



**HAL**  
open science

# Interactions entre produits de phytothérapie et médicaments allopathiques en médecine générale : identification des médicaments d'intérêt, évaluation des risques cliniques et conseils en usage courant

Brianne Breger

## ► To cite this version:

Brianne Breger. Interactions entre produits de phytothérapie et médicaments allopathiques en médecine générale : identification des médicaments d'intérêt, évaluation des risques cliniques et conseils en usage courant. Médecine humaine et pathologie. 2023. dumas-04016494

**HAL Id: dumas-04016494**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04016494>**

Submitted on 6 Mar 2023

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

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

Université de Bordeaux

UFR des sciences médicales



# THÈSE POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Année 2023

Thèse numéro 5

Présentée et soutenue publiquement le 10 janvier 2023

Par Brianne BREGER

Née le 2 juin 1993 à Redon

## **Interactions entre produits de phytothérapie et médicaments allopathiques en médecine générale : identification des médicaments d'intérêt, évaluation des risques cliniques et conseils en usage courant.**

Directeur de thèse

Docteur Nicolas ROUSSELOT

Membres du jury :

Monsieur le Professeur Salvo Francesco

Monsieur le Professeur Durieux William

Monsieur le Docteur Trinh Duc Albert

Monsieur le Docteur Rousselot Nicolas

Président

Rapporteur

Jury

Directeur

# Remerciements

A Monsieur le Professeur Francesco Salvo,

Merci de m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider le jury de cette thèse. Soyez assuré de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur William Durieux,

Merci de votre réactivité et de votre enthousiasme à la lecture de ce travail. Je suis honorée que vous ayez accepté d'être le rapporteur de cette thèse.

A Monsieur le Docteur Albert Trinh Duc,

Merci de ton soutien, de tes conseils et de la confiance que tu m'accordes. Merci d'avoir accepté d'être membre de ce jury. C'est un plaisir et un honneur de travailler à tes côtés.

A Monsieur le Docteur Nicolas Rousselot,

Merci d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse. Merci pour le temps que vous avez su prendre à me répondre, sans vos conseils ce travail n'aurait pas vu le jour. Vous avez su me guider et me soutenir tout au long de cette dernière année. Veuillez recevoir ma sincère reconnaissance.

A Madame le Docteur Marie Ghada Miremont-Salamé, Madame le Docteur Hélène Peyrouzet et Madame le Docteur Pernelle Noize,

Merci de votre aide précieuse et du temps que vous m'avez accordé au début de ce travail.

A Thibaut, jamais je n'aurais pu imaginer rencontrer une personne aussi exceptionnelle que toi. Merci infiniment pour ton écoute, ton soutien, ton amour. Je ne pourrais être plus heureuse. Vivement le reste de la vie ensemble !

A mes parents, mon soutien inconditionnel depuis toujours. Je ne vous remercierai jamais assez de tout ce que vous avez fait. C'est grâce à vous si j'en suis là aujourd'hui. Je vous aime.

A mes sœurs, Camille et Julie. Rares sont les occasions où ce n'est pas par la danse que nous nous exprimons, mais tant pis pour cette fois! Je suis si fière de vous. Malgré la distance vous avez toujours été là. Nos retrouvailles étaient pour moi une évasion. Vous me faites tant rire, et vous savez comme j'aime l'humour. Merci de faire de moi la tata comblée de Charlie, Max et James. Je vous aime.

A PM, on se suit depuis nos premiers jours sur les bancs de la fac. Ces années d'externat n'auraient pas été les mêmes sans toi, dans les bons et les mauvais moments. Je suis heureuse de te voir t'épanouir avec Lucille. J'ai hâte de vous retrouver.

A Hugues, Martin et Laura merci pour tous ces moments d'externat partagés, vous avez marqué mon externat de souvenirs mémorables. Merci pour tous ces échanges de génies qui ont rythmé nos soirées rennaises. Vous me manquez. Santé...

Au Débrief,

Audrey, Jessie, Pauline, Margot, Soazig et Sofia.

La plus belle histoire d'amitié. Merci à Agen de nous avoir réunies toutes les 7. Si différentes, vous m'avez énormément apporté ces 4 dernières années. J'ai une chance folle de vous avoir rencontrées, merci pour tous nos moments partagés. Vivement les prochaines retrouvailles... En espérant vous voir remettre un jour des chaussures de randonnée !!

A mes ami(e)s de l'internat :

A Tara et Manon, merci pour le confifi, et surtout pour Ibiza, à jamais gravé dans le vlog.

A Anais, kiki, merci pour ta bonne humeur sans faille. A Julie, merci pour ta folie, ton rire et tes gâteaux.

A Justine et Manon, Larde ! Vous faire un remerciement pourrait être plus gênant que de citer le nom de notre groupe Portugais. Merci, je vous trouve drôles (par contre, il faudra remédier aux imitations de Rosalie). A MEP, merci pour ces moments partagés en pédia, au bar, ou en van, j'espère que nous aurons d'autres occasions de voyager ensemble !

A Charles, Deguin, Agen sans vous ne serait pas pareil, vous gardez toujours votre bonne humeur, merci pour tout, Tiè la famille !

A Lauriane et Erwan, puis à Maxime et PT, merci d'avoir partager mon quotidien à Bayonne en coloc, bientôt vous pourrez venir à la maison !

Au Kipetchi, merci de m'accueillir dans la famille, merci pour tous ces week-end et vacances passés ensemble. Nos retrouvailles à travers la France, de Dourbies à la Guyane, ont rythmé mon internat de véga bons souvenirs.

A toutes les personnes avec qui j'ai partagé mon internat : l'internat d'Agen, la team Go cantoche, la team cluster pédiat, la team cardio, la team St Mich, et aussi tous ceux que j'ai rencontrés pendant cet internat... Je ne peux pas tous vous citer mais merci pour tous les repas, les cafés au relais H, les pétanques, les verres, les soirées déguisées (ou non), et leurs lendemains difficiles : C'était si chouette. J'ai vécu un internat incroyable, c'est grâce à vous tous.

A tous mes chefs et maîtres de stage, merci pour ce que vous m'avez appris. Un merci particulier à Philippe, Fred et Jérémy pour la confiance que vous m'avez accordée en tant qu'interne puis pour mes premiers remplacements hospitaliers. C'était un plaisir de travailler avec chacun de vous.

A Swag, tu as partagé mon internat du premier jour à Marmande jusqu'au dernier jour à Bayonne. Il y aurait trop de choses à dire, donc simplement : merci pour tout, ma soeur !

<b>Abréviations</b>	<b>7</b>
<b>I. Introduction</b>	<b>8</b>
A. Généralités sur la phytothérapie	8
1. Définition de la phytothérapie	8
2. Cadre réglementaire autour de la phytothérapie	10
3. Perception et consommation par les Français	12
4. Connaissances et prescriptions en médecine générale	13
B. Risques liés à l'utilisation de la phytothérapie	14
1. Toxicité et effets indésirables des produits de phytothérapie	15
2. Interactions médicamenteuses : principes généraux et difficultés en phytothérapie	16
3. Interactions plantes-médicaments : Données disponibles	18
a) La littérature scientifique	18
b) Les ressources en ligne	20
c) La pharmacovigilance	22
C. Objectifs du travail de thèse	24
<b>II. Méthodes</b>	<b>26</b>
A. Type d'étude	26
B. Population de l'étude	26
C. Critère de jugement	26
D. Mode de recueil des données	27
1. Base de données et équation de recherche	27
2. Critères d'inclusion et d'exclusion	27
a) Critères d'inclusion	28
b) Critères d'exclusion	28
E. Mode d'analyse des données	29
<b>III. Résultats</b>	<b>30</b>
A. Description des résultats de l'équation de recherche	30
B. Analyse des données	32
1. Classes thérapeutiques et médicaments identifiés	32
2. Les produits de phytothérapie	41
3. Les mécanismes d'interaction mis en jeu	42
4. Effets indésirables rapportés	43
5. Cas rapportés, études et niveau de preuve	44
C. Fiches résumées par classe thérapeutique identifiée	46
D. Synthèse générale	63
<b>IV. Discussion</b>	<b>87</b>
A. Résultats principaux	87
1. Forces de ces résultats	88
2. Faiblesses des résultats	88
B. Forces et faiblesses de la méthode	90
C. Apports de ce travail par rapport aux travaux existants	91

D. Intérêt en pratique clinique	93
E. Interrogations et perspectives	94
<b>V. Conclusion</b>	<b>95</b>
<b>Références</b>	<b>97</b>
<b>Annexes</b>	<b>108</b>
<b>Serment médical</b>	<b>111</b>
<b>Résumé</b>	<b>112</b>

# Abréviations

TSNC : Thérapies de Soins Non Conventionnels  
MT : Médecine Traditionnelle  
OMS : Organisation Mondiale de la Santé  
MAC : Médecine Alternative et Complémentaire  
ANSM : Agence Nationale de la Sécurité du Médicament  
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché  
HAS : Haute Autorité de Santé  
PK : Pharmacocinétique  
PD : Pharmacodynamique  
p gp : Glycoprotéine P  
HTA : Hypertension artérielle  
HbA1c : Hémoglobine glyquée  
PV : Pharmacovigilance  
OMI : Oedème des membres inférieurs  
FA : Fibrillation atriale



# I. Introduction

Ce travail de thèse a pour objectif d'identifier quels sont les médicaments allopathiques utilisés en médecine générale susceptibles d'interagir avec les produits de phytothérapie.

Dans un premier temps nous reviendrons sur les généralités autour des produits de phytothérapie notamment leur définition, leur consommation, la perception par les patients et par les médecins généralistes de ces produits. Dans un second temps nous introduirons la notion de risque liés à l'utilisation des produits de phytothérapies et nous évaluerons les connaissances actuelles en matière d'interactions médicamenteuses entre plantes et médicaments. Enfin nous présenterons notre travail de recherche.

## A. Généralités sur la phytothérapie

### 1. Définition de la phytothérapie

La phytothérapie consiste à traiter ou prévenir une maladie à travers l'usage des plantes (1). Elle est inspirée de la médecine traditionnelle, basée sur un savoir empirique transmis et enrichi au fil des siècles. La phytothérapie utilise les principes actifs présents dans tout ou partie de la plante, constituant la "drogue végétale". La drogue végétale correspond à la plante ou partie de la plante possédant des propriétés pharmaceutiques (2). Par exemple, le fruit de l'aubépine est un condiment ne contenant pas de principe actif particulier, contrairement à sa fleur, qui constitue une drogue végétale. Elle possède des propriétés pharmacologiques, traditionnellement utilisées pour traiter l'anxiété ou l'insuffisance cardiaque légère (3).

Les plantes utilisées sont dites "médicinales". Les plantes médicinales sont définies par la pharmacopée française comme des "drogues végétales (...) dont au moins une partie possède des propriétés médicamenteuses. Elles peuvent avoir des usages alimentaires, condimentaires ou hygiéniques" (4). Ces plantes médicinales s'opposent aux plantes

classiques par la présence de principes actifs responsables d'actions thérapeutiques et donc potentiellement d'effets indésirables associés. Une plante peut contenir plusieurs principes actifs et donc répondre à plusieurs indications (4). Bien que la phytothérapie s'inspire d'un savoir ancestral, la pharmacognosie a permis d'améliorer la connaissance des plantes et de leurs principes actifs et de développer la phytothérapie moderne. Au XIXème siècle, l'extraction de certains principes actifs issus de plantes a permis de développer des médicaments qui sont encore utilisés aujourd'hui en médecine conventionnelle (par exemple, la colchicine, la morphine, la coumarine) (5).

Aujourd'hui, la phytothérapie se décline sous plusieurs formes selon le mode d'extraction de la drogue végétale : tisanes, gélules, comprimés, pommades, crèmes, sirops, macérats, teintures, extraits fluides etc (2,5). La phytothérapie s'intègre actuellement dans les pratiques de soins non conventionnelles (TSNC), autrement appelées médecines complémentaires/alternatives/douces/naturelles. Les TSNC est un acronyme utilisé par l'Académie nationale et regroupe notamment l'acupuncture, l'hypnose, l'ostéopathie, l'oligopathie et la phytothérapie, mais en réalité il existe plus de 400 types de techniques de soins non conventionnelles. Pour désigner ces TSNC, l'organisation mondiale de la santé (OMS) utilise le terme de médecine traditionnelle (MT), alors que l'ordre national des médecins utilise celui de "médecines alternatives et complémentaires (MAC)"(6,7).

Par définition les MT semblent s'opposer aux médecines conventionnelles, mais en pratique elles peuvent s'utiliser de façon complémentaire. Dans les pays en voie de développement, ces médecines sont plus souvent parties intégrantes du système de soins, et sont utilisées par plus de 80% de la population (6). Dans les pays développés, elles tendent à compléter la médecine conventionnelle, sans la remplacer (1,5).

## 2. Cadre réglementaire autour de la phytothérapie

Les produits de phytothérapie sont consommés en automédication. Leur accès est réglementé, mais ce cadre réglementaire est complexe. Selon le type de plante, le contrôle et la surveillance ne dépendent pas des mêmes autorités (8).

De façon générale, les plantes médicinales sont inscrites à la pharmacopée française et/ ou européenne. Les plantes inscrites à la pharmacopée française sont divisées en 2 listes A et B (9,10), au total 546 plantes y sont référencées (8).

Sur la liste A, les plantes médicinales utilisées traditionnellement sont répertoriées. Par exemple l'ail est utilisé traditionnellement dans les troubles circulatoires mineurs (3). Tandis que sur la liste B ce sont les plantes utilisées traditionnellement dont "les effets indésirables potentiels sont supérieurs au bénéfice thérapeutique attendu". Par exemple, le kava, plante retrouvée notamment en Nouvelle Calédonie, traditionnellement utilisée pour ses propriétés hypnotiques et sédatives, mais pour laquelle des cas d'hépatite ont été rapportés (11). Cette plante a été inscrite en liste B en 2002.

La vente des plantes médicinales inscrites à la pharmacopée sont soumises au monopole du pharmacien selon l'article L4211-1 du Code de la Santé Publique (12), sauf pour 148 plantes listées dans le Décret n° 2008-841 du 22 août 2008 (permettant leur accès hors officine) (13). Selon le type de produits de phytothérapie utilisant des plantes médicinales (qu'elles soient inscrites sur la liste A ou B), différents statuts existent. On distingue notamment :

- Les médicaments à base de plantes, autrement appelés les phytomédicaments, comme la passiflore, l'euphytose (14). Il s'agit d'une plante ou d'un mélange de plantes entrant dans la composition d'un médicament. Leur indication thérapeutique résulte soit d'études cliniques portant sur la spécialité, soit sur un « usage médical bien établi ». Celui-ci doit être démontré à travers une bibliographie appropriée. L'usage médical bien établi est défini par une utilisation depuis au moins 10 ans en

France ou dans la Communauté Européenne et la spécialité doit présenter une efficacité reconnue ainsi qu'un niveau acceptable de sécurité. Les phytomédicaments sont soumis à une autorisation de mise sur le marché. Lorsqu'il s'agit de médicaments à base de plantes traditionnelles, la preuve de leur efficacité n'est pas nécessaire, mais elles doivent être utilisées depuis au moins 30 ans dont 15 ans dans un pays de l'union européenne. Elles font preuve de leur innocuité grâce aux données bibliographiques et non pas nécessairement grâce à des études cliniques. Ainsi ces plantes peuvent bénéficier d'une AMM dite allégée depuis 2004 car il n'est pas nécessaire de fournir les résultats des essais pré-cliniques et cliniques. Leur délivrance est soumise au monopole du pharmacien. Ces produits sont sous le contrôle de l'Agence Nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM) pour la conformité et la surveillance dépend de la pharmacovigilance (2,8).

- Les compléments alimentaires sont définis par le décret N°2006-352 du 20 mars 2006, comme "Denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et (...) ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés" (15). Leur accès se fait en vente libre, comme le curcuma, le ginseng. Le décret n° 2008-841 du 22 août 2008 a permis l'accès en vente libre de 148 plantes médicinales traditionnelles inscrites à la pharmacopée. Puis l'arrêté du 24 juin 2014 a autorisé 541 plantes médicinales à intégrer la liste des compléments alimentaires (16,17). Ainsi, on retrouve parmi les compléments alimentaires, des plantes alimentaires et des plantes médicinales. Elles doivent être utilisées afin d'avoir un effet physiologique et non pas thérapeutique, dont la nuance n'est pas toujours évidente. Leur mise sur le marché, sous contrôle de la Direction Générale de la Concurrence de la Consommation et de la Répression des Fraudes et de l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du travail

(ANSES), ne justifient pas d'études de sécurité. La surveillance de ces produits dépend de la nutrivigilance (2,8).

### 3. Perception et consommation par les Français

Depuis les années 2000, il existe une augmentation constante de l'utilisation des MAC. Selon un sondage réalisé par Prisma Media solutions pour le CSA, en 2019, 43% des Français en utilisent (18).

Cet engouement intervient dans un contexte de volonté de retour au naturel, à une écobiologie du corps et une méfiance de l'industrie pharmaceutique (19). L'institut Harris Interactive, a publié un sondage en 2019 selon lequel 91% des Français pensent que les médecines douces sont efficaces pour soigner des "petits maux" (20). Le caractère naturel des MAC semble assimilé à une notion d'innocuité. Le sondage réalisé par Prisma Média solutions révèle que 2 français sur 3 utiliseraient les MAC pour leur innocuité (18).

L'utilisation des MAC ne vient pas forcément s'opposer à l'utilisation des médecines allopathiques mais en complémentarité. Un sondage IFOP réalisé en 2020 révèle que 70% des Français sont convaincus des bienfaits de la "médecine douce", 64% d'entre eux déclarent en avoir déjà consommé, dans un but notamment de renforcer ses défenses immunitaires (21).

Selon une étude réalisée par le Dr Chamard en 2010, au cours d'un travail de thèse, la phytothérapie est la quatrième MAC la plus utilisée (22). Un rapport publié en 2018 par l'Établissement national des produits de l'agriculture et de la mer FranceAgriMer, montre que les ventes de produits de phytothérapie en pharmacie et parapharmacie sont en augmentation (+ 1,16 % en pharmacie et + 11 % en parapharmacie entre 2016 et 2017) (23).

Aux yeux des patients, la phytothérapie semble venir pallier un manque de médicaments allopathiques dans certaines indications (virose, douleur, trouble du sommeil) (18-20). La consommation des produits de phytothérapie se faisant souvent en

automédication, les patients ne déclarent pas toujours leur utilisation à leur médecin traitant (24-26). Les freins à la déclaration retrouvés dans le travail du Dr Boissière en 2018 sont : le manque d'intérêt à dialoguer perçu par les patients, qui différencie la médecine conventionnelle de l'utilisation de produits de phytothérapie, l'innocuité perçue de l'utilisation de ces produits, mais également l'attitude négative du médecin perçue par les patients, ou encore la peur de jugement (27).

#### 4. Connaissances et prescriptions en médecine générale

Les MAC ne sont par définition pas reconnues dans le choix de la médecine conventionnelle. Elles n'ont pas fait preuve de leur efficacité et ne sont donc pas enseignées aux professionnels de santé. Il existe cependant des formations telles que les diplômes universitaires permettant aux professionnels d'obtenir un champ de compétence en la matière.

Plusieurs travaux de thèse ont étudié la perception des médecins généralistes concernant les médecines alternatives et complémentaires et les freins à leur utilisation. L'ensemble de ces travaux s'accordent sur la perception générale d'un manque de connaissance, notamment en phytothérapie (25, 27-30). Il existe une demande des médecins généralistes d'une meilleure connaissance autour des produits de phytothérapies (22, 25, 27, 28). Les manques de formation et d'informations concernant l'efficacité mais également sur la sécurité expliqueraient en partie que les médecins généralistes ne questionnent pas leurs patients sur leur consommation de produits de phytothérapie (25, 29). Dans l'étude réalisée par le Dr Robert dans son travail de thèse, les médecins généralistes de la Réunion interrogent régulièrement leurs patients sur leur consommation lorsqu'ils suspectent un effet indésirable mais ne le font pas systématiquement. Le motif principal de demande d'arrêt d'un produit de phytothérapie étant la crainte d'une interaction médicamenteuse (28). La formation en phytothérapie est perçue comme utile pour mieux conseiller les patients et prévenir des effets indésirables (22, 28, 30). Dans le travail du Dr Ivanez, les internes en

médecine générale interrogés à la Réunion, trouvaient qu'il était difficile de trouver des sources d'information fiables concernant les produits de phytothérapie (30). Ce frein est également retrouvé dans l'étude du Dr Bensemida en 2014. Dans l'étude du Dr Ivanez, les internes déclaraient qu'une meilleure information permettrait d'améliorer la relation "médecin-patient".

Dans cette première partie nous avons vu que la phytothérapie est de plus en plus consommée. Malgré l'absence d'études de sécurité avant leur mise sur le marché, ces produits sont perçus comme "sûrs" par les patients. La consommation de ces produits n'est pas toujours déclarée auprès des médecins. La recherche de cette consommation n'est pas non plus systématiquement réalisée par le médecin généraliste. Cette recherche varie selon le niveau de connaissance des médecins généralistes. La formation est jugée insuffisante par les médecins généralistes pour réaliser un conseil en phytothérapie. Il existe une demande en formation car sa consommation est en augmentation mais que son utilisation n'est pas sans risque.

## B. Risques liés à l'utilisation de la phytothérapie

Comme pour les médicaments allopathiques, les produits de phytothérapie peuvent présenter un risque d'événements indésirables. Les études de sécurité ne sont pas nécessaires pour tous les produits de phytothérapie à leur mise sur le marché. Cependant certaines données existent, à travers des études in vitro, des études faites sur les animaux, des études cliniques mais également via les notifications spontanées auprès des organismes de pharmacovigilance.

## 1. Toxicité et effets indésirables des produits de phytothérapie

Un événement indésirable est défini selon l’OMS comme un événement répondant à plusieurs critères parmi les suivants : un événement défavorable survenant chez un patient ; associé aux actes de soins et d’accompagnement ; qui a ou aurait pu avoir des conséquences pour le patient ; qui s’écarte des résultats escomptés ou des attentes du soin ; qui n’est pas lié à l’évolution naturelle de la maladie ou à l’état de dépendance du patient, c’est un événement inattendu (31).

Réactions allergiques, hépatotoxicité et néphrotoxicité sont des exemples d’effets indésirables des produits de phytothérapie (32).

La toxicité théorique des produits de phytothérapie peut être favorisée en pratique par “une mauvaise utilisation, les abus, les interactions, les erreurs par confusion d’espèces de plantes, la marge thérapeutique étroite de certaines herbes médicinales (...) ou la toxicité chronique” (32). Par exemple, le laurier commun peut être utilisé en cas de troubles digestifs légers, il ne doit pas être confondu avec le laurier rose, qui peut être vendu en homéopathie mais qui est une plante toxique avec des risques d’intoxication, de troubles digestifs importants et /ou neurosensoriels (3).

L’utilisation par automédication constitue en soi un risque, notamment dans le risque de substituer un médicament conventionnel adapté et ayant fait ses preuves, par un traitement inadéquat. L’autodiagnostic inhérent à l’automédication constitue également un risque lors de la prise de produits de phytothérapie. Il constitue un risque de retard de diagnostic, et majore le risque d’interaction ou de surdosage si la prise n’est pas communiquée à un médecin (32).



## 2. Interactions médicamenteuses : principes généraux et difficultés en phytothérapie

Une interaction médicamenteuse peut se définir par l'effet d'une substance active sur une autre. Cette interaction peut provoquer des effets indésirables ou entraîner une réduction d'activité avec un effet thérapeutique moindre du traitement. Le risque lié à une interaction est particulièrement important lorsque les produits en cause ont une marge thérapeutique étroite. Le risque augmente en cas de polymédication (33).

Il en existe 2 types : interaction de nature pharmacodynamique ou de nature pharmacocinétique.

- Les interactions pharmacodynamiques se définissent par une action d'une substance active qui peut être antagoniste ou synergique, sans modifier la concentration plasmatique de l'autre substance. L'action antagoniste résulte d'une action pharmacologique opposée. Tandis que l'action synergique intervient lorsque les substances ont un effet pharmacologique pouvant s'additionner.
- Les interactions pharmacocinétiques résultent de l'action d'une substance active au cours d'une des étapes d'absorption, de distribution, de métabolisation ou d'élimination d'une autre substance. La plus connue des interactions est celle jouant sur le Cytochrome P450. Le cytochrome P450 est un complexe d'une trentaine d'isoenzymes, retrouvées au niveau du foie et de l'intestin chez l'homme. Le plus important chez l'homme étant le CYP3A4, à travers lequel environ 50% des médicaments sont métabolisés. En cas d'interaction entre 2 substances, on peut voir une induction ou une inhibition du CYP450. L'induction du CYP450 par une substance, entraîne l'augmentation de l'activité enzymatique du complexe, à l'origine d'une accélération de l'élimination de l'autre substance. Dans le cas d'un

médicament, cela peut diminuer son efficacité. A l'inverse en cas d'inhibition, cela réduit l'élimination du médicament et majore donc sa concentration (ainsi que le risque de toxicité).

L'autre principale interaction pharmacocinétique est celle liée à la glycoprotéine P. La glycoprotéine P est un transporteur aidant le passage des substances à travers les membranes cellulaires. Elle participe à l'élimination des produits. Elle diminue l'absorption intestinale et augmente l'élimination rénale. Elle intervient dans la distribution en s'opposant au passage des molécules à travers différentes barrières : hémato méningée ou foeto placentaire. Par exemple, lorsqu'un traitement est en contact d'une substance inhibitrice de la glycoprotéine P, sa concentration plasmatique diminue. Cela peut diminuer son efficacité (33).

Les associations à risque d'interactions médicamenteuses sont décrites selon quatre niveaux par l'ANSM, dépendant de la gravité potentielle de l'interaction et de la conduite à tenir s'y rapportant (33):

- Contre-indication : « La contre-indication revêt un caractère absolu. Elle ne doit pas être transgressée »
- Association déconseillée : « L'association déconseillée doit être le plus souvent évitée, sauf après examen approfondi du rapport bénéfice/risque. Elle impose une surveillance étroite du patient »
- Précaution d'emploi : « L'association est possible dès lors que sont respectées, notamment en début de traitement, les recommandations simples permettant d'éviter la survenue de l'interaction (adaptation posologique, renforcement de la surveillance clinique, biologique, ECG, etc.) »
- A prendre en compte : « Le risque d'interaction médicamenteuse existe. Il correspond le plus souvent à une addition d'effets indésirables. Aucune

recommandation pratique ne peut être proposée. Il revient au médecin d'évaluer l'opportunité de l'association ».

L'ANSM met à disposition un thésaurus répertoriant l'ensemble des interactions ayant une "traduction clinique significative, décrite ou potentiellement grave", c'est-à-dire susceptibles de provoquer ou majorer des effets indésirables, ou d'entraîner, une moindre efficacité des traitements. Ce thésaurus est une référence médicale et légale en France. Il répertorie principalement les interactions entre médicaments, peu de produits de phytothérapie y apparaissent (en dehors du millepertuis) (33).

Le potentiel d'interaction des produits de phytothérapie est difficile à prédire et les études sont complexes à mettre en œuvre. Cette complexité réside dans la variabilité d'action des différentes molécules composant la plante. Cette variabilité dépend de la concentration, des conditions de préparation, de conservation et du mode d'administration de la plante. Outre le fait qu'au sein d'une plante il existe parfois plusieurs principes actifs difficiles à isoler, il n'est pas rare que les plantes soient associées dans les préparations de phytothérapie, ce qui complexifie d'autant plus la réalisation mais également l'interprétation des études (32,34).

### 3. Interactions plantes-médicaments : Données disponibles

#### a) La littérature scientifique

Le nombre de données scientifiques disponibles sur le sujet depuis la moitié des années 2000 est en constante augmentation (figure 1). Des données *in vitro* et des études animales sont disponibles (35-38). Ces données permettent d'améliorer la compréhension et l'identification des mécanismes d'interaction et d'émettre des hypothèses d'interactions entre plantes et médicaments. Elles permettent d'orienter ensuite les études cliniques humaines, mais n'ont pas forcément de pertinence clinique (34).

Il existe de plus en plus d'études cliniques permettant d'étudier les interactions entre plantes et médicaments (39-43). Ces études sont menées sur des échantillons de petite taille et généralement sur des volontaires sains.

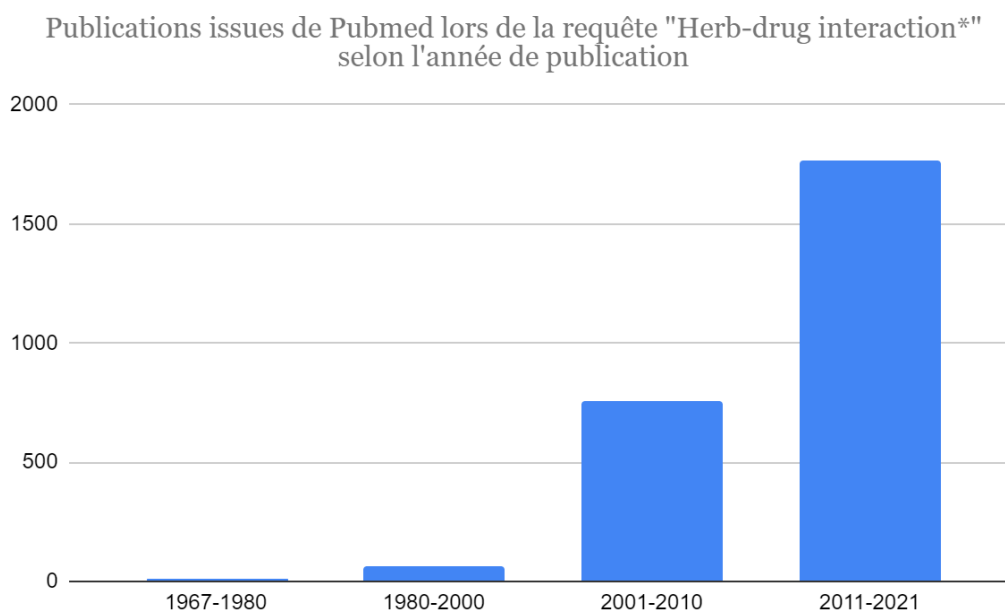


Figure 1.

Nombre de publications pubmed selon l'année lors de la requête "herb drug interaction\*\*"

Des revues de littérature ont également été menées sur le sujet des interactions entre plantes et médicaments (44-48). Elles ont permis d'identifier les plantes susceptibles d'interagir avec les médicaments. Elles traitent en général de données in vivo humaines et animales.

La revue rédigée par Izzo en 2012, sur l'importance clinique des interactions entre plantes et médicaments met en évidence les plantes les plus susceptibles d'interagir avec des traitements allopathiques conventionnels (45).

La revue d'Awortwe en 2018, a permis de synthétiser l'ensemble des cas rapportés d'interactions entre plantes et médicaments en insistant sur le risque clinique associé à ces interactions (47).

En 2019, le même auteur a réalisé une méta analyse des études comprenant des interactions plantes-médicaments et a mis en évidence la mauvaise qualité des données disponibles sur ce type d'interaction (48). Les médicaments les plus impliqués dans les

interactions plantes-médicaments à travers ces lectures semblent être ceux à marge thérapeutique étroite (34, 45, 48).

En oncologie ou en virologie, des études ont été réalisées sur la consommation des plantes chez les patients et leurs interactions avec les chimiothérapies ou antirétroviraux (49, 50). Des avertissements sur l'utilisation concomitante des chimiothérapies avec les plantes sont apparues, devant le risque de toxicité par surdosage des médicaments allopathiques ou d'inefficacité thérapeutique (1, 49).

La revue systématique réalisée par Tsai en 2012 a permis de synthétiser les données disponibles sur le sujet, des études animales et humaines y sont mélangées (51). Certains traitements comme les AVK ou les inhibiteurs calciques semblent susceptibles d'interagir avec des produits de phytothérapie.

Aucune revue de littérature n'est retrouvée, permettant de synthétiser clairement les données cliniques humaines existantes concernant les interactions entre médicaments allopathiques conventionnels et produits de phytothérapie, particulièrement pour les médicaments fréquemment utilisés en pratique courante de médecine générale.

## b) Les ressources en ligne

Différents sites internet hébergent des bases de données concernant les plantes avec notamment des informations sur leurs interactions.

Un travail de thèse à l'Université de Grenoble a été réalisé en 2013 permettant de développer une base de données au nom de HEDRINE (52). Cette base recensait initialement les interactions entre plantes et chimiothérapie, à travers les données de littérature. HEDRINE s'élargit au fil des années et recense désormais les données de littérature concernant les interactions entre les plantes et l'ensemble des médicaments allopathiques. Elle est disponible depuis le site THERIAQUE (53). Elle est non exhaustive et n'a pas de reconnaissance officielle, car elle est encore en cours d'élaboration. L'accès est

destiné aux professionnels de santé et se fait par un accès sécurisé (pas de libre accès). Cette base de données permet de recenser les interactions théoriques *in vitro*, les données animales et les données cliniques humaines. La recherche doit débiter par le nom d'une plante. Les différentes interactions connues de cette plante avec un traitement sont données et la référence bibliographique y est précisée. Cependant il a été noté qu'il existe des interactions pour lesquelles la référence de l'étude n'apparaît pas et le lecteur est ramené à une revue de littérature citant cet effet sans référence bibliographique précise. Par exemple, les interactions décrites pour le pomélo sont issues d'une revue de littérature réalisée par Petit et al. en 2012 (34), pour lesquelles, les études cliniques rapportant ces interactions n'apparaissent pas. Cela ne permet pas d'évaluer le niveau de preuve de l'interaction décrite.

D'autres bases de données en ligne existent et publient des données d'interactions entre plantes et médicaments.

Wikiphyto (3) s'utilise facilement en accès libre, mais les sources de données peuvent être de qualités variables. Les informations sont rédigées en français.

Le site MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) propose un onglet concernant les plantes (54). Son accès libre permet aux professionnels de santé de contrôler notamment si un type de plante est susceptible d'interagir avec une chimiothérapie. Mais ce site ne traite que des chimiothérapies.

D'autres sites existent, avec parfois un accès restreint nécessitant une création de compte (TRC Natural Medecin, American botanic council, Drug digest etc). Ces sites répertorient les interactions plantes-médicaments, de manière non exhaustive (54). Tous ces sites ne sont pas nécessairement faciles d'accès pour les professionnels de santé, et ils nécessitent d'être connus par les praticiens voulant les utiliser. Les informations ne sont parfois disponibles qu'en anglais. La recherche au sein de ces sites nécessite de connaître la plante et donc sa nomination officielle, parfois difficile à récupérer. Il n'est donc pas évident pour un praticien en consultation d'identifier rapidement le risque d'interaction entre une plante et un médicament donné.

### c) La pharmacovigilance

Des données existent également à travers les bases de pharmacovigilance. Ces données sont obtenues par la notification spontanée des médecins, pharmaciens, infirmiers, consommateurs, et fabricants (55).

La pharmacovigilance a recensé en 2019 les cas notifiés d'interactions entre produits de phytothérapie ou compléments alimentaires et médicaments (annexe 1). Il apparaît que le nombre de cas notifiés est en augmentation depuis la deuxième moitié des années 2000. 61 cas ont été recensés depuis 2000, dont 26 entre 2016 et 2019 (Figure 2). Parmi ces 61 cas, 16 cas étaient des cas "graves" mettant en jeu le pronostic vital. 37 des cas totaux présentaient un retentissement clinique (Figure 3). Les médicaments les plus impliqués dans ces interactions étaient les AVK, les antidépresseurs type inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, et les hormones thyroïdiennes. Ces médicaments font partie des médicaments utilisés en médecine générale (Figure 4).

#### Nombre de cas notifiés selon l'année

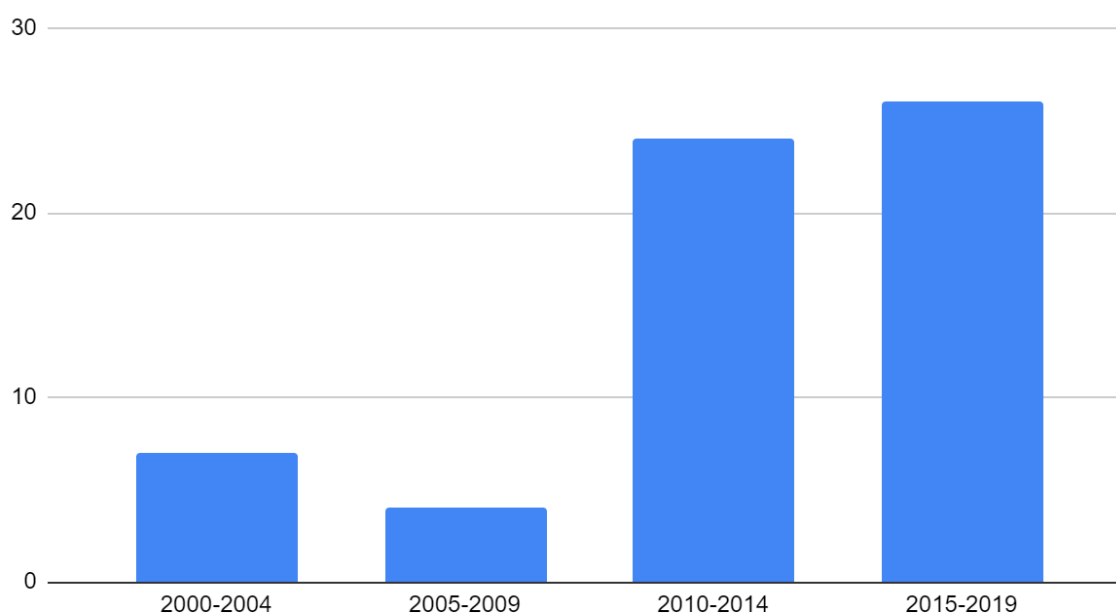


Figure 2. Nombre de cas notifiés selon l'année.

## Gravité des cas

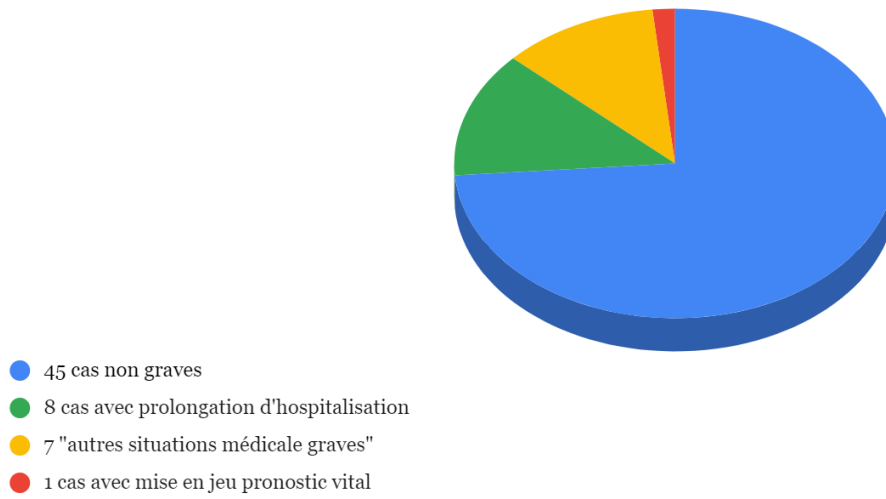


Figure 3. Gravité de cas.



## Médicaments impliqués et leur nombre de cas

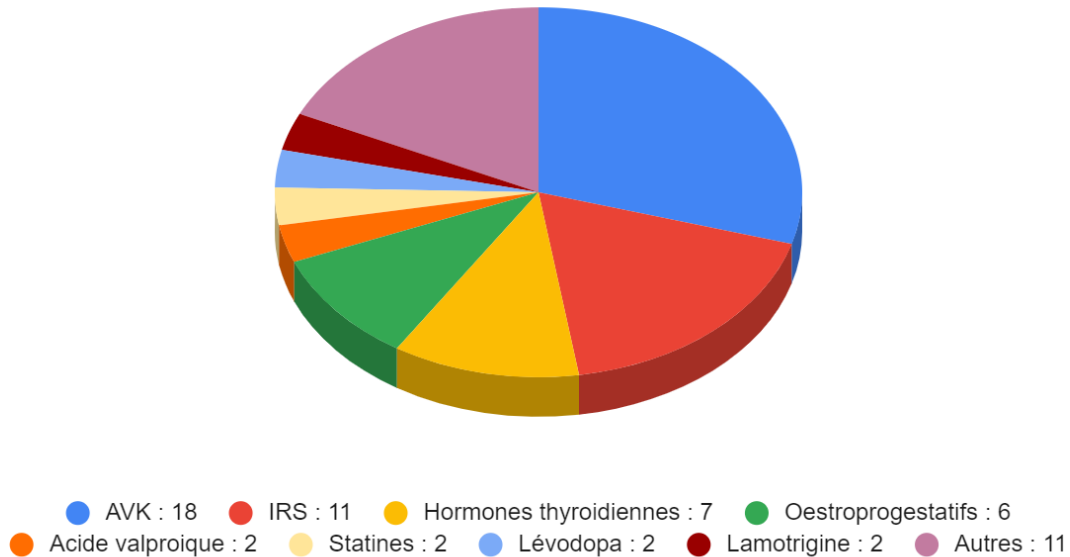


Figure 4. Médicaments impliqués dans les cas rapportés. AVK = *antivitamines K*, IRS = *inhibiteurs de la recapture de la sérotonine*

### C. Objectifs du travail de thèse

Les données de pharmacovigilance mettent en évidence que les cas rapportés d'interaction entre plantes et médicaments, impliquent des médicaments allopathiques prescrits en pratique courante par les médecins généralistes. Les médecins généralistes ont un rôle central dans le choix et la gestion des traitements chroniques et intercurrents de leurs patients. Leur éventail de prescription est large. Ils doivent limiter les risques d'interactions entre les différentes thérapeutiques utilisées. Ils ont un rôle majeur dans la prévention, le dépistage et la notification d'événements indésirables. Comme le montrent les travaux de thèse, les médecins généralistes ressentent un manque de formation concernant les risques liés aux produits de phytothérapie notamment sur le risque d'interaction avec les médicaments allopathiques. De nombreuses données sont disponibles dans la littérature

mais il est difficile d'identifier quels médicaments allopathiques sont susceptibles d'interagir avec les produits de phytothérapie. Les études sur le sujet n'amènent pas toujours de résultats présentant de pertinence clinique.

A notre connaissance, il n'existe pas de synthèse claire récente concernant les principales interactions significatives entre les médicaments utilisés en médecine générale et les produits de phytothérapie. Ce travail de thèse a pour objectif principal d'identifier les principales classes thérapeutiques fréquemment utilisées en médecine générale, ayant une ou des interaction(s) cliniquement significative(s) avec des produits de phytothérapie. L'objectif secondaire de cette thèse est d'établir un tableau de synthèse permettant une aide facile en consultation lorsqu'un médecin prescrit des médicaments allopathiques, chez un patient connu pour consommer des produits de phytothérapie.

## II. Méthodes

### A. Type d'étude

La méthode choisie était celle d'une revue narrative de littérature (56, 57).

### B. Population de l'étude

La population définie de l'étude est l'ensemble des médicaments utilisés en médecine générale susceptibles d'interagir avec les phytothérapies. Les médicaments ayant un intérêt en médecine générale ont été définis par le thésard et son directeur de thèse comme tous médicaments prescrits régulièrement par les médecins généralistes français. Une identification des médicaments les plus consommés en ambulatoire a été réalisée au préalable grâce aux données disponibles sur le site de l'assurance maladie des médicaments les plus vendus en pharmacie de ville. L'identification de ces médicaments a été réalisée au préalable de ce travail de thèse et les données 2021 ont donc été utilisées (58). Les produits de phytothérapie retenus étaient ceux figurant sur les listes A et B de la pharmacopée ainsi que sur la liste des plantes pouvant être utilisées comme complément alimentaire (9, 10, 17).

### C. Critère de jugement

Le critère de jugement principal est l'ensemble des interactions entre un produit de phytothérapie et un médicament fréquemment utilisé en médecine générale étant susceptibles de provoquer un événement indésirable en pratique clinique. *Par exemple : Déséquilibre de diabète d'un patient suite à une prise concomitante d'un produit de phytothérapie avec la prise du traitement habituel.*

## D. Mode de recueil des données

### 1. Base de données et équation de recherche

Le travail a débuté par une phase exploratoire de recherche qui a permis de mesurer l'ampleur des données disponibles autour du sujet des interactions plantes et médicaments. Différentes sources de données ont été sondées : CisMEF, PUBMED, COCHRANE, EMBASE, SCOPUS, Google Scholar, John Libbey, Docdoc pro, EBSCOhot, PEDro, MSKCC et HEDRINE.

Les bases de données retenues pour la revue de littérature ont été PUBMED/Medline, SCOPUS, COCHRANE et Google Scholar.

La lecture des premiers articles a permis d'identifier des mots clés "adverse effect\*", "interaction\*", "herbal\* medicin\*", "phytotherap\*", "HDI", "herb therap\*", "herb drug\*". Grâce à ces mots clés, différentes équations de recherche ont été testées (Annexe 2). Avec l'aide des documentalistes de l'université de Bordeaux, une équation de recherche adaptée aux différentes bases de données a été élaborée.

Les équations de recherche ont été appliquées en mars 2022.

### 2. Critères d'inclusion et d'exclusion

Les articles ont été sélectionnés une première fois à la lecture du titre et du résumé, puis à la lecture intégrale, selon les critères d'inclusion et d'exclusion suivants.

Cette sélection a débuté en mars 2022 et s'est terminée en avril 2022. Une première lecture des articles sélectionnés a été réalisée en avril 2022 puis une seconde en septembre 2022.

### a) Critères d'inclusion

Pour qu'un article soit retenu il devait répondre à 4 grands critères d'inclusion :

- Etudier un médicament utilisé en médecine générale comme défini précédemment
- Étudier un produit de phytothérapie contenant une plante médicinale inscrite à la pharmacopée française ou une plante alimentaire inscrite sur la liste des plantes admises comme complément alimentaire.
- Rapporter des données cliniques d'interactions chez l'homme uniquement : cas rapportés, séries de cas, essais cliniques randomisés et non randomisés, sur volontaires sains ou patients. Les essais étudiant une interaction à l'origine d'une toxicité ou d'une inefficacité de médicament allopathique ont été retenus en priorité.
- Être disponible en français ou en anglais.
- Quel que soit la date, jusqu'en mars 2022.

Les revues concernant les interactions plantes-médicaments ont été lues. Pour chacune d'entre elles, l'étude citée a été lue. Son inclusion a suivi les mêmes modalités de sélection que les autres articles.

### b) Critères d'exclusion

- Les articles traitant de médicaments non prescrits par les médecins généralistes ont été exclus.
- Les articles traitant de données précliniques in vitro ou sur les animaux ont été exclus.
- Les études concernant des produits de phytothérapie non disponibles sur le marché français n'ont pas été retenues.
- Les articles rapportant des données non référencées ou non consultables ont été exclus.
- Les articles rédigés dans une autre langue que le français ou l'anglais ont été exclus.

## E. Mode d'analyse des données

Lorsque les revues, articles, chapitres, citaient une étude ou un cas rapporté non retrouvé(e) par l'équation de recherche, celle-ci/celui-ci était lu(e) puis intégré(e) pour l'analyse des données.

Les données recueillies pour chaque étude ou cas rapporté étaient :

- Médicament impliqué dans une interaction avec un produit de phytothérapie
- Nom du produit de phytothérapie impliqué
- Effets indésirables liés à cette interaction
- Type d'interaction (pharmacocinétique ou pharmacodynamique, si précisée dans l'étude)
- Type d'étude décrivant cette interaction
- Niveau de preuve de cette étude selon les critères HAS (Annexe 3)

Ces données ont été recueillies au sein d'un tableau de synthèse.

Une analyse descriptive de ces données a été réalisée. Nous avons classé les médicaments par classe thérapeutique et identifié les classes et médicaments les plus impliqués dans des interactions avec les produits de phytothérapie. Nous avons recueilli le nombre de plantes impliquées dans une interaction avec les médicaments décrits. Nous avons évalué les mécanismes d'interactions les plus souvent mis en jeu. Les effets secondaires par interaction ont été catégorisés : évènements biologiques ou cliniques. Le nombre d'études et de cas rapportés a été relevé. Le type d'étude a été rapporté de façon qualitative puis analysé selon son niveau de preuve. Le nombre d'études de bon niveau de preuve a été quantifié. L'ensemble des variables analysées étant exclusivement qualitatives, les résultats de cette analyse ont été exprimés en nombre absolu et proportions.

## III. Résultats

### A. Description des résultats de l'équation de recherche

L'application de l'équation de recherche a permis d'identifier 619 articles différents. A la lecture des titres et résumés, 425 articles ont été exclus selon les critères préalablement définis. 194 articles ont été retenus à la lecture des titres et résumés dont 6 cas rapportés et 49 études cliniques.

Une lecture complète des articles, revues, chapitres de livres, études cliniques et cas rapportés a été effectuée permettant de sélectionner 99 articles dont 4 cas rapportés et 34 études cliniques. 95 articles ont été exclus.

29 articles supplémentaires ont été ajoutés. Ces articles ont été identifiés lors de la phase exploratoire (dans les différentes sources de données) et à la lecture des références bibliographiques des articles inclus par l'équation de recherche.

Au total 198 études et cas rapportés ont été inclus : 64 cas rapportés ont été inclus et 133 études cliniques. Les détails des exclusions sont indiqués sur le diagramme de Flux (figure 5).

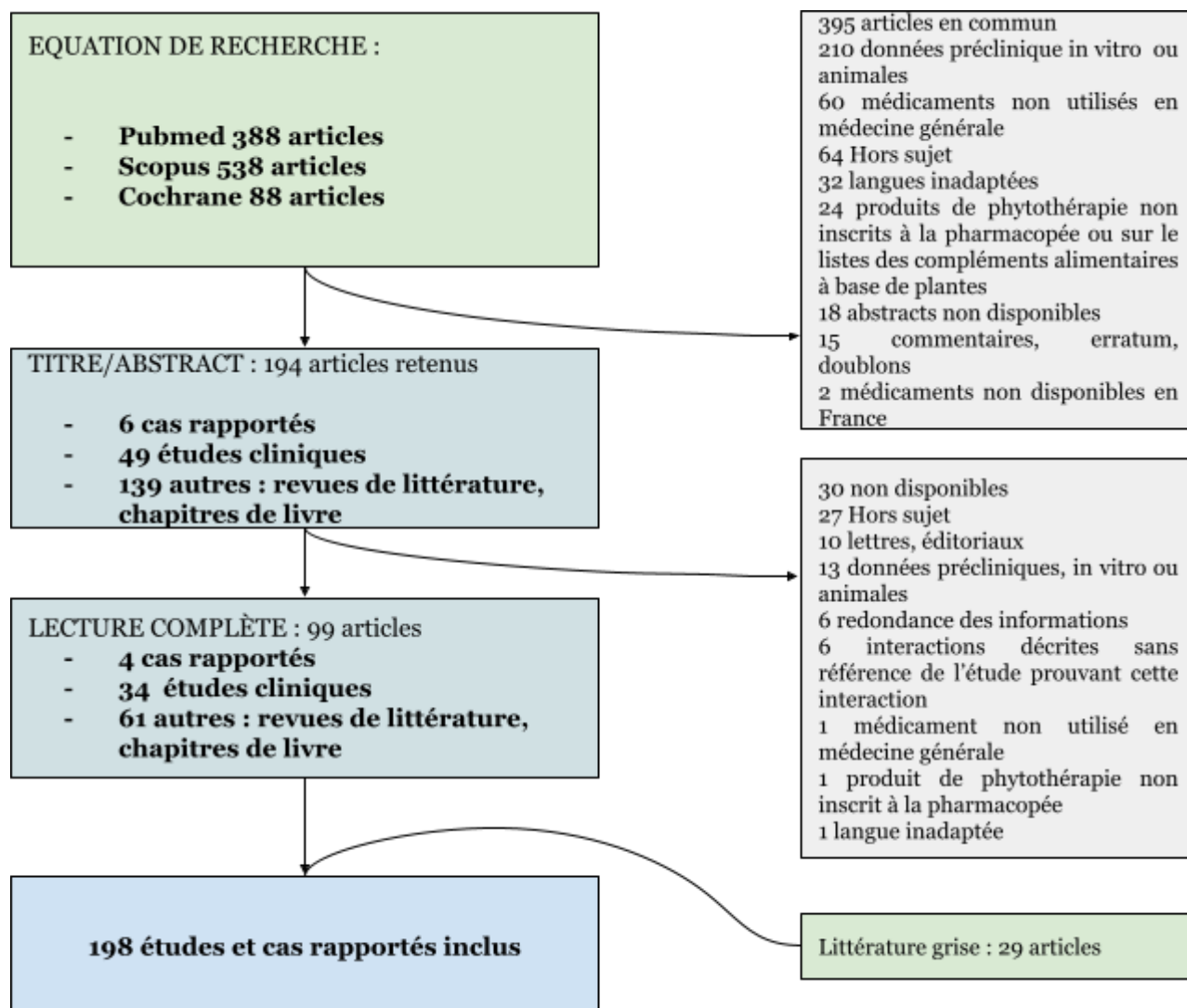


Figure 5. Diagramme de Flux.



## B. Analyse des données

*L'ensemble des données a été synthétisé dans le tableau 1, ci après.*

### 1. Classes thérapeutiques et médicaments identifiés

60 médicaments différents ont été identifiés dans la littérature dans des interactions avec des produits de phytothérapie. 5 médicaments ont été étudiés en association avec des produits de phytothérapie mais ces études n'ont pas fait la preuve d'une interaction.

Les médicaments identifiés appartiennent à diverses classes thérapeutiques dont les principales sont :

- Anxiolytiques
- Antidépresseurs
- Antipsychotiques
- Antiépileptiques
- Anticoagulants
- Antiagrégants
- Antiarythmiques
- Antihypertenseurs
- Antidiabétiques oraux
- Hypolipémiants
- Antalgiques
- Anti inflammatoires
- Antibiotiques
- Inhibiteurs de la pompe à proton
- Antihistaminiques
- Contraceptifs

Certaines classes identifient un ou plusieurs médicaments, pour lesquels une ou plusieurs interactions sont décrites. La répartition du nombre d'interactions décrites par classe thérapeutique est indiquée dans la figure 6.

Les classes thérapeutiques rapportant le plus grand nombre d'interactions dans la littérature sont :

- Les anticoagulants
- Les antihypertenseurs
- Les hypolipémiants
- Les antidiabétiques oraux
- Les anxiolytiques

Chaque classe thérapeutique n'identifie pas le même nombre de médicaments différents, ni le même nombre d'interactions par médicaments.

### Nombre d'interactions décrites par classe thérapeutique

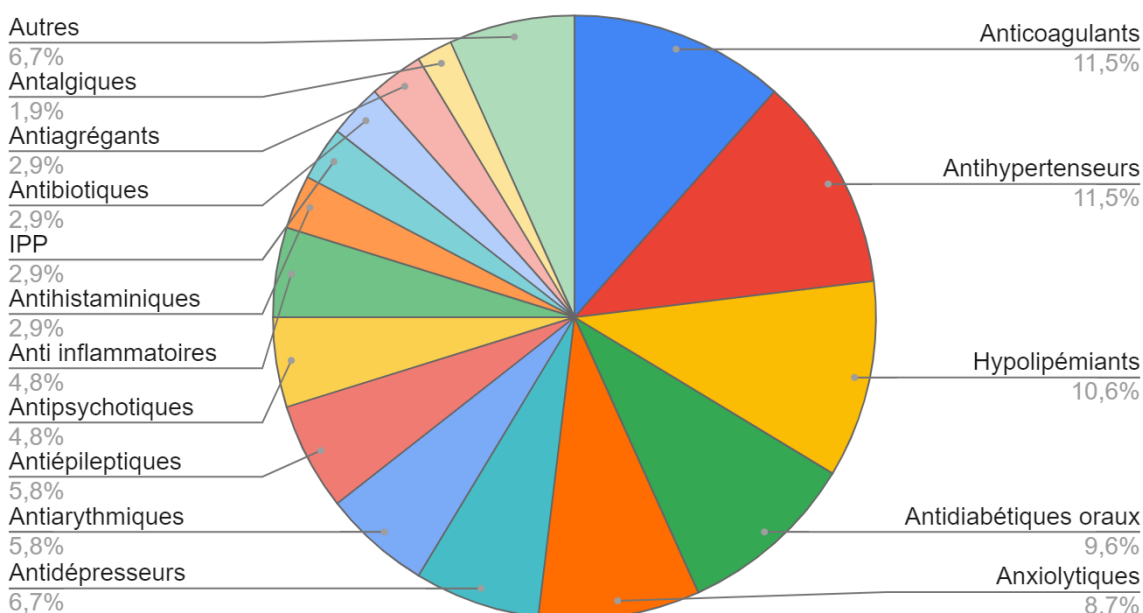


Figure 6. Répartition du nombre d'interactions retrouvées par classe thérapeutique.

#### 1- Les anticoagulants

Seuls 2 médicaments sont identifiés : la warfarine et la fluindione.

La warfarine est le médicament identifié rapportant le plus d'interactions différentes avec les produits de phytothérapie dans cette revue de littérature, toutes classes confondues. Les plantes susceptibles d'interagir avec la warfarine sont nombreuses : 11 plantes différentes sont impliquées dans des interactions présentant un effet indésirable (variation de l'INR), 7 ont des résultats contradictoires et 1 plante semble être sans effet sur la warfarine. Il existe 37 cas rapportés d'interaction entre la warfarine et les produits de phytothérapie. La fluindione ne rapporte qu'un cas.

## **2- Les antihypertenseurs :**

10 médicaments différents : 5 inhibiteurs calciques sont identifiés (amlodipine, félodipine, nifédipine, vérapamil et diltiazem), un inhibiteur de l'enzyme de conversion (énalapril), un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (losartan), un bêta bloquant (propranolol) et 2 types de diurétiques (thiazidique et furosémide). L'énalapril et les diurétiques sont identifiés uniquement par des cas rapportés dans la littérature. Une étude de cas est rapportée pour la nifédipine et l'amlodipine. Les autres interactions sont identifiées dans des études sur volontaires sains. Au total pour cette classe : 12 interactions avec 8 plantes différentes sont rapportées.

## **3- Les hypolipémiants**

4 hypolipémiants ont été évalués en association avec des produits de phytothérapie : atorvastatine, simvastatine, rosuvastatine et pravastatine. Seule la pravastatine n'a pas montré d'interaction avec les produits de phytothérapie dans les études réalisées sur volontaires sains. Au total pour cette classe : 11 interactions ont été identifiées avec 5 plantes différentes.

## **4- Les antidiabétiques oraux :**

4 médicaments identifiés dans des interactions: 3 sulfamides hypoglycémiantes (gliclazide, glipizide et glibenclamide), un biguanide (metformine). Le glibenclamide et la metformine sont les 2 médicaments les plus étudiés, notamment sur des patients diabétiques. Le répaglinide a également été associé au millepertuis, cet essai clinique sur volontaires sains n'a pas mis en évidence d'effet significatif (59). 10 interactions rapportées, 8 plantes différentes identifiées.

## **5- Les anxiolytiques**

5 médicaments différents ont été étudiés, dont 4 présentant une ou des interactions avec des produits de phytothérapie : l'alprazolam, le midazolam, le lorazépam, le buspirone. Le midazolam est le médicament présentant le plus d'interactions (4 interactions) identifiées au sein de sa classe pharmaceutique, à travers cette revue. 4 autres interactions entre le midazolam et les produits de phytothérapie ont été évaluées dans des essais mais pour lesquels les résultats sont discordants et ne permettent pas de conclure. Le diazépam a été associé avec le ginkgo biloba dans une étude en 2012 sur volontaires sains ne mettant pas en évidence d'effet (60). 9 interactions au total sont rapportées pour cette classe avec 7 plantes différentes.

## **6- Les antidépresseurs :**

5 médicaments différents semblent présenter des interactions : sertraline paroxétine, venlafaxine, fluoxétine et amitriptyline. 7 interactions au total sont identifiées, principalement au travers de cas rapportés. 3 plantes différentes semblent impliquées.

## **7- Les antiarythmiques :**

3 médicaments sont identifiés dans des associations à des produits de phytothérapie dans la littérature : digoxine, amiodarone, ivabradine. Au total 6 interactions sont identifiées pour 5 plantes différentes. La digoxine rapporte 4 interactions différentes significatives. 2 interactions avec le ginkgo biloba et le kava ont été étudiées sur des volontaires sains n'ayant pas mis en évidence d'effet significatif.

## **8- Les antiépileptiques**

4 médicaments sont identifiés : lamotrigine, carbamazépine, phénytoïne, dépakine. La phénytoïne est identifiée dans 3 interactions différentes. La dépakine ne présente que des interactions issues de cas rapportés, les autres médicaments ont été étudiés en cours d'essais cliniques. 6 interactions au total pour cette classe, 6 plantes différentes identifiées.

### **9- Les antipsychotiques :**

4 médicaments sont identifiés : halopéridol, clozapine, rispéridone et lithium. 5 interactions au total dans cette classe sont rapportées avec 4 plantes différentes. 4 interactions sont identifiées à travers des cas rapportés. L'halopéridol a bénéficié d'un essai clinique sur des patients schizophrènes, évaluant son interaction avec le ginkgo biloba (61).

### **10- Les antalgiques et anti inflammatoires**

L'oxycodone, l'ibuprofène et le diclofénac sont identifiés dans 2 interactions différentes chacun. Ces interactions se font toutes avec un produit de phytothérapie différent. Le paracétamol a été évalué en association avec l'hibiscus lors d'une étude sur volontaires sains (62). Cette étude n'a pas mis en évidence d'effet significatif de cette association.

### **11- Les antiagrégants :**

3 médicaments sont identifiés dans des associations à des produits de phytothérapie dans la littérature : aspirine, clopidogrel et ticlopidine. 3 interactions sont décrites au total au travers d'essais cliniques (2 pour l'aspirine et une pour le clopidogrel) avec 3 plantes différentes. La ticlopidine a été évaluée en association avec le ginkgo biloba dans un essai clinique ne permettant pas de mettre en évidence d'interaction significative (63).

### **12- Les antibiotiques**

La pénicilline, le métronidazole et le voriconazole ont été identifiés comme médicaments susceptibles d'interagir avec des produits de phytothérapie. Ces interactions ont été identifiées lors d'études cliniques sur volontaires sains. Chaque interaction décrite évalue une plante différente.

### **13-Les traitements hormonaux**

Les contraceptions hormonales ont été identifiées dans une interaction avec le millepertuis, cette interaction a été identifiée à travers des cas rapportés mais également confirmée lors d'études réalisées sur des femmes.

Tibolone et thyroxine sont impliqués dans 1 interaction chacun, identifiée au sein d'un cas rapporté (respectivement millepertuis et céleri).

### **14 - Autres**

D'autres médicaments ont été identifiés, isolés dans leur classe thérapeutique :

- La lévodopa, antiparkinsonien, dans une interaction avec le kava rapportée au travers d'un cas isolé.
- Le zolpidem : une interaction décrite dans une étude sur volontaires sains avec le millepertuis.
- La fexofénadine (antihistaminique) et l'oméprazole (inhibiteur de la pompe à proton) sont identifiés chacun dans 3 interactions avec 3 plantes différentes, au travers d'études cliniques sur volontaires sains.
- Le lopéramide, l'acide folique, la méthadone, la théophylline, ont été identifiés dans une interaction lors d'études cliniques sur volontaires sains.
- 2 médicaments urologiques ont été identifiés : la finastéride et le sildénafil, chacun dans une interaction avec une plante, au sein d'une étude sur volontaires sains.

La liste complète des médicaments identifiés dans, au moins, une interaction a été rapportée au sein de la figure 7. Le nombre d'interactions différentes par médicament y apparaît. La warfarine est le médicament associé au plus grand nombre d'interactions, suivi du midazolam, de la digoxine, de la metformine, de l'atorvastatine et de la simvastatine qui ont 4 interactions différentes identifiées.

Le nombre d'études et de cas rapportés par médicament est variable. Dans la figure 8 apparaît le nombre d'études cliniques sur patients ou volontaires sains, et le nombre de cas rapportés par médicament. Dans cette figure les études évaluant une association ne permettant pas de prouver un effet ainsi que les études ayant des résultats contradictoires ont été comptabilisées. La warfarine est le médicament ayant le plus grand nombre de cas rapportés. Le midazolam présente le plus grand nombre d'études cliniques évaluant ses interactions. Les contraceptifs présentent le plus grand nombre de cas rapportés après la warfarine. 19 médicaments sont identifiés dans des interactions, uniquement à travers des cas rapportés : lorazepam, paroxétine, venlafaxine, fluoxétine, dépakine, lamotrigine, lévodopa, rispéridone, clozapine, lithium, énalapril, thiazidique, furosémide, fluindione, glipizide, tibolone, thyroxin, naprosyne, lopéramide.

## Nombre d'interactions décrites par médicament

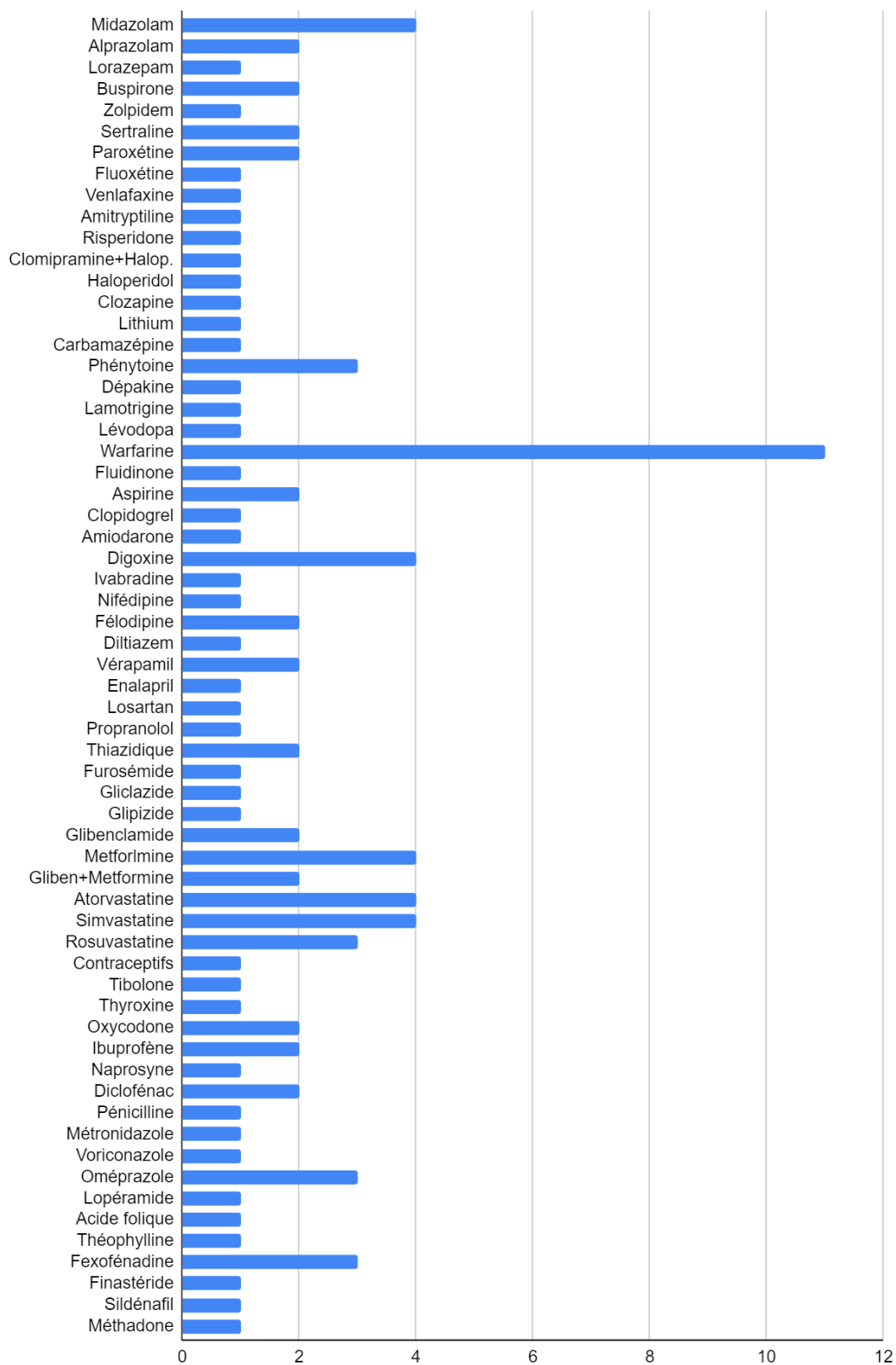


Figure 7. Nombre d'interactions décrites par médicament.



### Nombre d'études et nombre de cas rapportés par médicament

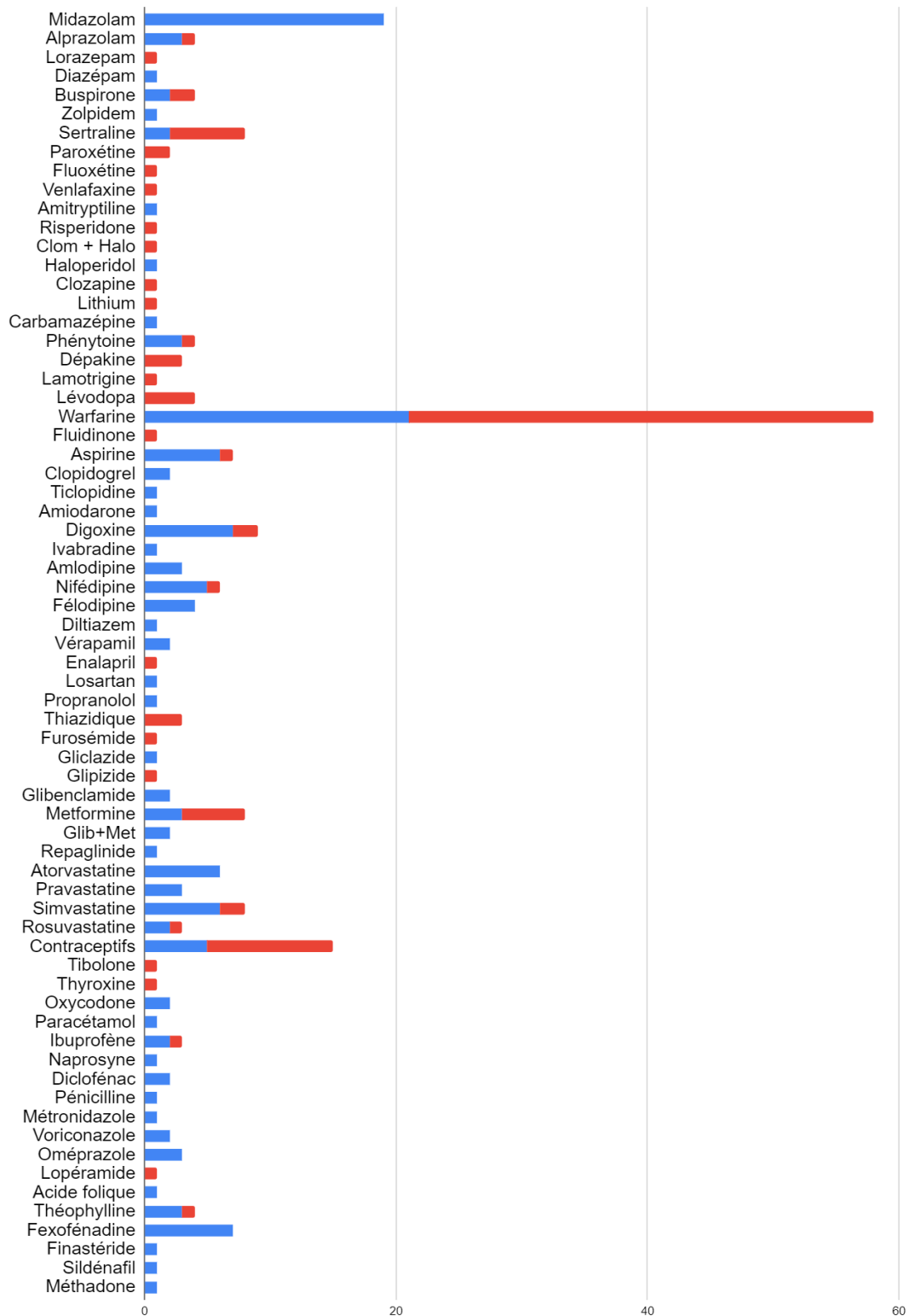


Figure 8. Nombre d'études cliniques et de cas rapportés par médicament identifié.

## 2. Les produits de phytothérapie

41 produits de phytothérapie différents ont été identifiés dans des interactions avec les médicaments d'intérêt. Les produits de phytothérapie les plus étudiés dans les interactions avec les médicaments sont :

- Le millepertuis
- Le ginkgo biloba
- Le pomélo
- Le ginseng
- Le thé vert
- La réglisse

La répartition du nombre d'associations étudiées par produits de phytothérapie est résumée dans le figure 9.

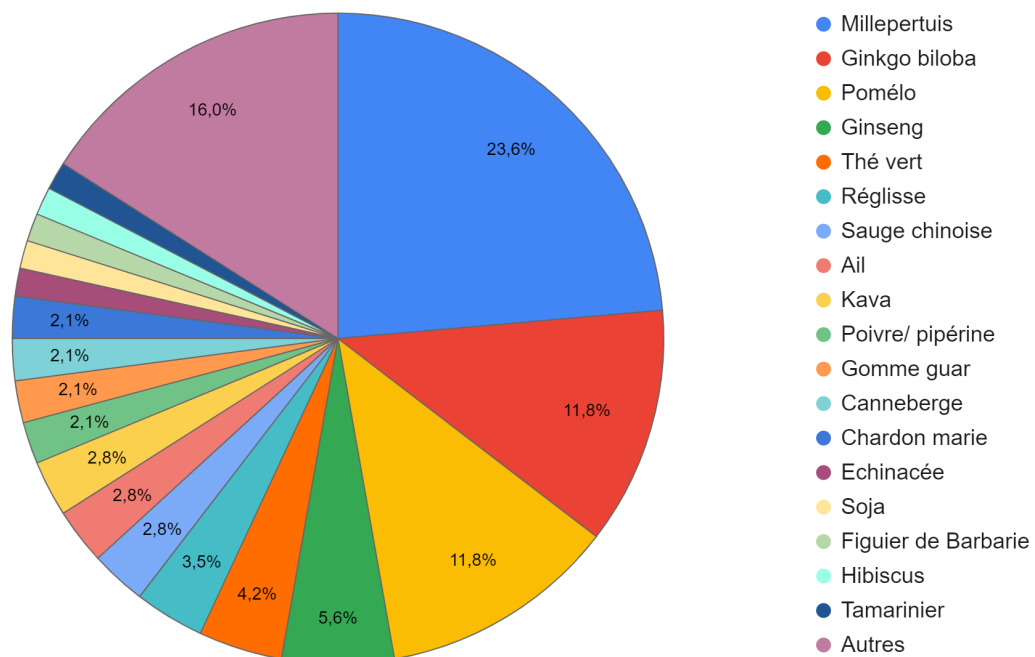


Figure 9. Nombre d'associations étudiées par produit de phytothérapie.

23 produits de phytothérapie ne sont identifiés que dans une seule interaction : ginseng américain, noni, valériane/passiflore, ispaghula, menthe poivrée, fenouil commun, angélique chinoise absinthe, feuille de palmier, fenugrec/boldo, goji, camomille, myrrhe, amla, baicalin, sésame, melon amer, lavande, ortie, ananas, céleri, gingembre, aloe vera

### 3. Les mécanismes d'interaction mis en jeu

La répartition des mécanismes d'action est résumée dans la figure 10.

Les interactions pharmacocinétiques sont les plus souvent décrites notamment celles utilisant le CYP3A4. De nombreuses interactions décrites n'identifient pas clairement le mécanisme d'interaction.

#### Mécanismes d'interaction identifiés

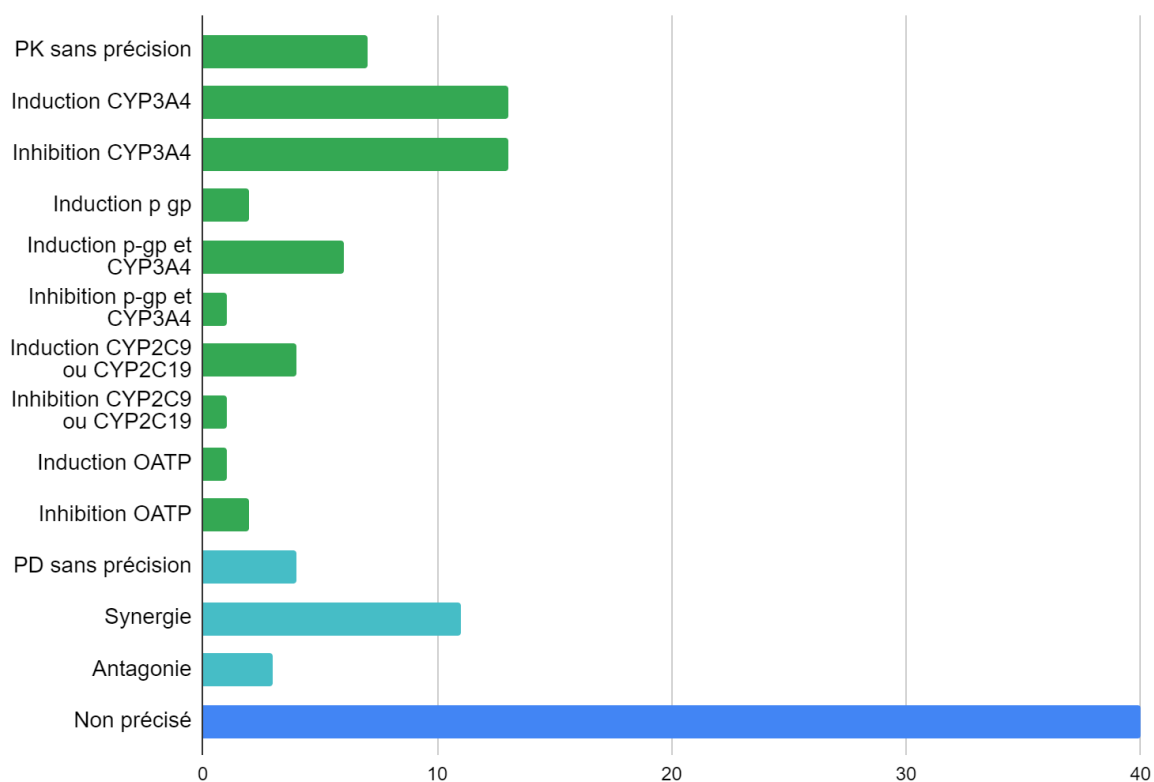


Figure 10. Mécanismes d'interaction identifiés

#### 4. Effets indésirables rapportés

108 interactions à l'origine d'un effet indésirable ont été identifiées. Ces effets ont été catégorisés selon qu'ils soient biologiques ou cliniques, qu'il existe une diminution ou une augmentation de la biodisponibilité, que ce soit un surdosage ou une inefficacité thérapeutique. La répartition par effet apparaît en figure 11.

L'effet indésirable le plus fréquent est la diminution de la biodisponibilité, donc un risque d'inefficacité thérapeutique du médicament. 19 interactions sont à l'origine d'une inefficacité thérapeutique. Cette inefficacité thérapeutique peut avoir des conséquences cliniques non négligeables : par exemple l'interaction entre la dépakine et le ginkgo biloba, à l'origine d'épilepsie chez des patients habituellement contrôlés selon les cas rapportés, ou bien, des grossesses non désirées lors de l'association des contraceptifs oestro-progestatifs avec le millepertuis.

Il existe 27 cas de toxicité/surdosage. Les toxicités et surdosages retrouvés dans la littérature sont tous issus de cas rapportés. Aucune étude ne met en évidence de toxicité clinique. Par exemple, les antidépresseurs rapportent un syndrome sérotoninergique lors de leur association avec le millepertuis, dans les différents cas rapportés. Aucune étude clinique n'évalue cette association.

8 études évaluent l'association plantes-médicaments et suggèrent une amélioration de l'effet du médicament. Ces interactions ont été isolées des autres sur la figure 11. Par exemple, une amélioration des glycémies dans le cadre d'un diabète lors de l'association entre la metformine et l'ail.

## Effets indésirables retrouvés dans les interactions étudiées

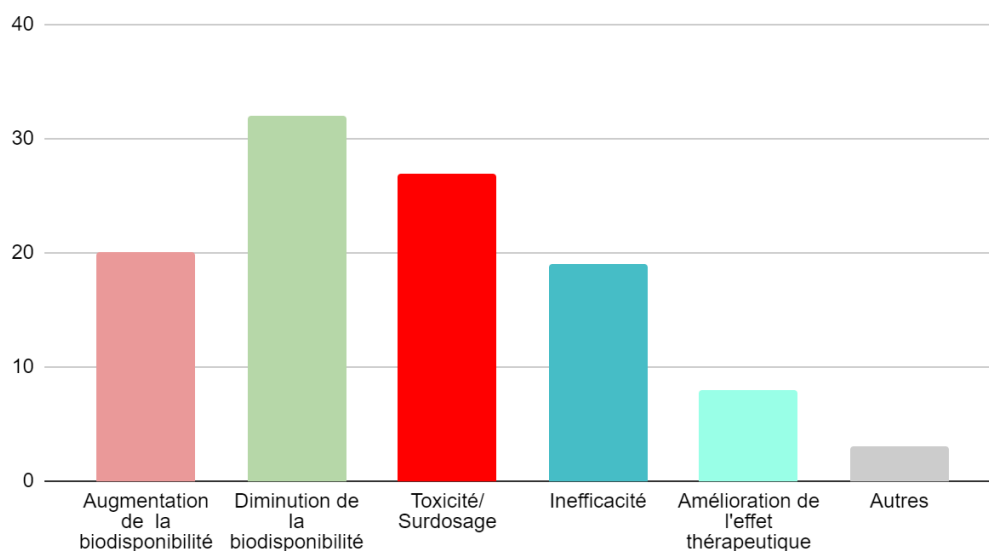


Figure 11. Nombre de cas par type d'effet indésirable rapporté.

### 5. Cas rapportés, études et niveau de preuve

64 cas rapportés, 28 études cliniques sur des patients et 106 études cliniques sur volontaires sains ont été identifiés dans la littérature. Le niveau de preuve a été identifié selon les recommandations HAS. Chaque étude a été catégorisée en grade A, B et C comme l'indique la figure 8.

La revue de littérature retrouve 6 études de grade A (dont 4 sur patients et 2 études sur volontaires sains), 73 études de grade B (dont 61 sur volontaires sains) et 55 études de grade C (dont 43 sur volontaires sains). Les 64 cas rapportés ont été catégorisés en grade C.

Certains médicaments ont été identifiés dans des interactions pour lesquelles le niveau de preuve est uniquement un grade C : méthadone, ibuprofène, paracétamol, gliclazide etc... ainsi que les 19 médicaments cités plus haut, identifiés à travers des cas rapportés uniquement.

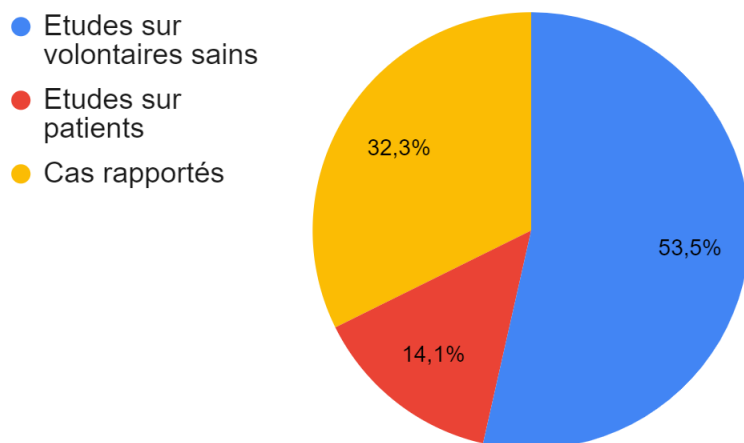


Figure 12. Répartition du nombre d'interactions par type d'étude.

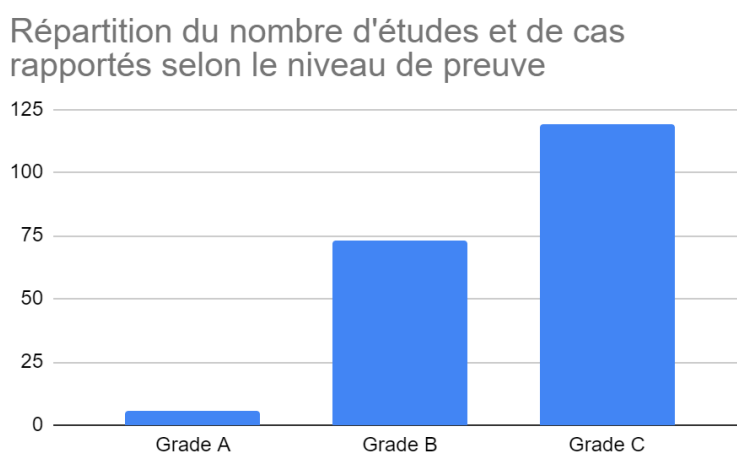


Figure 13. Nombre d'études et de cas selon le niveau de preuve.

Les études de grade A retrouvant une interaction concernent :

- l'halopéridol en association avec le ginkgo biloba,
- la digoxine en association avec le millepertuis,
- l'aspirine en association avec le ginseng.

## C. Fiches résumées par classe thérapeutique identifiée

### **Classe thérapeutique : Les anticoagulants, anti vitamine K**

#### **Warfarine :**

La warfarine est le deuxième médicament présentant le plus grand nombre de données d'interaction avec les plantes, dont la majorité sont issues de cas rapportés. C'est le médicament pour lequel il existe le plus grand nombre de cas rapporté (37 au total). Seules 2 des études réalisées sur volontaires sains montrent un effet significatif de plantes sur la warfarine (soit par modification de l'INR, soit par variation de la concentration plasmatique de la warfarine). L'échinacée étudiée en association avec la warfarine, est la seule plante identifiée dans la littérature ne retrouvant pas d'effet indésirable lors de son association avec la warfarine.

#### **1- Interaction à l'origine d'un effet indésirable :**

Les plantes à l'origine d'une augmentation de l'INR :

- **Absinthe** : 1 cas rapporté
- **Angélique chinoise** : 2 cas rapportés
- **Camomille** : 1 cas rapporté
- **Goji** : 3 cas rapportés
- **Fenugrec associé au boldo** : 1 cas rapporté
- **Réglisse** : 1 cas rapporté

Les plantes à l'origine d'une baisse de l'INR :

- **Ginseng américain** (pas de cas rapporté mais une étude)
- **Lait de soja** : 1 cas rapporté
- **Millepertuis** : 7 cas rapportés et une étude sur volontaires sains.
- **Myrrhe** : 1 cas rapporté
- **Thé vert** : 1 cas rapporté

Seul le ginseng américain et le millepertuis ont bénéficié d'une étude sur volontaires sains.

**Conclusion : L'association au ginseng et/ou au millepertuis est à éviter. La consommation des autres produits de phytothérapie cités pourra être recherchée à l'initiation du traitement, avec en cas d'association des précautions à proposer : surveillance rapprochée de l'INR.**

## 2- Interactions étudiées ayant des résultats contradictoires entre études/ cas rapportés :

7 plantes semblent présenter des résultats contradictoires :

- **Ail** : un cas rapporté d'hémorragie mais 2 études cliniques, dont une sur 48 patients aux antécédents de maladie thrombo-embolique, n'ont pas mis en évidence d'effet. Il existe également une étude observationnelle sur 170 patients sous warfarine qui n'ont pas présenté d'effet secondaire lors de la prise concomitante d'ail. *Résultats globalement non favorables à une interaction cliniquement significative.*
- **Canneberge** : 4 cas rapportés et une étude clinique sur 12 volontaires sains retrouvant un INR augmenté lors d'une prise associée canneberge/warfarine. Mais une étude clinique sur 7 volontaires sains et une étude sur 10 patients sous warfarine ne montrent pas de différence significative sur l'INR lors de la prise concomitante. *Difficulté de conclure dans ce contexte.*
- **Gingembre** : un cas rapporté et une étude observationnelle sur 170 patients sous warfarine en faveur d'une augmentation du risque de saignement mais une étude clinique sur 12 volontaires sains ne retrouvant pas d'effet significatif. *Difficile de conclure.*
- **Ginkgo biloba** : 1 cas rapporté d'hémorragie cérébrale, 3 cas rapportés suggérant une augmentation du temps de coagulation, une étude sur 6 volontaires sains, une étude rétrospective retrouvant une augmentation du risque hémorragique mais deux études randomisées sur volontaires sains ne retrouvent pas de modification de l'INR. Une cohorte réalisée sur des patients sous warfarine prenant des produits de phytothérapie ne met pas en évidence de risque hémorragique supérieur. Une dernière étude sur 20 volontaires sains randomisés ne retrouve pas d'effet sur le temps de coagulation mais semble présenter un effet sur la pharmacocinétique de la warfarine. *Difficile de conclure dans ce contexte. Une surveillance INR et TP sous ginkgo biloba sans contre indication à la prise concomitante peut être proposée.*
- **Ginseng** : 2 cas rapportés, un retrouvant une baisse de l'INR, l'autre une thrombose de valve. Mais 2 études cliniques, respectivement sur 12 volontaires sains et 25 patients ne retrouvant pas de différence significative sur la concentration plasmatique ou l'INR. *Résultats globalement non favorables à une interaction cliniquement significative.*
- **Pomélo** : 2 cas rapportés d'INR augmenté mais une étude clinique sur 9 patients ne retrouvant pas de modification de la coagulation. Niveau de preuve supérieur de l'étude clinique. *Difficile de conclure.*
- **Sauge chinoise** : 4 cas rapportés retrouvant une majoration de l'INR mais une étude clinique sur 24 volontaires sains ne retrouvant pas de différence significative. *Difficile de conclure.*



## Classe thérapeutique : **Les antihypertenseurs**

### Amlodipine

Une interaction étudiée aux résultats contradictoires : **pomélo**

Preuve clinique : 2 études cliniques sur 12 et 20 volontaires sains, et une étude de cas sur un patient hypertendu.

Effet : l'étude de cas réalisée sur le patient montre une augmentation de la biodisponibilité mais sans effet clinique sur la pression artérielle. Tandis que les 2 autres études ne montrent pas d'effet significatif sur la concentration plasmatique.

*Conclusion : Pas de recommandation particulière.*

### Féلودipine :

Interactions décrites à l'origine d'une augmentation de la biodisponibilité de la féلودipine.

- **Pomélo** : 3 études cliniques sur 9 à 12 volontaires sains
- **Menthe poivrée** : une étude clinique sur 12 volontaires sains

*Augmentation de la biodisponibilité de la féلودipine à risque d'hypotension.*

### Nifédipine :

Une interaction décrite :

- **Pomélo** : 2 études cliniques sur 8 et 16 volontaires sains randomisés, une étude de cas sur un patient hypertendu, un cas rapporté.

Effet : augmentation de la biodisponibilité de la nifédipine, avec OMI retrouvé dans le cas rapporté et diminution de la tension artérielle chez le patient hypertendu.

*Augmentation de la biodisponibilité de la nifédipine à risque d'hypotension.*

Autres interactions étudiées ne retrouvant pas d'effet lors de l'association :

- **Ginkgo biloba** : une étude clinique sur 8 volontaires sains
- **Chardon Marie** : une étude sur 15 volontaires sains randomisés

### Vérapamil :

2 Interactions décrites retrouvant :

- **Pomélo** : une étude clinique sur 24 volontaires sains, retrouvant une augmentation de la biodisponibilité du vérapamil
- **Millepertuis** : une étude clinique sur 8 volontaires sains, retrouvant une diminution de la biodisponibilité du vérapamil

### Diltiazem :

Une interaction décrite :

- **Pomélo** : une étude clinique sur 10 volontaires sains

Effet : augmentation de la biodisponibilité du diltiazem sans modification de la tension artérielle

### Enalapril :

Une interaction décrite :

- **Réglisse** : un cas rapporté. Pas d'étude. Effet : Pseudo aldostéronisme

*Pas de recommandation particulière.*

## Losartan

Une interaction décrite :

- **Chardon Marie**: une étude clinique sur 12 volontaires sains. Effet : Diminution de la biodisponibilité du losartan

*A prendre en compte*

## Propranolol :

Une interaction décrite :

- **Pipérine**: une étude clinique sur 6 volontaires sains. Effet : augmente de la biodisponibilité du propranolol

*A prendre en compte*

## Diurétique thiazidique

2 interactions décrites :

- **Ginkgo biloba** : 2 cas rapportés, d'hypertension artérielle non contrôlée
- **Réglisse** : un cas rapporté d'hypokaliémie et rhabdomyolyse

*Pas de recommandation particulière*

## Furosémide

Une interaction décrite :

- **Ginseng** : un cas rapporté d'inefficacité thérapeutique de la furosémide.

*Pas de recommandation particulière*

### **Conclusion :**

***Les inhibiteurs calciques semblent interagir avec le pomélo. Association à éviter ou à utiliser avec surveillance tensionnelle.***

***Prendre en compte les interactions losartan/chardon Marie et propranolol/pipérine.***

***Pas de précaution d'emploi particulière.***

## Classe thérapeutique : Les hypolipémiants, statines

### Atorvastatine

Interactions décrites à l'origine :

- D'une diminution de la concentration d'atorvastatine :
  - **Ginkgo biloba** : étude clinique sur 16 volontaires sains
  - **Thé vert** : étude clinique sur 12 volontaires sains
- D'une augmentation de la concentration sanguine de LDL :
  - **Millepertuis**: étude clinique sur 16 patients
- D'une augmentation de la concentration plasmatique d'atorvastatine :
  - **Pomélo** : 3 études cliniques sur 8,10 et 12 volontaires sains

### Pravastatine

Pas d'interaction décrite

2 plantes étudiées en association, n'ayant pas montré d'effet significatif :

- **Millepertuis** dans une étude clinique sur 16 volontaires sains
- **Pomélo** dans 3 études cliniques sur 8,10 et 11 volontaires sains

### Simvastatine

Interactions décrites à l'origine

- D'une diminution de la concentration plasmatique de simvastatine :
  - **Ginkgo Biloba** : étude clinique sur 14 volontaires sains. Cette interaction n'est pas associée à des effets cliniques
- D'une augmentation de la concentration sanguine de LDL (et d'une diminution de la concentration plasmatique de Simvastatine) :
  - **Millepertuis** : 2 études cliniques : une sur 16 volontaires sains et une sur 24 patients
- D'une augmentation de la concentration plasmatique de simvastatine :
  - **Pomélo** : 3 études cliniques sur 10 volontaires sains chacune et un cas rapporté de rhabdomyolyse par surdosage
  - **Thé vert** : un cas rapporté de myalgies de membres inférieurs, intolérance à la simvastatine améliorée à l'arrêt du thé vert

### Rosuvastatine

Interactions décrites :

- **Baicalin** : une étude clinique sur 18 volontaires sains rapporte une diminution de la biodisponibilité de la rosuvastatine
- **Millepertuis** : un cas rapporté d'inefficacité de la rosuvastatine lors d'une prise concomitante avec du millepertuis
- **Thé vert** : une étude sur 11 volontaires sains retrouve une inefficacité de la rosuvastatine

**Conclusion : Recherche de prise de produits de phytothérapie (notamment le millepertuis, pomélo et ginkgo biloba) à la mise en place d'un traitement hypolipémiant conseillé. Association des statines avec pomélo, ginkgo biloba et millepertuis à éviter.**

## Classe thérapeutique : **Les antidiabétiques oraux**

### Gliclazide

Interaction décrite :

- **Millepertuis**, dans une étude clinique sur 21 volontaires sains  
Effet : diminution de la biodisponibilité du gliclazide. Pas d'effet clinique rapporté.

### Glipizide

Interaction décrite :

- **Figuier de Barbarie**, dans un cas rapporté  
Effet : hypoglycémie

### Glibenclamide

Interactions décrites :

- **Aloe vera** : étude clinique sur 72 patients randomisés mettant en évidence une synergie avec amélioration globale des glycémies.
- **Sésame** : étude clinique sur 60 patients randomisés mettant en évidence une diminution globale des glycémies, sans rapporter de cas d'hypoglycémie.

### Association : metformine et glibenclamide :

Interactions décrites :

- **Canneberge** : diminution des glycémies et de l'hémoglobine glyquée retrouvée dans une étude clinique sur 60 patients randomisés mettant en évidence une synergie.
- **Melon amer** : étude clinique sur 15 patients randomisés mettant en évidence une synergie avec amélioration globale des glycémies.

### Metformine :

Interactions décrites :

- **Ail** : étude clinique sur 60 patients randomisés mettant en évidence une synergie avec amélioration globale des glycémies.
- **Figuier de Barbarie** : 5 cas rapportés dans une étude observationnelle retrouvant des hypoglycémies.
- **Gomme de Guar** : étude clinique sur 6 volontaires sains mettant en évidence une diminution de la concentration plasmatique de la metformine. Pas d'évènement clinique rapporté.
- **Millepertuis** : étude clinique sur 20 volontaires sains retrouvant une augmentation de la biodisponibilité de la Metformine.

**Conclusion : Les études suggèrent un bénéfice dans l'association de ces traitements à certains produits de phytothérapie, par amélioration globale des glycémies. Ces études n'évoquent pas la présence d'hypoglycémies. Interaction à prendre en compte, se renseigner sur la consommation en produits de phytothérapie (notamment ceux connus comme étant hypoglycémifiants) lors de la prescription d'antidiabétiques oraux.**

## Classe thérapeutique : Les anxiolytiques

### Midazolam

Interactions décrites retrouvant une diminution de la biodisponibilité :

- **Millepertuis** : 7 études cliniques sur volontaires sains, entre 12 et 42 patients retrouvant toute une diminution de la biodisponibilité. Une étude sur 12 volontaires sains évalue l'effet du millepertuis contenant une faible dose d'hyperforine (principe actif principal), ne retrouve pas de diminution majeure de la biodisponibilité du midazolam. Ces résultats sont en faveur d'une interaction mais dépendante de la dose d'hyperforine. *Utilisation concomitante à déconseiller.*
- **Sauge chinoise** : une étude sur 12 volontaires sains. *Interaction à prendre en compte.*
- **Ginseng** : une étude sur 12 volontaires sains. *Interaction à prendre en compte.*
- **Soja** : une étude sur 18 volontaires sains. *Interaction à prendre en compte.*

Interactions étudiées retrouvant des résultats contradictoires d'une étude à l'autre :

- **Ginkgo biloba** : une étude sur 14 volontaires sains retrouve une diminution de la biodisponibilité, deux études sur 12 volontaires sains chacune, ne retrouvent pas d'effet particulier, une étude sur 10 volontaires sains retrouve une augmentation de la biodisponibilité. *Conclusion impossible.*
- **Echinacée** : une étude sur 12 volontaires retrouve une diminution de la biodisponibilité en intraveineux contre une augmentation de la biodisponibilité par voie orale. *Cela pourrait être expliqué par une action pharmacologique hépatique de l'échinacée différente de celle intestinale*
- **Canneberge** : une étude sur 10 volontaires ne retrouve pas d'effet de l'association, tandis qu'une étude sur 16 volontaires retrouve une augmentation de la biodisponibilité. *Conclusion impossible.*
- **Pomélo** : une étude sur 10 patients retrouve une augmentation de la biodisponibilité du midazolam tandis qu'une étude sur 42 volontaires sains ne retrouve pas d'effet. *Conclusion impossible.*

### Alprazolam

Interaction décrite :

- **Millepertuis** : dans une étude clinique sur 12 volontaires sains où il est mis en évidence une diminution de la biodisponibilité de l'alprazolam. *Interaction à prendre en compte.*
- **Kava** : un cas rapporté d'état de léthargie et de confusion. *Pas de recommandation particulière.*

Association étudiée n'ayant pas apporté de preuve d'effet :

- **Ginkgo biloba** : étude sur 12 volontaires sains
- **Ail** : étude sur 14 volontaires sains

### Lorazépam :

Interaction décrite :

- **Valériane/passiflore** : un cas rapporté de tremblements et de fatigue musculaire. *Pas de recommandation particulière.*

## Diazépam :

Association étudiée :

- **Ginkgo biloba** sur 12 volontaires sains, n'ayant pas montré d'effet plasmatique ou clinique. Pas de cas rapporté.

## Buspirone

Interactions décrites :

- **Millepertuis** : 2 cas rapportés de syndrome sérotoninergique, symptômes dépressifs/hypomania. *Interaction à prendre en compte.*
- **Pomélo** : une étude clinique sur 10 volontaires sains, retrouvant une augmentation de la biodisponibilité, sans effet clinique rapporté. *Interaction à prendre en compte.*

Association étudiée :

- **Thé vert** : une étude sur 42 volontaires sains ne retrouvant pas d'effet plasmatique ou clinique lors de cette association.

### **Conclusion :**

***Les benzodiazépines et la buspirone semblent interagir avec le millepertuis. Les interactions avec le millepertuis sont à prendre en compte.***

***Le midazolam est le médicament le plus susceptible d'interagir avec des produits de phytothérapie et notamment avec le millepertuis. Association au millepertuis déconseillée. Certaines données contradictoires ne permettent pas de conclure concernant l'association du midazolam avec certains produits de phytothérapie.***

## Classe thérapeutique : **Les antidépresseurs**

### Sertraline

Interactions décrites :

- **Millepertuis** : 6 cas rapportés avec syndrome sérotoninergique, vomissements, céphalées, douleurs abdominales voir anxiété.
- **Pomélo** : 2 études cliniques sur 8 et 5 volontaires sains retrouvent une augmentation de la biodisponibilité de la sertraline au niveau plasmatique.

### Paroxétine :

Interactions décrites :

- **Millepertuis** : 2 cas sont rapportés dans la littérature, 1 seul était accessible, l'autre n'a pas pu être retrouvé. Cas rapporté de syndrome sérotoninergique.
- **Kava**: Un cas rapporté d'état léthargique. Pas d'étude clinique.

### Fluoxétine

Interaction décrite :

- **Millepertuis** : un cas rapporté de syndrome sérotoninergique.

### Venlafaxine

Interaction décrite :

- **Millepertuis** : Un cas rapporté de nausée, vomissements, anxiété, céphalées.

### Amitriptyline

Interaction décrite :

- **Millepertuis** : Une étude clinique sur 12 volontaires sains, retrouvant une diminution de la concentration plasmatique du traitement.

### **Conclusion :**

***Effet rapporté de syndrome sérotoninergique répété dans les cas rapportés avec la classe des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine lors de leur association avec le millepertuis. Dernier cas rapporté en 2009 dans la littérature.***

***Association à éviter. Déconseiller la prise concomitante lors de la mise sous antidépresseurs. Rechercher la prise concomitante en cas de syndrome sérotoninergique.***

## Classe thérapeutique : **Les anti arythmiques**

### **Amiodarone :**

Interaction décrite :

- **Pomélo** : une étude rapporte sur 11 volontaires sains non randomisés.  
Effet : augmentation de la biodisponibilité  
*Interaction à prendre en compte.*

### **Ivabradine :**

Interaction décrite :

- **Millepertuis** : une étude clinique sur 12 volontaires sains.  
Effet : diminution de la concentration plasmatique sans effet clinique rapporté.  
*Interaction à prendre en compte.*

### **Digoxine :**

Interactions décrites à l'origine d'une diminution de la concentration plasmatique de la digoxine :

- **Millepertuis** : 4 études ont été réalisées sur volontaires sains pour évaluer cette interaction. Ces 4 études comprenaient entre 9 et 96 patients. L'étude de Mueller et al comprenant 96 patients, randomisés mettait en évidence que l'effet sur le concentration plasmatique de digoxine variait selon la concentration en hyperforine (principe actif du millepertuis).  
*Utilisation concomitante à déconseiller.*
- **Gomme de Guar** : une étude sur 10 volontaires sains, randomisés en double aveugle, retrouve une diminution de la concentration plasmatique. *Surveillance de la digoxinémie à proposer.*

Interactions décrites en faveur d'une augmentation de la concentration voir une toxicité clinique :

- **Ginseng** : cas rapporté
- **Réglisse** : cas rapporté

Associations étudiées sans effet sur la concentration de la digoxine :

- **Ginkgo biloba** : étude clinique sur 8 volontaires sains
- **Kava/ hydraste du Canada** : étude clinique sur 20 volontaires sains

**Conclusion :** *La digoxine est le médicament de la classe ayant le plus d'études concernant son association aux produits de phytothérapie. Association avec le millepertuis déconseillée. Une surveillance de la digoxinémie pourra être proposée en cas d'association avec la gomme de guar. Les interactions amiodarone/pomélo et ivabradine/millepertuis sont à prendre en compte*



## Classe thérapeutique : **Les antiagrégants plaquettaires**

### Aspirine :

Interactions décrites :

- **Ginseng** : étude clinique sur 140 patients randomisés, en double aveugle, atteints d'un AVC ischémique. Amélioration du déficit moteur évalué dans cette étude. Cet effet est potentiellement intéressant. Possible majoration du risque hémorragique ? Ce qui n'est pas décrit dans l'étude. *Interaction à éviter.*
- **Tamarinier** : une étude sur 6 volontaires sains retrouve une augmentation de la biodisponibilité de l'aspirine. *Interaction à prendre en compte.*

Interaction étudiée aux résultats contradictoires :

- **Ginkgo biloba** : un cas rapporté retrouvant un hyphéma et une étude clinique sur 80 patients déments retrouve une amélioration de la perfusion cérébrale des patients. Résultats plutôt en faveur d'une augmentation de la biodisponibilité. Contrairement à une étude clinique sur 67 patients et étude rétrospective évaluant le risque hémorragique qui ne sont pas en faveur d'un effet. *Conclusion impossible.*

### Clopidogrel :

Interaction décrite :

- **Amla** : étude clinique sur 10 patients diabétiques retrouvant une diminution de l'agrégation plaquettaire. *Interaction à prendre en compte.*

Association étudiée sans effet retrouvé :

- **Millepertuis**, dans une étude sur 10 volontaires sains.

### Ticlopidine :

Association étudiée avec le **Ginkgo biloba** : pas d'effet retrouvé dans l'étude réalisée sur 24 volontaires sains.

**Conclusion : Éviter l'association d'aspirine avec le ginseng chez les patients à risque hémorragique. Risque d'interaction entre l'aspirine et le tamarinier ainsi que le clopidogrel avec l'amlà, à prendre en compte.**

## Classe thérapeutique : **Les antalgiques**

### Oxycodone

Interactions décrites :

- **Millepertuis** : une étude randomisée sur 12 volontaires sains rapporte une diminution de la biodisponibilité. Cette diminution s'exprime par une sensation d'efficacité moindre du médicament. Effet subjectif difficile à évaluer. *Interaction à prendre en compte.*
- **Pomélo** : étude randomisée sur 12 volontaires sains rapportant une augmentation de la biodisponibilité plasmatique de l'oxycodone. *Interaction à prendre en compte.*

### Paracétamol

Interaction étudiée : **hibiscus**.

Pas d'effet mis en évidence lors de l'étude réalisée sur 6 volontaires sains

## Classe thérapeutique : **Les anti inflammatoires**

### Ibuprofène

Interactions décrites :

- **Ginkgo biloba** : hémorragie cérébrale grave au cours d'un cas rapporté isolé. *Pas de recommandation particulière.*
- **Tamarinier** : augmentation de la biodisponibilité retrouvée au cours d'une étude sur 6 volontaires sains. *Association à éviter.*

Autre association étudiée :

- **Millepertuis** : pas d'effet retrouvé lors de cette association dans une étude clinique sur 8 volontaires sains

### Diclofénac

Interactions décrites :

- **Hibiscus** : étude clinique sur 12 volontaires sains randomisés, retrouvant une diminution de l'élimination du diclofénac. *Interaction à prendre en compte*
- **Ortie** : étude clinique sur 37 patients atteints de la goutte. Augmentation de l'effet du diclofénac ressenti. Effet subjectif mais sur un échantillon de patients. *Interaction à prendre en compte*

### Naprosyne

Interaction décrite avec le **bromelain** (ananas). Ecchymoses retrouvés dans un cas rapporté au sein d'une étude observationnelle

**Conclusion** : *Savoir qu'il existe un risque d'inefficacité thérapeutique en cas d'association entre oxycodone et millepertuis et/ou pomélo, interaction à prendre en compte. Majoration du risque hémorragique lors de la prise concomitante entre tamarinier et ibuprofène, donc association à éviter chez les patients à risque hémorragique.*

## Classe thérapeutique : **Les antibiotiques**

### **Pénicilline**

Interaction décrite : **Gomme de Guar** : étude clinique sur 10 volontaires sains, diminution de la concentration plasmatique de l'amoxicilline, risque d'inefficacité. *Interaction à prendre en compte.*

### **Métronidazole**

Interaction décrite : **chardon Marie** : étude clinique sur 12 volontaires sains. Diminution de la biodisponibilité plasmatique du métronidazole. *Interaction à prendre en compte.*

### **Voriconazole**

Interaction décrite :

- **Millepertuis** : une étude sur 16 volontaires sains montre une augmentation de la concentration initiale du voriconazole puis une diminution de la concentration plasmatique à long terme. Mécanisme d'induction du CYP2C9. *Interaction à prendre en compte.*

Association étudiée :

- **Ginkgo biloba** : pas d'effet retrouvé dans une étude de 14 volontaires sains.

**Conclusion : Risque d'interaction à prendre en compte entre la pénicilline et la gomme de guar, le métronidazole et le chardon Marie ainsi que le voriconazole et le millepertuis.**

## Classe thérapeutique : **Les antiépileptiques**

### Carbamazépine :

Interaction décrite avec le **potémo** dans une étude clinique sur 10 patients épileptiques  
Effet rapporté : augmentation de la biodisponibilité. *Interaction à prendre en compte.*

### Dépakine

Interaction décrite :

- **Ginkgo biloba**: 3 cas rapportés d'épilepsie  
Un patient décédé pour lequel la dépakinémie était inférieure à la dose cible.  
2 cas de prise concomitante avec un dosage plasmatique de la dépakine inférieure à la dose cible chez des patients plutôt stable habituellement.  
*Association à éviter.*

### Lamotrigine

Interaction décrite avec le ginseng, dans un cas rapporté de DRESS syndrome  
Évènement grave mais isolé. *Pas de recommandation particulière.*

### Phénytoïne :

Interaction décrites avec 3 plantes :

- **Millepertuis** : une étude clinique sur 12 volontaires sains réalisée par Wang and al, montre une augmentation de l'excrétion urinaire de l'hydroxyméphétinoïne. 2 sujets se sont sentis malades sans plus de précision. *Interaction à prendre en compte.*
- **Noni** : un cas rapporté d'inefficacité thérapeutique avec épilepsie sous traitement et baisse de la concentration plasmatique du médicament. *Pas de recommandation particulière.*
- **Pipérine** : 2 études cliniques, respectivement sur 5 volontaires sains et 20 patients épileptiques, retrouvant une augmentation de la biodisponibilité du traitement. *Prise concomitante à éviter.*

**Conclusion : Prendre en compte le risque d'interaction entre carbamazépine et potémo, ainsi qu'entre la phénytoïne et le millepertuis. Éviter l'association de la dépakine au ginkgo biloba, ainsi que l'association de la phénytoïne et de la pipérine.**

## Classe thérapeutique : **Les antipsychotiques**

### Risperidone

Interaction décrite avec le **ginkgo biloba** dans un cas rapporté de priapisme qui s'est amélioré à l'arrêt du ginkgo. *Pas de recommandation particulière.*

### Halopéridol

Interaction décrite :

- **Ginkgo biloba** : une étude clinique sur 82 patients, synergisme suspecté. L'étude rapporte une amélioration des symptômes positifs des patients schizophrènes. *Prudence en cas d'association.*
- **Ginseng** : cas rapporté d'un épisode maniaque, prise concomitante de halopéridol et clomipramine. *Pas de recommandation particulière.*

### Clozapine :

Interaction décrite avec le **millepertuis** dans un cas rapporté où une diminution de la concentration plasmatique et baisse de l'efficacité du médicament ont été retrouvées. *Pas de recommandation particulière.*

### Lithium :

Interaction décrite avec l'**ispaghul** dans un cas rapporté où une diminution de la concentration plasmatique du médicament a été retrouvée. *Pas de recommandation particulière.*

**Conclusion : En dehors de l'halopéridol, peu de données sur ces médicaments, quelques cas rapportés isolés. Concernant l'halopéridol, l'étude évalue un effet bénéfique et non un risque difficile à interpréter, prudence dans l'association.**

## Classe thérapeutique : **Les inhibiteurs de la pompe à proton**

### Oméprazole

Interactions décrites :

- **Ginkgo biloba** : étude clinique sur 18 volontaires sains retrouvant une diminution de la concentration plasmatique de l'oméprazole. *Interaction à prendre en compte*
- **Millepertuis** : étude clinique sur 12 volontaires sains retrouvant une diminution de la concentration plasmatique de l'oméprazole. *Interaction à prendre en compte*
- **Réglisse** : étude clinique sur 18 volontaires sains retrouvant une diminution de la concentration plasmatique de l'oméprazole. *Interaction à prendre en compte*

**Conclusion** : *Risque d'interaction entre l'oméprazole et le ginkgo biloba, le millepertuis et la réglisse à prendre en compte.*

## Classe thérapeutique : **Les antihistaminiques**

### Fexofénadine

Interactions décrites :

- **Millepertuis** : 3 études de 12, 20 et 21 volontaires sains retrouvant une diminution de la concentration plasmatique du médicaments sans effet clinique rapporté.
- **Pomélo** : 2 études sur 12 et 24 volontaires sains retrouvent une augmentation de la biodisponibilité de la fexofénadine au niveau plasmatique. Pas d'effet rapporté.
- **Sauge chinoise** : Une étude sur 12 volontaires sains retrouve une diminution de la biodisponibilité plasmatique. Pas d'effet rapporté

Autre association étudiée :

- **Ginseng** : pas d'interaction dans une étude clinique sur 12 volontaires sains.

**Conclusion** : *Risque d'interactions de la fexofénadine avec le pomélo, le millepertuis et la sauge chinoise à prendre en compte.*

## Autres :

### Contraceptifs :

Interaction décrite :

- **Millepertuis** : méno métrorragies, diminution de l'efficacité, grossesses non désirées, ont été décrits dans 3 études cliniques de 12, 18 et 16 femmes, ainsi que dans 5 cas rapportés. Une étude indique cependant que l'interaction ne semble pas avoir lieu lorsque l'hyperforine (principe actif dans le millepertuis) est en faible quantité.  
*L'interaction semble avoir des effets suffisamment graves pour être considérée. L'association est déconseillée.*

Autre association étudiée : **lavande** : pas d'effet indésirable retenu lors de l'association de ces 2 produits dans une étude randomisée sur 24 femmes.

### Théophylline

Interaction décrite :

- **Pipérine**: étude clinique sur 5 volontaires sains, retrouvant une augmentation de la biodisponibilité plasmatique du médicament.

Autre association :

- **Millepertuis** : résultats contradictoires entre un cas rapportant une baisse d'effet de la théophylline et une étude sur 12 volontaires sains ne retrouvant pas d'effet.
- **Sauge chinoise** : Pas d'effet retrouvé dans une étude sur 12 volontaires sains.

*Pas de recommandation particulière*

### Tibolone :

Interaction décrite avec le **millepertuis**. 1 cas rapporté d'hépatite aiguë lors d'une utilisation concomitante. Unique cas rapporté sans autre étude. *Pas de recommandation particulière*

### Thyroxine

Interaction décrite avec le **céléri** dans un cas rapporté isolé, où il a été constaté une diminution de la T4. *Pas de recommandation particulière.*

### Lopéramide

Un cas rapporté de délire aigu en association avec le **millepertuis**. *Pas de recommandation particulière.*

### Acide folique :

Une étude clinique de 7 volontaires sains retrouvant une diminution de la biodisponibilité de l'acide folique lors de son association au **thé vert**. *Pas de recommandation particulière.*

### Finastéride

Interaction décrite avec le **millepertuis** dans une étude clinique sur 12 volontaires sains  
Effet : diminution de la biodisponibilité. *Pas de recommandation particulière.*

### Sildénafil

Interaction décrite avec le **pomélo**: étude clinique sur 24 volontaires sains  
Effet : augmentation de la biodisponibilité *Risque d'interaction à prendre en compte.*

## Méthadone

Interaction décrite :

- **Millepertuis** : étude clinique sur 4 patients sous méthadone

Effet : diminution de la biodisponibilité. Symptômes de sevrage en méthadone sur 2 sujets.

*Conclusion : Association à éviter ou évaluation clinique rapprochée des patients.*

## Levodopa :

Interaction décrite avec le kava dans 4 cas rapportés de dyskinésies. *Pas de recommandation particulière.*

## Zolpidem :

Une seule interaction décrite avec le **millepertuis** par une étude clinique randomisée sur 14 volontaires sains Effet : diminution de la concentration plasmatique du zolpidem sans effet clinique rapporté. *Risque d'interaction à prendre en compte.*

## D. Synthèse générale

L'ensemble des données a été reporté dans un tableau de synthèse (tableau 1), ci après.



Tableau 1 : Synthèse générale des interactions décrites par médicament. PK = pharmacocinétique, PD = pharmacodynamique, p gp = glycoprotéine P, HTA = hypertension artérielle, HbA1c = hémoglobine glyquée, OMI = oedemes des membres inférieurs, FA= fibrillation atriale

Médicament allopathique	Produit de phytothérapie	Événements indésirables	Mécanismes d'interaction	Type d'étude	Niveau de preuve	Conseils	Références
Les anticoagulants							
Warfarine	Absinthe	INR augmenté	Non précisé	Cas rapporté	Grade C	Surveillance INR rapprochée en cas d'utilisation concomitante	Açıkgöz et al 2013 (64)
	Angélique chinoise	INR augmenté	Non précisé	Cas rapporté	Grade C	Surveillance INR rapprochée en cas d'utilisation concomitante	Page et al, 1999 (65)
	Camomille	INR augmenté, hémorragie interne	Non précisé	Cas rapporté	Grade C	Surveillance INR rapprochée en cas d'utilisation concomitante	Segal et al 2006 (66)
	Ginseng américain	INR abaissé sans évènement thrombotique	Antagonisme	Étude clinique contrôlée contre placebo en double aveugle, sur 20 volontaires sains randomisés	Grade B	Surveillance INR rapprochée en cas d'utilisation concomitante	Yuan et al, 2004 (67)
	Goji	INR augmenté	PK : Inhibition CYP450 suspectée	1- Cas rapporté 2- Cas rapporté 3- Cas rapporté	1-Grade C 2-Grade C 3-Grade C	Surveillance INR rapprochée en cas d'utilisation concomitante	1-Lam et al, 2001 (68) 2-Rivera et al, 2012 (69) 3-Leung et al, 2008 (70)

	Fenugrec / boldo	INR augmenté	Non précisé	Cas rapporté	Grade C	Surveillance INR rapprochée en cas d'utilisation concomitante	Lambert et al, 2001 (71)
	Lait de soja	INR abaissé	Action p gp	Cas rapporté	Grade C	Surveillance INR rapprochée en cas d'utilisation concomitante	Cambria-Kiely et al, 2002 (72)
	Millepertuis	INR abaissé dans les cas rapportés Diminution concentration Warfarine dans étude	PK : Action CYP2C9 ?	1- Séries de 7 cas rapportés 2- Etude clinique sur 12 volontaires sains, randomisés, crossover, 3 phases, en ouvert	1-Grade C 2-Grade B	Surveillance INR rapprochée en cas d'utilisation concomitante	1-Yue et al, 2000 (73) 2-Jiang et al, 2004 (74)
	Myrrhe	INR abaissé	Non précisé	Cas rapporté	Grade C	Surveillance INR rapprochée en cas d'utilisation concomitante	Al Faraj et al, 2005 (75)
	Réglisse	INR augmenté	Non précisé	Cas rapporté	Grade C	Surveillance INR rapprochée en cas d'utilisation concomitante	Liu et al, 2010 (76).
	Thé vert	INR abaissé	Antagonisme suspecté	Cas rapporté	Grade C	Surveillance INR rapprochée en cas d'utilisation concomitante	1-Taylor et al, 1999 (77)

Warfarine	Canneberge	INR augmenté dans les cas rapportés	Inhibition CYP3A4 et p gp	1- Cas rapporté 2- Etude clinique sur 12 volontaires sains en ouvert avec crossover, randomisés, différence significative sur l'INR 3- Cas rapporté 4- Cas rapporté 5- Etude clinique sur 7 volontaires sains, randomisés, en double aveugle, contre placebo : pas d'effet 6- Etude clinique sur 10 patients sous warfarine, en ouvert, non randomisés 7- Cas rapporté	1-Grade C 2-Grade B 3-Grade C 4-Grade C 5-Grade B 6-Grade C 7-Grade C	Résultats contradictoires ne permettant pas de conclure. Conseil de surveillance de l'INR	1-Grant P, 2004 (78) 2-Mohammed Abdul et al, 2008 (79) 3-Suvarna et al, 2003 (80) 4-Rindone et al, 2006 (81) 5-Li et al, 2006 (82) 6-Mellen et al, 2010 (83) 7-Hamann et al, 2011 (82)
	Gingembre	Consommation du gingembre semble être un facteur associé à des évènements hémorragiques chez les patients traités par warfarine	Non précisée	1- Revue de cas : aucun cas rapporté 2- Cas rapporté 3- Etude observationnelle sur 170 patients sous warfarin : risque hémorragique significativement plus important 4- Étude contrôlée en ouvert sur 12 volontaires sains, randomisés : pas d'effet significatif	1-Grade C 2-Grade C 3-Grade C 4-Grade B	Difficile de conclure rechercher consommation, contrôle INR en cas d'association nouvelle.	1-Vaes et al, 2000 (85) 2-Lesho et al, 2004 (86) 3-Shalansky et al, 2007 (87) 4-Jiang et al, 2005 (88)
	Ginseng	INR abaissé	Effet antagoniste	1- Cas rapporté 2- Cas rapporté: thrombose de valve 3- Etude contrôlée, randomisée avec crossover sur 12 sujets sains : pas d'effet 4- Étude clinique contrôlée, en ouvert sur 25 patients randomisés : pas d'effet	1-Grade C 2-Grade C 3-Grade B 4-Grade B	Résultats contradictoires mais risque important. Association déconseillée, Surveillance INR en cas d'association	1-Janetzky et al, 1997 (39) 2-Rosado M, 2003 (89) 3-Jiang et al, 2004 (74) 4-Lee et al, 2008 (90)

	Ginkgo biloba	Hémorragie cérébrale rapportée dans un cas Augmentation INR	Effet synergique	<p>1-Cas rapporté</p> <p>2- Etude clinique en crossover : sur 6 volontaires sains, randomisés, contre placebo, double aveugle, suggère effet antagoniste sur activation plaquettaire</p> <p>3- 3 Cas rapportés suggérant l'augmentation du temps de coagulation</p> <p>4- Étude ouverte, contrôlée et en crossover sur 12 volontaires sains randomisés : <b>pas d'effet</b></p> <p>5- Etude rétrospective retrouvant un risque hémorragique supérieur chez les patients consommant du ginkgo avec de la warfarine</p> <p>6- Cohorte sur des patients traités par fluidifiants, pas d'augmentation significative du risque hémorragique</p> <p>7-Étude clinique contrôlée avec crossover sur 20 volontaires sains, en double aveugle, randomisés, contre placebo ne retrouve <b>pas d'effet franc</b></p> <p>8 - Etude clinique sur 21 patients, randomisés, en double aveugle, crossover : <b>Pas d'effet significatif</b></p>	<p>1-Grade C</p> <p>2-Grade B</p> <p>3-Grade C</p> <p>4-Grade B</p> <p>5-Grade C</p> <p>6-Grade C</p> <p>7-Grade B</p> <p>8-Grade B</p>	<p>Semble présenter un risque sur patients et non sur volontaires sains, Difficile de conclure rechercher consommation, contrôle INR en cas d'association nouvelle.</p>	<p>1-Matthews MK, 1998 (91)</p> <p>2-Chung et al 1987 (92)</p> <p>3-Vaes et al, 2000 (85)</p> <p>4-Jiang, et al, 2005 (88)</p> <p>5-Chan ALF et al, 2011 (93)</p> <p>6-Chan HT et al (2011) (94)</p> <p>7-Zhou et al, 2011 (95)</p> <p>8-Engelsen et al, 2002 (96)</p>
--	---------------	--	------------------	--	---	---	--

	Pomélo	INR augmenté dans les 2 cas rapportés Pas de modification dans l'étude	Inhibition CYP3A4	1- 2 cas rapportés 2- Etude clinique en ouvert, contrôlée sur 9 patients non randomisés	1-Grade C 2-Grade C	Pas de recommandation particulière	1- Brandin et al, 2007 (97) 2-Sullivan et al, 1998 (98)
	Sauge chinoise	INR augmenté	Possibilité d'une action propre de la plante	1- cas rapporté 2- cas rapporté 3- cas rapporté 4- cas rapporté au sein d'une étude observationnelle 5- Etude clinique sur 24 volontaires sains, multiples doses, en ouvert, ne montre <b>pas de différence significative</b>	1-Grade C 2-Grade C 3-Grade C 4-Grade C 5-Grade C	Résultats contradictoires : Rechercher consommation en cas de surdosage inexpliqué.	1-Tam et al, 1995 (99) 2-Izzat et al, 1998 (100) 3-Yu et al, 1997 (101) 4-Shaw et al, 1997 (102) 5-Wang, H. et al, 2014 (103)
Warfarine	Ail	Pas d'effet		1-Étude clinique randomisée sur 48 patients aux antécédents de maladie thrombo-embolique, contre placebo en double aveugle 2-Etude clinique en ouvert avec crossover sur 12 volontaires sains randomisés 3- Etude observationnelle sur 170 patients sous warfarin	1-Grade A 2-Grade B 3-Grade C	Pas de recommandation particulière	1-Macan et al, 2006 (104) 2-Mohammed Abdul et al, 2008 (79) 3-Shalansky et al, 2007 (87)
	Echinacée	Pas d'effet		Étude clinique ouverte en crossover sur 12 volontaires sains, randomisés, contre placebo	Grade B		Abdul et al, 2010 (105)
Fluindione	Ail	INR abaissé	PK supposée	Cas rapporté	Grade C	Pas de recommandation particulière	Pathak et al, 2003 (106)

Les antihypertenseurs							
Amlodipine	Pomélo	1-Augmentation de la biodisponibilité, pas d'effet sur la pression artérielle ou la fréquence cardiaque. 2-3- Pas d'effet sur les autres études	Inhibition CYP 3A4	1-Etude sur un patient hypertendu avec 2 périodes de traitement 2-Etude clinique en ouvert, crossover sur 12 volontaires sains randomisés 3-Etude clinique sur 20 volontaires sains randomisés, contre placebo, en ouvert	1-Grade C 2-Grade B 3-Grade B	Interaction peu probable	1-Nakagawa et al, 2010 (107) 2-Josefsson et al, 1996 (108) 3-Vincent et al, 2000 (109)
Féلودipine	Pomélo	Augmentation de la biodisponibilité	Inhibition CYP3A4	1-Étude clinique contrôlée, crossover sur 9 volontaires sains, randomisés 2-Étude clinique contrôlée, crossover, en ouvert sur 12 volontaires sains "âgés", randomisés 3-Étude clinique contrôlée, 3 phases, sur 9 volontaires sains, randomisés	1-Grade B 2-Grade B 3-Grade B	Utilisation concomitante déconseillée	1-Lundahl et al, 1995 (110) 2-Dresser et al, 2000 (111) 3-Edgar et al, 1992 (112)
	Menthe poivrée	Augmentation de la biodisponibilité	Inhibition CYP3A4	Étude clinique ouverte en crossover sur 12 volontaires sains, randomisés	Grade B	A prendre en compte	Dresser et al, 2022 (113)
Nifédipine	Pomélo	Augmentation de la biodisponibilité, de la concentration maximale et de l'aire sous la courbe Oedème des chevilles et du visage Diminution de la tension artérielle de façon transitoire	Inhibition CYP3A4	1-Etude clinique sur 8 volontaires sains, randomisés, 4 phases 2-Cas rapporté 3-Etude sur un patient hypertendu avec deux périodes de traitement 4-Étude clinique contrôlée sur 16 volontaires sains randomisés, en ouvert.	1-Grade B 2-Grade C 3-Grade C 4-Grade B	Utilisation concomitante déconseillée	1-Rashid et al, 1995 (114) 2-Adigun et al, 2002(115) 3-Nakagawa et al, 2010 (107) 4-Odou P et al, 2005 (116)
Nifédipine	Ginkgo biloba	HTA, céphalées sur 2 sujets		Etude clinique sur 8 volontaires sains randomisés, crossover, en ouvert	Grade B		Yoshioka et al, 2004 (117)
	Chardon Marie	Pas d'effet significatif		Étude clinique sur 15 volontaires sains, randomisés, en crossover, en ouvert	Grade B		Fuhr et al, 2007 (118)

Diltiazem	Pomélo	Augmentation de l'aire sous la courbe sans modification de la tension artérielle	Inhibition CYP3A4 et/ou P GP	Etude clinique sur 10 volontaires sains randomisés, en ouvert, crossover	Grade B	A prendre en compte	Christensen et al, 2002 (119)
Vérapamil	Pomélo	Augmentation de la biodisponibilité du Vérapamil	Inhibition CYP3A4	Étude clinique contrôlée, crossover sur 24 volontaires sains randomisés	Grade B	A prendre en compte	Fuhr et al, 2002 (120)
	Millepertuis	Diminution la biodisponibilité du vérapamil	Induction CYP3A4	Etude clinique sur 8 volontaires sains, avant/après	Grade C	Pas de recommandation particulière	Tannergren et al, 2004 (121)
Enalapril	Réglisse	Pseudo Aldostéronisme	PD non précisé	Cas rapporté	Grade C	Pas de recommandation particulière	Iida et al, 2006 (122)
Losartan	Chardon Marie	Diminution de la biodisponibilité	Inhibition CYP2C9	Etude randomisée sur 12 volontaires sains crossover en 2 phases, simple aveugle	Grade B	A prendre en compte	Han et al, 2009 (123)
Propranolol	Pipérine	Augmente la biodisponibilité du propranolol dans le sang	Non précisé	Étude clinique contrôlée, crossover sur 6 volontaires sains non randomisés	Grade C	A prendre en compte	Bano et al, 1991 (124)
Thiazidique	Ginkgo biloba	Hypertension artérielle non contrôlée	Non précisé	1-Cas rapporté 2-Cas rapporté dans une étude observationnelle	1-Grade C 2-Grade C	Pas de recommandation particulière	1-Shaw et al, 1997 (102) 2-Bush et al, 2007 (125)
	Réglisse	Hypokaliémie, rhabdomyolyse	Synergie	Cas rapporté	Grade C	Pas de recommandation particulière	Heidemann et al, 1983 (126)
Furosémide + cyclosporine	Ginseng	Inefficacité du traitement par Furosémide	Non précisé	Cas rapporté avec 2 tests sur le patient	Grade C	Pas de recommandation particulière	Becker et al, 1996 (127)

Les hypolipémiants							
Atorvastatine	Ginkgo biloba	Diminution de la concentration sans diminution de l'efficacité	PD non précisée	Etude clinique sur 16 volontaires sains, avant/après, non randomisés	Grade C	Utilisation concomitante déconseillée	Guo et al, 2012 (128)
	Millepertuis	Augmentation de la concentration sanguine de LDL	Induction CYP3A4 et P-gp supposée mais non vérifiée	Etude clinique sur 16 patients, en double aveugle, crossover	Grade C	Utilisation concomitante déconseillée	Andrén et al, 2007 (129)
	Pomélo	Augmentation de la concentration plasmatique	Inhibition CYP3A4	1-Étude clinique contrôlée, crossover, 2 phases sur 10 volontaires sains, randomisés 2-Étude clinique sur 8 volontaires sains, randomisés, 4 phases 3-Étude clinique contrôlée, 2 phases sur 12 volontaires sains randomisés	1-Grade B 2-Grade B 3-Grade B	Utilisation concomitante déconseillée	1-Fukazawa et al, 2004 (130) 2- Ando et al, 2005 (131) 3- Lilja et al, 1999 (132)
	Thé Vert	Diminution de l'absorption de l'atorvastatine, pas d'effet clinique	Inhibition OATP	Etude clinique sur 12 volontaires sains, randomisés, double aveugle, cross over	Grade B	Utilisation concomitante déconseillée	Abdelkawy et al, 2020 (133)
Pravastatine	Millepertuis	Pas d'effet		Etude clinique sur 16 volontaires sains en double aveugle, crossover,	Grade C		Sugimoto et al, 2001 (134)
	Pomélo	Pas d'effet		1-Étude clinique contrôlée, crossover, 2 phases sur 10 volontaires sains randomisés 2-Étude clinique contrôlée, crossover, 2 phases sur 11 volontaires sains randomisés	1-Grade B 2-Grade B		1-Fukazawa et al, 2004 (130) 2-Lilja et al, 1999 (132)



Simvastatine	Ginkgo biloba	Diminution concentration simvastatine sans modification du taux de cholestérol	Induction CYP3A	Étude clinique ouverte randomisée contrôlée sur 14 volontaires sains contre placebo, en crossover	Grade B	Utilisation concomitante déconseillée	Dai et al, 2013 (135)
	Millepertuis	Diminution de la concentration en simvastatine au niveau plasmatique Augmentation du taux de LDLc	Induction CYP3A4 et P-gp	1-Etude clinique sur 24 patients randomisés, en crossover 2-Etude clinique sur 16 volontaires sains en double aveugle, crossover,	1-Grade B 2-Grade C	Utilisation concomitante déconseillée	1-Eggertsen et al, 2007 (136) 2-Sugimoto et al, 2001 (134)
	Pomélo	Augmentation de la biodisponibilité Cas rapporté : Rhabdomyolyse (surdosage)	Inhibition CYP3A4	1-Etude clinique contrôlée, crossover, 2 phases sur 10 volontaires sains randomisés 2-Étude clinique contrôlée, crossover, 2 phases sur 10 volontaires sains, randomisés 3-Étude clinique contrôlée, crossover sur 10 volontaires sains, randomisés 4-Cas rapporté	1-Grade B 2-Grade B 3-Grade B 4-Grade C	Utilisation concomitante déconseillée	1-Lilja et al, 2004 (137) 2-Lilja et al, 1998 (138) 3-Lilja et al, 2000 (139) 4-Dreier et al, 2004 (140)
	Thé vert	Myalgies des membres inférieurs, intolérance à la statine, améliorée après arrêt du thé vert	Non précisé	Cas rapporté	Grade C	Pas de recommandation particulière	Werba et al 2008 (141)
Rosuvastatine	Baicalin	Diminution de l'aire sous la courbe	Induction OATP 1B1	Etude clinique avec crossover, sur 18 volontaires sains randomisés	Grade B	Utilisation concomitante déconseillée	Fan et al, 2008 (142)
	Millepertuis	Inefficacité du traitement	PK: induction supposée	Cas rapporté	Grade C	Pas de recommandation particulière	Gordon et al, 2009 (143)
	Thé vert	Inefficacité du traitement	PK	Etude clinique sur 11 volontaires sains, ouverte, en 3 phases	Grade C	Utilisation concomitante déconseillée	Kim et al, 2017 (144)

Les antidiabétiques oraux							
Gliclazide	Millepertuis	Diminution efficacité gliclazide. Pas d'effet clinique	induction CYP2C9 et CYP2C19 supposé	Etude clinique sur 21 volontaires sains, en cross over, une séquence, non randomisés, en ouvert	Grade C	A prendre en compte	Xu et al, 2008 (43)
Glipizide	Figuier de barbarie	Hypoglycémie	Non précisé	Cas rapporté	Grade C	Pas de recommandation particulière	Sobieraj et al, 2010 (145)
Glibenclamide	Aloe vera	Diminution des glycémies sans hypoglycémies	Synergie	Etude clinique sur 72 patients randomisés, simple aveugle	Grade B	Utilisation concomitante nécessitant une surveillance rapprochée des glycémies	Bunyapraphatsara et al, 1996 (146)
	Sésame	Diminution des glycémies sans hypoglycémies	Synergie	Etude clinique sur 60 patients divisés en 3 groupes, randomisés, en ouvert	Grade B	Utilisation concomitante nécessitant une surveillance rapprochée des glycémies	Sankar et al, 2011 (147)
Glibenclamide/ metformine	Canneberge	Diminution de la glycémie et l'HbA1c	Synergie	Etude clinique sur 60 patients, 2 groupes, randomisés, en ouvert	Grade B	Utilisation concomitante nécessitant une surveillance rapprochée des glycémies	Al-Juhaishi et al, 2019 (148)
	Melon amer	Diminution des glycémies sans hypoglycémies	Synergie	Etude clinique sur 15 patients sous bithérapie avec metformine, 3 groupes	Grade C	Utilisation concomitante nécessitant une surveillance rapprochée des glycémies	Tongia et al, 2004 (149)

Metformine	Ail	Diminution des glycémies	Synergie	Etude clinique sur 60 patients diabétiques, simple aveugle, randomisés, contre placebo	Grade B	Utilisation concomitante nécessitant une surveillance rapprochée des glycémies	Ashraf et al, 2011 (150)
	Figuier de barbarie	Hypoglycémie	Non précisé	5 cas rapportés dans une étude observationnelle	Grade C	A prendre en compte	Bush et al, 2007 (125)
	Gomme de Guar	Diminution de la concentration plasmatique de la metformine	Non précisé	Etude clinique sur 6 volontaires sains en ouvert, non randomisés, avant/après	Grade C	A prendre en compte	Gin et al, 1989 (151)
	Millepertuis	Diminution de la clairance rénale	PK non précisée : induction	Etude clinique sur 20 volontaires sains, randomisés en ouvert avec crossover	Grade B	Utilisation concomitante nécessitant une surveillance rapprochée des glycémies	Stage et al, 2015 (152)
Répaglinide	Millepertuis	Pas d'effet		Etude clinique sur 15 volontaires sains, randomisés en crossover	Grade B		Fan et al, 2011 (59)
Les anxiolytiques							
Alprazolam	Millepertuis	Diminution de la biodisponibilité	Induction CYP3A4	Étude clinique ouverte contrôlée en crossover, sur 12 volontaires sains, avant/après	Grade C	A prendre en compte	Markowitz et al, 2003 (153)
	Kava	Léthargie et état confusionnel	Effet synergique	Cas rapporté, interaction peu probable	Grade C	Pas de recommandation particulière	Almeida et al, 1996 (154)
Alprazolam	Ginkgo biloba	Pas d'effet		Étude clinique ouverte contrôlée en crossover, sur 12 volontaires sains, 3 phases, non randomisés	Grade C		Markowitz et al, 2003 (155)

	Ail	Pas d'effet		Étude clinique ouverte contrôlée en crossover, sur 14 volontaires sains, 3 phases, non randomisés	Grade C		Markowitz, et al, 2003 (156)
Lorazepam	Valériane et passiflore	Tremblements, fatigue musculaire	Effet synergique	Cas rapporté	Grade C	Pas de recommandation particulière	Carrasco et al, 2009 (157)
Diazépam	Ginkgo biloba	Pas d'effet		Etude clinique sur 12 volontaires sains, crossover 2 phases	Grade C		Zuo et al, 2010 (60)
Midazolam	Millepertuis	Diminution de la biodisponibilité du Midazolam, effet varie selon la concentration d'hyperforine.	Induction CYP3A4	1-Etude clinique sur 12 volontaires sains randomisés, en ouvert, 4 phases 2-Etude clinique sur 12 volontaires sains randomisés 3-Etude clinique sur 42 volontaires sains, randomisés, sur 6 bras parallèles, en ouvert 4-Etude clinique sur 12 volontaires sains, crossover, dose faible d'hyperforine, en ouvert 5-Etude clinique sur 12 volontaires sains, en ouvert. 6-Etude clinique sur 21 volontaires sains en ouvert, 2 phases avec crossover 7-Etude clinique sur 12 volontaires sains en ouvert, 3 phases	1-Grade B 2-Grade B 3-Grade B 4-Grade C 5-Grade C 6-Grade C 7-Grade C	Association déconseillée, surveillance clinique rapprochée	1-Gurley et al, 2005 (158) 2-Gurley et al, 2002 (159) 3-Mueller et al, 2006 (160) 4-Mueller et al, 2009 (161) 5-Imai et al, 2008 (160) 6-Dresser et al, 2003 (163) 7-Wang et al, 2001 (164)
	Sauge chinoise	Diminution de la biodisponibilité	Induction CYP3A4	Etude clinique sur 12 volontaires sains, en ouvert, 3 phases	Grade C	A prendre en compte	Qiu et al, 2010 (165)
	Ginseng	Diminution de la concentration maximale et de l'aire sous la courbe	Induction CYP3A4	Etude clinique sur 12 volontaires sains en ouvert, 1 séquence	Grade C	A prendre en compte	Malati et al, 2012 (166)
	Soja (génistéine qu'il contient)	Diminution de la concentration plasmatique	Induction CYP3A4 et p gp	Etude clinique sur 18 volontaires sains, randomisés contre placebo, crossover	Grade B	A prendre en compte	Xiao et al, 2012 (167)

Midazolam	Ginkgo biloba	1-Diminution de la biodisponibilité 2-3- Pas d'effet 4-Augmentation de la biodisponibilité	Inducteur CYP3A4	1-Etude clinique sur 14 volontaires sains, en ouvert 2-Etude clinique sur 12 volontaires sains, randomisés, 4 phases 3-Etude clinique sur 12 volontaires sains randomisés 4-Etude clinique sur 10 volontaires sains, en 2 phases, avant/après	1-Grade C 2-Grade B 3-Grade B 4-Grade C	Résultats contradictoires ne permettant pas de conclure	1-Robertson et al, 2008 (168) 2-Gurley et al, 2005 (158) 3-Gurley et al, 2002 (159) 4-Uchida et al, 2006 (169)
	Echinacée	Diminution de l'efficacité midazolam IV, Risque toxicité PO	Inhibition CYP3A4 intestinale en PO, induction CYP3A4 hépatique	Etude clinique sur 12 volontaires sains, 2 phases, en ouvert	Grade C	Résultats contradictoires ne permettant pas de conclure	Gorski et al, 2004 (170)
	Canneberge	1- Pas d'effet 2- Augmentation de la la biodisponibilité	Inhibition CYP3A4 suspectée	1-Etude clinique sur 10 volontaires sains randomisés, crossover 2-Etude clinique sur 16 volontaires sains, randomisés, crossover, en ouvert	1-Grade B 2-Grade B	Résultats contradictoires ne permettant pas de conclure	1-Lilja et al, 2007 (171) 2- Ngo, et al, 2009 (172)
	Pomélo	1- Augmentation de la biodisponibilité 2- Pas d'effet	Inhibition CYP3A4	1-Etude clinique en ouvert sur 10 patients cirrhotique, randomisés, 2 phases, crossover 2-Etude clinique sur 49 volontaires sains jeunes, randomisés, en ouvert, bras parallèles	1-Grade B 2-Grade B	Résultats contradictoires ne permettant pas de conclure	1-Andersen et al, 2002 (173) 2-Vanakoski et al, 1996 (174)
Buspirone	Millepertuis	Syndrome sérotoninergique, symptômes dépressifs/hypomania	Synergie	1-Cas rapporté 2-Cas rapporté	Grade C Grade C	A prendre en compte	1-Spinella et al, 2002 (175) 2-Dannawi et al, 2002 (176)
	Pomélo	Augmentation de la biodisponibilité	Inhibition CYP3A4	Etude clinique sur 10 volontaires sains, randomisés, crossover, 2 phases	Grade B	A prendre en compte	Lilja et al, 1998 (177)
Buspirone	Thé vert	Pas d'effet		Etude clinique sur 42 volontaires sains, 2 phases, non randomisés	Grade C		Chow et al, 2006 (178)

Les antidépresseurs							
Sertraline	Millepertuis	Syndrome sérotoninergique, nausées, vomissements, céphalées, douleurs abdominales, anxiété	Non précisé	1-5 Cas rapportés au total : 4 CR entre 64 et 82 ans, utilisation concomitante d'autres médicaments stables depuis plusieurs années 2-Cas rapporté à 28 ans	1-Grade C 2-Grade C	Utilisation concomitante déconseillée	1-Lantz et al, 1999 (179) 2-Barbenel et al, 2000 (180)
	Pomélo	Augmentation de la biodisponibilité	Inhibition CYP3A4	1-Etude clinique sur 8 volontaires sains, crossover, 2 phases 2-Etude clinique sur 5 patients, 2 phases, non randomisés	1-Grade C 2-Grade C	Utilisation concomitante déconseillée	1-Ueda et al, 2009 (181) 2- Lee et al, 1999 (182)
Paroxétine	Kava	État léthargique	Non précisé	Cas rapporté	Grade C	Pas de recommandation particulière	Rubin et al, 2006 (183)
	Millepertuis	Syndrome sérotoninergique	Synergie	Cas rapporté	Grade C	Utilisation concomitante déconseillée	Gordon JB, 1998 (184)
Fluoxétine + élétriptan	Millepertuis	Syndrome sérotoninergique	Non précisé	Cas rapporté	Grade C	Utilisation concomitante déconseillée	Bonetto et al, 2007 (185)
Venlafaxine	Millepertuis	nausées, vomissements, céphalées, douleurs abdominales, anxiété	Synergie	Cas rapporté	Grade C	Utilisation concomitante déconseillée	Prost et al, 2000 (186)
Amitriptyline	Millepertuis	Diminution l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique	Induction CYP3A4 et/ou P GP	Etude clinique en ouvert sur 12 patients, avant/après, monocentrique	Grade C	Utilisation concomitante déconseillée	Johne et al, 1 2002 (187)

Les antiarythmiques							
Amiodarone	Pomélo	Augmentation de la biodisponibilité	Inhibition CYP3A4	Etude clinique sur 11 volontaires sains en une phase avec dosages répétés	Grade C	A prendre en compte	Libersa et al, 2000 (188)
Digoxine	Millepertuis	Diminution de la concentration A noter : pas d'effet en cas de faible concentration d'hyperforin	Induction CYP3A4 et induction P-gp	1-Etude clinique sur 9 volontaires sains, randomisés, ouvert 2-Etude clinique sur 25 volontaires sains, randomisés, en simple aveugle, contre placebo 3-Étude clinique contrôlée sur 28 volontaires sains randomisés, contre placebo en double aveugle avec des doses faibles d'hyperforine 4-Etude clinique sur 96 volontaires sains, randomisés, contre placebo, en double aveugle, en 3 groupes parallèles avec dose d'hyperforine différentes selon les groupes	1-Grade B 2-Grade B 3-Grade B 4-Grade A	Association à éviter ou Dosage digoxinémie si utilisation	1-Gurley et al, 2008 (189) 2-Johne et al, 1999 (190) 3-Arold et al, 2005 (191) 4-Mueller et al, 2004 (192)
	Ginseng	Augmentation de la concentration plasmatique de la digoxine	Non précisé	Cas rapporté : arrêt et reprise de ginseng à plusieurs reprises sur le même patient	Grade C	Pas de recommandation particulière	McRae S, 1996 (193)
	Réglisse	Insuffisance cardiaque congestive avec augmentation de la concentration plasmatique de la digoxine	Non précisé	Cas rapporté chez un patient ayant une valve mitrale et une FA. Prise concomitante d'autres médicaments.	Grade C	Pas de recommandation particulière	Harada et al, 2002 (194)
	Gomme de Guar	Diminution de la concentration plasmatique	Non précisé	Etude clinique sur 10 volontaires sains, randomisés, en double aveugle	Grade B	Pas de recommandation particulière	Huupponen et al, 1984 (195)

Digoxine	Ginkgo biloba	Pas de modification significative des concentrations		Etude ouverte crossover sur 8 volontaires sains, randomisés en ouvert	Grade B		Mauro et al, 2003 (196)
	Hydraste du canada / kava	Pas d'interaction significative		Etude clinique sur 20 volontaires sains, ouvert, 2 phases, randomisés	Grade B		Gurley et al, 2007 (197)
Ivabradine	Millepertuis	Diminution de la concentration	Induction CYP3A4	Etude clinique avant/après sur 12 volontaires sains, non randomisés, en ouvert	Grade C	A prendre en compte	Portolés et al, 2006 (198)
Les antiépileptiques							
Carbamazépine	Pomélo	Augmente la biodisponibilité	Inhibition CYP3A4	Etude clinique en crossover sur 10 patients épileptiques randomisés	Grade B	A prendre en compte	Garg et al, 1998 (199)
Dépakine	Ginkgo biloba	Epilepsie	Non précisé	1-Cas rapporté : homme décédé, bithérapie avec phénytoïne avec sous dosage lors autopsie, 2-Cas rapportés : 2 patients en sous dosage du traitement.	1-Grade C 2-Grade C	Association à éviter.	1-Kupiec et al, 2005 (200) 2-Granger AS, 2001 (201)
Lamotrigine	Ginseng	DRESS syndrome	Non précisé	Cas rapporté	Grade C	Pas de recommandation particulière	Myers et al, 2015 (202)



Phénytoïne	Millepertuis	Augmentation de l'excrétion urinaire	Induction CYP2C19	Etude clinique sur 12 sujets sains randomisés, crossover, simple aveugle, contre placebo	Grade B	A prendre en compte	Wang et al, 2004 (203)
	Noni	Baisse concentration plasmatique, crise d'épilepsie	Induction CYP3A4 suspectée	Cas rapporté avec arrêt et réintroduction du produit	Grade C	Pas de recommandation particulière	Kang et al, 2015 (204)
	Pipérine/ poivre noir	Augmente la concentration maximale plasmatique et la durée d'élimination de la phénytoïne	PK non précisé	1-Etude clinique sur 5 volontaires sains en crossover non randomisés 2-Etude clinique sur 20 patients épileptiques, avant/après, randomisation non évidente	1-Grade C 2-Grade C	Utilisation concomitante déconseillée	1-Bano et al, 1987 (205) 2-Pattanaik et al, 2006 (206)
Les antipsychotiques							
Clozapine	Millepertuis	Diminution de la concentration sanguine avec baisse de l'efficacité du traitement	Non précisé	Cas rapporté	Grade C	Pas de recommandation particulière	Van Strater et al, 2012 (207)
Halopéridol	Ginkgo biloba	Amélioration de l'efficacité du traitement surtout sur les symptômes positifs	Non précisé	Étude clinique contrôlée en double aveugle sur 82 patients randomisés	Grade A	A prendre en compte, association à éviter ou à réaliser avec prudence.	Zhang, et al, . 2001 (61)
Clomipramine/ halopéridol	Ginseng	Episode maniaque	Non précisé	Cas rapporté	Grade C	Pas de recommandation particulière	Vázquez et al, 2002 (208)
Lithium	Ispaghula	Baisse de la concentration plasmatique de lithium	Non précisé	Cas rapporté	Grade C	Pas de recommandation particulière	Perlman BB, 1990 (209)
Risperidone	Ginkgo biloba	Priapisme	Non précisé	Cas rapporté	Grade C	Pas de recommandation particulière	Lin et al, 2007 (210)

Les antiagrégants							
Aspirine	Ginseng	Amélioration du déficit moteur suite à un AVC Pas de précision sur risque hémorragique	Non précisé	Etude clinique multicentrique en double aveugle sur 140 patients randomisés contre placebo	Grade A	A prendre en compte, à déconseiller si patient à risque hémorragique	He et al, 2011 (211)
	Tamarinier	Augmentation de la biodisponibilité	Modification du pH possible	Etude clinique sur 6 volontaires sains, en 2 phases	Grade C	A prendre en compte, à déconseiller si patient à risque hémorragique	Mustapha et al, 1996 (212)
Aspirine	Ginkgo biloba	1-Hyphéma spontané 2-Effet synergique, amélioration de l'efficacité et amélioration de la perfusion cérébrale pour les patients 3 et 4- Pas de différence significative entre le 2 groupes sur l'agrégation plaquettaire ou les paramètres de la coagulation	Synergie supposée	1-Cas rapporté 2-Etude clinique randomisée contrôlée sur 80 patients déments 3-Etude clinique randomisée en double aveugle contrôlée sur 50 volontaires sains 4-Étude clinique contrôlée en double aveugle sur 67 patients randomisés 5-Étude rétrospective évaluant la différence sur le risque hémorragique, plutôt en défaveur d'une différence statistiquement significative	1- Grade C 2- Grade B 3- Grade A 4- Grade A 5- Grade C	Résultats contradictoires : non favorable à un réel effet.	1-Rosenblatt et al, 1997 (213) 2-Zhang et al, 2012 (214) 3- Wolf HR, 2006 (215) 4- Gardner et al, 2007 (216) 5 -Chan ALF et al, 2011 (93)
Clopidogrel	Amla	Diminution de l'agrégation plaquettaire	PD non précisée	Étude clinique contrôlée en simple aveugle avec crossover sur 10 patients diabétiques type 2, randomisés	Grade B	Association à déconseiller	Fatima et al, 2014 (217)
Clopidogrel	Millepertuis	Pas d'effet significatif		Etude randomisée en crossover, ouverte sur 10 volontaires sains	Grade B		Aruna et al, 2007 (218)
Ticlopidine	Ginkgo biloba	Pas d'effet significatif		Étude clinique contrôlée, en crossover sur 24 volontaires sains randomisés	Grade B		Kim et al, 2010 (63)

Les antalgiques							
Oxycodone	Millepertuis	Diminution de la biodisponibilité, diminution de la sensation d'efficacité du médicament sans effet sur la douleur	Induction CYP3A4	Étude clinique randomisée contre placebo sur 12 volontaires sains	Grade B	A prendre en compte	Nieminen et al, 2010 (219)
Oxycodone	Pomélo	Augmentation de la biodisponibilité plasmatique	Inhibition CYP 3A4	Étude clinique randomisée sur 12 volontaires sains, crossover	Grade B	A prendre en compte	Nieminen et al, 2010 (220)
Paracétamol	Hibiscus	Pas d'effet		Etude clinique sur 6 volontaires sains avant/après	Grade C		Kolawole et al, 2004 (62)
Les anti-inflammatoires							
Diclofénac	Hibiscus	Diminution de l'excrétion urinaire	Non précisé	Etude clinique sur 12 volontaires sains en ouvert, randomisés, en 2 phases, crossover	Grade B	A prendre en compte	Fakeye et al, 2007 (221)
	Ortie	Augmente effet diclofénac	Non précisé	Étude clinique ouverte sur 37 patients randomisés atteints de goutte	Grade B	A prendre en compte	Chrubasik et al, 1997 (222)
Ibuprofene	Ginkgo biloba	Hémorragie cérébrale grave	Non précisé	Cas rapporté	Grade C	Pas de recommandation particulière	Meisel et al, 2003 (223)
	Tamarinier	Augmentation de la biodisponibilité	Non précisé	Etude clinique sur 6 volontaires sains, 3 phases, non randomisés	Grade C	A prendre en compte, à éviter en cas de patient à risque hémorragique	Garba et al, 2003 (224)
Ibuprofène	Millepertuis	Pas d'effet		Etude clinique sur 8 volontaires sains avant/après	Grade C		Bell et al, 2007 (225)
Naprosyne	Ananas (bromelain)	Ecchymoses	Non précisé	Cas rapporté dans une étude observationnelle	Grade C	Pas de recommandation particulière	Bush et al, 2007 (125)

Les antibiotiques							
Métronidazole	Chardon Marie	Diminution de la biodisponibilité	Induction p gp	Étude clinique ouverte sur 12 volontaires sains	Grade C	A prendre en compte	Rajnarayana et al, 2011 (226)
Penicilline	Gomme de Guar	Diminution de la biodisponibilité	Non précisé	Etude clinique sur 10 volontaires sains, randomisés, en double aveugle	Grade B	A prendre en compte	Huupponen et al, 1984 (195)
Voriconazole	Millepertuis	Augmentation de concentration plasmatique initiale puis diminution à plus long terme	Induction CYP2C19	Étude clinique contrôlée en ouvert sur 16 volontaires sains, contre placebo	Grade C	A prendre en compte	Rengelshausen et al, 2005 (227)
Voriconazole	Ginkgo biloba	Pas d'effet		Étude clinique contrôlée, en crossover, en ouvert sur 14 volontaires sains randomisés	Grade B		Lei et al, 2009 (228)
Les traitements hormonaux							
Contraception oestro-progestative	Millepertuis	Méno-métrorragies, diminution de l'efficacité, grossesses non désirées	induction CYP3A4	1-Étude clinique contrôlée en ouvert sur 12 femmes une séquence 2-Etude clinique sur 18 femmes en ouvert, 2 groupes 3-Un cas rapporté (et décrit 4 cas rapportés en plus) 4-Etude clinique sur 16 femmes en simple aveugle, contre placebo (avant/après) 5-Neufs cas rapportés 6-Étude clinique ouverte sur 16 des volontaires sains avec de faibles doses d'hyperforine n'indique pas d'interaction significative	1-Grade C 2-Grade C 3-Grade C 4-Grade C 5-Grade C 6-Grade C	Utilisation concomitante déconseillée	1-Hall et al, 2003 (229) 2-Pfrunder et al, 2003 (230) 3-Schwarz et al, 2003 (231) 4-Murphy et al, 2005 (232) 5-Yue et al, 2000 (73) 6-Will-Shahab et al, 2009 (233)

Contraception oestro-progestative	Lavande	Pas d'interaction clinique		Étude clinique en double aveugle avec crossover sur 24 femmes randomisées.	Grade B		Heger-Mahn et al, 2014 (234)
Tibolone	Millepertuis	Hépatite aiguë	Non précisé	Cas rapporté	Grade C	Pas de recommandation particulière	Etogo-Asse et al, 2008 (235)
Thyroxin	Céleri	Diminution de la T4	Non précisé	Cas rapporté	Grade C	Pas de recommandation particulière	Moses G, 2001 (236)
Les inhibiteurs de la pompe à proton (IPP)							
Oméprazole	Ginkgo biloba	Diminution de la concentration plasmatique	Induction CYP2A9	Etude clinique sur 18 volontaires sains, doses répétées	Grade C	A prendre en compte	Yin et al, 2004 (237)
	Millepertuis	Diminution de la concentration plasmatique	Induction CYP3A4 et CYP2C19	Étude clinique sur 12 volontaires sains randomisés, en crossover.	Grade B	A prendre en compte	Wang et al, 2004 (238)
	Réglisse	Diminution de la concentration plasmatique	Induction CYP3A4	Etude clinique sur 18 volontaires sains, randomisés, 2 phases	Grade B	A prendre en compte	Tu et al, 2010 (239)
Les antihistaminiques							
Fexofénadine	Millepertuis	Diminution de la concentration plasmatique	Induction p gp	1-Etude clinique sur 12 sujets sains, en ouvert (concentration avant/après) 2-Etude clinique sur 20 volontaires sains (avant/après) 3-Etude clinique sur 21 sujets sains, en ouvert, (avant/après)	1-Grade C 2-Grade C 3-Grade C	A prendre en compte	1-Wang et al, 2002 (240) 2-Xie et al, 2005 (241) 3-Dresser et al, 2003 (163)

	Pomélo	Augmentation la biodisponibilité	Inhibition OATP	1-Étude clinique randomisée en cross over sur 12 volontaires sains 2- Etude clinique sur 24 volontaires sains, en ouvert, randomisés, crossover	1-Grade B 2-Grade B	A prendre en compte	1-Dresser et al, 2005 (242) 2-Banfield et al, 2002 (243)
	Sauge chinoise	Diminution de la biodisponibilité	Non précisé	Étude clinique randomisée sur 12 volontaires sains en ouvert	Grade B	A prendre en compte	Qui et al 2014 (244)
Fexofénadine	Ginseng	Pas d'effet		Etude clinique sur 12 volontaires sains en ouvert, une séquence, crossover	Grade C		Malati et al, 2012 (166)
Divers							
Acide folique	Thé vert	Diminution de la concentration et de l'aire sous la courbe	Non précisé	Etude clinique sur 7 volontaires sains, ouverte, en cross over	Grade C	Pas de recommandation particulière	Alemdaroglu et al, 2008 (245)
Finastéride	Millepertuis	Diminution de la biodisponibilité	Induction CYP3A4	Etude clinique sur 12 volontaires sains en ouvert, avant/après	Grade C	Pas de recommandation particulière	Lundahl et al, 2009 (246)
Lévodopa	Kava	Dyskinésies	Antagonisme	Séries de 4 cas rapportés sur les dykinésies sous kava, 1 des cas rapporté concerne une femme sous lévodopa.	Grade C	Pas de recommandation particulière	Schelosky et al, 1995 (247)
Lopéramide	Millepertuis	Délire aigu	Non précisé	Cas rapporté	Grade C	Pas de recommandation particulière	Khawaja et al, 1999 (248)
Méthadone	Millepertuis	Diminution de la concentration de méthadone, symptômes de sevrage en méthadone sur 2 sujets	Induction du CYP3A4 et pgp	Étude clinique contrôlée (avant/après) sur 4 patients sous méthadone avec introduction de millepertuis en traitement des symptômes dépressifs	Grade C	Utilisation concomitante déconseillée ou surveillance clinique rapprochée	Eich-Hochli et al, 2003 (249)
Sildénafil	Pomélo	Augmentation le biodisponibilité plasmatique	Inhibition CYP3A4	Etude clinique sur 24 volontaires sains randomisés, en 2 bras	Grade B	A prendre en compte	Jetter et al, 2002 (250)

Théophylline	Pipérine / poivre noir	Augmente la biodisponibilité dans le sang : aire sous la courbe augmentée, concentration maximale augmentée, demie vie augmentée	Non précisé	Etude clinique sur 5 volontaires sains en crossover	Grade C	Pas de recommandation particulière	Bano et al, 1991 (124)
Théophylline	Millepertuis	Le cas rapporte une baisse de l'effet de la théophylline mais l'étude n'est pas en faveur d'un effet.	Induction sur CYP1A2	1-Case report 2-Etude clinique en ouvert sur 12 volontaires sains, randomisés, crossover	1-Grade C 2-Grade B	Résultats plutôt en faveur d'une absence de risque. Pas de recommandation particulière	1-Nebel et al, 1999 (251) 2-Morimoto et al, 2004 (252)
Théophylline	Sauge chinoise	Pas d'effet		Etude clinique sur 12 volontaires sains en crossover	Grade C		Qiu et Al 2008 (253)
Zolpidem	Millepertuis	Diminution de la concentration du zolpidem, pas d'effet clinique retrouvé.	Induction CYP3A4	Etude clinique sur 14 volontaires sains, en ouvert, crossover, non randomisés	Grade C	A prendre en compte	Hojo et al, 2011 (41)

## IV. Discussion

### A. Résultats principaux

Cette revue narrative de littérature a permis d'identifier 60 médicaments disponibles en médecine générale susceptibles d'interagir avec des produits de phytothérapie.

Les classes thérapeutiques ayant le plus d'interactions avec des produits de phytothérapie sont les anticoagulants, les anti hypertenseurs, les hypolipémians, les antidiabétiques oraux et les anxiolytiques. Le médicament rapportant le plus d'interactions différentes est la warfarine, suivi du midazolam, de la simvastatine, de l'atorvastatine, de la metformine et de la digoxine.

Les produits de phytothérapie les plus souvent identifiés dans les études évaluant leur associations à des médicaments allopathiques sont le millepertuis, le ginkgo biloba, le pomélo, le thé vert et le ginseng.

Le mécanisme d'interaction pharmaceutique n'est pas toujours correctement identifié dans les études ou cas rapportés. Le mécanisme revenant le plus régulièrement est pharmacocinétique, plus particulièrement les interactions au niveau du CYP3A4.

Les effets indésirables les plus mis en évidence de façon significative dans les études sont les modifications de la biodisponibilité plasmatique du médicament par le produit de phytothérapie. Les effets de surdosage et de toxicité ne sont retrouvés que dans les cas rapportés.

Il existe de nombreuses études cliniques sur des volontaires sains. La plupart des données disponibles sont de grade C. Très peu de données existent en grade A.



## 1. Forces de ces résultats

- La mise à jour des données d'interactions entre plantes et médicaments conventionnels,
- Des résultats centrés sur les médicaments conventionnels utilisés en médecine générale, qui font l'originalité de ce travail,
- Des données exclusivement cliniques, pertinentes pour la pratique,
- La réalisation d'un tableau de synthèse et de fiches synthétiques par classe, intéressantes pour celles présentant un grand nombre d'interactions, permettant une lecture rapide des interactions étudiées avec des conclusions pour faciliter leur interprétation,
- Les études évaluant une association plante-médicament ne mettant pas en évidence d'interactions ont été retenues permettant d'identifier certaines données contradictoires et de nuancer les résultats,
- Ce travail permet ainsi une amélioration du niveau de connaissances des médecins généralistes concernant les interactions plantes-médicaments.

## 2. Faiblesses des résultats

Malgré le nombre important de données grandissantes dans la littérature concernant les interactions plantes-médicaments, il existe peu de données récentes sur les interactions plantes-médicaments au niveau clinique (seules 31 études cliniques ont été recensées après 2010 et 9 cas rapportés).

Les résultats doivent être interprétés avec prudence qu'ils soient en faveur d'une interaction ou non.

Pour les cas rapportés bien qu'ils concernent des patients en pratique courante, ils posent la question de l'imputabilité et de la reproductibilité de leurs résultats. Alors que pour les études se posent la question de l'extrapolation. La majorité des études sont réalisées sur

volontaires sains et sont de faibles puissance. Les données sur volontaires sains sont difficilement transposables en pratique clinique aux patients polymédicamentés.

Les plantes ici retenues et évaluées dans les études ou cas rapportés sont principalement évaluées en monothérapie. Or en pratique clinique, les préparations à base de plantes peuvent être des mélanges de plantes, avec un nombre de principes actifs importants. La multiplication des principes actifs majore le risque d'interaction et donc d'effets secondaires (32, 34).

Les protocoles d'études d'évaluation d'interactions utilisés ne suivent pas nécessairement les schémas thérapeutiques utilisés en pratique clinique. Nous pouvons nous interroger sur la pertinence de ces résultats et de leur extrapolation en pratique clinique.

La composition et les doses utilisées peuvent également jouer sur les résultats, comme le montre le cas des interactions avec le millepertuis, lorsque la concentration en hyperforine fait varier l'effet sur la biodisponibilité des médicaments comme la digoxine ou la warfarine.

Pour la plupart des études, les mécanismes d'interactions mis en jeu ne sont pas précisés. Ces mécanismes peuvent être complexes à identifier. Bien que certaines les identifient, il existe un biais lié au polymorphisme génétique inter individuel existant, notamment pour les interactions pharmacocinétiques utilisant la voie du CYP3A4 ou de la glycoprotéine P (33).

Toutes ces questions concernant les études d'interactions sont aussi vraies pour les études d'interactions entre médicaments, comme on peut le lire dans cette étude de 2012 par Caccia et al (254). Les études précliniques et cliniques sont tout de même indispensables pour développer le niveau de connaissance autour des interactions. Elles sont complétées dans le temps par les notifications aux organismes de pharmacovigilance et par les études pharmaco-épidémiologiques (254).

## B. Forces et faiblesses de la méthode

Le sujet étant très vaste, mal circonscrit et traitant de données très disparates (notamment avec les cas rapportés isolés), et aux vues du temps et des moyens à disposition, il a été décidé d'utiliser une méthode de revue narrative de littérature.

Une revue systématique de littérature aurait été la méthode de travail idéale mais semblait difficile à appliquer dans ce contexte. La revue narrative a été réalisée dans une approche la plus systématique possible sans pouvoir être totalement exhaustive.

L'équation de recherche a été difficile à élaborer devant l'importance du nombre de plantes et des classes thérapeutiques différentes. Il était impossible d'élaborer une équation par produit de phytothérapie ou par médicament allopathique. Les premières équations de recherche ont trouvé un grand nombre de données. Les lectures rapides réalisées au début du travail de thèse semblaient retrouver une quantité importante de données in vitro, non pertinentes aux vues des objectifs fixés. Si l'équation de recherche ne prenait en compte que les études cliniques humaines ou les cas rapportés, il était obtenu très peu de données. L'équation de recherche a été élaborée à l'aide du directeur de thèse et des documentalistes de la faculté de Bordeaux, qui ont une expérience très intéressante dans ce domaine.

Les bases de données PUBMED, COCHRANE et SCOPUS ont été choisies. PUBMED constitue la référence en termes de base de données scientifiques. COCHRANE comprend de nombreuses données cliniques pertinentes dans le contexte. SCOPUS comporte un large choix de références en matière de données pharmacologiques et cliniques. EMBASE aurait pu également être choisie. La lecture de revues concernant les interactions plantes-médicaments a montré que EMBASE était plus régulièrement utilisée que SCOPUS (45, 51). SCOPUS reste tout de même une base de données choisies dans des travaux de bonne qualité (47, 48,255).

Il n'y avait qu'un seul lecteur lors de ce travail de thèse pouvant laisser place à une certaine subjectivité et un manque de reproductibilité dans la sélection des articles, mais la double lecture réalisée à distance a permis de limiter cette subjectivité et renforce la force de ce travail.

Les critères d'inclusion n'ont permis de retenir que 4 cas rapportés et 37 études cliniques. Il a fallu lire un certain nombre de revues traitant des interactions plantes-médicaments, rapportant elles-mêmes des références d'études cliniques et/ou cas rapportés. Ce travail de recherche à travers des revues entraîne un biais de sélection. Seules les études rapportant une interaction sont identifiées par ses travaux. Ce biais a été limité par la sélection d'études évaluant une association plante-médicament ne retrouvant pas d'effet indésirable statistiquement significatif, lors de l'application de l'équation de recherche.

La recherche ne s'est concentrée que sur des articles en français et en anglais. La plupart des articles exclus sur le critère de la langue étaient chinois et auraient potentiellement concerné des plantes issues de la médecine chinoise non inscrites à la pharmacopée.

### C. Apports de ce travail par rapport aux travaux existants

De nombreuses revues concernant les interactions plantes-médicaments existent déjà (34,45–48,256–263).

Les résultats analysés varient d'une revue à l'autre mais certaines données reviennent régulièrement :

- Les médicaments les plus susceptibles d'interagir avec les plantes sont les médicaments à index thérapeutique étroit,
- Les classes les plus rapportées parmi les études (en dehors des chimiothérapies et antirétroviraux) sont les anticoagulants, les anxiolytiques, les antiépileptiques, les hypolipémiantes et les antidiabétiques,
- Les plantes les plus impliquées dans les interactions sont le millepertuis, le ginkgo biloba, le pomélo mais également le ginseng et le thé vert,
- Le mécanisme d'interaction le plus impliqué dans ces interactions est pharmacocinétique,

- Les données sont de faible niveau de preuve.

Peu de revues ne s'intéressent qu'aux données cliniques. Une revue de la littérature de 2012 par Petitet (34) rapporte les interactions pharmacocinétiques entre plantes et médicaments, sans les interactions pharmacodynamiques. Elle évalue les études cliniques humaines, aucun cas rapporté n'y apparaît.

Plus récemment, une méta analyse a été réalisée par Awowthe et al en 2019 (48). Ce travail se concentre sur l'ensemble des études cliniques réalisées sur volontaires sains, randomisés ou non ayant montré une interaction entre une plante et un médicament conventionnel. Une des co-variables identifiée est l'âge. Le millepertuis et le thé vert sont les plantes les plus à risque d'interactions. Le midazolam présente le plus de données d'interactions avec les plantes.

Entre 2012 et aujourd'hui d'autres revues rapportent les interactions plantes-médicaments (48,51,256-263). La plupart mélangent des données issues d'études animales, cliniques humaines ou même des données in vitro. Aucune ne synthétise clairement les données cliniques concernant les interactions entre plantes et les médicaments utilisés en médecine générale. Certaines se focalisent sur les cas rapportés, d'autres sur les patients diabétiques. Comme la revue réalisée par Thikekar et al, en 2018 qui retrouve des interactions identiques à celles de notre travail, mais les données cliniques sont mélangées aux données in vitro ou animales. Il n'est donc pas facile d'y accéder (257).

Les informations concernant les interactions avec les médicaments utilisés en médecine générale sont parfois diluées au sein des données d'interaction concernant les interactions des plantes avec les chimiothérapies et/ou les anti rétroviraux.

Ces revues ne rapportent pas forcément les études retrouvant un bénéfice de l'interaction plante-médicament et n'apportent pas non plus les données contradictoires (34,48,51,256-262).

## D. Intérêt en pratique clinique

Le but de ce travail n'était pas de diaboliser les produits de phytothérapie mais d'évaluer le risque d'interaction entre ces produits et les médicaments d'usage courant en médecine générale. Ce risque semble exister sur le plan clinique, pour les médicaments comme la warfarine, la digoxine, le midazolam mais également pour d'autres médicaments comme les inhibiteurs calciques, les antidiabétiques oraux, les statines, les antidépresseurs. Ce risque est difficile à mesurer réellement car les études menées sont, pour la plupart, de faible puissance et sur volontaires sains mais il ne peut pas être ignoré vu le nombre croissant de cas rapportés auprès de la pharmacovigilance.

Le principal intérêt de ce travail réside dans la synthèse des données cliniques existantes sur les interactions entre plantes et médicaments utilisés en médecine générale. La mise à disposition d'outils (tableau et fiche synthèse) visent à aider le médecin généraliste face à un patient utilisant à la fois un traitement conventionnel et un produit de phytothérapie.

Une amélioration des connaissances des médecins généralistes facilitera la communication avec le patient. Il sera prudent de rappeler au patient que les plantes soient "naturelles", cela ne veut pas dire que leur utilisation est dénuée de risques. Un des risques lié à l'utilisation des produits de phytothérapie est l'automédication, avec l'existence d'un risque de diagnostic erroné ou retardé. Ce risque diminue lors d'une meilleure communication, comme le prouve cette étude de Cohen et al en 2005 réalisée en médecine générale (264). La reconnaissance des situations à risque d'interactions entre plantes et médicaments pourrait permettre d'améliorer la notification à la pharmacovigilance en cas d'effets indésirables. En augmentant le nombre de cas notifiés cela peut permettre l'émission de rapports sur les interactions par les organismes de pharmacovigilance et d'améliorer le niveau de connaissance globale autour des produits de phytothérapie.

Les raisons pour lesquelles les patients choisissent de consommer des produits de phytothérapie pourraient être recherchées, cela pourrait permettre de discuter d'alternatives, moins à risque.

## E. Interrogations et perspectives

La réalisation d'études de meilleure qualité est déjà pointée depuis plusieurs années sans pour autant que cela soit fait. On se demande même dans quelles mesures ces études seraient réalisables : faudrait-il tester chaque plante avec chaque médicament ? Cela semble irréalisable en pratique. C'est pourquoi les cas notifiés auprès des organismes de pharmacovigilance sont importants. Ce travail pourrait servir à sensibiliser les médecins généralistes, à la recherche de ces interactions.

Ce travail pourrait permettre d'enrichir des bases de données existantes comme Hedrine, mais il est certain que l'ensemble des bases de données nécessitent une mise à jour régulière difficile à réaliser. La pharmacovigilance développe une nouvelle base de données depuis février dernier. Elle regroupera les données de cas notifiés à la PV. Ce qui en fait une originalité très intéressante (255). Il faudrait que son accès soit libre et qu'une communication de son existence soit faite auprès des médecins et des pharmaciens.

La formation initiale et continue des médecins pourrait être améliorée en matière de phytothérapie. On pourrait également imaginer une conciliation médicamenteuse en pratique libérale par des pharmaciens d'officine, comme cela peut être fait à l'hôpital.

Les statuts des plantes médicinales varient selon son utilisation entre complément alimentaire et thérapie. Un travail de coopération entre pharmacovigilance et nutrivigilance semble indispensable dans l'attente d'une unification des statuts de ces produits en France.

Enfin, il serait intéressant de comprendre comment le risque lié à l'utilisation des plantes est-il géré dans les pays comme la Chine, l'Inde pour lesquels la place du marché des plantes médicinales est importante.

## V. Conclusion

Les produits de phytothérapie sont de plus en plus consommés en France. Leur utilisation se fait en automédication. De plus en plus de cas d'interactions entre plantes et médicaments sont rapportés auprès de la pharmacovigilance. En médecine générale, le niveau de connaissance autour des produits de phytothérapie semble insuffisant et il existe une demande de la part des médecins d'une meilleure formation dans le domaine.

Cette revue narrative de la littérature a permis d'identifier au travers des données cliniques, quels étaient les médicaments utilisés en médecine générale susceptibles d'interagir avec des produits de phytothérapie. La warfarine, la digoxine, le midazolam sont les médicaments les plus souvent identifiés dans des interactions au sein de leur propre classe thérapeutique. Certaines classes thérapeutiques retrouvent plusieurs médicaments à risque comme les statines (atorvastatine et simvastatine), les antidiabétiques oraux (metformine et glibenclamide). Les antidépresseurs et les contraceptifs semblent être à risque d'interaction avec le millepertuis. Les mécanismes d'interactions ne sont pas toujours précisés, mais l'interaction sur le CYP3A4 est la plus régulièrement mise en jeu. Ces interactions sont susceptibles de provoquer une inefficacité ou une toxicité des traitements allopathiques. L'ensemble des résultats ont été synthétisés dans un tableau et dans des fiches ayant pour but d'émettre des conseils et d'informer les médecins généralistes. Bien que le niveau de preuve des études évaluant les interactions entre plantes et médicaments soit globalement faible, le risque devrait être pris en compte par les médecins prescripteurs de médicaments conventionnels.

Une meilleure information des médecins généralistes pourrait faciliter la communication avec les patients autour des produits de phytothérapie et ainsi limiter le risque lié à leur utilisation. Des améliorations sont à prévoir dans le domaine de la phytothérapie, que ce soit l'amélioration du niveau de preuve globale des études, mais également une accessibilité plus facile des bases de données regroupant les interactions entre



plantes et médicaments ainsi que leurs mises à jour régulières. D'autres améliorations comme la formation initiale et continue pourraient être envisagées.

# Références

1. Trager S. Que penser des pratiques non conventionnelles dans la prise en charge des cancers ? Rev Prat. mars 2020;70:252-6.
2. Nos missions - Médicaments à base de plantes et huiles essentielles - ANSM [Internet]. [cité 18 oct 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/notre-perimetre/les-medicaments/p/medicaments-a-base-de-plantes-et-huiles-essentielles>
3. WikiPhyto, l'encyclopédie de la phytothérapie [Internet]. [cité 24 nov 2022]. Disponible sur: <http://www.wikiphyto.org/wiki/Accueil>
4. ANSM. Plantes médicinales [Internet]. 2000 [cité 27 nov 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2020/10/22/plantes-medicinales.pdf>
5. Ordre des pharmaciens. Cahier thématique : le pharmacien et les plantes [Internet]. 2014 juill [cité 27 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/160923/784735/version/4/file/Cahier+th%C3%A9matique+5+-+Le+pharmacien+et+les+plantes.pdf>
6. Organisation mondiale de la santé. Stratégie de l'OMS pour la médecine traditionnelle pour 2014-2023. 2013.
7. Ordre des médecins - Webzine n°3 [Internet]. [cité 21 août 2022]. Disponible sur: <https://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/external-package/webzine/2015-07/www/index.html#/page-11>
8. Réglementation relative aux AMM et Enregistrements - ANSM [Internet]. [cité 18 oct 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/referance/reglementation-relative-aux-amm>
9. ANSM. Liste A des plantes médicinales utilisées traditionnellement [Internet]. 2021 [cité 27 nov 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/03/25/liste-a-des-plantes-medicinales-utilisees-traditionnellement-4.pdf>
10. ANSM. Liste B des plantes médicinales utilisées traditionnellement [Internet]. 2021 [cité 27 nov 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/03/25/liste-b-des-plantes-medicinales-utilisees-traditionnellement.pdf>
11. Kawa et atteintes hépatiques - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 18 oct 2022]. Disponible sur: <https://archiveansm.integra.fr/S-informer/Communiquees-Communiquees-Points-presse/Kawa-et-atteintes-hepatiques>
12. Code de la santé publique. Article L4211-1
13. Décret n° 2008-841 du 22 août 2008 relatif à la vente au public des plantes médicinales inscrites à la Pharmacopée et modifiant l'article D. 4211-11 du code de la santé publique. 2008-841 août 22, 2008.
14. ANSM. Liste des médicaments de médication officinale à base de plantes [Internet]. 2022 [cité 21 nov 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2022/01/07/20220107-medicaments-acces-direct-annexe-2.pdf>
15. Décret n°2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires.
16. Arrêté du 24 juin 2014 établissant la liste des plantes, autres que les champignons, autorisées dans les compléments alimentaires et les conditions de leur emploi.
17. DGCCRF. Liste des plantes pouvant être employées dans les compléments alimentaires [Internet]. 2019 [cité 27 nov 2022]. Disponible sur: [https://www.economie.gouv.fr/files/files/directions\\_services/dgccrf/securite/produits\\_alimentaires/Complement\\_alimentaire/CA\\_Liste\\_PlantesAutres\\_janvier2019.pdf?v=1547539407](https://www.economie.gouv.fr/files/files/directions_services/dgccrf/securite/produits_alimentaires/Complement_alimentaire/CA_Liste_PlantesAutres_janvier2019.pdf?v=1547539407)
18. Prisma média solution. Observatoire santé [Internet]. 2016. Disponible sur: [https://www.prismamediasolutions.com/wp-content/uploads/2016/11/plaquette-observatoire\\_sante-2016-avec-5-extracts.pdf](https://www.prismamediasolutions.com/wp-content/uploads/2016/11/plaquette-observatoire_sante-2016-avec-5-extracts.pdf)
19. André F, Bally JN. Ces patients qui se tournent vers l'aromathérapie. Médecine. 1 avr 2019;15(4):157-62.
20. Gérard M, Potéreau J, Hauser M. Observatoire des parcours de soins des Français. Thème 3 : Les Français et les médecines douces [Internet]. Harris interactive; 2019 nov [cité 27 nov 2022]. Disponible sur: <http://harris-interactive.fr/wp-content/uploads/sites/6/2019/11/Rapport-Harris-Etude-sur-les-Francais-et-les-medecines-douces-Santeclair.pdf>
21. IFOP. Les français et les médecines naturelles [Internet]. 2007 nov [cité 21 nov 2022]. Report No.: 1, 6598. Disponible sur: <https://www.ifop.com/wp-content/uploads/2018/03/medecinesnaturelles.pdf>
22. Chamard A. Etat des lieux du recours aux médecines alternatives et complémentaires en médecine générale, dans le Languedoc-Roussillon: étude quantitative auprès de patients et de médecins. Thèse d'exercice : Université de Montpellier. Faculté de médecine; 2016

23. France AgriMer. La vente des plantes médicinales en pharmacie et parapharmacie [Internet]. 2019. Disponible sur: <https://www.franceagri.fr/content/download/60234/document/7b%20-%20Etude%20vente%20PM%20parapharmacie%202018.pdf>
24. Devos AS. Le recours des patients aux médecines non conventionnelles en Basse-Normandie: étude quantitative descriptive transversale par questionnaire auprès de patients de médecine générale [Thèse d'exercice]. [Caen]: Université de Caen. Faculté de médecine; 2014.
25. Luce ML. Recours aux plantes médicinales locales en Martinique: une double enquête patients, médecins généralistes [Thèse d'exercice]. [Nice]: Université de Nice. Faculté de médecine; 2015.
26. Dutertre JM. Enquête prospective au sein de la population consultant dans les cabinets de médecine générale sur l'île de la Réunion : à propos des plantes médicinales, utilisation, effets, innocuité et lien avec le médecin généraliste. [Thèse d'exercice]. [Bordeaux]: Université de Bordeaux. Faculté de Médecine; 2011.
27. Boissière M. Consommation des plantes médicinales par les patients suivis en cabinet de médecine générale à La Réunion: expériences, représentations et ressentis des patients dans le cadre de la communication médecin-patient [Thèse d'exercice]. [Bordeaux]: Université de Bordeaux. Faculté de médecine; 2018.
28. Robert C. Construction d'un outil d'information sur les plantes médicinales de la Réunion adapté aux besoins des médecins généralistes [Thèse d'exercice]. [Bordeaux]: Université de Bordeaux. Faculté de Médecine; 2017.
29. Bensemida PR. Étude des freins de la sous utilisation de la phytothérapie par les médecins généralistes dans le nord pas de calais. [Thèse d'exercice]. [Lille]: Université de Lille 2. Faculté de médecine; 2014.
30. Ivanez M. Les internes de médecine générale de l'Océan Indien interrogent-ils leurs patients au sujet de leur éventuel usage de plantes à but thérapeutique? [Thèse d'exercice]. [Bordeaux]: Université de Bordeaux. Faculté de Médecine; 2018.
31. Organisation mondiale de la Santé. Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes. Guide pédagogique de l'OMS pour la sécurité des patients. Genève: Édition multiprofessionnelle; 2015.
32. Ouoba K, Lehmann H, Semde R, Pabst JY. Revue de la littérature sur la pharmacovigilance des médicaments issus des pharmacopées traditionnelles. Partie I : identification des risques. *Ann Pharm Fr.* déc 2021;S0003450921001796.
33. Thésaurus des interactions médicamenteuses - ANSM [Internet]. [cité 18 oct 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/referance/thesaurus-des-interactions-medicamenteuses-1>
34. Petitot F. Interactions pharmacocinétiques entre préparation à base de plantes et médicament : une revue de l'importance clinique. *Phytothérapie.* juin 2012;10(3):170-82.
35. Bai J, Zhao S, Fan X, Chen Y, Zou X, Hu M, et al. Inhibitory effects of flavonoids on P-glycoprotein in vitro and in vivo: Food/herb-drug interactions and structure–activity relationships. *Toxicol Appl Pharmacol.* avr 2019;369:49-59.
36. Yuan L, Chen H, Ma X, Pan J, Gong ZP, Chen SY, et al. Herb-Drug Interaction: Application of a UPLC-MS/MS Method to Determine the Effect of Polygonum capitatum Extract on the Tissue Distribution and Excretion of Levofloxacin in Rats. *Evid-Based Complement Altern Med ECAM.* 18 août 2020;2020:2178656.
37. Lee SY, Lee JY, Kang W, Kwon K il, Oh SJ, Ma JY, et al. In vitro and in vivo assessment of cytochrome P450-mediated herb–drug interaction of Ssang-hwa-tang. *Food Chem.* janv 2013;136(2):450-7.
38. Yuan Y mei, Gao J wen, Shi Z, Huang P, Lu Y song, Yao M cun, et al. Herb–drug pharmacokinetic interaction between radix astragalii and pioglitazone in rats. *J Ethnopharmacol.* nov 2012;144(2):300-4.
39. Janetzky K, Morreale AP. Probable interaction between warfarin and ginseng. *Am J Health Syst Pharm.* 15 mars 1997;54(6):692-3.
40. Clemente M, Miguel MD, Felipe KB, Gribner C, Cidade RE, Dias JFG, et al. The use of herbal medicines and conventional drugs by individuals with cerebral palsy and the risk of interactions. *J Herb Med.* déc 2021;30:100500.
41. Hojo Y, Echizenya M, Ohkubo T, Shimizu T. Drug interaction between St John's wort and zolpidem in healthy subjects. *J Clin Pharm Ther.* 2011;36(6):711-5.
42. Gurley BJ, Swain A, Hubbard MA, Williams DK, Barone G, Hartsfield F, et al. Clinical assessment of CYP2D6-mediated herb–drug interactions in humans: Effects of milk thistle, black cohosh, goldenseal, kava kava, St. John's wort, and Echinacea. *Mol Nutr Food Res.* 2008;52(7):755-63.
43. Xu H, Williams KM, Liauw WS, Murray M, Day RO, McLachlan AJ. Effects of St John's wort and CYP2C9 genotype on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of gliclazide. *Br J Pharmacol.* 2008;153(7):1579-86.
44. Amadi CN, Mgbahurike AA. Selected Food/Herb–Drug Interactions: Mechanisms and Clinical Relevance. *Am J Ther.* août 2018;25(4):e423.
45. Izzo AA, Ernst E. Interactions Between Herbal Medicines and Prescribed Drugs: An Updated Systematic Review. *Drugs.* sept 2009;69(13):1777-98.

46. Choi JG, Eom SM, Kim J, Kim SH, Huh E, Kim H, et al. A Comprehensive Review of Recent Studies on Herb-Drug Interaction: A Focus on Pharmacodynamic Interaction. *J Altern Complement Med.* avr 2016;22(4):262-79.
47. Awortwe C, Makiwane M, Reuter H, Muller C, Louw J, Rosenkranz B. Critical evaluation of causality assessment of herb–drug interactions in patients. *Br J Clin Pharmacol.* avr 2018;84(4):679-93.
48. Awortwe C, Bruckmueller H, Cascorbi I. Interaction of herbal products with prescribed medications: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res.* mars 2019;141:397-408.
49. Claret AL, Boiteux-Jurain M, Curtit E, Jeannin M, Gérard B, Nerich V, et al. Interaction between phytotherapy and oral anticancer agents: prospective study and literature review. *Med Oncol Northwood Lond Engl.* 16 avr 2019;36(5):45.
50. Combe C, Passas E, Letranchant L, Champagne H. Phytothérapie et antirétroviraux : actions menées dans un programme d'éducation thérapeutique auprès des personnes vivant avec le VIH. *J Pharm Clin.* 1 déc 2019;38(4):196-200.
51. Tsai HH, Lin HW, Lu YH, Chen YL, Mahady GB. A Review of Potential Harmful Interactions between Anticoagulant/Antiplatelet Agents and Chinese Herbal Medicines. *PLoS ONE.* 9 mai 2013;8(5):e64255.
52. Souard F, Fortune A, Villier C. HEDRINE : un nouvel outil d'aide à la décision pour les interactions plante–médicament [Internet] [Thèse d'exercice]. [Grenoble]: Université de Grenoble. Faculté de Pharmacie; 2014 [cité 21 août 2022]. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2211104214001349>
53. Thériaque [Internet]. [cité 25 nov 2022]. Disponible sur: [https://www.theriaque.org/apps/recherche/rch\\_phyto.php](https://www.theriaque.org/apps/recherche/rch_phyto.php)
54. Navarette S, Saussays C. Les interactions entre plantes et médicaments [Thèse d'exercice]. [Grenoble]: Université de Grenoble. Faculté de Pharmacie; 2011.
55. Bonnes pratiques de pharmacovigilance - ANSM [Internet]. [cité 24 août 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/referance/bonnes-pratiques-de-pharmacovigilance>
56. Saracci DC, Mahamat M. Comment rédiger un article scientifique de type revue narrative de la littérature ? *Rev MÉDICALE SUISSE.* 2019;5.
57. Ferrari R. Writing narrative style literature reviews. *Med Writ.* déc 2015;24(4):230-5.
58. Médicaments délivrés par les pharmacies de ville par classe ATC - Medic'AM - en 2021 (série labellisée) | L'Assurance Maladie [Internet]. [cité 28 nov 2022]. Disponible sur: <https://assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/medicaments-classe-atc-medicam-2021>
59. Fan L, Zhou G, Guo D, Liu YL, Chen WQ, Liu ZQ, et al. The Pregnane X Receptor Agonist St John's Wort Has No Effects on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Repaglinide. *Clin Pharmacokinet.* 1 sept 2011;50(9):605-11.
60. Zuo XC, Zhang BK, Jia SJ, Liu SK, Zhou LY, Li J, et al. Effects of Ginkgo biloba extracts on diazepam metabolism: a pharmacokinetic study in healthy Chinese male subjects. *Eur J Clin Pharmacol.* 1 mai 2010;66(5):503-9.
61. Zhang XY, Zhou DF, Su JM, Zhang PY. The Effect of Extract of Ginkgo Biloba Added to Haloperidol on Superoxide Dismutase in Inpatients With Chronic Schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol.* févr 2001;21(1):85-8.
62. Kolawole JA, Maduenyi A. Effect of zobo drink (Hibiscus sabdariffa water extract) on the pharmacokinetics of acetaminophen in human volunteers. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 1 mars 2004;29(1):25-9.
63. Kim BH, Kim KP, Lim KS, Kim JR, Yoon SH, Cho JY, et al. Influence of Ginkgo biloba extract on the pharmacodynamic effects and pharmacokinetic properties of ticlopidine: An open-label, randomized, two-period, two-treatment, two-sequence, single-dose crossover study in healthy Korean male volunteers. *Clin Ther.* févr 2010;32(2):380-90.
64. Açıkgöz SK, Açıkgöz E. Gastrointestinal bleeding secondary to interaction of Artemisia absinthium with warfarin. *Drug Metabol Drug Interact.* 1 août 2013;28(3):187-9.
65. Page II RL, Lawrence JD. Potentiation of Warfarin by Dong Quai. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* 1999;19(7):870-6.
66. Segal R, Pilote L. Warfarin interaction with Matricaria chamomilla. *CMAJ.* 25 avr 2006;174(9):1281-2.
67. Yuan CS, Wei G, Dey L, Karrison T, Nahlik L, Maleckar S, et al. Brief Communication: American Ginseng Reduces Warfarin's Effect in Healthy Patients. *Ann Intern Med.* 6 juill 2004;141(1):23-7.
68. Lam AY, Elmer GW, Mohutsky MA. Possible Interaction between Warfarin and Lycium Barbarum L. *Ann Pharmacother.* 1 oct 2001;35(10):1199-201.
69. Rivera CA, Ferro CL, Bursua AJ, Gerber BS. Probable Interaction Between Lycium barbarum (Goji) and Warfarin. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* 2012;32(3):e50-3.
70. Leung H, Hung A, Hui ACF, Chan TYK. Warfarin overdose due to the possible effects of Lycium barbarum L. *Food Chem Toxicol.* 1 mai 2008;46(5):1860-2.

71. Lambert JP, Cormier J. Potential Interaction between Warfarin and Boldo-Fenugreek. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* 2001;21(4):509 12.
72. Cambria-Kiely JA. Effect of Soy Milk on Warfarin Efficacy. *Ann Pharmacother.* 1 déc 2002;36(12):1893 6.
73. Yue QY, Bergquist C, Gerdén B. Safety of St John's wort (*Hypericum perforatum*). *The Lancet.* 12 févr 2000;355(9203):576 7.
74. Jiang X, Williams KM, Liauw WS, Ammit AJ, Roufogalis BD, Duke CC, et al. Effect of St John's wort and ginseng on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2004;57(5):592 9.
75. Al faraj S. Antagonism of the anticoagulant effect of warfarin caused by the use of *Commiphora molmol* as a herbal medication: a case report. *Antagon Anticoagulant Eff Warfarin Caused Use Commiphora Molmol Herb Mediat Case Rep.* 2005;99(2):219 20.
76. Liu JF, Srivatsa A, Kaul V. Black licorice ingestion: Yet another confounding agent in patients with melena. *World J Gastrointest Surg.* 27 janv 2010;2(1):30 1.
77. Taylor JR, Wilt VM. Probable Antagonism of Warfarin by Green Tea. *Ann Pharmacother.* 1 avr 1999;33(4):426 8.
78. Grant P. Warfarin and cranberry juice: an interaction. *J Heart Valve Dis.* 1 janv 2004;13(1):25 6.
79. Mohammed Abdul MI, Jiang X, Williams KM, Day RO, Roufogalis BD, Liauw WS, et al. Pharmacodynamic interaction of warfarin with cranberry but not with garlic in healthy subjects. *Br J Pharmacol.* 2008;154(8):1691 700.
80. Suvarna R, Pirmohamed M, Henderson L. Possible interaction between warfarin and cranberry juice. *BMJ.* 18 déc 2003;327(7429):1454.
81. Rindone JP, Murphy TW. Warfarin-cranberry juice interaction resulting in profound hypoprothrombinemia and bleeding. *Am J Ther.* 1 mai 2006;13(3):283 4.
82. Li Z, Seeram NP, Carpenter CL, Thames G, Minutti C, Bowerman S. Cranberry Does Not Affect Prothrombin Time in Male Subjects on Warfarin. *J Am Diet Assoc.* 1 déc 2006;106(12):2057 61.
83. Mellen CK, Ford M, Rindone JP. Effect of high-dose cranberry juice on the pharmacodynamics of warfarin in patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2010;70(1):139 42.
84. Hamann GL, Campbell JD, George CM. C. Warfarin-cranberry juice interaction. *Ann Pharmacother.* 2011
85. Vaes LP, Chyka PA. Interactions of warfarin with garlic, ginger, ginkgo, or ginseng: nature of the evidence. *Ann Pharmacother.* déc 2000;34(12):1478 82.
86. Lesho E, Saullo L, Udvari-Nagy S. A 76-year-old woman with erratic anticoagulation. *Cleve Clin J Med.* 1 sept 2004;71:651 6.
87. Shalansky S, Lynd L, Richardson K, Ingaszewski A, Kerr C. Risk of Warfarin-Related Bleeding Events and Supratherapeutic International Normalized Ratios Associated with Complementary and Alternative Medicine: A Longitudinal Analysis. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* 2007;27(9):1237 47.
88. Jiang X, Williams KM, Liauw WS, Ammit AJ, Roufogalis BD, Duke CC, et al. Effect of ginkgo and ginger on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* avr 2005;59(4):425 32.
89. Rosado MF. Thrombosis of a Prosthetic Aortic Valve Disclosing a Hazardous Interaction between Warfarin and a Commercial Ginseng Product. *Cardiology.* 2003;99(2):111 111.
90. Lee SH, Ahn YM, Ahn SY, Doo HK, Lee BC. Interaction Between Warfarin and Panax ginseng in Ischemic Stroke Patients. *J Altern Complement Med.* juill 2008;14(6):715 21.
91. Matthews MK. Association of Ginkgo biloba with intracerebral hemorrhage. *Neurology.* 1 juin 1998;50(6):1933 1933.
92. Chung KF, Mccusker M, Page CP, Dent G, Guinot PH, Barnes PJ. Effet of a ginkgolide mixture in antagonising skin and platelet responses to platelet activating factor in man. *The Lancet.* 31 janv 1987;329(8527):248 51.
93. Chan ALF, Leung HWC, Wu JW, Chien TW. Risk of Hemorrhage Associated with Co-Prescriptions for Ginkgo biloba and Antiplatelet or Anticoagulant Drugs. *J Altern Complement Med.* juin 2011;17(6):513 7.
94. Chan HT, So LT, Li SW, Siu CW, Lau CP, Tse HF. Effect of Herbal Consumption on Time in Therapeutic Range of Warfarin Therapy in Patients With Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Pharmacol.* juill 2011;53(1):87 90.
95. Zhou Y, Zeng R. Effects of Ginkgo biloba extract on anticoagulation and blood drug level of warfarin in healthy volunteers. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi Zhongguo Zhongyao Zazhi China J Chin Mater Medica.* 1 août 2011;36(16):2290 3.
96. Engelsen J, Nielsen JD, Winther K. Effect of Coenzyme Q10 and Ginkgo biloba on Warfarin Dosage in Stable, Long-term Warfarin Treated Outpatients. A Randomised, Double Blind, Placebo-crossover Trial. *Thromb Haemost.* 2002;87(6):1075 6.

97. Brandin H, Myrberg O, Rundlöf T, Arvidsson AK, Brenning G. Adverse effects by artificial grapefruit seed extract products in patients on warfarin therapy. *Eur J Clin Pharmacol.* 1 juin 2007;63(6):565-70.
98. Sullivan DM, Ford MA, Boyden TW. Grapefruit juice and the response to warfarin. *Am J Health Syst Pharm.* 1 août 1998;55(15):1581-3.
99. Tam LS, Chan TY, Leung WK, Critchley JA. Warfarin interactions with Chinese traditional medicines: danshen and methyl salicylate medicated oil. *Aust N Z J Med.* juin 1995;25(3):258.
100. Izzat MB, Yim APC, El-Zufari MH. A taste of Chinese medicine! *Ann Thorac Surg.* 1 sept 1998;66(3):941-2.
101. Yu CM, Chan JCN, Sanderson JE. Chinese herbs and warfarin potentiation by 'Danshen'. *J Intern Med.* 1997;241(4):337-9.
102. Shaw D, Leon C, Kolev S, Murray V. Traditional remedies and food supplements. A 5-year toxicological study (1991-1995). *Drug Saf.* nov 1997;17(5):342-56.
103. Wang P, Sun H, Yang L, Li LY, Hao J, Ruff D, et al. Absence of an effect of T89 on the steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2014;54(2):234-9.
104. Macan H, Uykipang R, Alconcel M, Takasu J, Razon R, Amagase H, et al. Aged Garlic Extract May Be Safe for Patients on Warfarin Therapy. *J Nutr.* 1 mars 2006;136(3):793S-795S.
105. Abdul MIM, Jiang X, Williams KM, Day RO, Roufogalis BD, Liauw WS, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions of echinacea and policosanol with warfarin in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2010;69(5):508-15.
106. Pathak A, Léger P, Bagheri H, Senard JM, Boccalon H, Montastruc JL. Garlic Interaction with Fluindione: A Case Report. *Thérapie.* 1 juillet 2003;58(4):380-1.
107. Nakagawa K, Goto T. Effects of Ingestion of Grapefruit Juice or Grapefruit on the Hypotensive Effect and Plasma Concentrations of Dihydropyridine Calcium Antagonists (Amlodipine and Nifedipine): A Case Study. *Clin Exp Hypertens.* 1 avr 2010;32(2):71-5.
108. Josefsson M, Zackrisson AL, Ahlner J. Effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics of amlodipine in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol.* 1 oct 1996;51(2):189-93.
109. Vincent J, Harris SI, Foulds G, Dogolo LC, Willavize S, Friedman HL. Lack of effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of amlodipine. *Br J Clin Pharmacol.* 2000;50(5):455-63.
110. Lundahl J, Regårdh CG, Edgar B, Johnsson G. Relationship between time of intake of grapefruit juice and its effect on pharmacokinetics and pharmacodynamics of felodipine in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol.* 1 nov 1995;49(1):61-7.
111. Dresser GK, Bailey DG, Carruthers SG. Grapefruit juice-felodipine interaction in the elderly. *Clin Pharmacol Ther.* 2000;68(1):28-34.
112. Edgar B, Bailey D, Bergstrand R, Johnsson G, Regårdh CG. Acute effects of drinking grapefruit juice on the pharmacokinetics and dynamics on felodipine ? and its potential clinical relevance. *Eur J Clin Pharmacol [Internet].* mars 1992 [cité 5 oct 2022];42(3). Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/BF00266354>
113. Dresser GK, Wachter V, Wong S, Wong HT, Bailey DG. Evaluation of peppermint oil and ascorbyl palmitate as inhibitors of cytochrome P4503A4 activity in vitro and in vivo. *Clin Pharmacol Ther.* 2002;72(3):247-55.
114. Rashid T, Martin U, Clarke H, Waller D, RenwicA, George C. Factors affecting the absolute bioavailability of nifedipine. *Br J Clin Pharmacol.* 1995;40(1):51-8.
115. Adigun AQ, Mudasiru Z. Clinical effects of grapefruit juice-nifedipine interaction in a 54-year-old Nigerian: a case report. *J Natl Med Assoc.* avr 2002;94(4):276-8.
116. Odou P, Ferrari N, Barthélémy C, Brique S, Lhermitte M, Vincent A, et al. Grapefruit juice-nifedipine interaction: possible involvement of several mechanisms. *J Clin Pharm Ther.* 2005;30(2):153-8.
117. Yoshioka M, Ohnishi N, Koishi T, Obata Y, Nakagawa M, Matsumoto T, et al. Studies on Interactions between Functional Foods or Dietary Supplements and Medicines. IV. Effects of *Ginkgo biloba* Leaf Extract on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Nifedipine in Healthy Volunteers. *Biol Pharm Bull.* 2004;27(12):2006-9.
118. Fuhr U, Beckmann-Knopp S, Jetter A, Lück H, Mengs U. The Effect of Silymarin on Oral Nifedipine Pharmacokinetics. *Planta Med.* nov 2007;73(14):1429-35.
119. Christensen H, Oesberg A, Holmboe AB, Berg K. Coadministration of grapefruit juice increases systemic exposure of diltiazem in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol.* 1 nov 2002;58(8):515-20.
120. Fuhr U, Müller-Peltzer H, Kern R, Lopez-Rojas P, Jünemann M, Harder S, et al. Effects of grapefruit juice and smoking on verapamil concentrations in steady state. *Eur J Clin Pharmacol.* 1 avr 2002;58(1):45-53.

121. Tannergren C, Engman H, Knutson L, Hedeland M, Bondesson U, Lennernäs H. St John's Wort Decreases the Bioavailability of R- and S-verapamil Through Induction of the First-pass Metabolism. *Clin Pharmacol Ther.* 2004;75(4):298-309.
122. Iida R, Otsuka Y, Matsumoto K, Kuriyama S, Hosoya T. Pseudoaldosteronism due to the concurrent use of two herbal medicines containing glycyrrhizin: interaction of glycyrrhizin with angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Clin Exp Nephrol.* 1 juin 2006;10(2):131-5.
123. Han Y, Guo D, Chen Y, Chen Y, Tan ZR, Zhou HH. Effect of silymarin on the pharmacokinetics of losartan and its active metabolite E-3174 in healthy Chinese volunteers. *Eur J Clin Pharmacol.* 1 juin 2009;65(6):585-91.
124. Bano G, Raina RK, Zutshi U, Bedi KL, Johri RK, Sharma SC. Effect of piperine on bioavailability and pharmacokinetics of propranolol and theophylline in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol.* 1 déc 1991;41(6):615-7.
125. Bush TM, Rayburn KS, Holloway SW, Sanchez-Yamamoto DS, Allen BL, Lam T, et al. Adverse interactions between herbal and dietary substances and prescription medications: a clinical survey. (2007). *Altern Ther Health Med* 13: 30–35
126. Heidemann HT, Kreuzfelder E. Hypokalemic rhabdomyolysis with myoglobinuria due to licorice ingestion and diuretic treatment. *Klin Wochenschr.* 1 mars 1983;61(6):303-5.
127. Becker BN, Greene J, Evanson J, Chidsey G, Stone WJ. Ginseng-Induced Diuretic Resistance. *JAMA.* 28 août 1996;276(8):606-7.
128. Guo CX, Pei Q, Yin JY, Peng XD, Zhou BT, Zhao YC, et al. Effects of Ginkgo biloba extracts on pharmacokinetics and efficacy of atorvastatin based on plasma indices. *Xenobiotica.* 1 août 2012;42(8):784-90.
129. Andrén L, Andreasson Å, Eggertsen R. Interaction between a commercially available St. John's wort product (Movina) and atorvastatin in patients with hypercholesterolemia. *Eur J Clin Pharmacol.* 1 oct 2007;63(10):913-6.
130. Fukazawa I, Uchida N, Uchida E, Yasuhara H. Effects of grapefruit juice on pharmacokinetics of atorvastatin and pravastatin in Japanese. *Br J Clin Pharmacol.* 2004;57(4):448-55.
131. Ando H, Tsuruoka S, Yanagihara H, Sugimoto K ichi, Miyata M, Yamazoe Y, et al. Effects of grapefruit juice on the pharmacokinetics of pitavastatin and atorvastatin. *Br J Clin Pharmacol.* 2005;60(5):494-7.
132. Lilja JJ, Kivistö KT, Neuvonen PJ. Grapefruit juice increases serum concentrations of atorvastatin and has no effect on pravastatin. *Clin Pharmacol Ther.* 1999;66(2):118-27.
133. Abdelkawy KS, Abdelaziz RM, Abdelmageed AM, Donia AM, El-Khodary NM. Effects of Green Tea Extract on Atorvastatin Pharmacokinetics in Healthy Volunteers. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 1 juin 2020;45(3):351-60.
134. Sugimoto K ichi, Ohmori M, Tsuruoka S, Nishiki K, Kawaguchi A, Harada K ichi, et al. Different effects of St John's Wort on the pharmacokinetics of simvastatin and pravastatin. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;70(6):518-24.
135. Dai LL, Fan L, Wu HZ, Tan ZR, Chen Y, Peng XD, et al. Assessment of a pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction between simvastatin and Ginkgo biloba extracts in healthy subjects. *Xenobiotica.* 1 oct 2013;43(10):862-7.
136. Eggertsen R, Andreasson Å, Andrén L. Effects of treatment with a commercially available St John's Wort product (Movina®) on cholesterol levels in patients with hypercholesterolemia treated with simvastatin. *Scand J Prim Health Care.* 1 janv 2007;25(3):154-9.
137. Lilja JJ, Neuvonen M, Neuvonen PJ. Effects of regular consumption of grapefruit juice on the pharmacokinetics of simvastatin. *Br J Clin Pharmacol.* 2004;58(1):56-60.
138. Lilja JJ, Kivistö KT, Neuvonen PJ. Grapefruit juice—simvastatin interaction: Effect on serum concentrations of simvastatin, simvastatin acid, and HMG-CoA reductase inhibitors. *Clin Pharmacol Ther.* 1998;64(5):477-83.
139. Lilja JJ, Kivistö KT, Neuvonen PJ. Duration of effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics of the CYP3A4 substrate simvastatin. *Clin Pharmacol Ther.* 2000;68(4):384-90.
140. Dreier JP, Endres M. Statin-associated rhabdomyolysis triggered by grapefruit consumption. *Neurology.* 24 févr 2004;62(4):670-670.
141. Werba JP, Giroli M, Cavalca V, Nava MC, Tremoli E, Dal Bo L. The Effect of Green Tea on Simvastatin Tolerability. *Ann Intern Med.* 19 août 2008;149(4):286-7.
142. Fan L, Zhang W, Guo D, Tan ZR, Xu P, Li Q, et al. The Effect of Herbal Medicine Baicalin on Pharmacokinetics of Rosuvastatin, Substrate of Organic Anion-transporting Polypeptide 1B1. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;83(3):471-6.
143. Gordon RY, Becker DJ, Rader DJ. Reduced Efficacy of Rosuvastatin by St. John's Wort. *Am J Med.* 1 févr 2009;122(2):e1-2.
144. Kim TE, Ha N, Kim Y, Kim H, Lee JW, Jeon JY, et al. Effect of epigallocatechin-3-gallate, major ingredient of green tea, on the pharmacokinetics of rosuvastatin in healthy volunteers. *Drug Des Devel Ther.* 9 mai 2017;11:1409-16.

145. Sobieraj DM, Freyer CW. Probable Hypoglycemic Adverse Drug Reaction Associated with Prickly Pear Cactus, Glipizide, and Metformin in a Patient with Type 2 Diabetes Mellitus. *Ann Pharmacother.* 1 juill 2010;44(7 8):1334 7.
146. Bunyaphrathasara N, Yongchaiyudha S, Rungpitarangsi V, Chochehajaroenporn O. Antidiabetic activity of Aloe vera L. juice II. Clinical trial in diabetes mellitus patients in combination with glibenclamide. *Phytomedicine.* 1 nov 1996;3(3):245 8.
147. Sankar D, Ali A, Sambandam G, Rao R. Sesame oil exhibits synergistic effect with anti-diabetic medication in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Nutr.* 1 juin 2011;30(3):351 8.
148. Al-Juhaishi A, Al-Khafaji T, Mustafa R, Al-Shehristani R. Effect of Cranberry in Enhancing Oral Hypoglycemic Agents in Uncontrolled Type-II Diabetic Patients. *J Glob Pharma Technol.* 4 janv 2019;10:319 24.
149. Tongia A, Tongia SK, Dave M. Phytochemical determination and extraction of momordica charantia fruit and its hypoglycemic potentiation or oral hypoglycemic drugs in diabetes mellitus (NIDDM). *Indian J Physiol Pharmacol.* :4.
150. Ashraf R, Khan R, Ashraf I. Garlic (*Allium sativum*) supplementation with standard antidiabetic agent provides better diabetic control in type 2 diabetes patients. *Pak J Pharm Sci.* 1 oct 2011;24:565 70.
151. Gin H, Orgerie MB, Aubertin J. The Influence of Guar Gum on Absorption of Metformin from the Gut in Healthy Volunteers. *Horm Metab Res.* févr 1989;21(2):81 3.
152. Stage TB, Pedersen RS, Damkier P, Christensen MMH, Feddersen S, Larsen JT, et al. Intake of St John's wort improves the glucose tolerance in healthy subjects who ingest metformin compared with metformin alone. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;79(2):298 306.
153. Markowitz JS, Donovan JL, DeVane CL, Taylor RM, Ruan Y, Wang JS, et al. Effect of St John's Wort on Drug Metabolism by Induction of Cytochrome P450 3A4 Enzyme. *JAMA.* 17 sept 2003;290(11):1500 4.
154. Almeida JC, Grimsley EW. Coma from the Health Food Store: Interaction between Kava and Alprazolam. *Ann Intern Med.* déc 1996;125(11):940 1.
155. Markowitz JS, Donovan JL, Lindsay DeVane C, Sipkes L, Chavin KD. Multiple-Dose Administration of Ginkgo biloba Did Not Affect Cytochrome P-450 2D6 or 3A4 Activity in Normal Volunteers. *J Clin Psychopharmacol.* déc 2003;23(6):576 81.
156. Markowitz JS, DeVane CL, Chavin KD, Taylor RM, Ruan Y, Donovan JL. Effects of garlic (*Allium sativum* L.) supplementation on cytochrome P450 2D6 and 3A4 activity in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther.* 2003;74(2):170 7.
157. Carrasco MC, Vallejo JR, Pardo-de-Santayana M, Peral D, Martín MÁ, Altimiras J. Interactions of *Valeriana officinalis* L. and *Passiflora incarnata* L. in a patient treated with lorazepam. *Phytother Res.* 2009;23(12):1795 6.
158. Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, Williams DK, Gentry WB, Cui Y, et al. Clinical Assessment of Effects of Botanical Supplementation on Cytochrome P450 Phenotypes in the Elderly. *Drugs Aging.* 1 juin 2005;22(6):525 39.
159. Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, Williams DK, Gentry WB, Cui Y, et al. Cytochrome P450 phenotypic ratios for predicting herb-drug interactions in humans. *Clin Pharmacol Ther.* 2002;72(3):276 87.
160. Mueller SC, Majcher-Peszynska J, Uehleke B, Klammt S, Mundkowsky RG, Miekisch W, et al. The extent of induction of CYP3A by St. John's wort varies among products and is linked to hyperforin dose. *Eur J Clin Pharmacol.* janv 2006;62(1):29 36.
161. Mueller SC, Majcher-Peszynska J, Mundkowsky RG, Uehleke B, Klammt S, Sievers H, et al. No clinically relevant CYP3A induction after St. John's wort with low hyperforin content in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol.* janv 2009;65(1):81 7.
162. Imai H, Kotegawa T, Tsutsumi K, Morimoto T, Eshima N, Nakano S, et al. The recovery time-course of CYP3A after induction by St John's wort administration. *Br J Clin Pharmacol.* 2008;65(5):701 7.
163. Dresser GK, Schwarz UI, Wilkinson GR, Kim RB. Coordinate induction of both cytochrome P4503A and MDR1 by St John's wort in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther.* 2003;73(1):41 50.
164. Wang Z, Gorski JC, Hamman MA, Huang SM, Lesko LJ, Hall SD. The effects of St John's wort (*Hypericum perforatum*) on human cytochrome P450 activity. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;70(4):317 26.
165. Qiu F, Wang G, Zhang R, Sun J, Jiang J, Ma Y. Effect of danshen extract on the activity of CYP3A4 in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 2010;69(6):656 62.
166. Malati CY, Robertson SM, Hunt JD, Chairez C, Alfaro RM, Kovacs JA, et al. Influence of Panax ginseng on Cytochrome P450 (CYP)3A and P-glycoprotein (P-gp) Activity in Healthy Participants. *J Clin Pharmacol.* 2012;52(6):932 9.
167. Xiao CQ, Chen R, Lin J, Wang G, Chen ST, Tan ZR, et al. Effect of genistein on the activities of cytochrome P450 3A and P-glycoprotein in Chinese healthy pa. *Xenobiotica.* 2012;42(2):7.
168. Robertson SM, Davey RT, Voell J, Formentini E, Alfaro RM, Penzak SR. Effect of Ginkgo biloba extract on lopinavir, midazolam and fexofenadine pharmacokinetics in healthy subjects. *Curr Med Res Opin.* févr 2008;24(2):591 9.



169. Uchida S, Yamada H, Li XD, Maruyama S, Ohmori Y, Oki T, et al. Effects of Ginkgo Biloba Extract on Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Tolbutamide and Midazolam in Healthy Volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2006;46(11):1290 8.
170. Gorski JC, Huang SM, Pinto A, Hamman MA, Hilligoss JK, Zaheer NA, et al. The effect of echinacea (*Echinacea purpurea* root) on cytochrome P450 activity in vivo. *Clin Pharmacol Ther*. janv 2004;75(1):89 100.
171. Lilja JJ, Backman JT, Neuvonen PJ. Effects of Daily Ingestion of Cranberry Juice on the Pharmacokinetics of Warfarin, Tizanidine, and Midazolam—Probes of CYP2C9, CYP1A2, and CYP3A4. *Clin Pharmacol Ther*. 2007;81(6):833 9.
172. Ngo N, Yan Z, Graf TN, Carrizosa DR, Kashuba ADM, Dees EC, et al. Identification of a Cranberry Juice Product that Inhibits Enteric CYP3A-Mediated First-Pass Metabolism in Humans. *Drug Metab Dispos*. 1 mars 2009;37(3):514 22.
173. Andersen V, Pedersen N, Larsen NE, Sonne J, Larsen S. Intestinal first pass metabolism of midazolam in liver cirrhosis – effect of grapefruit juice. *Br J Clin Pharmacol*. 2002;54(2):120 4.
174. Vanakoski J, Mattila MJ, Seppälä T. Grapefruit juice does not enhance the effects of midazolam and triazolam in man. *Eur J Clin Pharmacol*. 1 juill 1996;50(6):501 8.
175. Spinella M, Eaton LA. Hypomania induced by herbal and pharmaceutical psychotropic medicines following mild traumatic brain injury. *Brain Inj*. 1 janv 2002;16(4):359 67.
176. Dannawi M. Possible serotonin syndrome after combination of buspirone and St John's Wort. *J Psychopharmacol (Oxf)*. 2002;16(4).
177. Lilja JJ, Kivistö KT, Backman JT, Lamberg TS, Neuvonen PJ. Grapefruit juice substantially increases plasma concentrations of buspirone. *Clin Pharmacol Ther*. 1998;64(6):655 60.
178. Chow HHS, Hakim IA, Vining DR, Crowell JA, Cordova CA, Chew WM, et al. Effects of Repeated Green Tea Catechin Administration on Human Cytochrome P450 Activity. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 12 déc 2006;15(12):2473 6.
179. Lantz MS, Buchalter E, Giambanco V. St. John's Wort and Antidepressant Drug Interactions in the Elderly. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 1 avr 1999;12(1):7 10.
180. Barbenel DM, Yusufi B, O'Shea D, Bench CJ. Mania in a patient receiving testosterone replacement post-orchidectomy taking St John's wort and sertraline. *J Psychopharmacol (Oxf)*. 1 janv 2000;14(1):84 6.
181. Ueda N, Yoshimura R, Umene-Nakano W, Ikenouchi-Sugita A, Hori H, Hayashi K, et al. Grapefruit juice alters plasma sertraline levels after single ingestion of sertraline in healthy volunteers. *World J Biol Psychiatry*. 1 janv 2009;10(4 3):832 5.
182. Lee AJ, Chan WK, Harralson AF, Buffum J, Bui BCC. The effects of grapefruit juice on sertraline metabolism: An in vitro and in vivo study. *Clin Ther*. 1 nov 1999;21(11):1890 9.
183. Rubin D, McGovern B, Kopelman RI. Back to basics. *Am J Med*. 23 févr 2006;119(6):482 3.
184. Gordon JB. SSRIs and St. John's Wort: Possible Toxicity? *Am Fam Physician*. 1 mars 1998;57(5):950 3.
185. Bonetto N, Santelli L, Battistin L, Cagnin A. Serotonin Syndrome and Rhabdomyolysis Induced by Concomitant Use of Triptans, Fluoxetine and Hypericum. *Cephalgia*. 1 déc 2007;27(12):1421 3.
186. Prost N, Tichadou L, Rodor F, Nguyen N, David JM, Jean-Pastor MJ. [St. Johns wort-venlafaxine interaction]. *Presse Medicale Paris Fr*. 1 juill 2000;29(23):1285 6.
187. Johne A, Schmider J, Brockmüller J, Stadelmann AM, Störmer E, Bauer S, et al. Decreased Plasma Levels of Amitriptyline and Its Metabolites on Comedication With an Extract From St. John's Wort (*Hypericum perforatum*). *J Clin Psychopharmacol*. févr 2002;22(1):46 54.
188. Libersa CC, Brique SA, Motte KB, Caron JF, Guédon-moreau LM, Humbert L, et al. Dramatic inhibition of amiodarone metabolism induced by grapefruit juice. *Br J Clin Pharmacol*. 2000;49(4):373 8.
189. Gurley BJ, Swain A, Williams DK, Barone G, Battu SK. Gauging the clinical significance of P-glycoprotein-mediated herb-drug interactions: Comparative effects of St. John's wort, Echinacea, clarithromycin, and rifampin on digoxin pharmacokinetics. *Mol Nutr Food Res*. 2008;52(7):772 9.
190. Johne A, Brockmüller J, Bauer S, Maurer A, Langheinrich M, Roots I. Pharmacokinetic interaction of digoxin with an herbal extract from St John's wort (*Hypericum perforatum*). *Clin Pharmacol Ther*. 1999;66(4):338 45.
191. Arold G, Donath F, Maurer A, Diefenbach K, Bauer S, Henneicke-von Zepelin HH, et al. No Relevant Interaction with Alprazolam, Caffeine, Tolbutamide, and Digoxin by Treatment with a Low-Hyperforin St John's Wort Extract. *Planta Med*. avr 2005;71(4):331 7.
192. Mueller SC, Uehleke B, Woehling H, Petzsch M, Majcher-Peszynska J, Hehl EM, et al. Effect of St John's Wort Dose and Preparations on the Pharmacokinetics of Digoxin. *Clin Pharmacol Ther*. 2004;75(6):546 57.

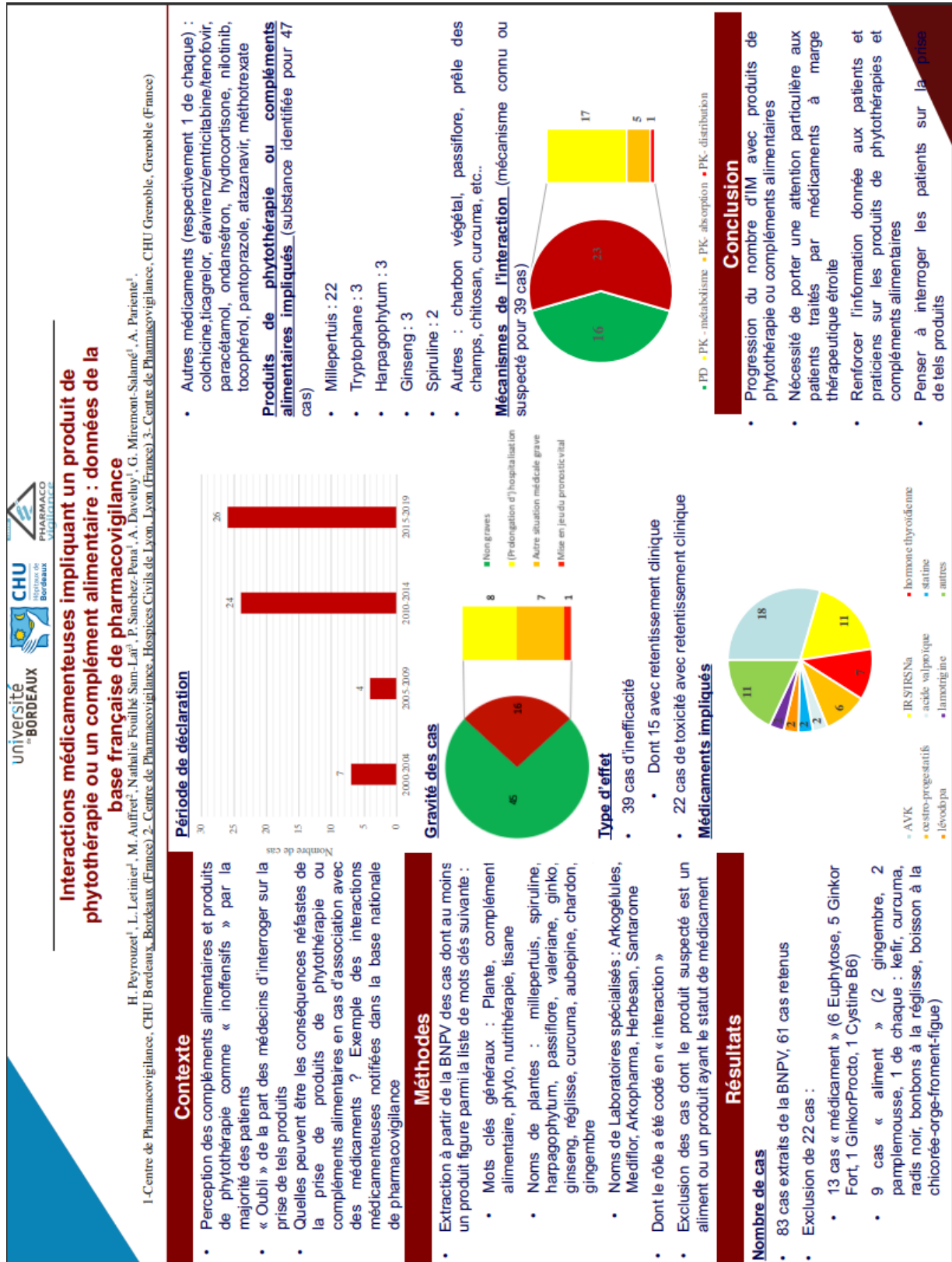
193. McRae S. Elevated serum digoxin levels in a patient taking digoxin and Siberian ginseng. *CMAJ Can Med Assoc J.* 1 août 1996;155(3):293 5.
194. Harada T, Ohtaki E, Misu K, Sumiyoshi T, Hosoda S. Congestive Heart Failure Caused by Digitalis Toxicity in an Elderly Man Taking a Licorice-Containing Chinese Herbal Laxative. *Cardiology.* 2002;98(4):218 218.
195. Huupponen R, Seppälä P, Iisalo E. Effect of guar gum, a fibre preparation, on digoxin and penicillin absorption in man. *Eur J Clin Pharmacol.* 1984;26(2):279 81.
196. Mauro VF, Mauro LS, Kleshinski JF, Khuder SA, Wang Y, Erhardt PW. Impact of Ginkgo Biloba on the Pharmacokinetics of Digoxin. *Am J Ther.* août 2003;10(4):247 51.
197. Gurley BJ, Swain A, Barone GW, Williams DK, Breen P, Yates CR, et al. Effect of Goldenseal (*Hydrastis canadensis*) and Kava Kava (*Piper methysticum*) Supplementation on Digoxin Pharmacokinetics in Humans. *Drug Metab Dispos.* 1 févr 2007;35(2):240 5.
198. Portolés A, Terleira A, Calvo A, Martínez I, Resplandy G. Effects of *Hypericum perforatum* on Ivabradine Pharmacokinetics in Healthy Volunteers: An Open-Label, Pharmacokinetic Interaction Clinical Trial. *J Clin Pharmacol.* 2006;46(10):1188 94.
199. Garg SK, Kumar N, Bhargava VK, Prabhakar SK. Effect of grapefruit juice on carbamazepine bioavailability in patients with epilepsy. *Clin Pharmacol Ther.* 1998;64(3):286 8.
200. Kupiec T, Raj V. Fatal Seizures Due to Potential Herb-Drug Interactions with Ginkgo Biloba. *J Anal Toxicol.* 1 oct 2005;29(7):755 8.
201. Granger AS. Ginkgo biloba precipitating epileptic seizures. *Age Ageing.* 1 nov 2001;30(6):523 5.
202. Myers AP, Watson TA, Strock SB. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms Syndrome Probably Induced by a Lamotrigine–Ginseng Drug Interaction. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* 2015;35(3):e9 12.
203. Wang LS, Zhu B, El-Aty AMA, Zhou G, Li Z, Wu J, et al. The Influence of St. John's Wort on CYP2C19 Activity with Respect to Genotype. *J Clin Pharmacol.* 2004;44(6):577 81.
204. Kang YC, Chen MH, Lai SL. Potentially Unsafe Herb-drug Interactions Between a Commercial Product of Noni Juice and Phenytoin- A Case Report. 2015;24(2):4.
205. Bano G, Amla V, Raina RK, Zutshi U, Chopra CL. The Effect of Piperine on Pharmacokinetics of Phenytoin in Healthy Volunteers. *Planta Med.* déc 1987;53(06):568 9.
206. Pattanaik S, Hota D, Prabhakar S, Kharbanda P, Pandhi P. Effect of piperine on the steady-state pharmacokinetics of phenytoin in patients with epilepsy. *Phytother Res.* 2006;20(8):683 6.
207. Van Strater ACP, Bogers JPAM. Interaction of St John's wort (*Hypericum perforatum*) with clozapine. *Int Clin Psychopharmacol.* mars 2012;27(2):121 4.
208. Vázquez I, Agüera-Ortiz LF. Herbal Products and Serious Side Effects: A Case of Ginseng-Induced Manic Episode. *Acta Psychiatr Scand.* 2002;105(1):76 7.
209. Perlman B. Interaction between lithium salts and ispaghula husk. *The Lancet.* 17 févr 1990;335(8686):416.
210. Lin YY, Chu SJ, Tsai SH. Association Between Priapism and Concurrent Use of Risperidone and Ginkgo biloba. *Mayo Clin Proc.* 1 oct 2007;82(10):1289 90.
211. He L, Chen X, Zhou M, Zhang D, Yang J, Yang M, et al. Radix/Rhizoma Notoginseng extract (Sanchitongtshu) for ischemic stroke: A randomized controlled study. *Phytomedicine.* 15 avr 2011;18(6):437 42.
212. Mustapha A, Yakasai IA, Abdu Aguye I. Effect of *Tamarindus indica* L. on the bioavailability of aspirin in healthy human volunteers. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 1 sept 1996;21(3):223 6.
213. Rosenblatt M, Mindel J. Spontaneous hyphema associated with ingestion of Ginkgo biloba extract. *N Engl J Med.* 10 avr 1997;336(15):1108.
214. Zhang SJ, Xue ZY. Effect of Western medicine therapy assisted by Ginkgo biloba tablet on vascular cognitive impairment of none dementia. *Asian Pac J Trop Med.* 1 août 2012;5(8):661 4.
215. Wolf HRD. Does Ginkgo biloba Special Extract EGb 761® Provide Additional Effects on Coagulation and Bleeding when Added to Acetylsalicylic Acid 500mg Daily? *Drugs R D.* 1 mai 2006;7(3):163 72.
216. Gardner CD, Zehnder JL, Rigby AJ, Nicholus JR, Farquhar JW. Effect of Ginkgo biloba (EGb 761) and aspirin on platelet aggregation and platelet function analysis among older adults at risk of cardiovascular disease: a randomized clinical trial. *Blood Coagul Fibrinolysis.* déc 2007;18(8):787 93.
217. Fatima N, Pingali U, Muralidhar N. Study of pharmacodynamic interaction of *Phyllanthus emblica* extract with clopidogrel and ecosprin in patients with type II diabetes mellitus. *Phytomedicine.* avr 2014;21(5):579 85.

218. Aruna D, Naidu MUR. Pharmacodynamic interaction studies of Ginkgo biloba with cilostazol and clopidogrel in healthy human subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;63(3):333 8.
219. Nieminen TH, Hagelberg NM, Saari TI, Neuvonen M, Laine K, Neuvonen PJ, et al. St John's wort greatly reduces the concentrations of oral oxycodone. *Eur J Pain*. 2010;14(8):854 9.
220. Nieminen TH, Hagelberg NM, Saari TI, Neuvonen M, Neuvonen PJ, Laine K, et al. Grapefruit Juice Enhances the Exposure to Oral Oxycodone. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2010;107(4):782 8.
221. Fakeye TO, Adegoke AO, Omoyeni OC, Famakinde AA. Effects of water extract of Hibiscus sabdariffa, Linn (Malvaceae) 'Roselle' on excretion of a diclofenac formulation. *Phytother Res*. 2007;21(1):96 8.
222. Chrubasik S, Enderlein W, Bauer R, Grabner W. Evidence for antirheumatic effectiveness of Herba Urticae dioicae in acute arthritis: A pilot study. *Phytomedicine*. 1 juin 1997;4(2):105 8.
223. Meisel C, John A, Roots I. Fatal intracerebral mass bleeding associated with Ginkgo biloba and ibuprofen. *Atherosclerosis*. 1 avr 2003;167(2):367.
224. Garba M, Yakasai IA, Bakare MT, Munir HY. Effect of Tamarindus indica. L on the bioavailability of Ibuprofen in healthy human volunteers. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 1 sept 2003;28(3):179 84.
225. Bell EC, Ravis WR, Lloyd KB, Stokes TJ. Effects of St. John's Wort Supplementation on Ibuprofen Pharmacokinetics. *Ann Pharmacother*. 1 févr 2007;41(2):229 34.
226. Rajnarayana K, Reddy M, Vidyasagar J, Krishna D. Study on the Influence of Silymarin Pretreatment on Metabolism and Disposition of Metronidazole. *Arzneimittelforschung*. 25 déc 2011;54(02):109 13.
227. Rengelshausen J, Banfield M, Riedel KD, Burhenne J, Weiss J, Thomsen T, et al. Opposite effects of short-term and long-term St John's wort intake on voriconazole pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther*. juill 2005;78(1):25 33.
228. Lei HP, Wang G, Wang LS, Ou-yang D sheng, Chen H, Li Q, et al. Lack of effect of Ginkgo biloba on voriconazole pharmacokinetics in Chinese volunteers identified as CYP2C19 poor and extensive metabolizers. *Ann Pharmacother*. avr 2009;43(4):726 31.
229. Hall SD, Wang Z, Huang SM, Hamman MA, Vasavada N, Adigun AQ, et al. The interaction between St John's wort and an oral contraceptive. *Clin Pharmacol Ther*. 2003;74(6):525 35.
230. Pfrunder A, Schiesser M, Gerber S, Haschke M, Bitzer J, Drewe J. Interaction of St John's wort with low-dose oral contraceptive therapy: a randomized controlled trial. *Br J Clin Pharmacol*. 2003;56(6):683 90.
231. Schwarz UI, Büschel B, Kirch W. Unwanted pregnancy on self-medication with St John's wort despite hormonal contraception. *Br J Clin Pharmacol*. janv 2003;55(1):112 3.
232. Murphy PA, Kern SE, Stanczyk FZ, Westhoff CL. Interaction of St. John's Wort with oral contraceptives: effects on the pharmacokinetics of norethindrone and ethinyl estradiol, ovarian activity and breakthrough bleeding. *Contraception*. 1 juin 2005;71(6):402 8.
233. Will-Shahab L, Bauer S, Kunter U, Roots I, Brattström A. St John's wort extract (Ze 117) does not alter the pharmacokinetics of a low-dose oral contraceptive. *Eur J Clin Pharmacol*. 1 mars 2009;65(3):287 94.
234. Heger-Mahn D, Pabst G, Dienel A, Schläfke S, Klipping C. No Interacting Influence of Lavender Oil Preparation Silexan on Oral Contraception Using an Ethinyl Estradiol/Levonorgestrel Combination. *Drugs RD*. 1 déc 2014;14(4):265 72.
235. Etogo-Asse F, Boemer F, Sempoux C, Geubel A. Acute hepatitis with prolonged cholestasis and disappearance of interlobular bile ducts following tibolone and Hypericum perforatum (St. John's wort). *Case of drug interaction ?* 2008;3.
236. Moses G. Thyroxine interacts with celery seed tablets? *Aust Prescr*. 2001;24(1):6 7.
237. Yin OQ, Tomlinson B, Waye MM, Chow AH, Chow MS. Pharmacogenetics and herb–drug interactions: experience with: Ginkgo biloba: and omeprazole. *Pharmacogenet Genomics*. déc 2004;14(12):841 50.
238. Wang LS, Zhou G, Zhu B, Wu J, Wang JG, El-Aty AMA, et al. St John's wort induces both cytochrome P450 3A4–catalyzed sulfoxidation and 2C19–dependent hydroxylation of omeprazole. *Clin Pharmacol Ther*. 2004;75(3):191 7.
239. Tu JH, Hu DL, Dai LL, Sun Y, Fan L, Zhang M, et al. Effect of glycyrrhizin on CYP2C19 and CYP3A4 activity in healthy volunteers with different CYP2C19 genotypes. *Xenobiotica*. 1 juin 2010;40(6):393 9.
240. Wang Z, Hamman MA, Huang SM, Lesko LJ, Hall SD. Effect of St John's wort on the pharmacokinetics of fexofenadine. *Clin Pharmacol Ther*. 2002;71(6):414 20.
241. Xie R, Tan L, Polasek E, Hong C, Teillol-Foo M, Gordi T, et al. CYP3A and P-Glycoprotein Activity Induction With St. John's Wort in Healthy Volunteers From 6 Ethnic Populations. *J Clin Pharmacol*. 1 avr 2005;45:352 6.

242. Dresser GK, Kim RB, Bailey DG. Effect of Grapefruit Juice Volume on the Reduction of Fexofenadine Bioavailability: Possible Role of Organic Anion Transporting Polypeptides. *Clin Pharmacol Ther.* 2005;77(3):170-7.
243. Banfield C, Gupta S, Marino M, Lim J, Affrime M. Grapefruit Juice Reduces the Oral Bioavailability of Fexofenadine But Not Desloratadine. *Clin Pharmacokinet.* 1 avr 2002;41(4):311-8.
244. Qiu F, Zeng J, Liu S, He M, Zhu L, Ye Y, et al. Effects of Danshen Ethanol Extract on the Pharmacokinetics of Fexofenadine in Healthy Volunteers. *Evid Based Complement Alternat Med.* 3 nov 2014;2014:e473213.
245. Alemdaroglu NC, Dietz U, Wolfram S, Spahn-Langguth H, Langguth P. Influence of green and black tea on folic acid pharmacokinetics in healthy volunteers: potential risk of diminished folic acid bioavailability. *Biopharm Drug Dispos.* 2008;29(6):335-48.
246. Lundahl A, Hedeland M, Bondesson U, Knutson L, Lennernäs H. The effect of St. John's wort on the pharmacokinetics, metabolism and biliary excretion of finasteride and its metabolites in healthy men. *Eur J Pharm Sci.* 2 mars 2009;36(4):433-43.
247. Schelosky L, Raffauf C, Jendroska K, Poewe W. Kava and dopamine antagonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* mai 1995;58(5):639-40.
248. Khawaja IS, Marotta RF, Lippmann S. Herbal Medicines as a Factor in Delirium. *Psychiatr Serv.* juill 1999;50(7):969a-970.
249. Eich-Höchli D, Oppliger R, Golay KP, Baumann P, Eap CB. Methadone Maintenance Treatment and St. John's Wort. *Pharmacopsychiatry.* janv 2003;36(1):35-7.
250. Jetter A, Kinzig-Schippers M, Walchner-Bonjean M, Hering U, Bulitta J, Schreiner P, et al. Effects of grapefruit juice on the pharmacokinetics of sildenafil. *Clin Pharmacol Ther.* 2002;71(1):21-9.
251. Nebel A, Schneider BJ, Baker RK, Kroll DJ. Potential metabolic interaction between St. John's wort and theophylline. *Ann Pharmacother.* 1 avr 1999;33(4):502.
252. Morimoto T, Kotegawa T, Tsutsumi K, Ohtani Y, Imai H, Nakano S. Effect of St. John's Wort on the Pharmacokinetics of Theophylline in Healthy Volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2004;44(1):95-101.
253. Qiu F, Wang G, Zhao Y, Sun H, Mao G, A J, et al. Effect of danshen extract on pharmacokinetics of theophylline in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 2008;65(2):270-4.
254. Caccia S, Garattini S, Pasina L, Nobili A. Predicting the Clinical Relevance of Drug Interactions From Pre-Approval Studies. *Drug Saf.* 1 nov 2009;32(11):1017-39.
255. Perrot J, Bennetau-Pelissero C, Miremont-Salamé G, Petitet F, Cluzet S, Peyrouzet H, et al. Herb-drug interaction resources: The PHYDGI database. *Phytomedicine Plus.* août 2022;2(3):100324.
256. Babos MB, Heinan M, Redmond L, Moiz F, Souza-Peres JV, Samuels V, et al. Herb-Drug Interactions: Worlds Intersect with the Patient at the Center. *Medicines.* 5 août 2021;8(8):44.
257. Thikekar AK, Thomas AB, Chitlange SS. Herb-drug interactions in diabetes mellitus: A review based on pre-clinical and clinical data. *Phytother Res.* 2021;35(9):4763-81.
258. Rombolà L, Scuteri D, Marilisa S, Watanabe C, Morrone LA, Bagetta G, et al. Pharmacokinetic Interactions between Herbal Medicines and Drugs: Their Mechanisms and Clinical Relevance. *Life.* 4 juill 2020;10(7):106.
259. Shaikh AS, Thomas AB, Chitlange SS. Herb-drug interaction studies of herbs used in treatment of cardiovascular disorders—A narrative review of preclinical and clinical studies. *Phytother Res.* 2020;34(5):1008-26.
260. Han DG, Cho SS, Kwak JH, Yoon IS. Medicinal plants and phytochemicals for diabetes mellitus: pharmacokinetic characteristics and herb-drug interactions. *J Pharm Investig.* nov 2019;49(6):603-12.
261. Parvez MK, Rishi V. Herb-Drug Interactions and Hepatotoxicity. *Curr Drug Metab.* 11 juin 2019;20(4):275-82.
262. Posadzki P, Watson L, Ernst E. Herb-drug interactions: an overview of systematic reviews. *Br J Clin Pharmacol.* mars 2013;75(3):603-18.
263. Izzo AA. Interactions between herbs and conventional drugs: overview of the clinical data. *Med Princ Pract Int J Kuwait Univ Health Sci Cent.* 2012;21(5):404-28.
264. Cohen MM, Penman S, Pirotta M, Costa CD. The Integration of Complementary Therapies in Australian General Practice: Results of a National Survey. *J Altern Complement Med.* déc 2005;11(6):995-1004.

# Annexes

Annexe 1 : E-poster réalisé par la PV dans le cadre du congrès de pharmacologie 2021.



## Annexe 2 : Test équation de recherche et équation de recherche choisie

### **PUBMED :**

1-("herb\* drug interaction\*" [Title] 275 résultats)

2-(((("herb\* therap\*" [Title]) OR ("herb\* drug\*" [Title])) AND (("adverse effect" [Title])) OR ("interaction\*" [Title])) OR ("herb\* drug interaction\*" [Title])) 279,533 results

3-("herb\* drug interaction\*" [Title]) OR (("phytotherap\*" [Title]) AND ("adverse effect\*" [Title])) 277

4-((herb\* therapy [Title]) AND (interaction\* [Title])) OR ("herb\* drug interaction\*" [Title]) 271 résultats

5-((("herb\* drug interaction\*" [Title]) OR ("HDI" [Title])) OR ((("herb\* therap\*" [Title]) AND ("adverse effect" [Title])) 364 résultats

6-((("herb\* drug interaction\*" [Title]) OR ("HDI" [Title])) OR ((("herb\* therap\*" [Title/Abstract]) AND (interaction\* [Title/Abstract])) Idem

7-("herb\* drug interaction\*" [Title]) OR ((("phytotherap\*" [Title/Abstract]) AND ("adverse effect\*" [Title/Abstract])) 376

8-("herb\* drug interaction\*" [Title]) OR ((("herbal therapy" [Title/Abstract]) AND ("adverse effect\*" [Title/Abstract])) 311

9-((("adverse effect\*" [Title]) OR ("drug interaction\*" [Title])) AND ((("herbal medicine" [Title]) OR ("phytotherap\*" [Title])) 19 résultats Uniquement article intéressant mais pas assez exhaustif

10-((("adverse effect\*" [Title]) OR ("herb\* drug interaction\*" [Title])) AND ((("herbal medicine" [Title]) OR ("phytotherap\*" [Title])) 11 résultats

11-((("adverse effect\*" [Title/Abstract]) OR ("herb\* drug interaction\*" [Title/Abstract])) AND ((("herbal medicine" [Title/Abstract]) OR ("phytotherap\*" [Title/Abstract])) 795 => Résultats similaires à : ("herb\* drug interaction\*" [Title]) OR ("HDI" [Title])

12-("herb\* drug interaction\*" [Title/Abstract]) AND ((clinical [Title/Abstract]) OR (experimental [Title/Abstract])) 438

**13-("adverse effect\*" [Title] OR "interaction\*" [Title]) AND ("herbal\* medicin\*" [Title] OR "phytotherap\*" [Title] OR "HDI" [Title] OR "herb therap\*" [Title] OR "herb drug\*" [Title]) , celle utilisée 388 résultats.**

### **SCOPUS :**

1-TITLE ( "herb\* drug interaction\*" ) 353 document results + 177 supp

2-( TITLE ( "herb\* drug interaction\*" ) OR TITLE-ABS-KEY ( "herb\* therapy" ) AND TITLE-ABS-KEY ( interaction\* ) ) 501 résultats +180 supplémentaire

( TITLE ( "herb\* drug interaction\*" ) AND TITLE-ABS-KEY ( clinical ) ) 150 doc

3-TITLE-ABS-KEY ( "herb\* drug interaction\*" ) OR ( TITLE-ABS-KEY ( phytotherap\* ) AND TITLE-ABS-KEY ( "adverse effect\*" ) ) 4532

4-TITLE ( "herb\* drug interaction\*" ) OR ( TITLE ( phytotherap\* ) AND TITLE ( "adverse effect\*" ) ) 354 documents résultats + 177 documents supplémentaires

5-( TITLE ( "herb\* drug interaction\*" ) OR TITLE ( phytotherap\* ) OR TITLE ( "herb\* therap\*" ) AND TITLE ( "adverse effect\*" ) OR TITLE ( interaction\* ) ) 370 document results + 185 documents supplémentaires

6-((TITLE("adverse effect\*") OR TITLE("interaction\*")) AND (TITLE ("herbal\* medicin\*") OR TITLE("phytotherap\*") OR TITLE( "HDI") OR TITLE( "herb therap\*") OR TITLE("herb drug\*")),

**Celle utilisée :538 résultats**

**COCHRANE : Herb drug interaction\* => 88 résultats**

Annexe 3 : niveau de preuve selon la HAS

Grade des recommandations	Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature
<p><b>A</b></p> <p>Preuve scientifique établie</p>	<p>Niveau 1</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- essais comparatifs randomisés de forte puissance ;</li> <li>- méta-analyse d'essais comparatifs randomisés ;</li> <li>- analyse de décision fondée sur des études bien menées.</li> </ul>
<p><b>B</b></p> <p>Présomption scientifique</p>	<p>Niveau 2</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- essais comparatifs randomisés de faible puissance ;</li> <li>- études comparatives non randomisées bien menées ;</li> <li>- études de cohortes.</li> </ul>
<p><b>C</b></p> <p>Faible niveau de preuve scientifique</p>	<p>Niveau 3</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- études cas-témoins.</li> </ul> <p>Niveau 4</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- études comparatives comportant des biais importants ;</li> <li>- études rétrospectives ;</li> <li>- séries de cas ;</li> <li>- études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale).</li> </ul>

## Serment médical

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer leurs consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses : que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.



# Résumé

**Introduction :** Les produits de phytothérapie sont de plus en plus consommés en France. On voit apparaître de plus en plus de cas rapportés d'interaction entre plantes et médicaments auprès de la pharmacovigilance. Aucune synthèse concernant les données cliniques d'interaction plantes-médicaments n'existe pour les médicaments utilisés en médecine générale. Le niveau de connaissance des médecins généralistes dans le domaine est insuffisant et il existe une demande de leur part d'une meilleure formation.

**Méthodes :** Revue narrative de la littérature et analyse descriptive des données.

**Résultats :** Warfarine, digoxine et midazolam sont les médicaments les plus souvent identifiés dans des interactions avec les plantes. Des classes thérapeutiques semblent à risque comme les statines, les antidiabétiques oraux et les inhibiteurs calciques. Les antidépresseurs et les contraceptifs sont identifiés dans une seule interaction à risque avec le millepertuis. Les plantes les plus étudiées sont le millepertuis, le ginkgo biloba, le pomélo et le ginseng. Les mécanismes d'interactions ne sont pas toujours précisés, mais l'interaction sur le CYP3A4 est la plus régulièrement mise en jeu. Ces interactions peuvent être à l'origine d'une inefficacité ou d'une toxicité des traitements allopathiques. L'ensemble des résultats ont été synthétisés dans un tableau et des fiches ayant pour but d'émettre des conseils et d'informer les médecins généralistes.

**Discussion :** Bien que le niveau de preuve des études évaluant les interactions plantes-médicaments soit globalement faible, le risque devrait être pris en compte par les médecins prescripteurs de médicaments conventionnels. Une meilleure information des médecins généralistes pourrait faciliter la communication autour des produits de phytothérapie et ainsi limiter le risque lié à leur utilisation. Des améliorations sont à prévoir dans le domaine de la phytothérapie.

**Discipline :** Médecine Générale

**Mots clés :** interactions plantes-médicaments / effets secondaires / phytothérapie/ effet clinique/ étude clinique / revue

**Intitulé et adresse UFR :** UFR des sciences médicales de l'Université de Bordeaux, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux