagulants. Cette fermentation par des champignons a été à l'origine d'empoisonnements massifs de bétail et de la découverte de la warfarine. On a également copié la structure du dicoumarol pour créer des AVK comme l'acénocoumarol (Sintrom®). Toutefois, la coumarine en elle-même n'a pas d'effet anticoagulant.

Les sommités fleuries contiennent de l'acide salicylique, qui, contrairement à l'aspirine (acide acétylsalicylique), n'allonge pas significativement les temps de saignement chez l'homme. [9]

Selon Heck et al., l'ingestion d'extrait de mélilot peut potentiellement augmenter les risques de saignement ou augmenter les effets de la warfarine [38], mais il n'y a pas dans la littérature de cas cliniques qui confirment une interaction significative entre anticoagulants et mélilot.

En conclusion, il semble que les craintes exprimées par les auteurs concernant un usage concomitant de *Melilotus officinalis* L. avec un anticoagulant soient provoquées par la contamination potentielle par le dicoumarol de la plante séchée. On tentera en conséquence de bien mesurer le rapport bénéfice-risque de cette association.

40. Menthe poivrée (*Mentha x piperita* L., *Lamiaceae*) [14]

a) Données officielles

-Pharmacopée: Française 10e édition, Européenne, monographie ESCOP

-Partie utilisée: feuille, sommité fleurie

-AMM: dossier allégé

-Indications retenues selon le fascicule "médicaments à base de plantes" de l'Agence du Médicament (voir ci-avant au chapitre III.1.2. pour la correspondance): 30-41-43-45-63-122-142-144

-Plante libérée du monopole pharmaceutique: oui

b) Présentation

La médecine grecque la considérait comme astringente, échauffante et dessiccative. La médecine arabe la recommande en infusion pour la digestion, les hoquets, le manque d'appétit, les accouchements difficiles et les affections de la poitrine, en cataplasme dans les hémorroïdes, les abcès, et comme expectorant. Au XIX^e siècle, Cazin relate ses effets majeurs, sur le système digestif et nerveux (spasmes, hystérie, tremblements, insomnie des femmes enceintes, et également ses effets sur l'utérus (coliques, dysménorrhée). On l'utilise en friction contre les douleurs musculaires et rhumatismales, et en bain de bouche dans les affections gingivales. L'huile essentielle est utile pour stimuler le système nerveux, et dans la sphère digestive, également en massage mais pas en diffusion. On peut bien sûr utiliser les feuilles fraîches comme condiments.

c) Botanique

La menthe poivrée est un hybride entre *Mentha spicata* et *Mentha aquatica*, apparue au XVIII^e siècle. C'est une plante vivace de 60 cm de haut, à tige carrée, ramifiée, rouge violacé, portant des feuilles opposées dentelées. Les fleurs groupées en verticille forment un épi rose à l'extrémité des rameaux. Les graines sont stériles et la plante se reproduit par des stolons.

d) Composition chimique

Les feuilles contiennent 0,5 à 6% d'huile essentielle (menthol: 35-55%, menthone: 10-35 %, acétate de menthyle, néomenthol, pulégone, cinéol, menthofurane, pinène, phéllandrène, limonène), des tanins, de l'acide rosmarinique, de l'acide caféique, des flavonoïdes (hétérosides d'apigénine, diosmétine, lutéoline) et des sesquiterpènes (viridoflorol).

e) Propriétés pharmacologiques

On a démontré des effets antispasmodique, antidouleur, anti-inflammatoire et sédatif. L'huile essentielle est également antibactérienne, décongestionnante nasale, analgésique et antitussive.

f) Indications

La menthe est traditionnellement utilisée par voie orale dans le traitement des affections digestives comme les colites spasmodiques douloureuses, les gastrites, les ballonnements, les éructations ou les flatulences, également pour stimuler les fonctions hépatiques et rénales. En usage local, dans le traitement des affections dermatologiques (démangeaisons, piqures d'insectes, crevasses, gerçures), du rhume et en gargarisme pour l'hygiène buccale. L'huile essentielle chez l'adulte est indiquée par voie orale dans les flatulences, en inhalation contre le rhume et en application locale dans les rhumatismes.

g) Interactions avec les antithrombotiques

Une étude indique que l'extrait de menthe poivrée inhibe *in vitro* l'activité du CYP 2C9. L'activité est de 85% avec un extrait de concentration 20 µg/mL, 53% pour 100 µg/mL et 4% pour 500 µg/mL. Cet isoforme du cytochrome P450 et le principal responsable du métabolisme des anticoagulants oraux type warfarine, ainsi pouvons-nous envisager une potentialisation *in vivo* de l'effet d'un AVK par *Mentha x piperita*. Toutefois, aucune interaction n'a été détectée chez l'homme. En conclusion, on restera prudent concernant l'utilisation de menthe poivrée chez un patient traité par AVK, malgré l'absence d'interaction démontrée [24].

41. Ményanthe, Trèfle d'eau (*Menyanthes trifoliata*

L., *Menyanthaceae*) [15]

a) Données officielles

-Pharmacopée: Française 10e édition

-Partie utilisée: feuille

-AMM: dossier allégé, étude toxicologique pour la poudre de drogue totale et les extraits hydroalcooliques de titre supérieur à 30%

-Indications retenues selon le fascicule "médicaments à base de plantes" de l'Agence du Médicament (voir ci-avant au chapitre III.1.2. pour la correspondance): 81-87

-Plante libérée du monopole pharmaceutique: oui

b) Présentation

L'usage du ményanthe est récent, on décrit une action contre la malaria au XIX^e siècle, mais les résultats sont mitigés. Plus tard, on constate une action bénéfique sur le scorbut et on le considère par voie orale comme tonique amer, diurétique, dépuratif et cholagogue, et détersif en application locale. On l'utilise dans le manque d'appétit, les crampes d'estomac, les anémies, les dyspepsies nerveuses, les affections du foie et la jaunisse. On emploie la décoction en cataplasme sur les ulcères. On l'utilise également dans les Vosges contre les bronchites et les maux de gorge.

c) Botanique

Il s'agit d'une plante aquatique partiellement immergée, présente dans tout l'hémisphère Nord. Elle est vivace par son rhizome et possède de grandes feuilles alternes trilobées d'où son nom de trèfle d'eau. Les fleurs sont en grappe, avec une corolle à cinq lobes étalés, couverts de longs filaments. Le fruit est une capsule globuleuse pourvue de graines jaunes.

d) Composition chimique

La feuille séchée contient des iridoïdes qui sont des principes amers, des flavonoïdes (hyperosides, rutosides), des acides phénols et des triterpènes.

e) Propriétés pharmacologiques

Les iridoïdes stimulent les sécrétions gastriques et ouvrent l'appétit. Les effets fébrifuges de la plante n'ont pas été démontrés.

f) Indications

Le ményanthe est traditionnellement utilisé par voie orale pour stimuler l'appétit et faciliter la prise de poids.

g) Interactions avec les antithrombotiques

Le guide des interactions entre les produits d'origine naturelle et la warfarine cite le ményanthe comme pouvant influencer sur la coagulation en raison d'une supposée activité hémolytique [100]. Cette activité hémolytique est également citée par un auteur comme la cause d'une possible potentialisation de l'action des AVK et anti-agrégants plaquettaire, mais sans autre précision [11]. En conclusion, il ne semble pas exister d'interaction notable entre les anticoagulants et *Menyanthes trifoliata*, mais on restera prudent lors d'une telle association car la plante a été relativement peu étudiée.

42. Millepertuis (*Hypericum perforatum* L., *Hypericaceae*) [14]

a) Données officielles

-Pharmacopée: Française 10e édition, monographie ESCOP

-Partie utilisée: sommités fleuries

-AMM: dossier allégé (extrait hydroalcoolique fort et teinture, les autres présentations ne sont pas utilisées traditionnellement)

-Indications retenues selon le fascicule "médicaments à base de plantes" de l'Agence du Médicament (voir ci-avant au chapitre III.1.2. pour la correspondance): 30-32-142

-Plante libérée du monopole pharmaceutique: non

b) Présentation

Dans l'Antiquité, on l'utilisait comme vulnéraire et cicatrisant. Au Moyen-Age, on l'utilise pour chasser les mauvais esprits et les sorcières. On l'appelle alors chasse-diable ou herbe de la Saint-Jean car elle s'épanouit au solstice d'été. Au XIX^e siècle, on utilise l'huile issue des fleurs comme cicatrisant contre les brûlures. Le millepertuis est également préconisé par Cazin contre les affections pulmonaires chroniques. Dans les années 1980, on commence à l'utiliser comme antidépresseur en Allemagne. C'est aujourd'hui un médicament à base de plante énormément vendu aux États-Unis et en Allemagne.

c) Botanique

Plante herbacée vivace d'une cinquantaine de cm de haut commune des bords de chemins dans tout l'hémisphère Nord, le millepertuis possède des tiges rougeâtres portant des feuilles opposées couvertes de ponctuations translucides renfermant de l'huile essentielle. On l'appelle ainsi herbe percée ou herbe aux mille trous. Les fleurs sont groupées et possèdent cinq pétales jaune d'or et des étamines soudées en trois faisceaux et laissant apparaître trois styles et trois stigmates rouges. Les fruits sont des capsules ovoïdes renfermant de petites graines.

d) Composition chimique

Les sommités fleuries renferment des naphthodianthrones (0,1-0,15 %; hypéricine et pseudohypéricine et leurs précurseurs protohypéricine et protopseudohypéricine), des flavonoïdes (hypéroside, rutoside, quercitroside), des biflavonoïdes, une huile essentielle (n-alcanols, terpènes), des dérivés du phloroglucinol (hyperforine, aldhyperforine), une xanthone et des tanins catéchiques.

e) Propriétés pharmacologiques

On a démontré chez les rongeurs des effets antidépresseurs, notamment par l'hypéricine, la pseudohypéricine et les flavonoïdes. Ces résultats ont été confirmés chez l'homme par de nombreuses études cliniques en double aveugle, réalisées sur plus de 5000 patients. Les extraits alcooliques améliorent l'humeur, la perte d'intérêt et d'activité, la concentration et le sommeil.

f) Indications

Le millepertuis est traditionnellement indiqué par voie orale dans le traitement des dépressions mineures. En usage externe, il est traditionnellement indiqué comme adoucissant et antiprurigineux dans le traitement des affections dermatologiques, crevasses, écorchures, gerçures, piqûres d'insectes, érythèmes et brûlures superficielles. En gargarisme, on l'utilise comme antalgique dans les affections de la cavité buccale et du pharynx.

g) Interactions avec les antithrombotiques

Par voie orale, le millepertuis, notamment par l'hyperforine qu'il contient, produit des interactions avec certains médicaments car c'est un inducteur enzymatique du cytochrome P450 (CYP 3A4 et 2C9) et de l'expression de la glycoprotéine-P. On assiste ainsi à une modification de la biodisponibilité et à la réduction de l'efficacité de quelques médicaments comme certains immunosuppresseurs (ciclosporine), antirétroviraux (indinavir), antiasthmatiques (théophylline), contraceptifs et la classe qui nous intéresse, les anticoagulants qui voient donc leur concentration sanguine diminuée par induction de leur métabolisme au niveau des hépatocytes. [14, 17, 61]

Entre 1998 et 2000, la Medical Product Agency, qui délivre les AMM en Suède, a dénombré 7 cas de diminution de l'effet thérapeutique de la warfarine, objectivé par la mesure de l'INR, chez des patients consommant des extraits de millepertuis. Après l'arrêt de la prise de millepertuis, chez 6 patients sur 7, il fut observé un retour à des valeurs semblables à celles constatées auparavant [120].

Une revue de la littérature effectuée pour des publications de 1966 à 2003 sur les sites Medline, Allied and Complementary Medicine Database, Cinhal, Healthstar et Embase sur 15 classes thérapeutiques et 11 plantes a révélé que le médicament le plus souvent concerné par les interactions était la warfarine et que la plante la plus concernée était le millepertuis [62] .

La diminution des concentrations plasmatiques du médicament coadministré avec le millepertuis a été responsable de rejets aigus de greffe avec la ciclosporine [10], de saignements inter-menstruels avec les contraceptifs oraux et de diminution de l'efficacité de la warfarine avec une baisse de l'INR [61]. A l'inverse, il faut noter qu'une interruption brutale de la prise de millepertuis peut entraîner une augmentation rebond des concentrations plasmatiques de warfarine [121].

En conclusion, il est important d'informer les patients traités par des médicaments à marge thérapeutique étroite du danger d'y associer la prise de millepertuis, connaissant notamment l'impact négatif sur les concentrations sanguines de warfarine par exemple, pouvant dans ce cas occasionner des problèmes thrombo-emboliques par insuffisance d'anticoagulation. Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) du médicament Previscan© (fluindione) indique pour la prise de millepertuis une contre-indication absolue. [13]

43. **Oignon** (*Allium cepa* L., *Alliaceae* ou *Liliaceae*)

a) Données officielles

-Partie utilisée: bulbe

-Indications retenues: néant (usage populaire dans: athérosclérose, cancer, manque d'appétit, infections...)

b) Présentation

C'est un des légumes les plus anciennement cultivé, vraisemblablement au Sud-Ouest asiatique pour commencer. Il est mentionné vers moins 2000 en Égypte et la Bible raconte que les Hébreux pleuraient son absence en 1500 avant Jésus Christ. Malgré une culture par les Grecs et des Romains, l'oignon ne devient réellement populaire en Europe qu'au Moyen-Age, et ce sera une des premières plantes européennes à être cultivée outre-Atlantique. Aujourd'hui, il est cultivé dans toutes les régions tempérées. Le mot "oignon" provient du mot "uni" car son bulbe ne se divise pas. [126]

c) Botanique

C'est une plante herbacée vivace bisannuelle possédant un bulbe composé de plusieurs pellicules se recouvrant, d'odeur et de saveur forte, cultivée comme plante potagère. Ses feuilles sont cylindriques. Les fleurs blanches ou pourpres forment des ombelles.

d) Composition chimique

Le bulbe contient des anthocyanines et des flavonols (quercétine) qui sont des antioxydants. Il contient également des composés sulfurés, libérés quand on le coupe, des saponines et du sélénium. [126]

e) Propriétés pharmacologiques

L'oignon diminue l'agrégation plaquettaire, mais cette activité est 13 fois inférieure à celle de l'ail [122]. On attribue cette activité aux composés soufrés et aux flavonoïdes (quercétine) présents dans le bulbe. Ces deux types de composés pourraient agir de façon synergique mais leur véritable mode d'action reste à évaluer [124]. Le rôle des saponines reste également à élucider dans l'anticoagulation *in vitro* chez l'animal [126]. Une étude préliminaire effectuée chez l'humain a indiqué que la consommation d'environ trois oignons moyens (500g), dans une soupe, diminuait l'agrégation plaquettaire *ex vivo* (test effectué en utilisant le sang prélevé chez les sujets) [123].

On suppose des effets positifs dans la prévention des cancers (intestin, prostate, larynx, ovaires). L'oignon possède également une action anti-oxydante et fait baisser le taux de triglycérides sanguin. [125]

f) Indications

Il n'y a pas d'indication officielle en France.

g) Interactions avec les antithrombotiques

L'effet de l'oignon sur l'agrégation plaquettaire ou sa possible activité fibrinolytique sont suspectés dans une étude de 1987, et l'auteur recommande d'autres études pour confirmer ses effets bénéfiques dans la prévention des risques cardiovasculaires [69].

Selon Heck et al. en 2000, l'oignon peut potentiellement augmenter le risque de saignement ou potentialiser les effets de la warfarine. Mais les auteurs précisent que d'autres études sont nécessaires pour étayer cette possibilité d'interaction. Un patient traité par anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire devrait par précaution éviter de trop fortes variations dans sa consommation d'oignon, connaissant l'action antiagrégante de ce dernier [38].

44. **Onagre** (genre *Ænothera*, *Onagraceae*) [15]

a) Données officielles

-Partie utilisée: huile extraite des graines

-Pharmacopée: Européenne (huile)

-Indications retenues: néant (usage populaire dans: syndrome prémenstruel, eczéma, sécheresse cutanée)

b) Présentation

Utilisée par de nombreuses tribus d'Amérique du Nord comme antitussive, anti-asthmatique et contre les maladies de peau, l'onagre a été importée en Europe au XVII^e siècle pour être utilisée en application locale comme astringente et cicatrisante, et par voie orale contre l'anxiété, les troubles du système digestif, l'asthme et la toux. Les racines de la première année sont consommées en légume.

c) Botanique

C'est une plante herbacée bisannuelle portant des feuilles velues et des fleurs disposées en grappe terminale, formées de quatre pétales jaune. Les graines sont petites, anguleuses et de couleur rougeâtre.

d) Composition chimique

Les graines contiennent une huile riche en acides gras insaturés linoléique (65-80 %), γ -linoléique (8-14 %) et oléique (6-11 %). On a identifié des esters triterpéniques dérivés des acides bétulinique, morolique et oléanolique. Les graines contiennent également des protéines.

e) Propriétés pharmacologiques

L'acide γ -linoléinique est anti-inflammatoire, antiagrégant plaquettaire et vasodilatateur. Il est en effet métabolisé en acide dihomogamma-linoléinique qui est le précurseur d'une prostaglandine (PGE_1) impliquée dans l'inhibition des cellules de l'inflammation: elle diminue la synthèse de substances chimiotactiques qui attirent les cellules. L'acide dihomogamma-linoléinique est hydroxidé en 15 et bloque le catabolisme de l'acide arachidonique formant les leucotriènes impliqués dans la réaction inflammatoire et l'agrégation plaquettaire. [15]

Les autres propriétés de l'huile d'onagre sont un effet positif sur l'élasticité de l'épiderme, un effet protecteur gastrique, hypocholestérolémiant, antioxydant. Les effets positifs sur le syndrome prémenstruel sont controversés.

f) Indications

L'huile n'a pas d'indication officielle. On l'utilise pour améliorer les symptômes du syndrome prémenstruel, contre le vieillissement cutané et l'eczéma.

g) Interactions avec les antithrombotiques

On déconseille la prise d'huile d'onagre associée avec les anticoagulants connaissant l'effet inhibiteur de l'acide γ -linoléinique sur l'agrégation plaquettaire. Toutefois, aucun cas clinique indiquant une interaction avec les anticoagulants n'a été retrouvé dans les bases de données.

45. Ortie (*Urtica dioica* L., *Urticaceae*) [15]

a) Données officielles

-Pharmacopée: Française révisée (racines), Pharmacopée Européenne (feuilles), monographie ESCOP

-Partie utilisée: parties aériennes, organes souterrains

-AMM: dossier allégé, étude toxicologique pour la poudre de racines

-Indications retenues selon le fascicule "médicaments à base de plantes" de l'Agence du Médicament (voir ci-avant au chapitre III.1.2. pour la correspondance): pour les parties aériennes: 23-24-131-132, et pour les racines: 151-155

-Plante libérée du monopole pharmaceutique: oui en 2008 (parties aériennes)

b) Présentation

L'ortie est consommée en légume depuis la préhistoire. Médicalement, elle a été utilisée à travers les âges dans de nombreuses indications. On a ainsi rapporté pour ses feuilles des propriétés laxatives, diurétiques, emménagogues, anticancéreuses, antihémorragiques ou encore antidiabétiques, ainsi que des effets bénéfiques sur les douleurs articulaires, les angines, la chute de cheveux et les pellicules.

c) Botanique

La grande ortie (*Urtica dioica* L.) et l'ortie brûlante ou piquante (*Urtica urens* L.) sont très communes dans les régions tempérées, elles envahissent les sols riches en azote entourant les habitations humaines. La tige est recouverte de poils urticants. La grande ortie, qui est vivace, possède de longues feuilles opposées, tandis que l'ortie brûlante, annuelle, est pourvue de courtes feuilles ovales. La petite ortie, contrairement à l'ortie dioïque, porte les fleurs mâles et femelles sur le même pied (espèce monoïque). Les fleurs, très petites, sont disposées en grappe allongées et pendantes. Les graines sont ovales et mesurent moins d'un millimètre.

d) Composition chimique

La racine contient des lectines, des polysaccharides, des stérols, des composés phénoliques, des lignanes, des céramides et des diols monoterpéniques. Les feuilles renferment du potassium, de la silice, du fer et du zinc et des flavonoïdes (kaempférol, isorhamnétine, quercétine). La plante contient également des vitamines, dont la vitamine K.

e) Propriétés pharmacologiques

On a démontré des effets bénéfiques sur l'hypertrophie bénigne de la prostate, sur les douleurs articulaires (effet anti-inflammatoire, antalgique et immunosuppresseur, notamment au niveau articulaire). Un effet diurétique du jus de feuilles a été démontré par une étude clinique chez l'homme.

f) Indications

La racine est traditionnellement utilisée dans les troubles de la miction liés à l'adénome bénin de la prostate et pour favoriser l'élimination urinaire d'eau. La feuille est traditionnellement utilisée par voie orale et en application locale contre l'acné et les manifestations articulaires douloureuses.

g) Interactions avec les anticoagulants

L'ortie contient de la vitamine K, et peut donc réduire l'efficacité des médicaments AVK. Toutefois, si la consommation globale de plantes et d'aliments riches en vitamine K reste stable et que le traitement anticoagulant est bien équilibré, un traitement régulier à base d'ortie ne semble pas à proscrire. [127]

46. **Palmier de Floride** (*Serenoa repens* (Bartram)

Small, *Sabal serrulata* Rohm & Schult, *Palmae*) [15]

a) Données officielles

-Pharmacopée: Européenne

-Partie utilisée: fruit sec

-AMM: dossier lourd (obtenue pour Permixon® par exemple)

-Indications retenues dans l'AMM: troubles modérés de la miction liés à une hypertrophie bénigne de la prostate

-Plante libérée du monopole pharmaceutique: non

b) Présentation

La plante est aujourd'hui utilisée dans les troubles prostatiques, mais on ne sait pas s'il existait pour *Serenoa repens* un usage thérapeutique traditionnel chez les Amérindiens. Les fruits et le tronc étaient par contre consommés comme aliments, et les fibres végétales servent à la confection de paniers, cordes ou brosses.

c) Botanique

C'est un palmier de petite taille, habitué aux sols sablonneux du Sud-Est des États-Unis. Il possède une couronne de feuilles aux minces pétioles à épines et au limbe palmé. L'inflorescence est dense et couverte de poils. Les fruits sont des drupes possédant une odeur aromatique.

d) Composition chimique

Le fruit et la graine renferment une huile riche en acide gras (acide caprique, caprilique, caproïque, laurique, myristique, oléique, linoléique, stéarique, palmitique), des alcanols, des alcènes monoéniques, des phytostérols, des triglycérides, des triterpènes, des flavonoïdes, une huile essentielle et de l'acide anthranilique.

e) Propriétés pharmacologiques

On a démontré une efficacité importante de l'extrait de *Sabal serrulata* sur l'adénome prostatique, avec un effet moindre sur la diminution de volume, mais moins d'effets indésirables, comparé au médicament de synthèse de référence, le finastéride.

On a également démontré un effet inhibiteur de la 5-lipoxygénase, de la cyclo-oxygénase ainsi qu'une réduction de la synthèse des prostaglandines par l'extrait hexanique. Un extrait alcoolique s'oppose à l'œdème induit sur la patte de rat et à l'inflammation chronique dans différents tests.

Enfin, on a découvert une action antispasmodique sur les muscles lisses, et un intérêt dans la calvitie chez l'homme, grâce à l'inhibition de la 5-alpha réductase, empêchant ainsi la transformation de la testostérone et dihydrotestostérone (même mécanisme qu'au niveau prostatique).

f) Indications

L'extrait lipidostérolique est prescrit dans le traitement des troubles modérés de la miction (rétention urinaire, mictions fréquentes, nocturnes) liés à l'hypertrophie bénigne de la prostate.

g) Interactions avec les antithrombotiques

La base de données Thériaque© ne rapporte aucune interaction significative entre les médicaments Permixon© (extrait de *Serenoa repens* dosé à 160 mg) et Previscan© (fluindione, l'AVK le plus prescrit en France).

Deux cas d'augmentation d'INR ont été notifiés. Le produit en cause, Curbicin©, commercialisé en Amérique du Nord, contient un extrait de graines de courge, un extrait des fruits du palmier de Floride (*Sabal serrulata*) et de la vitamine E.

Le premier cas concerne un patient de 73 ans sous traitement antihypertenseur et Curbicin© (1 comprimé par jour) depuis un an, hospitalisé pour une grippe. Une valeur d'INR de 2,1 est retrouvée. Après administration de vitamine K1, l'INR a baissé mais n'a retrouvé une valeur normale qu'une semaine après l'arrêt des comprimés de Curbicin©.

Le deuxième cas concerne un patient de 61 ans traité par simvastatine et warfarine, qui a vu son INR, stable à 2,4 auparavant, augmenter à 3,4 six jours après le début de la prise journalière de 5 comprimés de Curbicin© [71].

L'implication du palmier de Floride dans ces augmentations d'INR reste à définir, mais on restera prudent lors de son association avec un anticoagulant, connaissant également les effets inhibiteurs de l'extrait sur les médiateurs de l'inflammation.

47. Pamplemousse et Pomélo (*Citrus maxima* et *Citrus x paradisi*, Rutaceae)

a) Données officielles

-Partie utilisée: fruit

-Indications retenues: néant (usage populaire comme antioxydant et dans: hyperlipidémie, athérosclérose, psoriasis, surpoids)

b) Présentation et botanique

Il existe une grande confusion entre le pamplemousse (*C. maxima*) et le pomélo (*C. paradisi*) car ce dernier est le fruit que nous connaissons bien sous le nom de pamplemousse. Le vrai pamplemousse *Citrus maxima* est en réalité une baie comestible à l'épaisse écorce jaune à verdâtre, issu d'Asie du sud-est. Le pomélo est quant à lui un hybride entre le pamplemoussier et l'oranger doux, et son fruit est une baie à la fine écorce jaune-orangée à rose ne comprenant qu'une douzaine de quartiers contre 16 à 18 pour le fruit du pamplemoussier. Le pomélo pousse en grappe d'où le nom "grapefruit" en anglais. La confusion est accentuée car le nom anglais du pamplemousse véritable est "pomelo".

c) Composition chimique

Le fruit contient de la 6,7-dihydrobergamottine (DHB) qui est une furanocoumarine, synthétisée en périphérie du fruit. L'huile contient une autre furanocoumarine, la 6-epoxybergamottine (EBG). L'huile est ajoutée au jus dans les préparations commerciales, pour en améliorer la saveur. En milieu acide, l'EBG se transformerait en DHB, on ne retrouve ainsi qu'une infime quantité d'EBG dans les jus analysés. L'huile essentielle contient du limonène, du myrcène et de l'alpha-pinène. Le fruit contient également des flavonoïdes, la naringénine et la naringine. Les différents constituants des jus de pamplemousse du commerce peuvent fortement varier selon la marque et même d'une bouteille à l'autre de la même marque. [129]

d) Propriétés pharmacologiques

Les flavonoïdes (naringénine et naringine) et les furanocoumarines (bergamottine et 6,7-dihydrobergamottine) sont des inhibiteurs du CYP3A4, ils augmentent ainsi les doses sanguines des substrats de ce groupe d'enzymes, impliquant ainsi un risque de toxicité médicamenteuse. Les composants du jus de pamplemousse rose peuvent également inhiber la glycoprotéine-P, une pompe des entérocytes qui excrète habituellement différentes molécules dans la lumière intestinale, diminuant ainsi leur biodisponibilité [130].

e) Interactions avec les antithrombotiques

Le jus de pomélo inhibe de manière peu significative le CYP 2C9, principale isoforme du cytochrome P450 intervenant dans le métabolisme des AVK [24]. En revanche, il inhibe fortement le CYP3A4, enzyme secondaire métabolisant en faible proportion la warfarine et la phenprocoumone [128]. Les études sur les AVK portant surtout sur la warfarine, il est difficile de savoir dans quelles proportions les différentes isoformes du cytochrome P450 métabolisent la fluindione, AVK le plus utilisé en France.

Une étude sur neuf hommes traités par warfarine a été effectuée. On a calculé les temps de prothrombine, à J0 puis à J2, J6 et J8, l'ingestion journalière de 23 cL jus de pamplemousse (préparé à base de concentré congelé) commençant à J1. On n'a enregistré aucun changement significatif du temps de prothrombine durant l'étude. Cette étude va donc dans le sens d'une absence d'interaction entre jus de pomélo et warfarine [28].

Pour conclure, même si l'interaction entre les anticoagulants oraux et le jus de *Citrus paradisi* est vraisemblablement assez peu importante, elle existe néanmoins et peut donc potentiellement occasionner des augmentations d'INR. On sera d'autant plus prudent en France où la fluindione, molécule au métabolisme mal connu, est fortement utilisée.

48. **Papayer** (*Carica papaya* L., *Caricaceae*)

a) Données officielles

-Pharmacopée: Française 10e édition

-Partie utilisée: feuille, suc de fruit

-AMM: dossier allégé

-Indications retenues selon le fascicule "médicaments à base de plantes" de l'Agence du Médicament (voir ci-avant au chapitre III.1.2. pour la correspondance): 41

-Plante libérée du monopole pharmaceutique: oui en 2008

b) Présentation et botanique

Appréciée des indiens d'Amérique Latine, la culture du papayer a été répandue dans de nombreuses régions tropicales et sub-tropicales par les Espagnols et les Portugais. Il existe une cinquantaine d'espèces du genre *Carica*, la plupart non-comestibles.

Le papayer est un arbre peu ligneux mesurant de 2 à 8 mètres, se propageant facilement et fleurissant continuellement. Les papayes jeunes renferment un latex (aussi présent dans le tronc, les tiges et les feuilles) dont on extrait une enzyme, la papaïne, utilisée en médecine et dans diverses industries (alimentation, cuir, soie, brasserie, laine et dans la fabrication de la gomme à mâcher).

Les grandes feuilles terminant la tige en panache sont pétiolées et plurilobées. Le papayer est une espèce dioïque.

c) Propriétés pharmacologiques

La papaïne est une enzyme protéolytique, c'est un terme global pour désigner la papaïne pure, les chymopapaines et les papayaprotéinases. La papaïne est utilisée comme enzyme de substitution en cas d'insuffisance gastrique ou duodénale.

d) Indications

L'extrait de feuille et de suc du fruit sont traditionnellement utilisés dans le traitement symptomatique des troubles digestifs tels que: ballonnement épigastrique, lenteur à la digestion, éructations, flatulence.

e) Interactions avec les antithrombotiques [65]

Un cas clinique a été rapporté, concernant un patient traité par warfarine au long cours et bien équilibré, qui a commencé un traitement par extrait de *Carica papaya*. On a découvert lors de son hospitalisation pour une chirurgie cardiaque, un INR à 7,4. L'interruption des deux produits ramena rapidement la valeur de l'INR à 2. Le mécanisme de l'interaction n'a pas été élucidé mais on suppose que la papaïne serait à l'origine de l'activité d'une autre enzyme interagissant avec la warfarine [131]. L'interaction entre l'extrait de papaye et les anticoagulants est peu rapportée dans le reste de la littérature, elle doit cependant être considérée comme possible selon Heck et al. [38]. On rapporte tout de même le cas d'une patiente qui a présenté de nombreux saignements après avoir ingéré une trop forte dose d'un complément alimentaire contenant, selon le fabricant, de la papaïne. Le nom du produit était Wobenzym®, il contenait aussi de la bromélaïne, mais on suspecte une contamination par la warfarine de ce médicament vendu au Mexique [36]

Ainsi surveillera-t-on la prise concomitante d'extrait de papaye et d'anticoagulants, devant l'absence de données scientifiques suffisantes.

49. Passiflore (*Passiflora incarnata* L., *Passifloraceae*) [14]

a) Données officielles

-Pharmacopée: Française 10e édition, monographie ESCOP

-Partie utilisée: parties aériennes

-AMM: dossier allégé, étude toxicologique pour la poudre de drogue totale

-Indications retenues selon le fascicule "médicaments à base de plantes" de l'Agence du Médicament (voir ci-avant au chapitre III.1.2. pour la correspondance): 11-95

-Plante libérée du monopole pharmaceutique: non

b) Présentation

Les Indiens Cherokee faisaient infuser les racines pour un usage local sur les abcès et les douleurs auriculaires. La plante était connue aux États-Unis depuis la fin du XIX^e siècle dans le traitement de l'insomnie, de l'hystérie, de la neurasthénie et de l'épilepsie sous forme de teinture mère. En France, on l'utilise pendant la guerre à partir de 1916 pour soigner l'angoisse. On utilise beaucoup l'alcoolature, dans l'insomnie et les troubles nerveux de la ménopause.

c) Botanique

Les Espagnols virent les instruments de la Passion du Christ dans les fleurs de la passiflore qu'ils découvrirent: cinq étamines en forme de marteau, la corolle rappelant la couronne d'épine, les stigmates disposés en croix, les vrilles rappelant le fouet et les feuilles à trois pointes des lances. Les grandes fleurs solitaires sont portées par une tige ligneuse grimpante pouvant atteindre une dizaine de mètres de hauteur grâce à un support. Le fruit est une baie ovoïde.

d) Composition chimique

Les parties aériennes contiennent des flavonoïdes, une pyrone (maltol), une huile essentielle (traces) et des alcaloïdes dont la structure s'apparente aux β -carbolines, molécules interférant avec les récepteurs aux anxiolytiques que sont les benzodiazépines.

e) Propriétés pharmacologiques

Les extraits aqueux ont montrés un effet sédatif et inducteur du sommeil chez la souris. Des extraits hydroalcooliques de plante fraîche ont montrés des effets anxiolytiques, mais aucune des molécules précédemment citées administrées séparément. L'activité est probablement due à l'interaction entre différentes molécules de l'extrait.

On a découvert des effets antispasmodiques ainsi que des effets anti-inflammatoires chez des rats après induction d'un œdème de la patte par la carragénine.

f) Indications

La passiflore est traditionnellement indiquée par voie orale dans les troubles mineurs du sommeil, la nervosité et l'anxiété chez l'adulte et l'enfant; on la recommande aussi dans la tachycardie avec un cœur sain.

g) Interactions avec les anticoagulants

Selon une étude de Heck et al. en 2000, la potentialisation de l'effet de la warfarine par la passiflore est possible, mais le mécanisme d'interaction est inconnu [38]. La recherche d'autres articles concernant une possible interaction s'est révélée infructueuse. Ainsi, l'association d'un traitement anticoagulant avec des extraits de passiflore n'est pas déconseillée, même si la prudence est requise comme dans toute association avec des produits à marge thérapeutique étroite.

50. **Persil** (*Petroselinum crispum* (Mill.) Nyman, syn *Petroselinum sativum* Hoffm., *Apiaceae*) [52]

a) Données officielles

-Pharmacopée: Française 10e édition

-Partie utilisée: feuille, fruit, racine

-AMM: dossier allégé

-Indications retenues selon le fascicule "médicaments à base de plantes" de l'Agence du Médicament (voir ci-avant au chapitre III.1.2. pour la correspondance): feuille: 30-51; fruit-racine: 51-151

-Plante libérée du monopole pharmaceutique: non

b) Présentation

Plante spontanée d'Asie du sud-ouest et d'Afrique du Nord, le persil est aujourd'hui cultivé dans le monde entier. Il est utilisé au XVIII^e siècle comme apéritif, diurétique ou encore hépatique.

c) Botanique

C'est une plante bisannuelle de 20 à 80 cm de haut, aux feuilles divisées deux fois. Les fleurs sont jaunes à blanches, groupées en ombelles. La racine est pivotante et assez développée. La plante est aromatique au froissement.

d) Composition chimique

Le persil est riche en huile essentielle contenant des monoterpènes (pinènes surtout) et des éther-oxydes (apiole, myristicine). Il contient des vitamines (C, E) et des minéraux. Il renferme également de grandes quantités de vitamine K1, de 3 à 6 mg/kg [53]. Enfin, la plante contient des furanocoumarines photosensibilisantes [52].

e) Indications

La feuille est traditionnellement utilisée en usage local comme traitement d'appoint adoucissant et antiprurigineux des affections dermatologiques et dans les règles douloureuses. Le fruit et la racine sont traditionnellement utilisés pour favoriser l'élimination rénale d'eau et également dans les règles douloureuses.

f) Interactions avec les antithrombotiques

Les fortes doses de vitamine K contenues dans la plante peuvent, par antagonisme d'action, faire diminuer l'INR chez un patient traité par AVK [53]. Heck et al. citent au contraire le persil parmi les plantes pouvant potentiellement augmenter les effets de la warfarine ou les risques de saignement [38], mais de tels effets ne sont pas retrouvés dans la littérature. En conclusion, comme toutes les plantes contenant de la vitamine K, parmi lesquelles de nombreux légumes feuillus et herbes vert-foncé, l'emploi du persil, qu'il soit alimentaire ou thérapeutique, doit rester suffisamment constant, afin de ne pas déstabiliser un taux d'INR cible obtenu sous AVK.

51. **Peuplier** (genre *Populus*, *Salicaceae*) [157]

a) Données officielles

-Pharmacopée: Française 10e édition

-Partie utilisée: bourgeon, feuille

-AMM: dossier allégé avec études toxicologiques sauf pour les tisanes et teintures de feuilles

-Indications retenues selon le fascicule "médicaments à base de plantes" de l'Agence du Médicament (voir ci-avant au chapitre III.1.2. pour la correspondance): bourgeon: 30-113-114; feuille:151

-Plante libérée du monopole pharmaceutique: non

b) Présentation

Les peupliers (genre *Populus*) constituent avec les saules (genre *Salix*) la famille des Salicacées. Le genre *Populus* est divisé en cinq sections (ou sous-genres): la section *Leuce* (trembles et peupliers blancs) répandue dans tout l'hémisphère nord; la section *Tacamahaca* (baumiers) en Asie et en Amérique du Nord; la section *Aigeiros* (peupliers noirs) des régions tempérées de l'hémisphère nord; la section *Leucoïdes* du sud-est de l'Amérique du Nord et d'Extrême-Orient; enfin la section *Turanga*, du bassin méditerranéen.

Son nom provient du latin "populus" signifiant peuple, peut-être car les Romains l'auraient beaucoup planté dans les lieux publics, ou encore car le bruit de ses feuilles sous le vent, rappellerait le brouhaha d'une foule.

c) Botanique

Les peupliers sont des arbres à croissance rapide, pouvant atteindre une trentaine de mètres. Les petites feuilles vertes sont caduques, dentées, et tremblent dès le moindre vent (surtout chez le peuplier tremble: *Populus tremula*). Les fleurs en chatons apparaissent au printemps avant le feuillage.

d) Composition chimique

Les bourgeons et les feuilles contiennent des salicylates [54].

e) Propriétés pharmacologiques

Localement, les extraits de bourgeons ont des propriétés calmantes, et on a démontré des propriétés anti-rhumatismales, diurétiques ainsi qu'un rôle favorable dans les bronchites chroniques par voie orale.

f) Indications

Les bourgeons sont traditionnellement utilisés en usage local comme traitement d'appoint adoucissant et antiprurigineux des affections dermatologiques, comme trophique protecteur et contre les piqûres d'insectes. Ils sont également traditionnellement utilisés par voie orale dans le traitement des affections bronchiques aiguës bénignes.

La feuille est traditionnellement utilisée par voie orale pour favoriser l'élimination rénale d'eau.

g) Interactions avec les antithrombotiques

Une étude a décelé 31 µg/g d'acide salicylique dans un extrait de feuilles fraîches [54]. Une autre étude indique une augmentation du temps de saignement chez le rat avec du salicylate. Ce dernier induirait une anticoagulation modérée, prévenant les thromboses sans complications hémorragiques [55]. Enfin, Heck et al. citent le peuplier parmi les plantes pouvant potentialiser les effets de la warfarine ou augmenter les risques de saignement [38].

Une interaction avec les anticoagulants oraux est donc probable, même si son impact sur l'INR n'a pas été quantifié. Par précaution, on conseillera d'éviter la prise par voie orale d'extraits de peuplier lors d'un traitement anticoagulant.

52. **Piment** (de Cayenne: *Capsicum frutescens* L., *Solanaceae* ; des jardins = Poivron: *Capsicum annuum* L.) [66, 67, 68]

a) Données officielles

-Pharmacopée: Française révisée

-Partie utilisée: fruit

-AMM: dossier allégé, une teneur limite en constituant actif doit être proposée

-Indications retenues selon le fascicule "médicaments à base de plantes" de l'Agence du Médicament (voir ci-avant au chapitre III.1.2. pour la correspondance): 132

-Plante libérée du monopole pharmaceutique: oui en 2008

b) Présentation

Les piments sont cultivés pour leurs fruits comestibles ou comme plantes ornementales. Il existe de nombreuses espèces de piment, du poivron, très doux, au Bhot Jolokia, cultivé en Inde, récemment élu piment le plus fort du monde avec son taux de capsaïcine 250 fois supérieur à celui du tabasco.

c) Botanique

Capsicum annuum est une plante herbacée de 60 à 80 cm de haut, dont les caractéristiques botaniques varient selon les variétés. Les feuilles sont généralement ovales, avec une marge entière, solitaires ou en paires. Les fleurs sont généralement blanches et plutôt solitaires, et les fruits très colorés.

d) Composition chimique

Les piments contiennent des capsaïcinoïdes (dont la capsaïcine), des oligoéléments, des vitamines (dont 11,4 µg de vitamine K pour 100g de piment serrano cru) et des acides gras saturés et insaturés.

e) Indications

Le piment est traditionnellement utilisé en usage local dans le traitement symptomatique des manifestations articulaires douloureuses mineures.

f) Interactions avec les antithrombotiques

Heck et al. citent *Capsicum* comme pouvant potentiellement augmenter les effets de la warfarine et les risques de saignement [38]. Une étude indique que la consommation journalière de *Capsicum* induit une hypocoagulabilité du sang chez les sujets humains [66]. Une autre étude a montré que des doses de capsaïcine suffisantes pour activer des neurones sensoriels afférents inhibaient de façon réversible l'agrégation plaquettaire en présence de thrombine, de PAF (platelet activating factor) et de calcium ionophore A23187 [67]. Une dernière étude a montré que la capsaïcine inhibait l'agrégation plaquettaire. On a supposé qu'elle pouvait interférer avec l'activation de la phospholipase A2 [68]. Pour conclure, on déconseillera la prise massive de piment par un patient recevant un traitement anticoagulant, connaissant l'effet de la capsaïcine sur l'agrégation plaquettaire.

53. **Pissenlit** (*Taraxacum officinale* Web., *Taraxacum dens leonis*

Desf., Asteraceae) [14]

a) Données officielles

-Pharmacopée: Française, monographie ESCOP

-Partie utilisée: racine et feuille

-AMM: dossier allégé

-Indications retenues selon le fascicule "médicaments à base de plantes" de l'Agence du Médicament (voir ci-avant au chapitre III.1.2. pour la correspondance): racine: 45-61-151; feuille: 61-151

-Plante libérée du monopole pharmaceutique: oui en 2008

b) Présentation

On reconnaît au pissenlit des vertus diurétiques, cholagogue et cholérétique, contre les affections chroniques de la peau et contre les affections oculaires. Le pissenlit est aussi alimentaire: jeunes feuilles et boutons en salade, feuilles âgées et racines en légumes)

c) Botanique

C'est une plante herbacée vivace des bords de chemins et prairies humides, mesurant de 20 à 40 cm. Les feuilles sont découpées et étalées en rosette à même le sol. Les fleurs sont jaune d'or et disposées en capitules. Les fruits sont des akènes surmontés d'une aigrette poilue permettant leur dissémination par le vent. La racine atteint 20 à 30 cm, et toute la plante est parcourue par un suc blanchâtre.

d) Composition chimique

La racine contient des lactones sesquiterpéniques, des triterpènes, des phytostérols, du taraxacoside, des flavonoïdes, des acides phénols; des coumarines (scopolétole, esculétole), du

carotène et des sels minéraux. La teneur en inuline passe de 2% au printemps à 40% en automne.

e) Propriétés pharmacologiques

On a démontré des propriétés diurétiques pour les feuilles, cholérétiques et antioxydantes pour la plante entière, et anti-inflammatoires sur l'œdème de patte de rat. La racine possède une activité antiagrégante plaquettaire.

f) Indications

Les racines et les feuilles sont traditionnellement indiquées par voie orale pour favoriser l'élimination rénale d'eau et comme cholérétique et cholagogue; et la feuille pour faciliter les fonctions d'élimination digestives et urinaires.

g) Interactions avec les antithrombotiques

Les propriétés antiagrégantes plaquettaire de l'extrait de racine impliquent une possible augmentation du temps de saignement chez l'homme. On évitera donc d'associer un extrait de racine de pissenlit chez un patient traité par AVK.

54. Pivoine de Chine (*Paeonia lactiflora* Pall.,

Paeoniaceae) [39]

a) Données officielles

-Pharmacopée: pas en Europe

-Partie utilisée: racine

-AMM: néant

-Indications retenues: néant (usage éventuel: dysménorrhée, céphalées hypertensives)

b) Présentation

Également appelée pivoine blanche ou pivoine commune, on en rencontre de nombreuses variétés, originaires d'Asie centrale, de Chine ou encore du Japon. Elles étaient réputées depuis l'Antiquité pour traiter l'épilepsie.

c) Botanique

Plante herbacée vivace pouvant dépasser le mètre, la pivoine possède des feuilles caduques, alternes, composées de folioles ovales lancéolées et faiblement dentées. Le gros bourgeon floral s'épanouit en mai, à l'extrémité d'une longue tige pouvant supporter un poids important. Le calice est formé de 5 sépales, le nombre de pétales varie lui selon la variété. Les fleurs donnent des gousses remplies de graines noires.

d) Composition chimique

Le constituant principal de la racine de *Paeonia lactiflora* est un glucoside monoterpénique, la paeoniflorine. Les constituants minoritaires sont également d'origine monoterpénique (oxypaeoniflorine, paeflorigénone).

e) Propriétés pharmacologiques

Les pivoines sont réputées antispasmodiques, sédatives, antiinflammatoires et antiagrégantes plaquettaire. On rapporte également que la racine possède des propriétés neuroprotectrices.

f) Indications

Il n'y a pas d'indications officielles en Europe. Elle est parfois indiquée dans les tachycardies et l'émotivité.

g) Interactions avec les anticoagulants

Une étude indique qu'un homme de 61 ans sous warfarine et ayant consommé du Quilinggao (à base de *Fritillaria cirrhosa*, *Paeonia rubra*, *Lonicera japonica*, *Poncirus trifoliata*) a présenté un saignement, un épistaxis, des hématomes et une augmentation d'INR. L'interaction a été jugée probable avec un score de 8 à l'algorithme de Naranjo, on suppose des propriétés antiagrégantes et/ou antithrombotique du Quilinggao administré. Mais rien ne permet d'attribuer à la seule pivoine la responsabilité de l'interaction [12]. De nombreux articles non consultables en chinois et russe évoquent dans leur titre les effets anticoagulants de certains composés isolés de diverses pivoines [132, 133, 134]. Enfin, un léger effet sur la pharmacocinétique de la phénytoïne (principalement métabolisée, comme le losartan et la warfarine, par le CYP2C9) a été reporté lors d'une administration de *Paeonia radix*. Mais l'étude sur le losartan n'a lui montré aucun effet inducteur du CYP2C9 par *Paeonia radix* [135]. D'autres études seraient nécessaires afin de confirmer l'existence d'une interaction entre la pivoine et les anticoagulants. Toutefois, cette interaction étant fortement suspectée, on déconseillera leur usage concomitant.

55. Prêle des champs (*Equisetum arvense* L.,

Equisetaceae) [14]

a) Données officielles

-Pharmacopée: Française 10e édition

-Partie utilisée: parties aériennes stériles

-AMM: dossier allégé avec étude toxicologique pour la poudre de drogue totale

-Indications retenues selon le fascicule "médicaments à base de plantes" de l'Agence du Médicament (voir ci-avant au chapitre III.1.2. pour la correspondance): 45-85-151

-Plante libérée du monopole pharmaceutique: non

b) Présentation

Aussi appelée queue-de-chat, queue-de-rat, queue-de-cheval ou herbe à récurer, la prêle est utilisée au Moyen-Age comme hémostatique. Au XIX^e siècle, elle est recommandée contre les hémorragies et les vomissements de sang, Cazin ajoute qu'elle est utile dans les métrorragies du début de la ménopause et pour arrêter le sang dans les urines du bétail. Au XX^e siècle, Fournier la considère comme hémostatique, diurétique, reminéralisante et réparatrice des tissus. Très utilisée dans les divers problèmes rénaux, on l'utilise également localement en gargarisme, en inhalation et en cataplasme pour les lésions des muqueuses et de la peau. La silice colloïdale a montré une bonne activité sur les escarres et l'élasticité de la peau.

c) Botanique

C'est une plante herbacée bien répartie dans le monde. Il existe une tige fertile apparaissant au printemps, sans chlorophylle, épaisse et portant les organes reproducteurs à son extrémité. En été, les fines tiges stériles poussent jusqu'à une hauteur de 60 cm, les étroites feuilles sont placées en verticilles disposées en collerette.

d) Composition chimique

Les parties aériennes stériles contiennent une grande quantité d'éléments minéraux (silicium notamment), des flavonoïdes, de l'acide caféylshikimique et dicaféyl-méso-tartrique, des stérols, de la vitamine C, des alcaloïdes, des acides polyéniques et de l'acide équisétolique.

e) Propriétés pharmacologiques

On a démontré que la prêle s'oppose à l'action de l'élastase, enzyme dégradant l'élastine. Le silicium est un élément constitutif de la peau, lié avec le soufre à la kératine et aussi au collagène. La prêle favorise *in vitro* la synthèse du cartilage en stimulant la synthèse du collagène et des protéoglycanes, et la reminéralisation osseuse.

Un extrait hydroalcoolique a montré une action anti-inflammatoire et analgésique chez la souris, ainsi qu'un effet hémostatique en application locale.

f) Indications

La prêle est traditionnellement utilisée par voie orale comme dépuratif, comme diurétique pour stimuler les fonctions d'élimination rénales et comme adjuvant des régimes amaigrissants.

g) Interactions avec les antithrombotiques

Une étude a mis en évidence un effet antiagrégant plaquettaire d'*Equisetum arvense*. L'extrait de plante a provoqué une inhibition dose-dépendante de l'agrégation induite par la thrombine et l'ADP. Les auteurs suggèrent que l'effet obtenu pourrait être en partie rapporté aux composés polyphénoliques retrouvés dans l'extrait [136].

D'autres études sont nécessaires pour pouvoir conclure à une interaction avérée entre la prêle et un traitement anticoagulant, mais on envisagera prudemment une telle association.

56. Raifort sauvage, Wasabi (*Cochlearia armoracia* L., *Armoracia rusticana*, *Wasabia japonica* (Miq) Matsum. , *Brassicaceae*) [137]

a) Données officielles

-Pharmacopée: Française

-Partie utilisée: racine

-AMM: dossier allégé

-Indications retenues selon le fascicule "médicaments à base de plantes" de l'Agence du Médicament (voir ci-avant au chapitre III.1.2. pour la correspondance): 113-142

-Plante libérée du monopole pharmaceutique: oui en 2008

b) Présentation

Le raifort sauvage et la wasabi sont deux variétés de raifort. Leur racine est utilisée comme condiment.

c) Botanique

Le raifort sauvage est une plante herbacée dont la tige florale atteint 60 cm et porte de petites fleurs blanches ou jaunes regroupées en grappe. La racine pivotante est blanche et charnue.

d) Composition chimique

La plante contient au moins 8 glucosinolates: dont la sinigrine et la gluconasturtiine. La racine contient une huile essentielle, de la vitamine C et des acides aminés. [137]

e) Propriétés pharmacologiques

On lui attribue des propriétés digestives, anti-infectieuses, expectorantes et diurétiques.

f) Indications

Le raifort sauvage est traditionnellement utilisé par voie orale dans les affections bronchiques aiguës bénignes et par voie locale (collutoire, pastille) comme antalgique dans les affections de la cavité buccale et/ou du pharynx.

g) Interactions avec les antithrombotiques

Le wasabi contiendrait des isothiocyanates aux propriétés antiagrégantes plaquettaire [56].

Le raifort est cité dans le guide des interactions entre la warfarine et les produits naturels, guide remis aux patients traités par warfarine au Canada. L'effet pro-anticoagulant est justifié dans ce document par une peroxydase contenue dans la raifort qui stimulerait la synthèse des métabolites de l'acide arachidonique, particulièrement des prostaglandines F2 alpha et de type E2 [138]. La PGE2 est une prostaglandine qui induit l'agrégation à dose physiologique et qui l'inhibe à dose supra-physiologique [139].

D'autres études sont vraisemblablement nécessaires pour connaître l'effet réel du raifort sauvage et du wasabi sur l'agrégation plaquettaire, et son éventuelle implication dans une interaction avec les anticoagulants oraux. Par précaution, on en déconseillera la consommation chez un patient traité par AVK.

57. Réglisse (*Glycyrrhiza glabra* L., *Fabaceae*) [14]

a) Données officielles

-Pharmacopée: Française 9e édition, Européenne

-Partie utilisée: organes souterrains

-AMM: dossier allégé

-Indications retenues selon le fascicule "médicaments à base de plantes" de l'Agence du Médicament (voir ci-avant au chapitre III.1.2. pour la correspondance): 41-111-142

-Plante libérée du monopole pharmaceutique: oui en 2008

-Précautions d'emploi: ne pas utiliser en cas d'hypertension artérielle sauf avis médical; ne pas associer aux corticoïdes; les doses maximales sont 8g/24h de racine en infusion, 3mg/kg/24h d'extrait et 5g/24h de poudre

b) Présentation

Bien connu des médecines de l'Antiquité, la réglisse est réputée expectorante, carminative, antitussive et fébrifuge. On l'utilisait également en onguent et en gargarisme ou comme masticatoire en cas d'inflammation gingivale ou d'ulcération buccale. Elle est aujourd'hui utilisée en Chine comme antipyrétique, anti-inflammatoire, anti-ulcéreuse ainsi que dans les palpitations cardiaques.

c) Botanique

C'est un arbuste vivace d'environ un mètre, originaire d'Asie centrale et des régions méditerranéennes. Il existe d'autres variétés originaires d'Asie. Les grandes feuilles composées de neuf à dix-sept folioles sont alternes. Les fleurs bleues à violettes forment des grappes le long de la tige. Les fruits sont des gousses. Les racines et les tiges souterraines fibreuses ont une saveur parfumée et sucrée.

d) Composition chimique

Les parties souterraines renferment des saponosides triterpéniques (glycyrrhizine libérant après hydrolyse de l'acide glycyrrhétinique), des flavonoïdes, des coumarines (ombelliférone, herniarine, licocoumarone), des polysaccharides (glycyrrhizane) et une huile essentielle (anéthole, estragole, géraniole)

e) Propriétés pharmacologiques

L'acide glycyrrhétinique diminue les sécrétions d'acide et exerce un effet anti-inflammatoire au niveau de la paroi gastrique. L'acide glycyrrhétinique inhibe la dégradation de la cortisone de l'organisme (substance anti-inflammatoire) et inhibe le complément (facteur pro-inflammatoire). Il est également hépatoprotecteur et antiradicaux libres chez l'animal. Les extraits, et certains flavonoïdes isolés des racines sont antispasmodiques et expectorants. La glycyrrhizine est également expectorante. Certains flavonoïdes ainsi que la licocoumarone sont antibactériens et antifongiques, tandis que la glycyrrhizine inhibe la prolifération de nombreux virus.

f) Indications

La réglisse est traditionnellement utilisée par voie orale dans le traitement des troubles digestifs (ballonnements, lenteurs à la digestion, éructations, flatulences) et de la toux bénigne, en gargarisme contre les maux de gorge ou les affections buccales.

g) Interactions avec les anticoagulants

La réglisse possède des propriétés inhibitrices de la thrombine [90]. Un extrait de racine a montré des propriétés inhibitrices sur l'acétyltransférase du lysoPAF [89]. Une autre étude indique que l'isoliquiritigénine, un flavonoïde isolé de la racine de réglisse, possède une activité antiagrégante plaquettaire comparable à celle de l'aspirine, *in vitro* [87] en plus d'un effet antioxydant et améliorant le métabolisme énergétique cérébral [88]. On déconseillera la prise de réglisse chez un patient traité par anticoagulothérapie, du fait de la très possible potentialisation de son effet.

58. Reine-des-prés ou Ulmaire (*Filipendula*

ulmaria (L.) Maxim., *Rosaceae*) [14]

a) Données officielles

-Pharmacopée: Française 10e édition

-Partie utilisée: sommités fleuries

-AMM: dossier allégé avec étude toxicologique pour la poudre de drogue totale

-Indications retenues selon le fascicule "médicaments à base de plantes" de l'Agence du Médicament (voir ci-avant au chapitre III.1.2. pour la correspondance): 45-71-91-131-132-151

-Plante libérée du monopole pharmaceutique: oui

b) Présentation

On l'utilisait au Moyen-Age comme sudorifique et contre les diarrhées, les racines servant à soigner les fièvres. On l'utilisera plus tard dans les douleurs articulaires ou encore comme diurétique. La spirée, comme elle est aussi appelée, donnera son nom à l'aspirine durant le XIX^e siècle, car on pouvait extraire l'aldéhyde salicylique des fleurs de reine-des-prés.

c) Botanique

C'est une plante herbacée atteignant 1,5 m de haut, assez commune des régions humides de l'hémisphère nord. Ses grandes feuilles sont divisées en folioles dentées. La tige est anguleuse et porte des grappes de fleurs blanc jaunâtre odorantes.

d) Composition chimique

Les fleurs renferment une huile essentielle riche en salicylate de méthyle et en aldéhyde salicylique, des flavonoïdes, des tanins et des sels minéraux.

e) Propriétés pharmacologiques

Elle possède des effets anti-inflammatoires. Des extraits aqueux inhibent *in vitro* la synthèse des prostaglandines impliquées dans les processus inflammatoires en inhibant la cyclooxygénase et le PAF (platelet activating factor). Elle possède également un effet immunomodulateur en inhibant le complément. On a démontré *in vitro* une action antibactérienne, antiulcéreuse *in vivo* chez le rat et antitumorale *in vivo* chez la souris. Enfin, des actions diurétiques et anticoagulantes ont été mises en évidence.

f) Indications

Les sommités fleuries sont traditionnellement indiquées par voie orale et en usage externe dans le traitement symptomatique des manifestations articulaires douloureuses mineures; elles facilitent par voie orale le traitement de la douleur dentaire, des céphalées, de l'état grippal et fébrile et favorise les fonctions d'élimination urinaire et digestive ainsi que l'élimination rénale d'eau.

g) Interactions avec les antithrombotiques

L'usage de *Filipendula ulmaria* est déconseillé chez les patients traités par anticoagulants, car la plante inhibe l'agrégation plaquettaire et est anticoagulante [14]. Elle pourrait en effet induire une augmentation de l'INR et favoriser les saignements.

59. Safran des Indes, *Curcuma long*

(*Curcuma longa* L., *Zingiberaceae*) [15]

a) Données officielles

-Pharmacopée: Européenne

-Partie utilisée: rhizome

-AMM: dossier allégé

-Indications retenues selon le fascicule "médicaments à base de plantes" de l'Agence du Médicament (voir ci-avant au chapitre III.1.2. pour la correspondance): 61-63-83

-Plante libérée du monopole pharmaceutique: oui en 2008

b) Présentation

La plante proviendrait du Yémen ou des îles de l'Inde. On l'utilise depuis sept siècles pour dessécher les ulcères, aiguïser la vue et détruire la gale. Le curcuma est un des ingrédients principaux du curry, c'est un colorant orangé très recherché pour la teinture par exemple. Dans la pharmacopée chinoise, il est indiqué pour favoriser la circulation et soigner la douleur. Enfin il est à l'origine du colorant alimentaire E100.

c) Botanique

C'est une plante herbacée vivace par son rhizome souterrain d'où partent de grandes feuilles et de grands épis de fleurs jaunes entourées de bractées.

d) Composition chimique

Le rhizome contient de la curcumine qui est un des polyphénols appelés curcuminoïdes, ainsi qu'une huile essentielle riche en sesquiterpènes (zingibérène, curcumol, germacrone...)

e) Propriétés pharmacologiques

La plante possède de nombreuses propriétés. Elle est cholérétique, hépatoprotectrice, hypocholestérolémiante, antiulcéreuse, anti-inflammatoire, antinauséuse ou encore anticancéreuse. De plus, la curcumine a une action antiagrégante plaquettaire et anti-thrombique en inhibant la production de thromboxane par les plaquettes.

f) Indications

Le curcuma est traditionnellement indiqué par voie orale dans les troubles digestifs, en cas d'insuffisance hépatique, comme cholérétique ou cholagogue, et pour stimuler l'appétit.

g) Interactions avec les antithrombotiques

On déconseillera la prise massive de curcuma chez les patients traités par anticoagulothérapie, en raison de ses effets antiagrégants plaquettaire et anti-thrombiques. [15, 38, 70]

60. Saule (*Salix alba* L., *Salicaceae*) [14]

a) Données officielles

-Pharmacopée: Française révisée, monographie ESCOP

-Partie utilisée: écorce de tige

-AMM: dossier allégé, étude toxicologique pour la poudre de drogue totale

-Indications retenues selon le fascicule "médicaments à base de plantes" de l'Agence du Médicament (voir ci-avant au chapitre III.1.2. pour la correspondance): 71-91-131-132

-Plante libérée du monopole pharmaceutique: non

b) Présentation

Dans l'Antiquité, les Grecs recommandaient l'écorce, la sève et le chaton contre les fièvres et les douleurs. Les Chinois prescrivait la tige de saule pleureur dans les douleurs rhumatismales. Les Arabes, au XIII^e siècle, indiquent que les fleurs du saule d'Égypte, prises en inhalation, calment les maux de tête et que le suc de la feuille désobstrue le foie. Plus tard en Europe, on parle des "succès de l'écorce de saule dans le traitement de la fièvre", un compte rendu d'Edward Stone présenté à la Royal Society de Londres en 1763. En 1829, Leroux, un pharmacien français, obtient des cristaux issus d'une poudre d'écorce de saule bouillie dans de l'eau, il les nomme salicine. La découverte de l'acide salicylique par Lowig, puis de l'acide acétylsalicylique par Gerhard, en découlera.

c) Botanique

C'est un arbre commun des lieux humides des régions tempérées de l'hémisphère nord, mesurant une vingtaine de mètres de haut et possédant une écorce crevassée et des rameaux flexibles à feuilles lancéolées. Ces dernières sont vertes sur le dessus et blanchâtres en dessous. Les fleurs mâles groupées en chaton sont jaunes et les fleurs femelles sont vertes. La graine est petite et recouverte d'un duvet cotonneux.

d) Composition chimique

L'écorce contient des dérivés salicylés (salicine, fragiline, salicortine), des dérivés benzoylés (trémulacine, populine) ainsi que des composés phénoliques, de dérivés aromatiques (acide salicylique) et des flavonoïdes.

e) Propriétés pharmacologiques

L'acide salicylique inhibe la cyclooxygénase et diminue la formation des prostaglandines impliquées dans les réactions inflammatoires. La trémulacine a montré une action anti-inflammatoire et analgésique chez le rat et la souris, et les extraits de saule ont des effets antiradicaux libres. La salicine baisse la température chez le rat fiévreux. Le salicoside, issu de l'hydrolyse de la salicortine, a montré un effet significatif dans le traitement des douleurs arthrosiques du genou ou de la hanche ainsi que dans les douleurs dorsales basses, et ce à une dose assez faible de 240 mg par jour.

f) Indications

Les écorces de tige sont traditionnellement indiquées par voie orale et en usage externe dans le traitement symptomatique des manifestations articulaires douloureuses mineures; elles facilitent par voie orale le traitement de la douleur dentaire et des céphalées, de l'état grippal et fébrile.

g) Interactions avec les antithrombotiques

Une étude a montré que les salicylates provoquaient une anticoagulation modérée intéressante en prévention des thromboses [55]. Les effets antiagrégants plaquettaire de l'écorce de saule sont cependant très inférieurs à ceux de l'aspirine [57]. On déconseillera tout de même la prise d'extrait d'écorce de saule chez un sujet traité par anticoagulants, afin de ne pas assister à des variations d'INR ou encore des saignements.

61. **Soja** (*Glycine max* (L.) Merr., *Glycine soja* Sieb. Et Zucc., *Fabaceae*) [15]

a) Données officielles

- Pharmacopée: Française 10e édition
- Partie utilisée: graine
- AMM: dossier lourd
- Indications: néant (éventuellement utilisé dans: ménopause)
- Plante libérée du monopole pharmaceutique: non

b) Présentation [15]

Le soja est à la base de l'alimentation chinoise. Il est consommé sous forme de graines germées, de farine, de lait, de pousses et de fromage ou fermenté sous forme de pâtes, de fromages et de sauces. Il est cultivé depuis l'Antiquité, on l'utilise comme sudorifique, purgatif, comme antidote de certains poisons végétaux et en usage local sur la cornée. Les graines fermentées sont utilisées pour soigner les rhumatismes ou stimuler l'absorption des graisses. L'huile de soja s'applique dans les affections cutanées.

c) Botanique

C'est une plante herbacée de 30 cm à 1 m de haut, portant des feuilles alternes à trois folioles et des fleurs blanches, jaunes ou violettes regroupées en grappes. Le fruit est une gousse renfermant des graines rondes.

d) Composition chimique

La graine contient environ 40 % de protéines, 20 % de lipides et 30 % de glucides. Les lipides sont des phospholipides (lécithine), des triglycérides, et des insaponifiables riches en phytostérols (stigmastérols, sitostérols) et en tocophérols (vitamine E). La graine contient des

composés phénoliques: acides phénoliques et isoflavones (daidzéine, génistéine, glycitéine) liées aux protéines qui par cuisson libèrent de la daidzine, génistine et glycitine. La graine contient enfin de l'acide phytique, des vitamines et des saponosides triterpéniques (soyasapogénol).

e) Propriétés pharmacologiques

Des études épidémiologiques ont montré que les femmes chinoises et japonaises présentaient moins de symptômes liés à la ménopause, mourraient moins de cancer du sein et souffraient moins de maladies cardiovasculaires.

Les isoflavones de soja ont une activité œstrogénique, mais les études sur les bouffées de chaleur montrent des résultats variables. Des études supplémentaires sont également attendues pour confirmer les effets bénéfiques du soja sur la densité osseuse et l'ostéoporose. On a démontré des effets hypocholestérolémiants, protecteurs des articulations, anticancéreux sur le sein et la prostate, hépatoprotecteurs et un effet favorisant le transit grâce aux fibres de l'enveloppe de la graine.

f) Indications

Les extraits titrés en isoflavones sont indiqués dans les troubles prémenstruels, la préménopause et la ménopause, et la lécithine de soja est préconisée dans les hypercholestérolémies modérées.

g) Interactions avec les antithrombotiques

Une étude indique que les isoflavones du soja pourraient inhiber l'activation et l'agrégation plaquettaire, et réduire le taux de sérotonine des plaquettes [72].

Une publication de 2002 décrit le cas d'un homme âgé de 70 ans et recevant un traitement par warfarine bien stabilisé. Cet homme a développé un INR sous-thérapeutique après avoir consommé du lait de soja. Les autres causes de baisse d'INR ayant été écartées, la valeur de l'INR est revenue dans la fourchette cible dans les deux semaines suivant l'arrêt du soja. L'auteur juge l'interaction de possible à probable, en spéculant encore sur son mécanisme;

peut-être une altération, soit du système de transport Glycoprotéine-P dépendant, ou encore des polypeptides transporteurs d'anions [12, 65, 73].

D'autres études sont nécessaires pour préciser la nature et l'importance d'une éventuelle interaction entre le soja et les anticoagulants. Par mesure de précaution, dans le cas où le rapport bénéfice-risque d'une telle association est jugée favorable, on sera particulièrement vigilant concernant les variations d'INR.

62. **Théier** (*Camelia thea* Link, *Camelia sinensis* (L.) Kuntze, *Theaceae*) [14]

a) Données officielles

-Pharmacopée: Française 10e édition

-Partie utilisée: feuille

-AMM: dossier allégé,

-Indications retenues selon le fascicule "médicaments à base de plantes" de l'Agence du Médicament (voir ci-avant au chapitre III.1.2. pour la correspondance): 30-47-83-85-86-151

-Plante libérée du monopole pharmaceutique: oui

b) Présentation

Le thé devient une boisson au III^e siècle, à l'époque des trois royaumes, mais il était déjà médicinal au III^e siècle avant Jésus-Christ, à l'époque des Han. Les premiers théiers du Japon furent plantés vers le IX^e siècle. L'infusion de feuilles de thé vert donne une boisson tonique jaune pâle. Lorsque les feuilles sont fermentées et torréfiées, l'infusion est brun-rouge, que l'on appelle thé noir.

c) Botanique

Originaire des régions humides d'Asie, le théier est un arbuste pouvant dépasser les 5 m, à feuilles alternes, persistantes, dentelées, duveteuses à l'état jeune, devenant glabres, coriaces et luisantes. Les fleurs sont axillaires, avec une corolle de 5 à 6 pétales blancs, et de nombreuses étamines jaunes au centre. Le fruit est une capsule arrondie. Le théier est largement cultivé, sous forme d'arbuste taillé de moins de 2 m, en Chine, en Inde ou au Sri Lanka.

d) Composition chimique

Les feuilles de thé vert renferment des xanthines (caféine 2,2 %, théobromine, théophylline), des polyphénols (20 %, gallate d'épigallocatechine, acides phénols, tanins galliques), des flavonoïdes, des acides aminés, des fluorures, de l'acide ascorbique, des vitamines B et des hétérosides d'alcool terpéniques, aliphatiques et aromatiques. Le thé noir renferme plus de caféine et des produits d'oxydation des polyphénols.

e) Propriétés pharmacologiques

Le thé est un stimulant du système nerveux central, même si la caféine est moins biodisponible que celle du café par exemple, en raison de sa liaison avec les polyphénols. La caféine est également diurétique. Les polyphénols sont antibactériens, antiviraux et antidiarrhéiques. Le thé vert a montré des propriétés antioxydantes et antimutagènes, ou encore hypocholestérolémiantes.

f) Indications

Le thé vert est traditionnellement utilisé par voie orale dans les asthénies fonctionnelles, pour favoriser l'élimination rénale d'eau et dans le traitement des diarrhées légères. En usage local et par voie orale, il est utilisé comme adjuvant des régimes amaigrissants, et par voie locale comme adoucissant et antiprurigineux.

g) Interactions avec les anticoagulants

Les cas d'un patient de 44 ans porteur d'une valve cardiaque mécanique et traité par warfarine a été rapporté. Son INR un mois avant une hospitalisation était de 3,20, puis 3,72 à son arrivée. 22 jours plus tard, il présentait un INR de 1,37, puis 1,14 une semaine plus tard. On a découvert que le patient consommait entre 1,8 et 3,8 L de thé vert par jour à partir de la semaine précédent l'INR retrouvé à 1,37. L'INR est remonté à 2,55 après arrêt du thé vert. La cause de l'interaction est la teneur en vitamine K des feuilles de thé vert, qui a été dosée à 1428 µg/100g, les feuilles de thé noir n'en contenant que 262 µg/100g. [12, 59, 60, 65]

Une étude a également étudié le possible effet inhibiteur enzymatique du thé sur le CYP 2C9. *In vitro*, l'activité du cytochrome est descendue à 11 % +/- 8% de l'activité du CYP 2C9 témoin. Cependant, la clairance du flurbiprofène (substrat du CYP 2C9 utilisé dans l'étude) n'a pas été modifiée par l'extrait de thé chez l'homme, rendant une interaction pharmacocinétique entre la warfarine et le thé hautement improbable [25].

63. Trèfle rouge, Trèfle des prés (*Trifolium pratense* L., *Fabaceae*) [15]

a) Données officielles

-Pharmacopée: britannique

-Partie utilisée: sommités fleuries

-AMM: néant

-Indications retenues: néant (éventuellement utilisé dans: ménopause, toux, eczéma, psoriasis)

b) Présentation

Les usages du trèfle rouge ne sont pas mentionnés dans les traités médicaux grecs et arabo-persans. En revanche, les Indiens d'Amérique du Nord l'utilisaient contre la toux et la goutte. Aujourd'hui, les extraits sont aussi réputés comme expectorants ou diurétiques. En médecine populaire, on le recommande en cataplasme sur les ulcères et en gargarisme contre les maux de gorge.

c) Données botaniques

C'est une plante herbacée vivace également appelée trèfle violet, originaire d'Europe et de l'ouest asiatique et naturalisée en Amérique du Nord. C'est une plante fourragère qui possède des tiges souterraines ramifiées et des racines pivotantes. Elle mesure de 10 à 80 cm de haut. Les feuilles sont alternes, et formées de trois folioles avec un croissant blanchâtre caractéristique. Les fleurs, regroupées en inflorescence ovoïde, possèdent des pétales accolés ou soudés. Elles sont de couleur rose-violet ou blanc, et sont entourées des stipules élargies des feuilles supérieures.

d) Composition chimique

Les sommités fleuries renferment des isoflavones œstrogéniques: la formononétine, la biochanine A, la daidzéine et la génistéine. On a également trouvé des dérivés coumariniques, des glucosides cyanogéniques et une huile essentielle.

e) Propriétés pharmacologiques

Des essais cliniques ont étudié l'action des extraits de *Trifolium pratense* sur les symptômes de la ménopause. On a observé une amélioration mais l'essai réalisé en double aveugle sur 252 femmes n'a pas montré de différence avec le placebo. Les résultats sont également contradictoires dans l'ostéoporose. On suppose également que le trèfle rouge possède un effet bénéfique sur le cholestérol.

f) Indications

Il n'y a pas d'indication officielle car le trèfle n'est pas inscrit à la pharmacopée française ni européenne. Il est dispensé sous forme de complément alimentaire, pour réduire les symptômes de la ménopause ou prévenir l'ostéoporose

g) Interactions avec les antithrombotiques

Le guide des interactions entre la warfarine et les produits d'origine naturelle [100], remis aux patients canadiens traités par le médicament Coumadin®, cite le trèfle rouge comme pouvant favoriser un effet anticoagulant en cas d'association avec la warfarine. Ce sont les composants coumariniques de la plante qui sont mis en cause. Cependant, ces derniers, s'ils sont bien conservés, n'ont aucune activité anticoagulante. Différentes études citent également le trèfle rouge comme pouvant potentiellement augmenter le risque de saignement ou potentialiser les effets de la warfarine [4, 38], mais la preuve d'une interaction avérée reste à obtenir.

Une étude a étudié la réduction d'activité du CYP2C9, la principale enzyme métabolisant les anticoagulants, en présence d'un extrait plus ou moins concentré en fleur de trèfle rouge. L'activité du cytochrome a diminué à 88% de la normale en présence d'un extrait dosé à 20µg/mL, à 68 % pour 100µL/mL et 16 % pour 500µL/mL [24]. Cet effet inhibiteur

enzymatique, s'il était confirmé *in vivo*, pourrait être responsable d'une potentialisation de l'effet anticoagulant d'un AVK.

En conclusion, on peut considérer que l'interaction est possible entre le trèfle rouge et les anticoagulants oraux tels que la warfarine. On sera donc conscient du risque lors de l'administration d'extraits de trèfle rouge chez un patient sous anticoagulothérapie.

64. Autres plantes pouvant interagir avec les anticoagulants

-Cannelle américaine (*Ocotea quixos* Kosterm.) [81]

-Fenouil (*Foeniculum vulgare* L.) [81]

-Estragon (*Artemisia dracuncululus* L.) [81]

Ces trois plantes ont montré une activité antiagrégante plaquettaire. On suppose que la teneur en phénylpropanoïdes de leur huile essentielle peut expliquer cette activité.

-Gaulthérie : on la déconseille aux patients traités par anticoagulants oraux, du fait de la présence de salicylate de méthyle dans l'huile essentielle. [163]

-Mangue : une étude rapporte une possible interaction entre la mangue et la warfarine [65, 97]

- Tonka (fève ou pois, *Dipteryx odorata*): à rapprocher du mélilot, de l'aspérule odorante et de la flouve odorante. Elle contient des coumarines potentiellement transformables, en cas de moisissure de la plante, en dérivés anticoagulants [43].

IV Conclusion

Cette liste de plantes médicinales pouvant provoquer des interactions avec les antithrombotiques n'est pas exhaustive. Elle ne saurait l'être connaissant la grande diversité du monde végétal, la variabilité de la composition chimique chez une même espèce et le manque cruel de données exploitables. La plupart des plantes citées ne bénéficient pas d'études pharmacologiques suffisantes, ou de cas cliniques suffisamment détaillés, pour pouvoir conclure avec certitude à l'existence ou à l'absence d'interaction.

Concernant les cas cliniques, l'identification préalable de l'espèce en question, de son absence de contamination et de l'absence d'association avec d'autres substances fait souvent défaut. L'idéal serait une identification précise par chromatographie ou spectrométrie, ou au moins une étude microscopique afin d'écartier toute falsification. Une autre limite des cas cliniques et l'impossibilité de réintroduire la plante chez le patient pour en vérifier l'imputabilité aux interactions reportées, ainsi que l'absence quasi systématique de recherche des constituants actifs qui en sont responsables. Enfin, par manque de moyens et manque d'intérêt, les études cliniques à grande échelle sur les plantes médicinales, qui permettraient d'éliminer les interactions liées à une sensibilité individuelle, sont rares.

Beaucoup d'études citées dans cette thèse ont été réalisées *in vitro* ou chez l'animal, les mêmes effets *in vivo* chez l'homme ne sont donc souvent que supposés. Ces études donnent tout de même une évaluation du risque encouru par les patients traités, mais ce risque reste théorique en l'absence de données exploitables chez l'homme. Enfin, malgré les multiples études effectuées sur les médicaments à base de plantes, études qui ont permis l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché pour nombre d'entre eux, il subsistera toujours le risque d'effets inattendus, rendant nécessaire la pharmacovigilance.

L'information apportée aux patients sous anticoagulants oraux s'améliore d'année en année, mais les récentes études des centres de pharmacovigilance montrent que les patients sont loin de connaître parfaitement leurs traitements. Par exemple, plus de la moitié des patients traités par AVK ne savent pas que la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens est déconseillée, et quatre patients sur dix ne savent pas qu'ils ne doivent pas manger de choux en excès. Les

risques (64% des patients les connaissent) et les signes (12,5% des patients les connaissent tous) de surdosage sont relativement mal connus, ainsi que les risques d'un sous-dosage (57%). L'étude a également montré qu'en moyenne plus de quatre médicaments étaient régulièrement associés [160]. L'emploi de plantes médicinales ajoute encore un élément de risque thrombotique ou hémorragique supplémentaire chez les patients traités par anticoagulants.

Les médicaments, les plantes médicinales, l'alcool, une alimentation inadaptée, une mauvaise observance et plus globalement une méconnaissance du traitement anticoagulant sont autant de facteurs de risques pouvant aboutir à un échec thérapeutique. Il est important que les acteurs de santé possèdent de bonnes connaissances relatives aux AVK pour aider les patients à bénéficier de la meilleure efficacité et sécurité des traitements. La liste des plantes pouvant interagir avec cette classe médicamenteuse fait partie de ces connaissances. L'idéal à terme serait de fournir aux patients un livret d'information suffisamment complet, comprenant la liste des médicaments, des plantes et des aliments pouvant interagir, ainsi que les différents conseils concernant la conduite du traitement, exprimés de façon la plus simple et la plus claire possible.

Bibliographie

1. **Gianni L, Dreitlein WB.** Some popular OTC herbals can interact with anticoagulant therapy. *US Pharmacist*, May 1998;80-6
2. **Miller LG.** Herbal medicinals: selected clinical considerations focusing on known or potential drug-herb interactions. *Arch Intern Med.* 1998 Nov 9;158(20):2200-11
3. **Rowin J, Lewis SL.** Spontaneous bilateral subdural hematomas associated with chronic Ginkgo biloba ingestion. *Neurology*, 1996;46(6):1775-6
4. **Argento A, Tiraferri E, Marzaloni M.** Oral anticoagulants and medicinal plants. An emerging interaction. *Ann Ital Med Int* 2000 Apr-Jun. 15(2):139-43
5. **Winslow LC, Kroll DJ.** Herbs as medicines. *Arch Intern Med.* 1998 Nov 9;158(20):2192-9
6. **Janetzky K, Morreale AP.** Probable interaction between warfarin and ginseng. *Am J Health Syst Pharm.* 1997 Mar 15;54(6):692-3
7. **Izzat MB, Yim AP, El-Zufari MH.** A taste of chinese medicine. *Ann Thorac Surg.* 1998 Sep;66(3):941-2
8. **Yu CM, Chan JC, Sanderson JE.** Chinese herbs and warfarin potentiation by "danshen". *J Intern Med.* 1997 Apr;241(4):337-9
9. **Weiss HJ, Aledort LM, Kochwa S.** The effect of salicylates on the hemostatic properties of platelets in man. *J Clin Invest.* 1968 Sep; 47(9):2169-80
10. **Barone GW, Gurley BJ, Ketel BL, Abul-Ezz SR.** Herbal supplements: a potential for drug interactions in transplant recipients. *Transplantation* 2001;71:239-41
11. **Philp RB.** Herbal-drug interactions and adverse effects (an evidence-based quick reference guide) 2003;275:335 p

- 12. Patel JA, Gohil KJ.** Warfarin-herb interactions: a review and study based on assessment of clinical case reports in literature. *Boletín Latinoamericano y del Caribe de plantas medicinales y aromáticas*. 2008 ;7(2):85-99
- 13. Thériaque.** Banque de données sur le médicament. www.theriaque.org
- 14. Fleurentin J.** Les plantes qui nous soignent. 2007. Editions Ouest-France. 192 p.
- 15. Fleurentin J.** Plantes médicinales. 2008. Editions Ouest-France. 192 p.
- 16. Yuan CS, Wei G, Dey L, Karrison T, Nahlik L, Maleckar S, Kasza K, Ang-Lee M, Moss J.** Brief communication: American ginseng reduces warfarin's effect in healthy patients. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2004 Jul 6;141(1):23-7
- 17. Jiang X, Williams KM, Liauw WS, Ammit AJ, Roufogalis BD, Duke CC, Day RO, McLachlan AJ.** Effect of St John's wort and ginseng on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2004 May;57(5):592-9
- 18. Kimura Y, Okuda H, Arichi S.** Effects of various ginseng saponins on 5-hydroxytryptamine and aggregation in human platelets. *J Pharm Pharmacol*. 1988 Dec;40(12):838-43
- 19. Allain P.** Médicaments et coagulation. Les médicaments (3^e édition). CdM éditions 2000, 500p et mise à jour 2008: www.pharmacorama.com
- 20. Furie B, Bouchard BA, Furie BC.** Vitamin K-dependent biosynthesis of gamma-carboxyglutamic acid. *Blood*, 1999, 93(6):1798-808. Review
- 21. Souccar T, Curtay JP.** Le nouveau guide des vitamines. Editions Seuil 1996. 498 p
- 22. Janetsky K, Morreale AP.** Probable interaction between warfarin and ginseng. *Am J Health Syst Pharm*. 1997 Mar 15;54(6):692-3

- 23. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE et coll.** Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372(9632):31-9
- 24. Unger M, Frank A.** Simultaneous determination of the inhibitory potency of herbal extracts on the activity of six major cytochrome P450 enzymes using liquid chromatography/mass spectrometry and automated online extraction. *Rapid Commun Mass Spectrom.* 2004; 18(19):2273-81
- 25. Greenblatt DJ, von Moltke LL, Perloff ES, Luo Y, Harmatz JS, Zinny MA.** Interaction of flurbiprofen with cranberry juice, grape juice, tea and fluconazole: in vitro and clinical studies. *Clin Pharmacol Ther.* 2006 Jan;79(1):125-33
- 26. Vidal Dictionnaire 2009.** Editions Vidal. 3024p
- 27. Gorsky JC, Huang SM, Pinto A, Hamman MA, Hilligoss JK, Zaheer NA, Desai M, Miller M, Hall SD.** The effect of echinacea (echinacea purpurea root) on cytochrome P450 activity in vivo. *Clin Pharmacol Ther.* 2004 Jan;75(1):89-100
- 28. Sullivan DM, Ford MA, Boyden TW.** Grapefruit juice and the response to warfarin. *Am J Health Syst Pharm.* 1998 Aug 1;55(15):1581-3
- 29. AFSSAPS.** Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. site internet www.afssaps.fr consulté le 23-04-09
- 30. Mathews JM, Etheridge AS, Black SR.** Inhibition of human cytochrome P450 activities by kava extract and kavalactones. *Drug Metab Dispos.* 2002 Nov; 30 (11):1153-7
- 31. EMBRAPA. Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária.** site internet www.embrapa.br consulté le 12/03/09
- 32. Lam AY, Elmer GW, Mohutsky MA.** Possible interaction between warfarin and *Lycium barbarum* L. *Ann Pharmacother.* 2001 oct; 35 (10):1199-201

- 33. Sridar C, Goosen TC, Kent UM, Williams JA, Hollenberg PF.** Silbyn inactivates cytochrome P450 3A4 and 2C9 and inhibits major hepatic glucuronosyltransferases. *Drug Metab Dispos.* 2004 Jun;32(6):587-94
- 34. Anonyme.** Enquête SOFRES-MEDICA. *Phytotherapy* 1989. (29):54-55
- 35. Krüth P, Brosi E, Fux R, Mörike K, Gleiter CH.** Ginger-associated overanticoagulation by phenprocoumon. *Ann Pharmacother.* 2004 Feb;38(2):257-60
- 36. Perez-Jauregui J, Escate-Cavero A, Vega-Galina J, Ruiz-Arguelles GJ, Macip-Nieto G.** Probable coumarin poisoning upon ingestion of an anti-inflammatory agent. *Rev Invest Clin.* 1995 Jul-Aug;47(4):311-3
- 37. Ako H, Cheung AH, Matsuura PK.** Isolation of a fibrinolysis enzyme activator from commercial bromelain. *Arch Int Pharmacodyn Ther.* 1981 Nov;254(1):157-67
- 38. Heck AM, DeWitt BA, Lukes AL.** Potential interactions between alternative therapies and warfarin. *Am J Health Syst Pharm.* 2000 Jul 1; 57(13):1221-7
- 39. Bruneton J.** Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales. Editions TEC & DOC, 3e édition 1999, 1120p.
- 40. Page RL, Lawrence JD.** Potentiation of warfarin by dong quai. *Pharmacotherapy.* 1999 Jul;19(7):870-6
- 41. Bordia A, Verma SK, Srivastava KC.** Effect of ginger (*Zingiber officinale* Rosc.) and fenugreek (*Trigonella foenumgraecum* L.) on blood lipids, blood sugar and platelet aggregation in patients with coronary artery disease. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 1997 May;56(5):379-84
- 42. Lambert JP, Cormier J.** Potential interaction between warfarin and boldo-fenugreek. *Pharmacotherapy.* 2001 Apr;21(4):509-12

- 43. Runciman DJ, Lee AM, Reed KF, Walsh JR.** Dicoumarol toxicity in cattle associated with ingestion of silage containing sweet vernal grass (*Anthoxanthum odoratum*). *Aust Vet J.* 2002 Jan-Feb;80(1-2):28-32
- 44. Dürig J, Bruhn T, Zurborn KH, Gutensohn K, Bruhn HD, Béress L.** Anticoagulant fucoidan fractions from *Fucus vesiculosus* induce platelet activation in vitro. *Thromb Res.* 1997 Mar 15;85(6):479-91
- 45. Komprda T, Stohandlová M, Foltýn J, Pozdísek J, Míka V.** Content of p-coumaric and ferulic acid in forbs with potential grazing utilization. *Arch Tierernahr.* 1999;52(1):95-105
- 46. Jiang X, Williams KM, Liauw WS, Ammit AJ, Roufogalis BD, Duke CC, Day RO, McLachlan AJ.** Effect of ginkgo and ginger on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2005 Apr;59(4):425-32
- 47. Engelsen J, Nielsen JD, Hansen KF.** Effect of coenzym Q10 and *Ginkgo biloba* on warfarin dosage in patients on long-term warfarin treatment. A randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over trial. *Ugeskr laeger* 2003;165(18):1868-71
- 48. Guivernau M, Meza N, Barja P, Roman O.** Clinical and experimental study on the long-term effect of dietary gamma-linolenic acid on plasma lipids, platelet aggregation, thromboxane formation, and prostacyclin production. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 1994 Nov;51(5):311-6
- 49. Cavalcanti AM, Baggio CH, Freitas CS, Rieck L, de Sousa RS, Da Silva-Santos JE, Mesia-Vela S, Marques MC.** Safety and antiulcer efficacy studies of *Achillea millefolium* L. after chronic treatment in Wistar rats. *J Ethnopharmacol.* 2006 Sep 19;107(2):277-84. Epub 2006 Mar 22
- 50. Harris JE.** Interaction of dietary factors with oral anticoagulants. *J. Am. Diet. Assoc.* 1995; 95:580-4
- 51. Shaw D, Leon C, Kolev S, Murray V.** Traditional remedies and food supplements. *Drug safety* 1997;17:342-56

- 52. Manderfeld MM, Schafer HW, Davidson PM, Zottola EA.** Isolation and identification of antimicrobial furanocoumarins from parsley. *J Food Prot.* 1997 Jan;60(1):72-7
- 53. Bolton-Smith C, Price JR, Fenton ST, Harrington DJ, Shearer MJ.** Compilation of a provisional UK database for the phyloquinone (vitamin K1) content of food. *Br J Nutr.* 2000 Apr;83(4):389-99
- 54. Wilbert SM, Ericsson LH, Gordon MP.** Quantification of jasmonic acid, methyl jasmonate, and salicylic acid in plants by capillary liquid chromatography electrospray tandem mass spectrometry. *Anal Biochem.* 1998 Mar 15;257(2):186-94
- 55. Roncaglioni MC, Reyers I, Cerletti C, Donati MB, de Gaetano G.** Moderate anticoagulation by salicylate prevents thrombosis without bleeding complications. An experimental study in rats. *Biochem Pharmacol.* 1988 Dec 15;37(24):4743-5
- 56. Morimitsu Y, Hayashi K, Nakagawa Y, Horio F, Uchida K, Osawa T.** Antiplatelet and anticancer isothiocyanates in Japanese domestic horseradish, wasabi. *Biofactors.* 2000;13(1-4):271-6
- 57. Krivoy N, Pavlotzky E, Chrubasik S, Eisenberg E, Brook G.** Effect of salicis cortex extract on human platelet aggregation. *Planta Med.* 2001 Apr;67(3):209-12
- 58. Segal R, Pilote L.** Warfarin interaction with *Matricaria chamomilla*. *CMAJ.* 2006 Apr 25;174(9):1281-2.
- 59. Cheng TO.** Green tea may inhibit warfarin. *Int J Cardiol.* 2007 Feb 7;115(2):236
- 60. Taylor JR, Wilt VM.** Probable antagonism of warfarin by green tea. *Ann Pharmacother.* 1999 Apr;33(4):426-8
- 61. Izzo AA, Ernst E.** Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: a systematic review. *Drugs.* 2001; 61(15):2163-75

- 62. Brazier MC, Levine MA.** Drug-herb interaction among commonly used conventional medicines: a compendium for health care professionals. *Am J Ther.* 2003;10(3):163-9
- 63. Kuznetsova TA, Besednova NN, Mamaev AN, Momot AP, Shevchenko NM, Zvyagintseva TN.** Anticoagulant activity of fucoidan from brown algae *Fucus evanescens* of the Okhotsk Sea. *Bull Exp Biol Med.* 2003 Nov;136(5):471-3
- 64. Drozd NN, Tolstenkov AS, Makarov VA, Kuznetsova TA, Besednova NN, Shevchenko NM, Zvyagintseva TN.** Pharmacodynamic parameters of anticoagulants based on sulfated polysaccharides from marine algae. *Bull Exp Biol Med.* 2006 Nov;142(5):591-3
- 65. Izzo AA, Di Carlo G, Borrelli F, Ernst E.** Cardiovascular pharmacotherapy and herbal medicines: the risk of drug interaction. *Int J Cardiol.* 2005 Jan;98(1):1-14
- 66. Visudhiphan S, Poolsuppasit S, Piboonnukarintr O, Tumliang S.** The relationship between high fibrinolytic activity and daily capsicum ingestion in Thais. *Am J Clin Nutr.* 1982 Jun;35(6):1452-8
- 67. Hogaboam CM, Wallace JL.** Inhibition of platelet aggregation by capsaicin. An effect unrelated to actions on sensory afferent neurons. *Eur J Pharmacol.* 1991 Sep 4;202(1):129-31
- 68. Wang JP, Hsu MF, Teng CM.** Antiplatelet effect of capsaicin. *Thromb res.* 1984 Dec 15;36(6):497-507
- 69. Kendler BS.** Garlic (*Allium sativum*) and onion (*Allium cepa*): a review of their relationship to cardiovascular disease. *Prev Med.* 1987 Sep;16(5):670-85
- 70. Shah BH, Nawaz Z, Pertani SA, Roomi A, Mahmood H, Saeed SA, Gilani AH.** Inhibitory effect of curcumin, a food spice from turmeric, on platelet-activating factor- and arachidonic acid-mediated platelet aggregation through inhibition of thromboxane formation and Ca²⁺ signaling. *Biochem Pharmacol.* 1999 Oct 1;58(7):1167-72

- 71. Yue QY, Jansson K.** Herbal drug Curbicin and anticoagulant effect with or without warfarin: possibly related to the vitamin E component. *J Am Geriatr Soc* 2001 Jun; 49(6):838
- 72. Anthony MS.** Soy and cardiovascular disease: Cholesterol lowering and beyond. *J Nutr.* 2000; 130:662S-663S
- 73. Cambria-Kiely JA.** Effect of soy milk on warfarin efficacy. *Ann Pharmacother.* 2002 Dec;36(12):1893-6
- 74. Moulds RF, Malani J.** Kava: herbal panacea or liver poison? *Med J Aust.* 2003 May 5;178(9):451-3
- 75. Anonyme.** Piper methysticum (kava kava). *Altern Med Rev.* 1998 Dec;3(6):458-60
- 76. Gleitz J, Beile A, Wilkens P, et al.** Antithrombotic action of the kava pyrone (+)-kavain prepared from Piper methysticum on human platelets. *Planta Med.* 1997;63:27-30.
- 77. Potterat O.** Goji (*Lycium barbarum* and *L. chinense*): Phytochemistry, Pharmacology and Safety in the Perspective of Traditional Uses and Recent Popularity. *Planta Med.* 2009 Oct 20. [e-publication]
- 78. Hsu MF, Young JH, Wang JP, Teng CM.** Effect of hsien-ho-t'sao (*Agrimonia pilosa*) on experimental thrombosis in mice. *Am J Chin Med.* 1987;15(1-2):43-51
- 79. Wang JP, Hsu MF, Teng CM.** Antiplatelet effect of hsien-ho-t'sao (*Agrimonia pilosa*). *Am J Chin Med.* 1985;13(1-4):109-18
- 80. Fetrow CW, Avila JR.** Professional's handbook of complementary & alternative medicines. 1st ed. Springhouse, Springhouse Corp. 1999
- 81. Tognolini M, Barocelli E, Ballabeni V, Bruni R, Bianchi A, Chiavarini M, Impicciatore M.** Comparative screening of plant essential oils: phenylpropanoid moiety as basic core for antiplatelet activity. *Life Sci.* 2006 Feb 23;78(13):1419-32. Epub 2005 Nov 7

- 82. Awan S, Kazmi HS, Awan AA.** An unusual case of bloody tears. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2006 Jan-Mar;18(1):68-9
- 83. Onderoglu S, Sozer S, Erbil KM, Ortac R, Lermioglu F.** The evaluation of long-term effects of cinnamon bark and olive leaf on toxicity induced by streptozotocin administration to rats. *J Pharm Pharmacol*. 1999 Nov;51(11):1305-12
- 84. Chen SJ, Wang MH, Chen IJ.** Antiplatelet and calcium inhibitory properties of eugenol and sodium eugenol acetate. *Gen Pharmacol*. 1996 Jun;27(4):629-33
- 85. Ellenhorn MJ, Schonwald S, Ordog G, Wasserberger J.** Ellenhorn's Medical Toxicology: Diagnosis and Treatment of Human Poisoning, 2nd ed. Baltimore, MD: Williams and Wilkins, 1997, 2047 pp
- 86. Hojima Y, Pierce JV, Pisano JJ.** Pumpkin seed inhibitor of human factor XIIa (activated Hageman factor) and bovine trypsin. *Biochemistry*. 1982 Aug 3;21(16):3741-6
- 87. Tawata M, Aida K, Noguchi T, Ozaki Y, Kume S, Sasaki H, Chin M, Onaya T.** Anti-platelet action of isoliquiritigenin, an aldose reductase inhibitor in licorice. *Eur J Pharmacol*. 1992 Feb 25;212(1): 87-92
- 88. Zhan C, Yang J.** Protective effects of isoliquiritigenin in transient middle cerebral artery occlusion-induced focal cerebral ischemia in rats. *Pharmacol Res*. 2006 Mar;53(3):303-9.
- 89. Nagumo S, Fukuju A, Takayama M, Nagai M, Yanoshita R, Samejima Y.** Inhibition of lysoPAF acetyltransferase activity by components of licorice root. *Biol Pharm Bull*. 1999;vol 22 n°10, pp 1144-1146
- 90. Mauricio I, Francischetti B, Monteiro RQ, Guimaraes JA.** Identification of glycyrrhizin as a thrombin inhibitor. *Biochemical and Biophysical research communications*. 1997 vol 235 n°1, pp. 259-263
- 91. Tsung O. Cheng, MDa.** Warfarin danshen interaction. *Ann Thorac Surg*. 1999;67:894

- 92. Chan Thomas Y. K.** Interaction between warfarin and Danshen (*Salvia miltiorrhiza*). *Ann Pharmacother.* 2001, vol. 35, no4, pp. 501-504
- 93. Lamnaouer D.** Anticoagulant activity of coumarins from *Ferula communis* L. *Therapie.* 1999 Nov-Dec;54(6):747-51
- 94. Sollai F, Zucca P, Sanjust E, Steri D, Rescigno A.** Umbelliferone and Esculetin: Inhibitors or Substrates for Polyphenol Oxidases? *Biol Pharm Bull.* 2008 Dec;31(12):2187-93
- 95. Ramadan NI, Abdel-Aaty HE, Abdel-Hameed DM, El Deeb HK, Samir NA, Mansy SS, Al Khadrawy FM.** Effect of *Ferula assafoetida* on experimental murine *Schistosoma mansoni* infection. *J Egypt Soc Parasitol.* 2004 Dec;34(3 Suppl):1077-94
- 96. Site internet:** <http://www.dominiquerankin.ca/medecines.htm> consulté le 1/09/09
- 97. Monterrey-Rodríguez J.** Interaction between warfarin and mango fruit. *Ann Pharmacother.* 2002 May;36(5):940-1
- 98. Kovac-Besović EE, Durić K.** Thin layer chromatography-application in qualitative analysis on presence of coumarins and flavonoids in plant material. *Bosn J Basic Med Sci.* 2003 Jul;3(3):19-26
- 99. Wong ALN, Chan TYK.** Interaction between warfarin and the herbal product Quilinggao. *Ann Pharmacother.* 2003;37:836-838
- 100. DuPont Pharma.** Coumadin®. Guide des interactions avec les médicaments et les produits d'origine naturelle. 2000. 8p.
- 101. Site internet:** http://www.jardipedia.com/fiche_Anthoxanthum-odoratum-_3069.htm consulté le 1/09/09

- 102. Chan K, Lo AC, Yeung JH, Woo KS.** The effects of Danshen (*Salvia miltiorrhiza*) on warfarin pharmacodynamics and pharmacokinetics of warfarin enantiomers in rats. *J Pharm Pharmacol.* 1995 May;47(5):402-6
- 103 Matthews MK.** Association of Ginkgo biloba with intracerebral hemorrhage. *Neurology* 1998;50:1933-34
- 104. Vaes LPJ, Chyka PA.** Interactions of warfarin with garlic, ginger, ginkgo, or ginseng : Nature of the evidence. *Ann Pharmacother.* 2000, vol. 34, no12, pp. 1478-1482
- 105. Weidner MS, Sigwart K.** The safety of a ginger extract in the rat. *J. Ethnopharm.* 2000;73:513-20
- 106. Chung KF, Dent G, Mc Cusker M, Guinot P, Page CP, Barnes PJ.** Effect of a ginkgolide mixture in antagonising skin and platelet responses to platelet activating factor in man. *Lancet* 1987;1:248-51
- 107. Rowin J, Lewis SL.** Spontaneous bilateral subdural hematomas associated with chronic *Ginkgo biloba* ingestion. *Neurology* 1996;46:1775-76
- 108. Rosenblatt M, Mindel J.** Spontaneous hyphema associated with ingestion of *Ginkgo biloba* extract. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336: 1108
- 109. Gilbert GJ.** *Ginkgo biloba.* *Neurology* 1997;48:1137
- 110. Vale S.** Subarachnoid haemorrhage associated with *Ginkgo biloba.* *Lancet* 1998;352:36
- 111. Evans V.** Herbs and the brain: friend or foe? The effects of ginkgo and garlic on warfarin use. *J. Neurosc. Nursing* 2000;32:229-32
- 112. Kleijnen J, Knipschild P.** *Ginkgo biloba.* *Lancet* 1992;340-7:1136-39

- 113. Lamant V, Mauco G, Braquet P, Chap H, Douste-Blasy L.** Inhibition of the metabolism of platelet activating factor by three specific antagonists from *Ginkgo biloba*. *Biochemical Pharmacology* 1987;17:2749-2752
- 114. Zhu M, Chan KW, Ng LS, Chang Q, Chang S, Li RC.** Possible influences of ginseng on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in rats. *J Pharm Pharmacol.* 1999;51(2):175-80
- 115. Ang-Lee MK, Moss J, Yuan CS.** Herbal medicines and preoperative care. *J.A.M.A.* 2001;286:208-16
- 116. Bruneton J.** Phytothérapie. Les données de l'évaluation. Editions Lavoisier, Paris, 2002: p.242.
- 117. Site internet** consulté le 14/10/09
www.stocktonanesthesia.com/Herbal_Drug_Interactions.pdf
- 118. Site internet** www.passeportsante.net, fiche de l'hydraste du Canada. consulté le 14/10/09
- 119. Weber H, Zart M, Hodges A.** Chemical comparison of goldenseal (*Hydrastis canadensis* L.) root powder from three commercial suppliers. *Journal of agricultural and food chemistry* 2003 vol 51. 7352-7358
- 120. Yue QY.** Safety of St John's Wort. *Lancet* 2000;355(9203):576-577. (Letter)
- 121. Cheng B, Hung CT, Chiu W.** Herbal medicine and anesthesia. *H.K.M.J.* 2002;8;123-30
- 122. Ali M, Thomson M, Afzal M.** Garlic and oignons: their effects on eicosanoid metabolism and its clinical relevance. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 2000 Feb. 62(2):55-73

- 123. Hubbard GP, Wolfram S and al.** Ingestion of onion soup high in quercetin inhibits platelet aggregation and essential components of the collagen-stimulated platelet activation pathway in man: a pilot study. *Br J Nutr* 2006 Sep;96(3):482-8
- 124. Janssen K, Mensink RP, and al.** Effects of the flavonoides quercetin and apigenin on hemostasis in healthy volunteers: results from an in vitro and a dietary supplement study. *Am J Clin Nutr* 1998 Feb;67(2):255-62.
- 125. Shon M-Y, Choi S-D, and al.** Antimutagenic, antioxidant and free radical scavenging activity of ethyl acetate extracts from white, yellow and red onions. *Food and chemical toxicology* 42, 2004;659-666
- 126. Site internet** www.Passeportsante.com, fiche de l'oignon. consulté le 26 octobre 2009.
- 127. Kavtaradze N. Sh.; Alania M. D.** Chromatospectrophotometrical method of quantitative determination of vitamine K1 in leaves of *Urtica dioica* L. *Rastitel'nyeresurcy* 2002, vol. 38, n°4, pp 118-120
- 128. Benusiglio PR, Desmeules J, de Moerloose P, Dayer P.** Anticoagulation orale et pharmacogénétique: perspectives pour la pratique clinique. *Revue Médicale Suisse* n°3124, 12 septembre 2007
- 129. Croteau JF, Boyer H.** Les interactions médicamenteuses avec le jus de pamplemousse ont-elles lieu uniquement avec les préparations commerciales? *Pharmactuel* vol. 39 n°3 Mai-Juin-Juillet 2006
- 130. Uno T, Yasui-Furukori N.** Effect of grapefruit juice in relation to human pharmacokinetic study. *Curr Clin Pharmacol.* 2006 May;1(2):157-61.
- 131. Fugh-Berman A.** Herb-drug interactions. *The Lancet* 2000;355(9198):134-38
- 132. Liapina LA, Ammosova IaM, Novikov VS et al.** The nature of an anticoagulant isolated from peonies in the central zone of Russia. *Isv Akad Nauk Ser Biol* 1997;2:235-7

- 133. Wang Y, Ma R.** Effect of an extract of *Paeonia lactiflora* on the blood coagulative and fibrinolytic enzymes. *Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi* 1990;10:101-2, 70
- 134. Liu J.** Effect of *Paeonia obovata* 801 on metabolism of thromboxan B2 and arachidonic acid and on platelet aggregation in patients with coronary heart disease and cerebral thrombosis. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 1983 Aug;63(8):477-81
- 135. Xie HJ, Yasar U, Sandberg M, Rane A.** *Paeonia radix*, a traditional Chinese medicine, and CYP 2C9 activity. *J Clin Pharm Ther*. 2002 Jun;27(3):229-30
- 136. Mekhfi H, El Haouari M, Legssyer A, Bnouham M, Aziz M, Atmani F, Remmal A, Ziyat A.** Platelet anti-aggregant property of some Moroccan medicinal plants. *J Ethnopharmacol*. 2004 Oct;94(2-3):317-22
- 137. Xian LI, Kushad M.** Correlation of glucosinolate content to myrosinase activity in horseradish (*Armoracia rusticana*). *Journal of agricultural and food chemistry*. 2004 Nov 17;(52)23, pp. 6950-6955
- 138. Zilletti L, Ciuffi M, Moneti G, Franchi-Micheli S, Valoti M, Sgaragli GP.** Peroxidase catalysed formation of prostaglandins from arachidonic acid. *Biochem Pharmacol*. 1989 Aug 1;38(15):2429-39
- 139. Vezza R, Roberti R, Nenci GG, Gresele P.** Prostaglandin E2 potentiates platelet aggregation by priming protein kinase C. *American Society of Hematology*. 1993 Jan. pp. 2704-2713
- 140. Chan YC, Cheng FC, Wang MF.** Beneficial effects of different *Polygonum multiflorum* Thunb. extracts on memory and hippocampus morphology. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2002 Dec;48(6):491-7

- 141. Yang PY, Almofti MR, Lu L, Kang H, Zhang J, Li TJ, Rui YC, Sun LN, Chen WS.** Reduction of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits and decrease of expressions of intracellular adhesion molecule-1 and vascular endothelial growth factor in foam cells by a water-soluble fraction of *Polygonum multiflorum*. *J Pharmacol Sci.* 2005 Nov;99(3):294-300. Epub 2005 Nov 8
- 142. Rao GX, Xue YM, Hui TT, Wang WJ, Zhang QL. Rao GX, Xue YM, Hui TT, Wang WJ, Zhang QL.**[Studies on the chemical constituents of the leaves of *Polygonum multiflorum*] *Zhong Yao Cai.* 2009 Jun;32(6):891-3
- 143. Hoult JR, Paya M.** Pharmacological and biochemical actions of simple coumarins: natural products with therapeutic potential [review]. *Gen Pharmacol* 1996;27:713-22
- 144. Boullata JI, Nace DAM.** Safety issues with herbal medicine. *Pharmacotherapy* 2000, vol. 20, no 3, pp. 337-374 (128 ref.), pp. 257-269
- 145. Ariga T, Oshiba S, Tamada T.** Platelet aggregation inhibitor in garlic. *Lancet* 1981;(8912) 1:150
- 146. German K, Kumar U, Blackford HN.** Garlic and the risk of TURP bleeding. *Br. J. Urol.* 1995;76:518
- 147. Burnham BE.** Garlic as a possible risk for postoperative bleeding. *Plast. Reconst. Surg.* 1995; 95:213
- 148. Moolla A, Viljoen AM.** 'Buchu' -*Agathosma betulina* and *Agathosma crenulata* (Rutaceae): a review. *J Ethnopharmacol.* 2008 Oct 28;119(3):413-9. Epub 2008 Aug 3.
- 149. Site internet** www.tele-botanica.org, consulté le 23/07/09
- 150. Agence du Médicament.** Médicaments à base de plante. Sep 1997 Les Cahiers de l'Agence. 84p

- 151. Teng CM, Lee LG, Ko SN, et al.** Inhibition of platelet aggregation by apigenin from *Apium graveolens*. *Asia Pac J Pharmacol*. 1985;3:85.
- 152. Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, Williams DK, Gentry WB, Carrier J, Khan IA, Edwards DJ, Shah A.** In vivo assessment of botanical supplementation on human cytochrome P450 phenotypes: *Citrus aurantium*, *Echinacea purpurea*, milk thistle, and saw palmetto. *Clin Pharmacol Ther*. 2004 Nov;76(5):428-40
- 153. Biggs MJ, Johnson EW, Persaud NP, Ratcliff DM.** Platelet aggregation in patient using feverfew for migraine. *Lancet*. 1982;2:776
- 154. Hoizey MJ, Hoizey D.** Plantes médicinales chinoises: des *bencao* à la recherche contemporaine. *Phytotherapy* 1989;32:7-10
- 155. Auteroche B, Demont M.** Matière médicale chinoise. Paris, Ed. Maloine 1992, 914p.
- 156. Tang W, Eisenbrand G.** Chinese drugs of plant origin. *Berlin Heidelberg: Springer-Verlag*, 1992, 1056p
- 157. Site internet:** peupliersdefrance.org, consulté le 23/07/09
- 158. Eisenberg DM, David RB, Ettner SL, Appel S, Wilkey S, Van Rompay M, Kessler RC.** Trends in alternative medicine use in the US 1990-1997? *J.A.M.A.* 1998;280:1569-75
- 159. OMS, site internet:** <http://www.who.int/fr/> consulté le 28 /10/2008
- 160. Afssaps.** Modalité de prescription des anticoagulants et connaissance des patients de leur traitement. Enquête. 2003. Association Française des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. www.affsaps.fr
- 161. Site internet:** www.Hippocrates.com consulté le 22/07/09
- 162. Pinkas M, Peng W, Torck M, Trotin F.** Plantes médicinales chinoises. 1996, Maloine, Paris. 194p

163. Ribnicky DM, Poulev A, Raskin I. The determination of salicylates in *Gaultheria procumbens* for use as a natural aspirin alternative. *Journal of nutraceuticals, functional & medical foods.* 2003, vol. 4, no1, pp. 39-52

Liste des figures

Fig. 1. Facteurs de la coagulation et leurs demi-vies. **Françoise Balédent**, biologiste.

Site internet: <http://www.ledamed.org/IMG/html/doc-10934.html>

Fig. 2. Etapes de la coagulation. **Marc Zandecki**, CHU Angers, faculté de médecine.

http://www.med.univ-angers.fr/discipline/lab_hema/PATHOL2007/HEMOST/h24avk.pdf

Fig. 3. Inactivation des facteurs Va et VIIIa. **Pierre Allain**.

Site internet: <http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Coagulationa3.php>

Fig. 4. Activation, régulation et action de la plasmine. **Pierre Allain**.

Site internet: <http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Coagulationa6.php>

Fig. 5. Structure chimique de la fluindione. **Pierre Allain**.

Site internet: <http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Coagulationa4.php>

Fig. 6. Demi-vies des facteurs de la coagulation dont la synthèse est inhibée par les antivitamines K. **Pierre Allain**.

Site internet: <http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Coagulationa4.php>

Fig. 7. Dénominations et demi-vies des antivitamines K utilisées en thérapeutique. **Pierre Allain**.

Site internet: <http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Coagulationa4.php>

Fig. 8. Formation des hydroxycoumarines. **Sollai F, Zucca P, Sanjust E, Steri D, Rescigno A.**

Umbelliferone and Esculetin: Inhibitors or Substrates for Polyphenol Oxidases? *Biol Pharm Bull.* 2008 Dec;31(12):2187-93

ANNEXE :
TABLEAU RECAPITULATIF DES PLANTES CITEES

Nom commun et ACTION SUR L'ANTICOAGULATION	PLANTES INSCRITES A LA PHARMACOPEE FRANCAISE OU EUROPEENNE		PLANTES NON INSCRITES A LA PHARMACOPEE	PRINCIPES ACTIFS PRESENTS DANS LA PLANTE ET POUVANT MODIFIER LA COAGULATION	PRINCIPES ACTIFS NON IDENTIFIES MAIS POUVANT MODIFIER LA COAGULATION	MECANISME, SUBSTANCES MISES EN CAUSE OU ACTION RECONNUE
	LIBEREES DU MONOPOLE PHARMACEUTIQUE	NON LIBEREES DU MONOPOLE PHARMACEUTIQUE				
achillée millefeuille DIMINUTION	●				substance(s) avec activité coagulante	coagulant <i>in vivo</i>
aigremoine ACTION MIXTE		●			substances présentes dans l'extrait	coagulant, antiagrégant, temps de saignement augmenté
ail POTENTIALISATION	●			diallyldisulfide, diallyltrisulfides, ajoène		antiagrégant, modification des concentrations de warfarine
ananas POTENTIALISATION			●	bromélaïne		bromélaïne antiagrégante et fibrinolytique
angélique officinale POTENTIALISATION	●			coumarines	substance antiagrégante plaquettaire	dérivés coumariniques pouvant être anticoagulants, antiagrégant
anis vert POTENTIALISATION	●			coumarines		dérivés coumariniques pouvant être anticoagulants
arnica POTENTIALISATION		●		coumarines, substances anti-inflammatoires (hélénaline, dihydrohélénaline)		dérivés coumariniques pouvant être anticoagulants, substances anti-inflammatoires

Nom commun et ACTION SUR L'ANTICOAGULATION	PLANTES INSCRITES A LA PHARMACOPEE FRANCAISE OU EUROPEENNE		PLANTES NON INSCRITES A LA PHARMACOPEE	PRINCIPES ACTIFS PRESENTS DANS LA PLANTE ET POUVANT MODIFIER LA COAGULATION	PRINCIPES ACTIFS NON IDENTIFIES MAIS POUVANT MODIFIER LA COAGULATION	MECANISME, SUBSTANCES MISES EN CAUSE OU ACTION RECONNUE
	LIBEREES DU MONOPOLE PHARMACEUTIQUE	NON LIBEREES DU MONOPOLE PHARMACEUTIQUE				
aspérule odorante POTENTIALISATION	●			coumarine		dérivés coumariniques pouvant être anticoagulants
boldo POTENTIALISATION		●			substance pouvant provoquer une augmentation d'INR	augmentation d'INR probablement due à une association boldo-fenugrec
bouleau POTENTIALISATION		●		acide salicylique, salicylate de méthyle qui pourrait déplacer la warfarine de ses sites de liaison protéiques		Salicylates (baisse de l'agrégation et fraction libre de la warfarine augmentée par déplacement protéique)
bourrache POTENTIALISATION	●			acide γ-linolénique		temps de coagulation augmenté, antiagrégant
buchu POTENTIALISATION		●			substance(s) avec activité anticoagulante	Effet anticoagulant mesuré par une augmentation d'INR
camomille POTENTIALISATION	●			α-bisabolol, chamazulène, matricine et salicylamide sont anti-inflammatoires; coumarines		dérivés coumariniques pouvant être anticoagulants, substances inhibant la cyclooxygénase
cannelier POTENTIALISATION	●				substance pouvant provoquer une thrombopénie et/ou un saignement	saignement conjonctival observé mais mécanisme inconnu, thrombopénie observée chez le rat

Nom commun et ACTION SUR L'ANTICOAGULATION	PLANTES INSCRITES A LA PHARMACOPEE FRANCAISE OU EUROPEENNE		PLANTES NON INSCRITES A LA PHARMACOPEE	PRINCIPES ACTIFS PRESENTS DANS LA PLANTE ET POUVANT MODIFIER LA COAGULATION	PRINCIPES ACTIFS NON IDENTIFIES MAIS POUVANT MODIFIER LA COAGULATION	MECANISME, SUBSTANCES MISES EN CAUSE OU ACTION RECONNUE
	LIBEREES DU MONOPOLE PHARMACEUTIQUE	NON LIBEREES DU MONOPOLE PHARMACEUTIQUE				
céleri ACTION MIXTE	●			vitamine K, furocoumarines, apigénine		vitamine K procoagulante, dérivés coumariniques pouvant être anticoagulants, apigénine antiagrégante
Chardon-marie POTENTIALISATION		●		silybine		inhibiteur enzymatique du cytochrome P450
chrysanthème POTENTIALISATION		●		parthénolide		antiagrégant
clou de girofle, giroflier POTENTIALISATION	●			eugénol, acide salicylique		antiagrégant, inhibiteur COX
courge POTENTIALISATION	●				protéine issue de la graine de <i>Cucurbita maxima</i>	inhibition du facteur Xlla
danshen POTENTIALISATION			●	tanshinone II-A (antiagrégant)	substance(s) avec activité anticoagulante, fibrinolytique, ou provoquant une interaction de type cinétique	antiagrégant, inhibiteur du thromboxane, baisse de l'élimination des AVK
dong quai POTENTIALISATION			●	acide férulique (antiagrégant), composés coumariniques		antiagrégant, dérivés coumariniques pouvant être anticoagulants

Nom commun et ACTION SUR L'ANTICOAGULATION	PLANTES INSCRITES A LA PHARMACOPEE FRANCAISE OU EUROPEENNE		PLANTES NON INSCRITES A LA PHARMACOPEE	PRINCIPES ACTIFS PRESENTS DANS LA PLANTE ET POUVANT MODIFIER LA COAGULATION	PRINCIPES ACTIFS NON IDENTIFIES MAIS POUVANT MODIFIER LA COAGULATION	MECANISME, SUBSTANCES MISES EN CAUSE OU ACTION RECONNUE
	LIBEREES DU MONOPOLE PHARMACEUTIQUE	NON LIBEREES DU MONOPOLE PHARMACEUTIQUE				
échinacée POTENTIALISATION		●			principes actifs inconnus	inhibiteur enzymatique du cytochrome P450
eucalyptus POTENTIALISATION	●			eucalyptol		inhibiteur enzymatique du cytochrome P450, antiagrégant
fenugrec POTENTIALISATION	●			composés coumariniques	substances antiagrégantes	dérivés coumariniques pouvant être anticoagulants
férule POTENTIALISATION		●		4-hydroxycoumarines		dérivés coumariniques pouvant être anticoagulants
flouve odorante POTENTIALISATION			●	coumarine		dérivés coumariniques pouvant être anticoagulants
Fo-ti POTENTIALISATION			●		substance inhibitrice enzymatique	inhibiteur enzymatique du cytochrome P450
frêne POTENTIALISATION	frêne commun		frêne épineux	coumarines (fraxoside)		dérivés coumariniques pouvant être anticoagulants

Nom commun et ACTION SUR L'ANTICOAGULATION	PLANTES INSCRITES A LA PHARMACOPEE FRANCAISE OU EUROPEENNE		PLANTES NON INSCRITES A LA PHARMACOPEE	PRINCIPES ACTIFS PRESENTS DANS LA PLANTE ET POUVANT MODIFIER LA COAGULATION	PRINCIPES ACTIFS NON IDENTIFIES MAIS POUVANT MODIFIER LA COAGULATION	MECANISME, SUBSTANCES MISES EN CAUSE OU ACTION RECONNUE
	LIBEREES DU MONOPOLE PHARMACEUTIQUE	NON LIBEREES DU MONOPOLE PHARMACEUTIQUE				
fucus POTENTIALISATION	●			fucoïdine, polysaccharides sulfatés		activation plaquettaire, anticoagulant, fibrinolytique, inhibiteur thrombine et Xa
gingembre POTENTIALISATION	●			gingérol, gingerdione		antiagrégant, inhibiteur thromboxane synthase
ginkgo POTENTIALISATION		●		ginkgolides, bilobalide		antiagrégant, inhibiteur PAF
ginseng ACTION MIXTE	●			ginsénosides, panaxynol		antiagrégant, inhibiteur de la warfarine
harpagophyton POTENTIALISATION		●		harpagoside <i>in vitro</i>	synergie de plusieurs constituants dont l'harpagoside	antiagrégant, inhibiteur enzymatique du cytochrome P450
hydraste du Canada DIMINUTION		●		berbérine		antagoniste de l'héparine, inhibiteur de la warfarine
Kava POTENTIALISATION		●		kavaïne	extrait	antiagrégant, inhibiteur COX, inhibiteur enzymatique du cytochrome P450

Nom commun et ACTION SUR L'ANTICOAGULATION	PLANTES INSCRITES A LA PHARMACOPEE FRANCAISE OU EUROPEENNE		PLANTES NON INSCRITES A LA PHARMACOPEE	PRINCIPES ACTIFS PRESENTS DANS LA PLANTE ET POUVANT MODIFIER LA COAGULATION	PRINCIPES ACTIFS NON IDENTIFIES MAIS POUVANT MODIFIER LA COAGULATION	MECANISME, SUBSTANCES MISES EN CAUSE OU ACTION RECONNUE
	LIBEREES DU MONOPOLE PHARMACEUTIQUE	NON LIBEREES DU MONOPOLE PHARMACEUTIQUE				
luzerne ACTION MIXTE			●	vitamine K, composants coumariniques		vitamine K procoagulante, dérivés coumariniques pouvant être anticoagulants
lycium POTENTIALISATION			●		substance inhibitrice enzymatique	inhibiteur enzymatique du cytochrome P450
marronnier d'Inde POTENTIALISATION		●		dérivés coumariniques (esculoside, fraxoside, scopoloside)		dérivés coumariniques pouvant être anticoagulants, augmentation des effets de la warfarine
mélilot POTENTIALISATION		●		dérivés coumariniques (mélilotoside), acide salicylique		dérivés coumariniques pouvant être anticoagulants, dérivés salicyliques antiagrégants
menthe poivrée POTENTIALISATION	●				substance inhibitrice enzymatique	inhibiteur enzymatique du cytochrome P450
ményanthe POTENTIALISATION	●				Éventuelle substance potentialisant les AVK et antiagrégants	activité hémolytique
millepertuis DIMINUTION		●		hyperforine		inducteur enzymatique du cytochrome P450, inducteur de la glycoprotéine P

Nom commun et ACTION SUR L'ANTICOAGULATION	PLANTES INSCRITES A LA PHARMACOPEE FRANCAISE OU EUROPEENNE		PLANTES NON INSCRITES A LA PHARMACOPEE	PRINCIPES ACTIFS PRESENTS DANS LA PLANTE ET POUVANT MODIFIER LA COAGULATION	PRINCIPES ACTIFS NON IDENTIFIES MAIS POUVANT MODIFIER LA COAGULATION	MECANISME, SUBSTANCES MISES EN CAUSE OU ACTION RECONNUE
	LIBEREES DU MONOPOLE PHARMACEUTIQUE	NON LIBEREES DU MONOPOLE PHARMACEUTIQUE				
oignon POTENTIALISATION			●	quercétine, composés soufrés, saponines		antiagrégant, fibrinolytique, inhibiteur COX
onagre POTENTIALISATION		huile		acide γ-linolénique		antiagrégant
ortie DIMINUTION	●			vitamine K		vitamine K procoagulante
palmier de Floride POTENTIALISATION		●			substance inhibitrice de la COX	Inhibition de l'agrégation plaquettaire, possible augmentation de l'INR
pamplemousse POTENTIALISATION			●	flavonoïdes (naringénine, naringine) et furanocoumarines (bergamottines)		inhibiteur enzymatique du cytochrome P450, coumarines pouvant être anticoagulantes
papayer POTENTIALISATION	●			papaïne		altération muqueuse digestive, possible activation d'une enzyme inconnue potentialisant la warfarine
passiflore POTENTIALISATION		●			Extrait avec effet anti-inflammatoire présageant une possible inhibition de l'agrégation plaquettaire	augmentation d'INR possible, effet anti-inflammatoire chez le rat

Nom commun et ACTION SUR L'ANTICOAGULATION	PLANTES INSCRITES A LA PHARMACOPEE FRANCAISE OU EUROPEENNE		PLANTES NON INSCRITES A LA PHARMACOPEE	PRINCIPES ACTIFS PRESENTS DANS LA PLANTE ET POUVANT MODIFIER LA COAGULATION	PRINCIPES ACTIFS NON IDENTIFIES MAIS POUVANT MODIFIER LA COAGULATION	MECANISME, SUBSTANCES MISES EN CAUSE OU ACTION RECONNUE
	LIBEREES DU MONOPOLE PHARMACEUTIQUE	NON LIBEREES DU MONOPOLE PHARMACEUTIQUE				
persil ACTION MIXTE		●		vitamine K, furocoumarines		vitamine K procoagulante, dérivés coumariniques pouvant être anticoagulants
peuplier POTENTIALISATION		●		salicylates		dérivés salicyliques antiagrégants plaquettaires
piment ACTION MIXTE	●			capsaïcine antiagrégante, vitamine K		inhibition de l'agrégation plaquettaire, vitamine K procoagulante
pissenlit POTENTIALISATION	●			coumarines: scopolétole, esculétole	substance antiagrégante plaquettaire	dérivés coumariniques pouvant être anticoagulants, inhibition de l'agrégation plaquettaire
pivoine de Chine ACTION MIXTE			●		extrait	inconnu, antiagrégant, anticoagulant, inducteur enzymatique sur le CYP 2C9
prêle des champs POTENTIALISATION		●		composés polyphénoliques (flavonoïdes...)		antiagrégant
raifort sauvage POTENTIALISATION	●			isothiocyanates aux propriétés antiagrégantes	peroxydase pro-prostaglandines F2 et E2 qui sont inhibitrices de l'agrégation plaquettaire	antiagrégant

Nom commun et ACTION SUR L'ANTICOAGULATION	PLANTES INSCRITES A LA PHARMACOPEE FRANCAISE OU EUROPEENNE		PLANTES NON INSCRITES A LA PHARMACOPEE	PRINCIPES ACTIFS PRESENTS DANS LA PLANTE ET POUVANT MODIFIER LA COAGULATION	PRINCIPES ACTIFS NON IDENTIFIES MAIS POUVANT MODIFIER LA COAGULATION	MECANISME, SUBSTANCES MISES EN CAUSE OU ACTION RECONNUE
	LIBEREES DU MONOPOLE PHARMACEUTIQUE	NON LIBEREES DU MONOPOLE PHARMACEUTIQUE				
réglisse POTENTIALISATION	●			coumarines: ombelliférone, herniarine, licocoumarone. Flavonoïdes: isoliquiritigénine (antiagrégant)		dérivés coumariniques pouvant être anticoagulants, inhibition de l'agrégation plaquettaire
reine des prés POTENTIALISATION	●			salicylate de méthyle, aldéhyde salicylique	substance anticoagulante	dérivés salicyliques antiagrégants, anticoagulant
safran des Indes POTENTIALISATION	●			curcumine (polyphénol)		antiagrégant, antithrombique
saule POTENTIALISATION		●		salicine, salicortine, fragiline (dérivés salicylés)		dérivés salicyliques antiagrégants plaquettaires
soja POTENTIALISATION		●		isoflavones antiagrégantes	substance(s) inconnue(s)	antiagrégant, inhibiteur de la glycoprotéine P
théier ACTION MIXTE	●			vitamine K	substance inhibitrice enzymatique	vitamine K procoagulante, inhibiteur enzymatique sur le CYP 2C9 <i>in vitro</i>
trèfle rouge POTENTIALISATION			pharmacopée britannique	dérivés coumariniques		dérivés coumariniques pouvant être anticoagulants, inhibiteur enzymatique sur le CYP 2C9 <i>in vitro</i>

N° d'identification :

TITRE

LES INTERACTIONS ENTRE LES ANTITHROMBOTIQUES ET LES PLANTES MEDICINALES

Thèse soutenue le 10 JUIN 2011

Par Christian NEU

RESUME :

Dans le contexte actuel de méfiance de la population vis-à-vis des médicaments allopathiques (affaire du Mediator®, remboursements massifs), on enregistre logiquement à l'officine un intérêt croissant des patients pour l'homéopathie et la phytothérapie. Les plantes médicinales bénéficient en général d'une excellente réputation concernant leur innocuité. La croyance naïve qui implique que « naturel » est par définition inoffensif, relayée par les médias et par une certaine confusion avec l'agriculture biologique, doit être appréhendée par le pharmacien d'officine afin d'éviter les accidents médicamenteux.

Ce document entreprend d'inventorier les plantes médicinales dont l'utilisation pourrait modifier l'efficacité d'une certaine classe thérapeutique, les antithrombotiques. Parmi eux, les antagonistes de la vitamine K, dont on mesure très facilement les variations d'efficacité *in vivo*, sont qualifiés de médicaments à marge thérapeutique étroite, ce qui signifie que les conséquences d'un mauvais dosage ou d'une interaction peuvent être gravissimes pour la santé du patient (thrombose ou hémorragie).

Cette liste de plantes, non exhaustive, est regroupée alphabétiquement en tableau à la fin du document, afin d'en faciliter la consultation.

MOTS CLES : ANTICOAGULANTS, AVK, PLANTES, FLUINDIONE, WARFARINE, PHYTOTHERAPIE

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
M. Max HENRY PROFESSEUR	Laboratoire de Botanique, Phytochimie et Mycologie Faculté de Pharmacie, rue Lionnois 54000 NANCY	Expérimentale <input type="checkbox"/>
		Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/>
		Thème <input type="checkbox"/>

Thèmes

1 – Sciences fondamentales

3 – Médicament

5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement

4 – Alimentation – Nutrition

6 – Pratique professionnelle

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 10 juin 2011

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE

présenté par Christian NEU

Sujet : LES INTERACTIONS ENTRE LES
ANTITHROMBOTIQUES ET LES PLANTES
MEDICINALESJury :

Président : Monsieur le Professeur Max HENRY

Directeur : Monsieur le Professeur Max HENRY

Juges :Monsieur le professeur honoraire François MORTIER
Docteur Béatrice FAIVRE, Maître de Conférences
Docteur Jean-Claude SONNTAG, Pharmacien
Docteur Julian ROGOWSKI, Pharmacien

Vu,

Nancy, le 16 mai 2011

Le Président du Jury

Le Directeur de Thèse

M. HENRY

M. HENRY



Vu et approuvé,

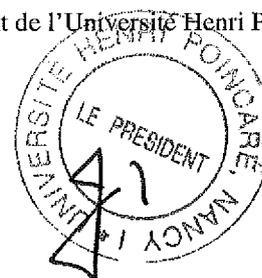
Nancy, le 16 mai 2011

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,
Francine PAULUS
FACULTE de PHARMACIE

Vu,

Nancy, le 24.5.2011

Le Président de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,



Jean-Pierre FINANCE

N° d'enregistrement : 3630