

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

REPUBLIQUE ALGERIENNE POPULAIRE ET DEMOCRATIQUE

Ministère de l'Enseignement Supérieur
et de la Recherche Scientifique

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Université Mouloud MAMMERY

جامعة مولود معمري

FACULTÉ DE MÉDECINE

كلية الطب

TIZI-OUZOU

تيزي وزو

Département de Pharmacie

†.⊙%∧∧.∪ξ† ∫%∩∧ .† ∫∫∫∫∫∫∫

قسم الصيدلة



Mémoire de fin d'études

Présenté et soutenu publiquement

Le : 27 Juin 2024

En vue de l'obtention du diplôme de Docteur en Pharmacie

Thème

***LES INTERACTIONS PHARMACOLOGIQUES ENTRE LES
PLANTES MÉDICINALES ET LES MÉDICAMENTS
ANTITHROMBOTIQUES :
ÉVALUATION DES RISQUES ET IMPLICATIONS CLINIQUES***

Réalisé par :

COSTA Zara Deyse Almeida da

DECHIR Yamina

CHERNAI Mélissa

AMGOUD Lisa

Encadré par :

Dr. OUALLOUCHE Mezhoura

Composition du jury :

- Pr. DAHMOUNE A.

MCA

Présidente

- Dr. MOKRANI B.

MAHU

Examineur

- Dr. BOULAZIZ N.

MAHU

Examinatrice

Les interactions pharmacologiques entre les plantes médicinales et les médicaments antithrombotiques :

Évaluation des risques et implications cliniques

Pharmacological interactions between medicinal plants and antithrombotic drugs:

Risks assessment and clinical implications

- (1) Z.D.A. COSTA - <zccanjonjo@gmail.com>
- (2) Y. DECHIR - <yamina.dechir96@gmail.com>
- (3) M. CHERNAI - <melissachernai500@gmail.com>
- (4) L. AMGOUD - <lisa01amg@gmail.com>
- (5) Dr. M. OUALLOUCHE - <mezhououa@gmail.com>

Année universitaire: 2023/2024

Abstract

Introduction: The use of traditional medicine, also known as alternative medicine, continues to grow worldwide. This enthusiasm can be explained by an increasing and ongoing search for natural treatments, perceived as "safe" and harmless compared to conventional drugs. However, the concomitant use of medicinal plants with certain medications, particularly antithrombotics, can lead to sometimes severe side effects, compromising vital prognosis.

Objectives: Our work aims to highlight the potential interactions between medicinal plants and antithrombotics on the one hand, and to assess the knowledge of healthcare professionals and patients on this subject on the other hand.

Materials and Methods: Our work consists of a narrative review of the literature on the interactions between medicinal plants and antithrombotics on the one hand, and a descriptive and analytical survey conducted using two distinct questionnaires among physicians in the Cardiology (hospitalization and consultation), Internal Medicine, and Neurology (Neurovascular Unit) departments at the University Hospital Center (CHU) of Tizi-Ouzou, and among patients on antithrombotic therapy hospitalized or consulting at the Cardiology department of CHU Tizi-Ouzou on the other hand.

Results and Discussion: For our literature review, out of 75 articles and 5 theses examined, 20 medicinal plants from 15 botanical families were described as being involved in interactions with antithrombotic drugs. For our survey, we questioned 148 patients, among whom 112 (or 76% of the respondents) admitted to having taken medicinal plants concomitantly with their antithrombotic treatment. Eighteen medicinal plants belonging to 12

botanical families and an unknown composition mixture were cited. The plants were used in bulk, alone or in mixtures, or as dietary supplements. Among these patients, 47% reported the occurrence of adverse effects, and the most implicated plants were mint, ginger, clove, and green tea, with variable adverse events (bleeding, hematomas, and fluctuations in the International Normalized Ratio (INR)). These events could be attributed to drug interactions between the active metabolites of the medicinal plants consumed by these patients and the antithrombotics. Many patients (100 or 88%) were unaware of the risks associated with these interactions and continued taking medicinal plants even after the appearance of adverse effects. For the survey conducted among physicians in the three departments, we obtained an overall response rate of 55.50%, which is relatively satisfactory. Only 15 physicians (or 36.58%) were aware of the potential risks associated with combining medicinal plants with antithrombotics (though they were unaware of the specific plants that could be involved). Twenty-six physicians admitted to lacking knowledge and information in the field of alternative medicine. Only three interactions were diagnosed over a two-year period. This figure is far from reflecting reality.

Conclusion and Perspectives: Physicians and pharmacists must work closely together and exercise caution regarding the use of medicinal plants concomitantly with antithrombotic drugs, to avoid potential pharmacological interactions and the associated adverse effects.

Keywords: Antithrombotics, medicinal plants, drug interactions, survey, adverse effects, phytovigilance, CHU Tizi-Ouzou.

Résumé

Introduction : Le recours à la médecine traditionnelle, dite aussi médecine douce ne cesse de croître partout dans le monde, cet engouement s'explique par une recherche accrue et continue des traitements naturels, perçus comme « sûrs » et inoffensifs que les médicaments conventionnels. Cependant, l'usage des plantes médicinales en concomitance avec certains médicaments en l'occurrence, les antithrombotiques peut entraîner des effets secondaires parfois graves, compromettant le pronostic vital.

Objectifs : Notre travail a pour but de mettre en évidence les interactions potentielles entre les plantes médicinales et les antithrombotiques d'une part, et d'évaluer les connaissances des professionnels de la santé du secteur médical et des patients à ce sujet d'une autre part.

Matériels et méthodes : Notre travail consiste en une revue narrative des données de la littérature sur les interactions entre les plantes médicinales et les antithrombotiques d'une part, et d'une enquête descriptive et analytique menée à l'aide de deux questionnaires distincts auprès des médecins des services de Cardiologie (hospitalisation et consultation), de Médecine interne et de Neurologie, Unité Neurovasculaire du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Tizi-Ouzou et des patients mis sous antithrombotiques hospitalisés ou consultant au service de Cardiologie du CHU de Tizi-Ouzou de l'autre part.

Résultats et discussion : Pour notre revue de la littérature, sur 75 articles et 05 thèses examinés, 20 plantes médicinales réparties sur 15 familles botaniques ont été décrites comme étant impliquées dans les interactions avec les médicaments antithrombotiques. Pour notre enquête nous avons questionné 148 patients, parmi eux, 112 (soit 76 % des patients interrogés) ont avoué avoir pris des plantes médicinales concomitamment avec leur traitement antithrombotique. 18 plantes médicinales appartenant à 12 familles botaniques et un mélange de composition inconnue ont été cités. Les plantes ont été utilisées en vrac, seules ou en mélange ou sous forme de compléments alimentaires.

Parmi ces patients, 47 % ont décrit l'apparition d'effets indésirables, et les plantes les plus impliquées étaient la menthe, le gingembre, le clou de girofle et le thé vert, avec des événements indésirables variables (saignements, hématomes et fluctuations de l'International Normalized Ratio (INR)). Ces derniers seraient imputés à des interactions médicamenteuses entre les métabolites actifs des plantes médicinales consommées par ces patients et les antithrombotiques. De nombreux patients (100 soit 88 %) méconnaissaient les risques liés à ces interactions et ont continué la prise des plantes médicinales même après apparition des effets indésirables.

Pour l'enquête menée auprès des médecins des trois services, nous avons obtenu un taux de réponse global de 55.50 % qui est relativement satisfaisant. Seulement 15 médecins (soit 36.58%) sont conscients des risques potentiels liés à l'association des plantes médicinales aux antithrombotiques (ignorant toutefois les plantes pouvant être impliquées). 26 médecins ont avoué avoir un manque de connaissances et d'informations dans le domaine de la médecine douce. Trois interactions seulement ont pu être diagnostiquées sur une période de deux ans. Ce chiffre est loin de refléter la réalité.

Conclusion et perspectives : Les médecins et les pharmaciens doivent travailler en étroite collaboration et faire preuve d'une prudence quant à l'utilisation des plantes médicinales concomitamment avec les médicaments antithrombotiques afin d'éviter d'éventuelles interactions pharmacologiques et donc les effets indésirables associés.

Mots-clés : Antithrombotiques, plantes médicinales, interactions médicamenteuses, enquête, effets indésirables, phytovigilance, CHU Tizi-Ouzou.

I. Introduction

L'hémostase est un processus physiologique qui permet de prévenir et d'arrêter les saignements déclenchés par une brèche vasculaire. Il est subdivisé en trois phases imbriquées et régulées par des activateurs et des inhibiteurs plasmatiques : l'hémostase primaire qui aboutit à la formation du "thrombus blanc" constitué d'agrégats plaquettaires et destiné à obturer la brèche vasculaire ; la coagulation qui correspond à l'activation des différentes protéines de la coagulation et permet la consolidation de l'agrégat plaquettaire par de la fibrine et la fibrinolyse grâce à laquelle la dissolution du caillot s'opère, rétablissant ainsi la fluidité sanguine (1).

Les antithrombotiques sont des médicaments prescrits pour le traitement des pathologies thromboemboliques afin d'éviter la formation des caillots sanguins (2).

Les plantes médicinales constituent une source riche de métabolites actifs tels que les alcaloïdes, les hétérosides et les flavonoïdes. Elles sont souvent utilisées en médecine traditionnelle pour leurs propriétés thérapeutiques et leurs activités biologiques fascinantes (3–6).

Le recours à la médecine traditionnelle, dite aussi médecine douce ne cesse de croître partout dans le monde. Cet engouement s'explique par une recherche accrue et continue des traitements naturels, perçus comme « sûrs » et inoffensifs par rapport aux médicaments conventionnels. Cependant, l'usage des plantes médicinales en concomitance avec certains médicaments en l'occurrence, les antithrombotiques peut entraîner à des effets indésirables dus à des interactions d'ordre pharmacocinétique ou pharmacodynamique compromettant parfois le pronostic vital (3–6).

Notre travail a pour objectif principal d'évaluer les connaissances des professionnels de la santé et des patients en matière d'interactions médicamenteuses entre plantes médicinales et médicaments antithrombotiques.

Nous avons réalisé sur une période de trois mois deux enquêtes descriptives et analytiques au niveau du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Tizi-Ouzou : pour la première enquête, nous avons mené des interrogatoires approfondis avec 148 patients mis sous antithrombotiques (hospitalisés ou consultant au service de Cardiologie), pour la seconde enquête, 41 questionnaires ont été remplis par des médecins prescripteurs d'antithrombotiques de trois services (Cardiologie, Médecine interne et Neurologie). Nous avons réalisé également une revue de littérature narrative sur les interactions médicamenteuses plantes médicinales/antithrombotiques afin de confronter nos résultats aux

données théoriques d'une part, et de comprendre les mécanismes responsables de ces interactions d'une autre part.

II. Objectifs

Principal : Établir un état des lieux des connaissances des professionnels de la santé et des patients en matière d'interactions médicamenteuses entre plantes médicinales et médicaments antithrombotiques ;

Secondaire : Déterminer et évaluer les risques potentiels d'interactions entre les plantes médicinales utilisées à des fins diverses en usage traditionnel ou en phytothérapie et les antithrombotiques, en mettant en lumière les mécanismes d'interaction biologiques sous-jacents.

III. Matériels et méthodes

Notre travail se subdivise en deux grandes parties :

La première consiste en une revue de littérature narrative, menée sur une période de six mois (décembre 2023 - mai 2024), en exploitant les moteurs de recherches suivants : Pub Med, Science Hub, Google Scholar, Science Direct, Scopus et Medline. Nous avons ciblé des articles indexés et des thèses publiés entre 2000 et 2024 en français et en anglais et qui traitent les interactions entre les plantes médicinales et les antithrombotiques. Les mots et les expressions clés utilisés pour le repérage des articles étaient : plantes médicinales, antithrombotiques, action anticoagulante, interactions médicamenteuses et effets indésirables. Nous avons complété notre recherche par des livres de Botanique Médicale « Larousse des plantes médicinales », « Dictionnaire des plantes médicinales, M. Rombi et D. Robert », « Nouvelle flore d'Algérie et des régions désertiques méridionales, P. Quezel et S. Santa », « Flore et végétation du Sahara, P. Ozenda » et « Les plantes médicinales de l'institut européen des substances végétales » et consulté également le site de l'Angiosperm Phylogeny Groupe (APG) pour la détermination des familles botaniques de nos plantes suivant l'APG IV (2016).

La seconde partie consiste en deux enquêtes descriptives et analytiques menée sur une période de 3 mois (du 15 janvier au 15 avril 2024) au niveau du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Tizi-Ouzou, et réalisées à l'aide de deux questionnaires distincts, anonymes et inspirés des données théoriques (voir annexe 02 et 03). La première enquête, à

l'aide d'un questionnaire nous avons rempli après un interrogatoire mené auprès de 148 patients mis sous antithrombotiques hospitalisés ou consultant au service de Cardiologie. La deuxième enquête, 41 questionnaires ont été remplis par des médecins prescripteurs d'antithrombotiques de trois services, à savoir celui de Cardiologie (hospitalisation et consultation), de Médecine interne et de Neurologie (Unité Neurovasculaire).

L'analyse statistique des données a été effectuée à l'aide du logiciel EXCEL et le traitement des références bibliographiques à l'aide du logiciel Zotero.

IV. Résultats

III.1. Résultats de la revue de littérature :

Nous avons examiné 75 articles, 05 thèses et 05 livres de Botanique médicale : 20 plantes médicinales réparties sur 15 familles botaniques (selon l'APG IV, 2016) (7), utilisées en médecine traditionnelle ou en phytothérapie pour différents usages ont été décrites dans les interactions avec les médicaments antithrombotiques. Plusieurs composés actifs appartenant à de nombreuses classes de métabolites secondaires sont impliqués dans des mécanismes d'interactions d'ordre pharmacocinétique (PK) ou pharmacodynamique (PD) menant à une inefficacité des traitements antithrombotiques ou à une majoration de leurs effets (voir annexe 01).

III.2. Résultats des enquêtes :

III.2.1. Résultats de l'enquête menée auprès des patients :

❖ Répartition des patients selon le sexe et l'âge :

La majorité des patients (64 %) sont du sexe masculin. L'âge moyen est de 66 ans pour les hommes, et 65 ans pour les femmes.

Tableau 01 : Répartition des patients selon le sexe et l'âge moyen.

Sexe	Masculin	94	64 %
	Féminin	54	36 %
Moyenne d'âge	Hommes	66 ans	/
	Femmes	65 Ans	/

❖ **Répartition des patients selon leur niveau de scolarité :**

La moitié des patients n'ont jamais été scolarisés, 65 soit 44 % ont fréquenté des établissements scolaires et seulement 07 soit 05 % des patients ont fait des études universitaires.

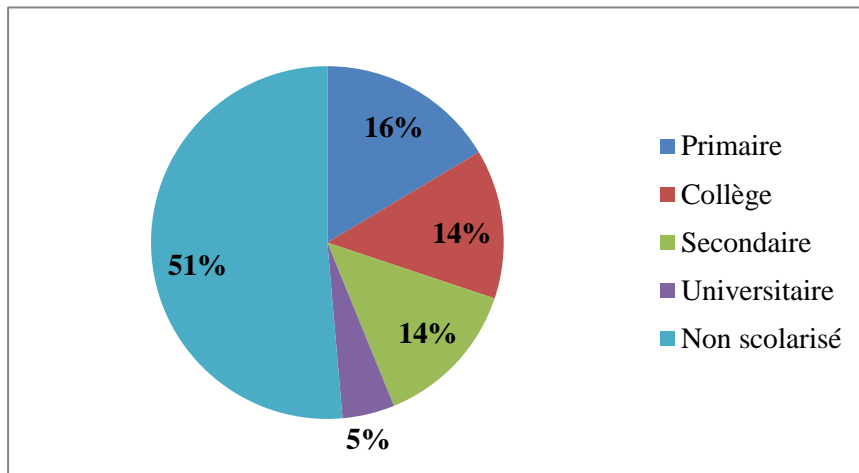


Figure 01 : Répartition des patients selon leur niveau de scolarité.

❖ **Classes des médicaments antithrombotiques pris par les patients enquêtés :**

La majorité des patients (89 soit 60 %) ont été mis sous antivitamines K (AVK), 21 soit 14% sous anticoagulants oraux directs (AOD) et 38 soit 26% sous antiagrégants plaquettaires (AAP).

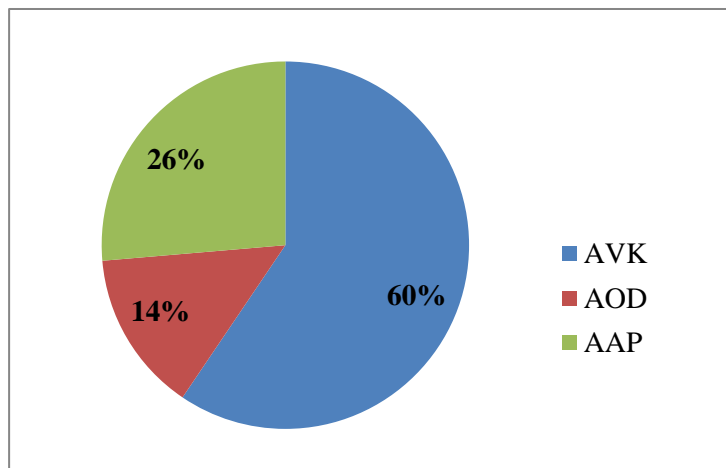


Figure 02 : Classes des médicaments antithrombotiques pris par les patients enquêtés.

❖ **Suivi biologique et respect des modalités de prise du traitement par les patients :**

La majorité des patients (108 soit 72.97 %) respectent les posologies et les modalités de prise de leurs médicaments antithrombotiques (chaque jour à la même heure pour les AAP et avec la nourriture pour les AOD) et font régulièrement le suivi biologique de leur traitement (International Normalized Ratio (INR)), cas des AVK (8,9), seulement 40 patients (27.03 %) ne les respectent pas.

❖ **Prise de plantes médicinales par les patients interrogés :**

- **Nombre de patients ayant pris des plantes médicinales concomitamment avec leurs médicaments antithrombotiques :**

La majorité des patients (112 soit 76 %) ont avoué avoir pris des plantes médicinales en concomitance avec leur traitement antithrombotique.

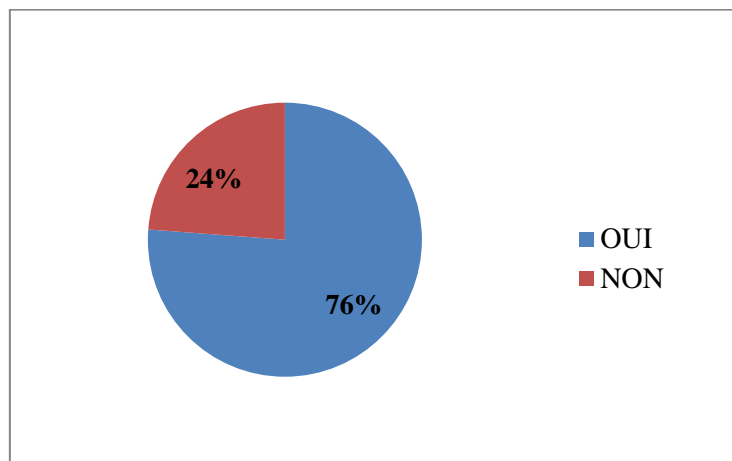


Figure 03 : Pourcentage des patients ayant pris des plantes médicinales en concomitance avec les antithrombotiques.

- **Liste des plantes médicinales décrites par les patients enquêtés :**

Un mélange de composition inconnue et dix-huit (18) plantes médicinales ont été cités par les patients. La verveine est la plante la plus citée (87 fois), suivie de la menthe (41 fois) et du gingembre (28 fois).

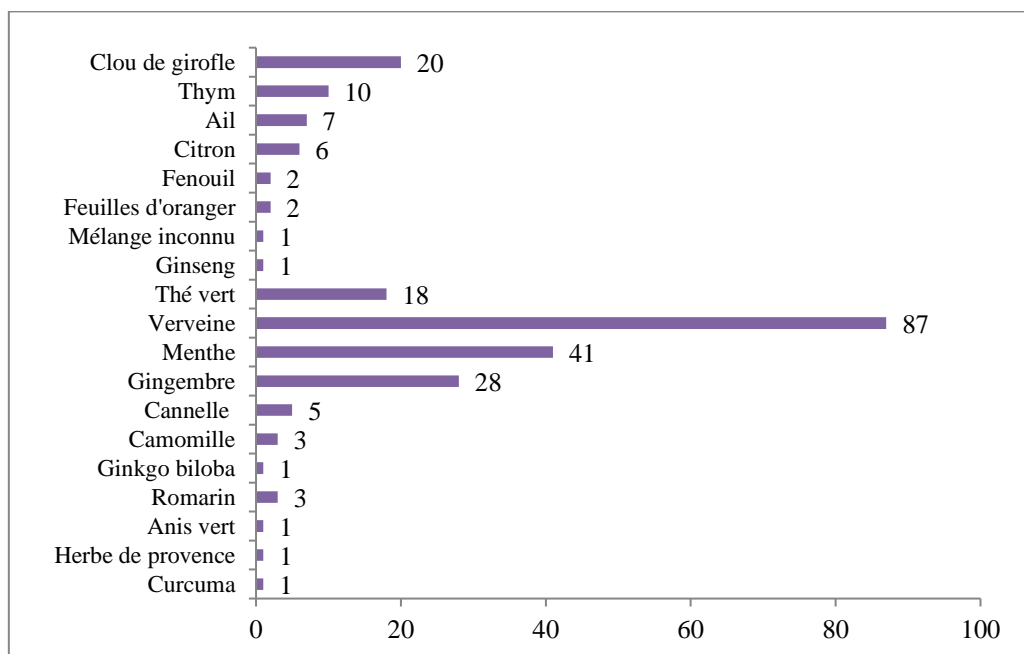


Figure 04 : Liste des plantes médicinales citées par les patients enquêtés.

- **Usages (selon les patients) des plantes médicinales citées :**

Les usages traditionnels des plantes médicinales prises par les patients ainsi que leurs modes d'emploi sont répertoriés en annexe 04.

- **Taux d'apparition d'effets indésirables chez les patients ayant pris des plantes médicinales en association avec leur traitement antithrombotique :**

Presque la moitié des patients (53 soit 47%) ont eu des effets indésirables suite à la prise des plantes médicinales en concomitance avec leurs médicaments antithrombotiques.

- **Plantes médicinales prises par les patients ayant eu des effets indésirables :**

La liste des plantes médicinales prises par les patients ayant eu des effets indésirables est mentionnée dans le tableau ci-dessous.

Tableau 02 : Liste des plantes médicinales prises par les patients ayant eu des effets indésirables.

Plantes médicinales utilisées par les patients	Apparition des effets indésirables	Plantes médicinales utilisées par les patients	Apparition des effets indésirables
Ail	Oui	Gingembre	Oui
Anis vert	Non	Ginseng	Oui
Camomille	Oui	Herbes de Provence	Non
Cannelle	Oui	<i>Ginkgo biloba</i>	Oui
Citron	Non	Menthe	Oui
Clou de girofle	Oui	Romarin	Non
Curcuma	Non	Thé vert	Oui
Fenouil	Oui	Thym	Oui
Feuilles d'oranger	Non	Verveine	Oui

- **Associations antithrombotiques-plantes médicinales et effets indésirables cités par les patients :**

Le tableau suivant détaille les associations antithrombotiques-plantes médicinales décrites et les effets indésirables.

Tableau 03 : Associations antithrombotiques-plantes médicinales et effets indésirables cités par les patients.

Classe thérapeutique des médicaments antithrombotiques	DCI/ Nom commercial	Plantes médicinales prises (seules ou en mélange)	Effets indésirables cités (Cliniques et/ou biologiques)
AAP	Clopidogrel (Plavix®)	Gingembre	Gingivorragies
		Menthe	
		Verveine	Gingivorragies Hématomes Troubles thromboemboliques
		Gingembre + Verveine	Gingivorragies
		Gingembre + Menthe + Verveine	
		Clou de girofle + Gingembre + Verveine	

Classe thérapeutique des médicaments antithrombotiques	DCI/ Nom commercial	Plantes médicinales prises (seules ou en mélange)	Effets indésirables cités (Cliniques et/ou biologiques)
AAP	Clopidogrel (Plavix®)	Ail + Citron + Menthe + Verveine	Gingivorragies
		Ail + Cannelle + Gingembre + Thym	Hémorragies
AOD	Apixaban (Biopexa®)	Citron + Menthe + Verveine	Gingivorragies
	Rivaroxaban (Rivaroxaban®)	Ail + Menthe + Thym	Hématomes
		Gingembre	Epistaxis
		Gingembre + Verveine	Gingivorragies
AVK	Acénocoumarol (Sintrom®)	<i>Ginkgo biloba</i> (Tanakor®)	Gingivorragies
		Ginseng (Phytonus®)	Gingivorragies
		Thé vert	INR bas
		Verveine	Crachats de sang
			Epistaxis
		Camomille	Gingivorragies
			Hématuries
		Citron + Verveine	Hématomes
			INR élevé
		Clou de girofle + Verveine	INR bas
			Hématomes
		Gingembre + Thé vert	Hématuries
			Hématomes
		Gingembre + Verveine	INR bas
			Thromboses
		Menthe + Verveine	Epistaxis
Hématomes			
Thé vert + Verveine	Pétéchies		
	INR élevé		
Ail + Citron + Verveine	INR bas		
	Epistaxis		
Cannelle + Clou de girofle + Thé vert	Gingivorragies		
	INR élevé		
Clou de girofle + Gingembre + Menthe	Hématomes		
	Hématomes		
Clou de girofle + Gingembre + Verveine	Gingivorragies		
	Epistaxis		
Clou de girofle + Menthe + Verveine	Epistaxis		
	Hémorragies		
Fenouil + Thé vert + Verveine	INR bas		
	Pétéchies		
Fenouil + Thé vert + Verveine	INR bas		
	INR bas		

Classe thérapeutique des médicaments antithrombotiques	DCI/ Nom commercial	Plantes médicinales prises (seules ou en mélange)	Effets indésirables cités (Cliniques et/ou biologiques)
AVK	Acénocoumarol (Sintrom®)	Menthe + Thym + Verveine	Epistaxis INR labile
		Cannelle + Clou de girofle + Menthe + Verveine	Hématomes
		Cannelle + Feuilles d'Oranger + Menthe + Verveine	
		Clou de girofle + Menthe + Thym + Verveine	Hématomes INR élevé

- **Arrêt de prise des plantes médicinales par les patients suite à l'apparition des effets indésirables :**

La majorité (98 soit 88 %) des patients n'ont pas arrêté la consommation des plantes médicinales après apparition des effets indésirables.

III.2.2. Résultats de l'enquête menée auprès des médecins :

❖ **Taux de réponse :**

- **Taux de réponse global :**

Le taux de réponse global est de 55.50 % : Sur 74 questionnaires déposés auprès des médecins des services de Cardiologie, de Médecine interne et du service de Neurologie (Unité Neurovasculaire), 41 questionnaires ont été remplis.

- **Taux de réponse par service :**

Pour le service de Cardiologie : sur 40 questionnaires déposés, 30 ont été remplis soit un taux de réponse égale à 75 %.

Pour le service de Médecine interne : sur 15 questionnaires déposés, 07 ont été remplis soit un taux de réponse de 46.66 %.

Pour le service de Neurologie, Unité Neurovasculaire : sur 19 questionnaires déposés, seulement 04 ont été remplis soit un taux de réponse de 21.05 %.

- **Répartition des médecins enquêtés selon leur expérience :**

La majorité (36 soit 87.80 %) des médecins ont un temps d'expérience de 1 à 5 ans.

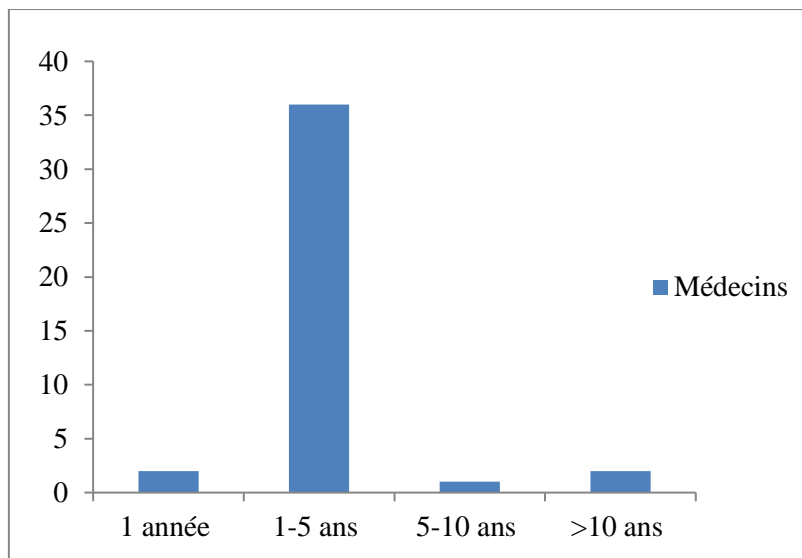


Figure 05 : Temps d'expérience des médecins.

- ❖ **Discussion des médecins avec leurs patients concernant la prise des plantes médicinales et leurs éventuelles interactions avec les antithrombotiques au moment de la prescription de ces derniers :**

Il n'y a aucun médecin qui a évoqué avoir déjà discuté avec ses patients au moment de la prescription des antithrombotiques, l'intérêt d'éviter la prise des plantes médicinales (sous toutes leurs formes) en concomitance avec ces médicaments. De même, des compléments alimentaires à base de plantes sont parfois prescrits par ces médecins.

- ❖ **Evaluation des connaissances générales des médecins sur les plantes médicinales et leurs possibles interactions avec les antithrombotiques :**

La majorité des médecins (26 soit 63.42 %) ont avoué avoir un manque de connaissances et d'informations dans le domaine de la médecine douce.

Seulement 15 médecins (soit 36.58%) sont conscients des risques potentiels liés à l'association des plantes médicinales aux antithrombotiques. Toutefois, ils ignorent les plantes pouvant être impliquées : seulement deux plantes ont été citées par trois médecins, il s'agit de l'ail et de la cannelle (incriminées dans trois cas d'interactions diagnostiqués auparavant).

❖ **Notification des interactions plantes médicinales-médicaments antithrombotiques et gestion des effets indésirables associés :**

Au cours des deux dernières années, seulement trois médecins ont pu diagnostiquer et mettre en évidence, après des interrogatoires approfondis, des associations antithrombotiques/plantes médicinales pouvant être responsables des effets indésirables observés chez leurs patients (hématomes et gingivorragies). Il s'agit de :

- L'association AVK/cannelle (01 fois) ;
- L'association antiagrégants plaquettaires/ail (02 fois).

Les médecins ont géré ces effets indésirables :

- ✓ En effectuant le dosage du taux de prothrombine (TP), de l'INR et le contrôle de la Numération Formule Sanguine (NFS) ;
- ✓ En ajustant les doses et/ou les posologies des médicaments antithrombotiques ;
- ✓ En expliquant aux patients l'intérêt d'arrêter la consommation de la plante médicinale incriminée ;
- ✓ En effectuant un suivi biologique et clinique des patients.

❖ **Principales sources d'informations des médecins sur les interactions médicamenteuses :**

Les principales sources d'informations utilisées par les médecins sont :

- Les directives Vidal et de l'ESC (European Society of Cardiology) ;
- Les RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) des médicaments.

V. Discussion

IV.1. Discussion des résultats de l'enquête menée auprès des patients :

La majorité des patients interrogés sont du sexe masculin (64%), ceci pourrait s'expliquer par le fait que les maladies cardiovasculaires ont une incidence plus élevée chez les hommes (10).

L'âge moyen des patients dans notre étude est de 66 ans pour les hommes et 65 ans pour les femmes, cela suggère une grande prévalence des maladies cardiovasculaires chez les personnes âgées, probablement liée à certains facteurs de risque tels que l'hypertension, le diabète et le mode de vie sédentaire (10).

La moitié des patients n'ont pas été scolarisés (51 %), seulement 05 % ont un niveau universitaire. Malgré cela, les patients montrent une compréhension et des connaissances générales satisfaisantes à propos de leur traitement, témoignant ainsi d'un côté les efforts des médecins fournis dans ce sens et l'engagement des patients envers leur bien-être d'un autre côté.

La majorité des patients (98 soit 60 %) ont été mis sous AVK (Acénocoumarol : Sintrom®, Novarol®). Ces derniers ont été pendant longtemps les seuls anticoagulants oraux disponibles et ils sont donc actuellement les plus maîtrisés. Ils ont pour indications de nombreuses pathologies thromboemboliques, et ce, même chez les personnes vulnérables (personnes âgées et insuffisants rénaux et hépatiques) du fait de leur suivi qui est aisé grâce à la mesure de l'INR et de leur effet anticoagulant facilement ajustable par une simple adaptation de la dose et de la posologie (12,13).

Les AOD (Rivaroxaban : Thrombix®, Rivalto®, Xarelto®/Apixaban : Biopexa®, Eliquis®), sont moins prescrits en raison de leur coût élevé et leur non couverture par l'assurance sociale ce qui représente un facteur limitant de leur utilisation malgré leur efficacité et leurs avantages, en termes de gestion de leur effet anticoagulant.

La majorité des patients (108 soit 72.97 %) respectent les posologies et les modalités de prise de leurs médicaments antithrombotiques et font régulièrement le suivi biologique de leur traitement, ceci témoigne une bonne éducation thérapeutique inculquée par leurs médecins.

La grande majorité des patients interrogés (112 soit 76%) ont avoué avoir pris des plantes médicinales en concomitance avec leurs traitements antithrombotiques. Le recours de ces patients aux plantes médicinales au quotidien s'expliquerait d'une part par leur méfiance à l'égard des médicaments synthétiques et des effets secondaires associés (pensant que les plantes sont sans danger) et d'autre part, par l'accès aux soins de santé conventionnels qui peut être limité en raison de contraintes économiques, géographiques et culturelles.

Pour les paramètres qui suivent, l'étude portera uniquement sur les patients ayant pris des plantes médicinales en concomitance avec leur traitement antithrombotique, soit 112 patients.

Les patients ont cité un mélange de composition inconnue et dix-huit (18) plantes médicinales utilisées en vrac, seules ou en mélange ou sous forme de compléments alimentaires. Les plantes citées appartiennent à 12 familles botaniques (selon l'APG IV, 2016) (7), à savoir les Apiacées (Anis vert, Fenouil), les Araliacées (Ginseng), les Astéracées (Camomille), les Ginkgoacées (Ginkgo biloba), les Lamiacées (Menthe, Romarin, Thym), les Lauracées (Cannelle), les Liliacées (Ail), les Myrtacées (Clou de girofle), les Rutacées

(Citron, Feuille d'oranger), les Théacées (Thé vert), les Verbenacées (Verveine) et les Zingiberacées (Curcuma, Gingembre).

Parmi ces plantes, la verveine était la plus utilisée (87 fois) suivie de la menthe (41 fois), du gingembre (28 fois), du clou de girofle (20 fois) et du thé vert (18 fois).

Des effets indésirables sont apparus chez 53 patients (soit 47 %). Ces effets observés étaient des épistaxis, des gingivorragies, des hématomes, des hémorragies, des thromboses et des fluctuations de l'INR. Ils seraient imputés à des interactions pharmacologiques entre les antithrombotiques et 12 plantes médicinales (prises seules, en mélange ou sous forme de compléments alimentaires) parmi celles citées par les patients à savoir : l'ail, le fenouil, le ginkgo (*Ginkgo biloba*), la camomille, la cannelle, le clou de girofle, le gingembre, le ginseng, la menthe, le thé vert, le thym et la verveine. Ces plantes médicinales supposées être impliquées dans ces interactions ont été également retrouvées dans notre revue de littérature (voir annexe 01). Pour le curcuma, les patients l'ayant pris avec leurs médicaments antithrombotiques n'ont pas évoqué l'apparition des effets indésirables. Or, de nombreuses études ont décrit l'effet anticoagulant puissant de la curcumine et de ses analogues contenus dans cette plante (voir annexe 01). Parmi les plantes utilisées par les patients (herbe de Provence, anis vert, romarin, feuilles d'oranger et citron), cinq n'ont pas donné des effets indésirables dans notre étude, de plus, elles n'ont pas été retrouvées dans notre revue de littérature, mais ceci, n'est pas synonyme de leur sécurité et innocuité. D'autres revues de littératures plus élargies et études cliniques sont nécessaires pour mieux cerner leurs effets.

- L'apparition des gingivorragies chez les patients ayant pris du gingembre en concomitance avec le Clopidogrel (AAP), pourrait être due à une synergie d'effet entre ce dernier et les gingérols, les shogaols et le paradol (vanilloïdes) contenus dans le gingembre. Ces composés inhibent la thromboxane synthase A2 (28–34).

Les gingivorragies notées chez les patients ayant pris le mélange renfermant du clou de girofle, du gingembre et de la verveine en concomitance avec le Clopidogrel, s'expliqueraient par une synergie d'effets entre le médicament, les composés actifs du gingembre et l'eugénol (phénylpropène) contenu dans le clou de girofle qui inhibe la Cyclooxygénase 1 (COX1) (21).

L'apparition des gingivorragies et des hémorragies chez les patients qui ont pris avec le Clopidogrel le mélange (ail + cannelle + gingembre + thym) s'expliquerait par une synergie entre l'effet antiagrégant plaquettaire du médicament et des composés actifs des quatre plantes : l'alicine (composé organo-sulfuré) contenue dans l'ail (22), le cinnamaldéhyde (phénylpropanoïde), les coumarines, l'acide cinnamique, le 2-méthoxycinnamaldéhyde et le

conniferaldéhyde contenus dans la cannelle (23), l'acide caféique présent dans le thym (24–26) et les composés du gingembre.

Les gingivorragies décrites chez les patients qui ont pris les feuilles de la menthe en infusion concomitamment avec le clopidogrel ne sont pas en concordance avec l'action des composés actifs de la menthe sur la coagulation : en effet, la menthe renferme un alcool monoterpénique ; le menthol qui inhibe le métabolisme du médicament par le Cytochrome 3A4. Ce mécanisme serait donc à l'origine d'une inefficacité du médicament et non pas d'une majoration de son effet étant donné que le clopidogrel est une prodrogue (27–29). Les effets observés seraient donc imputés à d'autres interactions ou au non-respect des modalités de prise du médicament.

Les effets indésirables observés chez les malades ayant pris la verveine en concomitance avec le Clopidogrel ne sont probablement pas liés à une interaction entre le médicament et les composés actifs de la verveine. Cette dernière, du fait de sa richesse en vitamine K entrave plutôt le mécanisme d'action des AVK (30,31). Donc, ces effets seraient liées à d'autres interactions (30,31).

Toutefois, ces deux derniers résultats et constatations ne peuvent être considérés comme preuve d'innocuité de l'usage de ces plantes avec le clopidogrel.

L'apparition de gingivorragies chez les patients ayant pris le mélange (citron + menthe + verveine) avec l'Apixaban (AOD) pourrait être due à l'action inhibitrice du menthol sur le CYT 3A4 qui métabolise le médicament (27–29). La verveine et le citron ne semblent pas être impliqués dans l'interaction avec cette molécule (30,31).

Des hématomes ont été observés par les malades ayant pris l'association (ail + menthe + thym) en concomitance avec le Rivaroxaban. Ceci s'expliquerait par l'addition des effets antiagrégants plaquettaires de l'allicine (22) et de l'acide caféique (24–26), à l'effet inhibiteur du métabolisme du Rivaroxaban par les CYT 3A4 par le menthol (27–29)

Un des patients mis sous Acénocoumarol a développé des gingivorragies après avoir pris un complément alimentaire à base de *Ginkgo biloba* (Tanakor®). Cet effet pourrait être le résultat de l'inhibition des CYP450 qui métabolise le médicament par l'amentoflavone, un flavonoïde de *Ginkgo biloba* (32–34). Plusieurs cas de saignements spontanés survenus après la prise de ginkgo seul ont été rapportés dans la littérature (35).

Les gingivorragies décrites chez le patient qui a eu recours à un complément alimentaire à base de ginseng (Phytonus®) concomitamment avec son traitement antithrombotique (Acénocoumarol) pourraient être dues à une majoration de l'action

anticoagulante du médicament par les principes actifs de la plante : il s'agit des ginsénosides R1, R2 et PPT (saponines) qui inhibent le facteur Xa de la voie de coagulation (36–38).

La diminution de l'INR constatée chez certains patients pourrait être attribuée à la consommation du thé vert concomitamment avec l'Acénocoumarol. La vitamine K contenue dans cette plante entrave le mécanisme des AVK et affecte donc le niveau de coagulation chez ces patients (39–41). Une interaction similaire a été décrite dans la thèse de Lucie Aigueperse en 2014, dans sa revue de littérature (42).

L'élévation de l'INR et l'apparition des hématomes chez les patients ayant pris des préparations à base de la camomille en décoction en concomitance avec l'Acénocoumarol s'expliqueraient par une potentialisation de l'effet anticoagulant du médicament par le parthénolide (sesquiterpène) contenu dans la camomille. Ce composé actif empêche l'agrégation plaquettaire en inhibant la sécrétion plaquettaire de 5-HT (sérotonine) par neutralisation des groupes sulfhydryles plaquettaires et la synthèse des prostaglandines (43).

L'apparition des hématuries chez les patients ayant pris l'association (gingembre + thé vert) en concomitance avec l'Acénocoumarol, pourrait être attribuée aux effets antiagrégants plaquettaires des composés présents dans le gingembre (28–34) et des catéchines (flavonoïdes) du thé vert qui s'additionnent à l'effet du médicament. Un cas similaire a été décrit avec de la Warfarine chez une femme de 76 ans ayant commencé la consommation de gingembre pour soigner ses douleurs gastriques. Son INR est passé de 2 à 7 avec saignements gingivaux et hématurie (44).

Pour le mélange (gingembre + verveine), certains patients mis sous Acénocoumarol ont développé des hématomes, d'autres des thromboses avec des INR bas. Les effets notés chez le premier groupe de patients seraient imputés à une interaction entre les composés actifs du gingembre (28–34) et le médicament. Tandis que, les perturbations décrites chez les autres patients s'expliqueraient par une interaction entre le médicament et la verveine. La survenue d'effets indésirables dans cette association pourrait être justifiée par l'influence des quantités des plantes utilisées dans le mélange et par des interactions entre les molécules actives qu'elles renferment.

Un INR bas a été noté chez les malades ayant pris le mélange (fenouil + thé vert + verveine) avec l'Acénocoumarol. Il pourrait être lié à l'effet antagoniste de la vitamine K contenue dans le thé vert et la verveine vis-à-vis du médicament. Quant au fenouil selon Adrien Laly, 2018 (89), les composés qu'il renferme à savoir l'anéthole, le trans-anéthole et l'estragole (phénylpropènes) (44-45), potentialisent l'action anticoagulante des AVK. Donc,

son effet aurait été masqué par l'effet des deux premières plantes, ceci pourrait être en relation avec les quantités des trois plantes utilisées dans le mélange.

La verveine, compte tenu de sa richesse en vitamine K, diminuerait l'effet des AVK et pourrait donc être responsable de thromboses (30,31). De ce fait, les épistaxis, les gingivorragies, les hématuries et les crachats de sang observés chez certains patients s'expliqueraient par des maladies sous-jacentes (telles que des affections pulmonaires pour les crachats de sang) ou par d'autres interactions médicament-médicament ou médicament-aliments.

La majorité de ces patients (98 soit 88 %), n'ont pas arrêté la prise de ces plantes malgré l'apparition des effets indésirables, car d'une part ils ignorent que les plantes médicinales peuvent être à l'origine d'interactions dangereuses, et d'autre part, les médecins n'ont pas de connaissances suffisantes à ce sujet pour les conseiller. De ce fait, il est important de rappeler aux médecins et aux patients que l'utilisation des plantes médicinales n'est pas dénuée de risques.

IV.2. Discussion des résultats de l'enquête menée auprès des médecins :

Nous avons ciblé les médecins des services de Cardiologie, de Médecine interne et de Neurologie (Unité Neurovasculaire), car ce sont eux qui prescrivent le plus les antithrombotiques.

Notre enquête a révélé un taux de réponse global relativement satisfaisant (55.50 %).

Le taux de réponse le plus élevé (75 %) a été obtenu auprès des médecins du service de Cardiologie ($P < 0,05$). Ces derniers étaient plus coopérants et se sont montrés désireux d'approfondir leurs connaissances pour le bien-être de leurs patients. En revanche, nous avons obtenu des taux de réponse moins importants ; 46.66 % et 21.05 % au niveau des services de Médecine interne et de Neurologie (Unité Neurovasculaire) respectivement ($P < 0,05$). Les médecins de ces deux services ont été moins coopérants bien qu'ils soient confrontés au quotidien à des interactions entre les médicaments antithrombotiques et les plantes médicinales.

La majorité des médecins (87.80 %) ont une expérience professionnelle de 1 à 5 ans, mais cela ne semble pas influencer leurs connaissances en matière d'interaction des plantes médicinales avec les médicaments antithrombotiques.

Aucun médecin n'a évoqué avoir déjà discuté avec ses patients au moment de la prescription des antithrombotiques, l'intérêt d'éviter la prise des plantes médicinales (sous toutes leurs formes) en concomitance avec ces médicaments. De même, des compléments

alimentaires à base de plantes médicinales sont parfois prescrits par ces médecins, pensant qu'ils sont comme tout médicament synthétique.

Seulement 15 médecins (soit 36.58%) sont conscients des risques potentiels liés à l'association des plantes médicinales aux antithrombotiques (ignorant toutefois les plantes pouvant être impliquées). 26 médecins ont avoué avoir un manque de connaissances et d'informations dans le domaine de la médecine douce. Ceci s'expliquerait par le fait que le programme des études en médecine n'inclut pas des cours traitant ce genre d'interactions.

Trois interactions seulement ont pu être diagnostiquées sur une période de deux ans, et ce, avec deux plantes répertoriées dans la littérature à savoir l'ail et la cannelle : ail + AAP (2 fois) et cannelle + AVK (1 seule fois). Ce nombre d'interactions décrites est loin de refléter la réalité, beaucoup d'autres interactions n'ont été certainement pas mises en évidence. De ce fait, lors de l'interrogatoire, le médecin doit impérativement questionner le patient sur une possible consommation de plantes médicinales (sous toutes les formes). Ceci lui permet de comprendre l'origine de l'effet indésirable et donc de mieux le gérer. Le médecin peut également demander au patient ou à un membre de sa famille de ramener un échantillon pour une éventuelle identification de l'espèce par un pharmacien botaniste ou toxicologue et notifier également l'interaction aux centres de phytovigilance.

Les sources d'informations qu'utilisent les médecins, à savoir le Vidal, les RCP et l'ESC sont souvent insuffisantes. Bien qu'elles traitent les interactions médicamenteuses, elles ne renferment que rarement le volet (interactions médicament-plante).

Points forts :

Un grand nombre de travaux et d'études publiés traitent et évaluent les interactions entre les médicaments antithrombotiques et les plantes médicinales utilisées en monothérapie. Par contre, dans notre étude, nous avons mis le point sur l'usage de certaines plantes médicinales en mélange. En pratique, pour obtenir un effet meilleur et plus rapide, les patients mélangent le plus souvent plusieurs plantes médicinales au sein d'une même préparation, ce qui les exposerait à des effets indésirables plus graves liés à des mécanismes synergiques, antagonistes et de potentialisation entre les composés actifs de ces plantes eux même d'un côté, et ces composés et les médicaments antithrombotiques de l'autre côté.

Notre revue de littérature énumère un grand nombre de plantes médicinales incriminées dans interactions avec les antithrombotiques et met également le point sur les mécanismes de ces interactions.

La réalisation de deux enquêtes distinctes, nous a permis de mieux cerner notre problématique.

L'enquête menée auprès des patients, en plus de détailler les classes thérapeutiques et les molécules d'antithrombotiques, elle constitue une sorte d'enquête ethnobotanique (usages traditionnels).

Points faibles :

Pour l'enquête menée auprès des patients, la détermination du nom de l'espèce des plantes médicinales citées n'a pas été possible. Nous nous sommes contentées des noms vernaculaires donnés par les malades.

Pour l'interprétation des interactions pharmacologiques plantes médicinales/médicaments nous n'avons pas pris en considération les doses, les posologies et les fréquences de consommation des plantes médicinales. Les patients n'ont déclaré que des quantités approximatives.

Conclusion :

Les médecines douces ou alternatives sont de plus en plus utilisées en complément de la médecine conventionnelle.

En effet, l'association de certains médicaments, notamment les antithrombotiques, avec des plantes médicinales peut entraîner des interactions médicamenteuses parfois graves. Il est donc crucial de se rappeler que malgré leur origine naturelle et leur popularité, les médicaments non conventionnels ont une composition complexe en principes actifs, ayant des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques pouvant exposer à des interactions parfois dangereuses.

Dans notre travail, nous avons mis le point sur les plantes médicinales qui sont associées à un risque accru de saignement, à savoir le gingembre, l'ail, le clou de girofle, le ginseng, le ginkgo, la menthe et le thym, et sur d'autres plantes pouvant être à l'origine des thromboses ; le thé vert et la verveine. Mais il est important de noter que cette liste n'est pas exhaustive et pourrait être étendue par des données supplémentaires issues de recherches et d'études pratiques futures.

Enfin, un travail de coopération entre médecins et pharmaciens semble indispensable pour une meilleure gestion de ces risques.

Perspectives :

Nous proposons la mise en place d'un programme structuré visant à améliorer les connaissances sur ce sujet auprès des populations cibles :

- ✓ Suggérer d'intégrer dans les cours destinés aux médecins, les interactions entre les plantes médicinales et les médicaments en général et les antithrombotiques en particulier ;
- ✓ Améliorer le niveau des connaissances global des professionnels de santé d'antithrombotiques autour des plantes médicinales et ce, par des formations continues et une accessibilité plus facile à des bases de données traitant les interactions médicaments/plantes médicinales ;
- ✓ Assurer une bonne éducation thérapeutique aux patients en termes d'interactions plantes médicinales/médicaments antithrombotiques (médecins, pharmaciens clinicien hospitalier, et d'officine impliqués) ;
- ✓ Notifier aux organismes de pharmacovigilance (phytovigilance) par les professionnels de la santé de tout effet indésirable observé ;
- ✓ Proposer aux laboratoires de l'industrie pharmaceutiques d'inclure la liste des plantes médicinales hautement incriminées dans les notices des médicaments antithrombotiques en question ;
- ✓ Réaliser d'autres études précliniques et cliniques sur ces interactions médicamenteuses.

Références bibliographiques

1. Dubœuf S, Pillon F. L'hémostase, quelques notions de physiologie. *Actualités Pharmaceutiques*. 1 déc 2010;49(501):14-5.
2. *Médicaments de l'hémostase : les points essentiels [Internet]. [cité 19 déc 2023]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/medicaments-de-l-hemostase-les-points-essentiels>
3. Winkel-Shirley B. Biosynthesis of flavonoids and effects of stress. *Current Opinion in Plant Biology*. 1 juin 2002;5(3):218-23.
4. Posadzki P, Watson L, Ernst E. Herb–drug interactions: an overview of systematic reviews. *Br J Clin Pharmacol*. mars 2013;75(3):603-18.
5. Izzo AA, Ernst E. Interactions Between Herbal Medicines and Prescribed Drugs. *Drugs*. 1 sept 2009;69(13):1777-98.
6. Ghule P, Panic J, Malone DC. Risk of bleeding with concomitant use of oral anticoagulants and aspirin: A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 23 janv 2024;zxae010.
7. Angiosperm Phylogeny Website [Internet]. [cité 20 juin 2024]. Disponible sur: https://www.mobot.org/MOBOT/research/APweb/?fbclid=IwZXh0bgNhZW0CMTAAAR10qPCIjPmLSao4sBNbx-741AiC9qyg5dGo7ewvg9CRYEIJyiDfcQonlZE_aem_ZmFrZWR1bW15MTZieXRlcw
8. PLAVIX - VIDAL [Internet]. [cité 20 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/plavix-12936.html>
9. VIDAL [Internet]. [cité 20 juin 2024]. Rivaroxaban : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/rivaroxaban-23054.html>
10. Adejumo EN, Adefoluke JD, Nwobi NL, Okafor CJ, Lokpo SY. Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 has Comparable Ability as Anthropometric Indices to Discriminate Cardiovascular Disease Risk: A Cross-Sectional Study. *West Afr J Med*. 28 sept 2023;40(9):902-8.
11. Différences entre les sexes dans l'anticoagulation orale et les résultats de l'accident vasculaire cérébral et de l'hémorragie intracrânienne dans la fibrillation auriculaire nouvellement diagnostiquée - PMC [Internet]. [cité 1 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7660841/>
12. Anticoagulants par voie orale : inhibition indirecte de la synthèse des facteurs de la coagulation vitamine K dépendants (AVK) [Internet]. [cité 1 juin 2024]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anticoagulants-par-voie-orale-inhibition-indirecte-de-la-synthese-des-facteurs-de-la-coagulation-vitamine-k-dependants-avk>

13. Haute Autorité de Santé - Les anticoagulants oraux [Internet]. [cité 1 juin 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2851086/fr/les-anticoagulants-oraux
14. Hamedelniei EI, IM T, Elmutalib M, A H, F H, S a. An in vitro Anticoagulant Effect of Aqueous Extract of Ginger (*Zingiber officinale*) Rhizomes in Blood Samples of Normal Individuals. 2016 janv.
15. Rubin D, Patel V, Dietrich E. Effects of Oral Ginger Supplementation on the INR. Case Rep Med. 11 juin 2019;2019:8784029.
16. Marx W, McKavanagh D, McCarthy AL, Bird R, Ried K, Chan A, et al. The Effect of Ginger (*Zingiber officinale*) on Platelet Aggregation: A Systematic Literature Review. PLoS One. 21 oct 2015;10(10):e0141119.
17. 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. Pharmacotherapy. sept 2007;27(9):1237-47.
18. Bode AM, Dong Z. The Amazing and Mighty Ginger. In: Benzie IFF, Wachtel-Galor S, éditeurs. Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects [Internet]. 2nd éd. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2011 [cité 23 févr 2024]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92775/>
19. Gunathilake K, Rupasinghe HV. Recent perspectives on the medicinal potential of ginger. BTAT. 20 oct 2015;5:55-63.
20. White B. Ginger: An Overview. afp. 1 juin 2007;75(11):1689-91.
21. Neu C. Les interactions entre les antithrombotiques et les plantes médicinales.
22. Leite PM, Martins MAP, Carvalho MDG, Castilho RO. Mechanisms and interactions in concomitant use of herbs and warfarin therapy: An updated review. Biomedicine & Pharmacotherapy. nov 2021;143:112103.
23. Al-Mamoori F, Mansoor K, Mallah E, Elhajji F. Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Interaction of Warfarin in the Presence of Some Commonly Used Complementary and Alternative Medicines (CAMs) in Rat Plasma by Using HPLC. (15).
24. Hmidani A, Bouhlali EDT, Khouya T, Ramchoun M, Filali-Zegzouti Y, Alem C, et al. Antioxidant, anti-inflammatory and anticoagulant activities of three *Thymus* species grown in southeastern Morocco. Future Journal of Pharmaceutical Sciences. 18 sept 2019;5(1):4.
25. Lamponi S. Potential use of plants and their extracts in the treatment of coagulation disorders in COVID-19 disease: a narrative review. Longhua Chinese Medicine [Internet]. 30 sept 2021 [cité 28 avr 2024];4(0). Disponible sur: <https://lcm.amegroups.org/article/view/7492>
26. Hmidani A, Bouhlali E dine T, Khouya T, Ramchoun M, Filali-zegzouti Y, Benlyas M, et al. Effect of extraction methods on antioxidant and anticoagulant activities of *Thymus atlanticus* aerial part. Scientific African. 1 sept 2019;5:e00143.

27. Leite PM, Martins MAP, Carvalho M das G, Castilho RO. Mechanisms and interactions in concomitant use of herbs and warfarin therapy: An updated review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 1 nov 2021;143:112103.
28. Posadzki P, Watson L, Ernst E. Herb–drug interactions: an overview of systematic reviews. *Br J Clin Pharmacol*. mars 2013;75(3):603-18.
29. Fattinger K, MeierAbt A. Interactions entre phytothérapie et médicaments. *Forum Med Suisse* [Internet]. 16 juill 2003 [cité 5 févr 2024]; Disponible sur: <https://doi.emh.ch/fms.2003.04928>
30. Leite PM, Martins MAP, Carvalho M das G, Castilho RO. Mechanisms and interactions in concomitant use of herbs and warfarin therapy: An updated review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 1 nov 2021;143:112103.
31. Argento A, Tiraferri E, Marzaloni M. [Oral anticoagulants and medicinal plants. An emerging interaction]. *Ann Ital Med Int*. 2000;15(2):139-43.
32. Hoban CL, Byard RW, Musgrave IF. Analysis of spontaneous adverse drug reactions to echinacea, valerian, black cohosh and ginkgo in Australia from 2000 to 2015. *Journal of Integrative Medicine*. 1 sept 2019;17(5):338-43.
33. von Moltke LL, Weemhoff JL, Bedir E, Khan IA, Harmatz JS, Goldman P, et al. Inhibition of human cytochromes P450 by components of Ginkgo biloba. *J Pharm Pharmacol*. août 2004;56(8):1039-44.
34. Liu Z, Zheng Y, Sun H, Yu F. Effect of Ginkgo biloba extract on anticoagulation of 4 new oral anticoagulants. *Journal of China Pharmaceutical University*. 2020;327-32.
35. Sandra N, Charline S. Les interactions entre plantes et médicaments. 9 nov 2011;206.
36. Lee YY, Kim SD, Park SC, Rhee MH. *Panax ginseng*: Inflammation, platelet aggregation, thrombus formation, and atherosclerosis crosstalk. *Journal of Ginseng Research*. 1 janv 2022;46(1):54-61.
37. Xiong L, Qi Z, Zheng B, Li Z, Wang F, Liu J, et al. Inhibitory Effect of Triterpenoids from *Panax ginseng* on Coagulation Factor X. *Molecules*. 24 avr 2017;22(4):649.
38. Li CT, Wang HB, Xu BJ. A comparative study on anticoagulant activities of three Chinese herbal medicines from the genus *Panax* and anticoagulant activities of ginsenosides Rg1 and Rg2. *Pharmaceutical Biology*. 1 août 2013;51(8):1077-80.
39. Plantes à l'officine : soyons phytovigilants ! - DUMAS - Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance [Internet]. [cité 2 juin 2024]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01212190>
40. Les interactions entre plantes et médicaments - DUMAS - Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance [Internet]. [cité 2 juin 2024]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00641779>

41. Les interactions entre les aliments et les médicaments dans la pratique officinale - DUMAS - Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance [Internet]. [cité 2 juin 2024]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01613518>
42. Aigueperse L. Plantes à l'officine : soyons phytovigilants ! 30 sept 2014;183.
43. Pareek A, Suthar M, Rathore GS, Bansal V. Feverfew (*Tanacetum parthenium* L.): A systematic review. *Pharmacogn Rev.* 2011;5(9):103-10.
44. Sandra N, Charline S. Les interactions entre plantes et médicaments. 9 nov 2011;206.
45. Interactions médicaments–aliments en médecine interne : quels messages pour le clinicien ? - EM consulte [Internet]. [cité 2 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/990780>
46. Bon usage en officine des huiles essentielles à propriétés anticoagulantes - DUMAS - Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance [Internet]. [cité 2 juin 2024]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01940519>
47. LAROUSSE ENCYCLOPEDIE DES PLANTES MEDICINALES. 2 EME. 2001.
48. Rombi M, Robert D. Le Dictionnaire Des Plantes Médicinales. Alpen Editions; 2015. 824 p.
49. VIDAL [Internet]. [cité 28 janv 2024]. Ail - Phytothérapie. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/ail-allium-sativum.html>
50. Tan CSS, Lee SWH. Warfarin and food, herbal or dietary supplement interactions: A systematic review. *British Journal of Clinical Pharmacology.* 2021;87(2):352-74.
51. Hatfield J, Saad S, Housewright C. Dietary supplements and bleeding. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 35(6):802-7.
52. Lippert A, Renner B. Herb–Drug Interaction in Inflammatory Diseases: Review of Phytomedicine and Herbal Supplements. *Journal of Clinical Medicine.* janv 2022;11(6):1567.
53. Encyclopédie des plantes médicinales: [identification, préparations, soins]. Ed. mise à jour. Paris: Larousse; 2002.
54. Anticoagulant and Antiplatelet Activities of *Artemisia princeps* Pampanini and Its Bioactive Components - PMC [Internet]. [cité 30 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3892488/>
55. Hindawi. Table 1 | Cinnamon: A Multifaceted Medicinal Plant [Internet]. [cité 30 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.hindawi.com/journals/ecam/2014/642942/tab1/>
56. Aïssa fFarid B. GUIDE DE BOTANIQUE MEDICALE. Hibr; 2018.
57. Lash DB, Ward S. CYP2C9-mediated warfarin and milk thistle interaction. | *Journal of Clinical Pharmacy & Therapeutics* | EBSCOhost [Internet]. Vol. 45. 2020 [cité 30 avr 2024]. p. 368. Disponible sur:

<https://openurl.ebsco.com/contentitem/doi:10.1111%2Fjcpt.13064?sid=ebsco:plink:crawler&id=ebsco:doi:10.1111%2Fjcpt.13064>

58. Two Flavonolignans from Milk Thistle (*Silybum marianum*) Inhibit CYP2C9-Mediated Warfarin Metabolism at Clinically Achievable Concentrations - PMC [Internet]. [cité 30 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2835426/>
59. Clou de girofle: Utilisations, Effets secondaires, Interactions, Posologie et Avertissements - Vitamines - Suppléments 2024 [Internet]. [cité 30 avr 2024]. Disponible sur: <https://fr.medicineh.com/75-clove-47897>
60. *Syzygium spiceum* L. (Myrtaceae) : utilisations traditionnelles, constituants chimiques bioactifs, activités pharmacologiques et toxicologiques - PMC [Internet]. [cité 2 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7072209/>
61. (PDF) Study of chemical structure, antimicrobial, cytotoxic and mechanism of action of *Syzygium aromaticum* essential oil on foodborne pathogens [Internet]. [cité 2 juin 2024]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/337605232_Study_of_chemical_structure_anti_microbial_cytotoxic_and_mechanism_of_action_of_Syzygium_aromaticum_essential_oil_on_foodborne_pathogens
62. (PDF) Évaluation phytochimique et activité pharmacologique du *syzygium spiceum* : une revue complète [Internet]. [cité 2 juin 2024]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/282368692_Phytochemical_evaluation_and_pharmacological_activity_of_syzygium_aromaticum_A_comprehensive_review
63. Girofle (*Syzygium spiceum*) : une épice précieuse - PubMed [Internet]. [cité 2 juin 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25182278/>
64. El-Saber Batiha G, Alkazmi LM, Wasef LG, Beshbishy AM, Nadwa EH, Rashwan EK. *Syzygium aromaticum* L. (Myrtaceae): Traditional Uses, Bioactive Chemical Constituents, Pharmacological and Toxicological Activities. *Biomolecules*. févr 2020;10(2):202.
65. Daveluy A, Géniaux H, Thibaud L, Mallaret M, Miremont-Salamé G, Haramburu F. Probable Interaction Between an Oral Vitamin K Antagonist and Turmeric (*Curcuma longa*). *Therapies*. nov 2014;69(6):519-20.
66. Filliat P. Les plantes de la famille des Apiacées dans les troubles digestifs.
67. Benkhnigue O, Akka FB, Salhi S, Fadli M, Zidane L. Catalogue des plantes médicinales utilisées dans le traitement du diabète dans la région d'Al Haouz-Rhamna (Maroc). . Vol. (1).
68. Badgujar SB, Patel VV, Bandivdekar AH. *Foeniculum vulgare* Mill: A Review of Its Botany, Phytochemistry, Pharmacology, Contemporary Application, and Toxicology. *BioMed Research International*. 2014;2014(1):842674.
69. *larousse-des-plantes-medicinales.pdf* [Internet]. [cité 28 avr 2024]. Disponible sur: <https://assomaleva.wordpress.com/wp-content/uploads/2016/02/larousse-des-plantes-medicinales.pdf>

70. Bruneton.pdf.
71. Fitriyanti D, Sulung R. Efficacité du gingembre pour calmer les nausées et les vomissements causés par la chimiothérapie chez les patientes atteintes d'un cancer du sein. *Can Oncol Nurs J.* 1 janv 2020;30(1):6-8.
72. Ge B, Zhang Z, Zuo Z. Updates on the Clinical Evidenced Herb-Warfarin Interactions. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2014;2014:957362.
73. Collectif. *Encyclopédie des plantes médicinales.* Larousse; 2001. 335 p.
74. YIESVLIP-RV04_bd-SANS-TRAITS-COUCPE.pdf.
75. Silva H, Martins FG. Cardiovascular Activity of Ginkgo biloba—An Insight from Healthy Subjects. *Biology (Basel).* 21 déc 2022;12(1):15.
76. Leite PM, Martins MAP, Carvalho MDG, Castilho RO. Mechanisms and interactions in concomitant use of herbs and warfarin therapy: An updated review. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* nov 2021;143:112103.
77. Lee S, Rhee DK. Effects of ginseng on stress-related depression, anxiety, and the hypothalamic–pituitary–adrenal axis. *J Ginseng Res.* oct 2017;41(4):589-94.
78. Wider B, Pittler MH, Ernst E. Feverfew for preventing migraine. Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care Group, éditeur. *Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet].* 20 avr 2015 [cité 28 janv 2024];2020(4). Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD002286.pub3>
79. de Sousa AAS, Soares PMG, de Almeida ANS, Maia AR, de Souza EP, Assreuy AMS. Antispasmodic effect of *Mentha piperita* essential oil on tracheal smooth muscle of rats. *Journal of Ethnopharmacology.* 20 juill 2010;130(2):433-6.
80. Al-Snafi AE. Chemical Constituents and Pharmacological Effects of *Melilotus Officinalis*- A Review.
81. Tan CSS, Lee SWH. Warfarin and food, herbal or dietary supplement interactions: A systematic review. *British Journal of Clinical Pharmacology.* 2021;87(2):352-74.
82. *Dictionnaire des plantes médicinales.*pdf.
83. Paulke A, Nöldner M, Schubert-Zsilavec M, Wurglics M. St. John's wort flavonoids and their metabolites show antidepressant activity and accumulate in brain after multiple oral doses. *Pharmazie.* avr 2008;63(4):296-302.
84. Moore LB, Goodwin B, Jones SA, Wisely GB, Serabjit-Singh CJ, Willson TM, et al. St. John's wort induces hepatic drug metabolism through activation of the pregnane X receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 20 juin 2000;97(13):7500-2.
85. Gholamnezhad Z, Havakhah S, Boskabady MH. Preclinical and clinical effects of *Nigella sativa* and its constituent, thymoquinone: A review. *Journal of Ethnopharmacology.* 22 août 2016;190:372-86.

86. La thymoquinone module la coagulation sanguine in vitro via ses effets sur les voies inflammatoires et de la coagulation - PMC [Internet]. [cité 13 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4848930/>
87. Traitement des pathologies hivernales bénignes : apport de l'aromathérapie et conseils à l'officine - DUMAS - Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance [Internet]. [cité 2 juin 2024]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04159784>
88. Les autres indications des huiles essentielles - ScienceDirect [Internet]. [cité 2 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1779012307703121>
89. Zhang XL, Guo YS, Wang CH, Li GQ, Xu JJ, Chung HY, et al. Phenolic compounds from *Origanum vulgare* and their antioxidant and antiviral activities. Food Chemistry. 1 juin 2014;152:300-6.
90. Laly A. Bon usage en officine des huiles essentielles à propriétés anticoagulantes.
91. Camellia Sinensis (Green Tea): A Review [Internet]. [cité 30 avr 2024]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/267959550_Camellia_Sinensis_Green_Tea_A_Review
92. Fani M, Kohanteb J. In Vitro Antimicrobial Activity of Thymus vulgaris Essential Oil Against Major Oral Pathogens. J Evid Based Complementary Altern Med. oct 2017;22(4):660-6.
93. larousse-des-plantes-medicinales.pdf [Internet]. [cité 28 avr 2024]. Disponible sur: <https://assomaleva.wordpress.com/wp-content/uploads/2016/02/larousse-des-plantes-medicinales.pdf>
94. Kubica P, Szopa A, Dominiak J, Luczkiewicz M, Ekiert H. Verbena officinalis (Common Vervain) – A Review on the Investigations of This Medicinally Important Plant Species. Planta Med. nov 2020;86(17):1241-57.
95. Ozenda P. Flore et végétation du Sahara. 3. ed. (mise à jour et augm.) de la Flore du Sahara. Paris: Ed. du Centre National de la Recherche Scientifique; 2004. 662 p.
96. QUÉZEL P. & SANTA S., 1963 - Nouvelle flore d'Algérie et des régions désertiques méridionales - Tome 2.pdf.

ANNEXES

ANNEXE 01 : Résultats de la revue littérature narrative.

Noms scientifiques / Noms vernaculaires /Familles botaniques	Partie utilisée	Usages traditionnels	Activités thérapeutiques	Composé(s) actif(s)/ mécanisme de l'interaction	Ordre de l'interaction	Effets indésirables	Risque
<i>Allium sativum</i> Ail * Ticcet ثوم Alliacées (7)	Bulbe (48).	Propriétés Hypotensives, hypoglycémiantes et antimicrobiennes (48).	Prévenir les maladies cardiovasculaires, lutter contre les infections (49).	Allicine : ↓ de l'agrégation plaquettaire en inhibant les récepteurs du PAF et du fibrinogène ; ↓ de la synthèse de la thromboxane A2 (TXA2) (22).	PK (50)	Hémorragies (51)	Faible (52)
<i>Artemisia vulgaris</i> Armoise * ccih الشيح Astéracées (53)	Feuilles et racine (48-55).	Propriétés digestives, antipyrétiques et antipaludéennes (53).	Antioxydantes, anti-inflammatoires, antimicrobiennes, anti malariques, antihelminthiques (11).	Flavonoïdes (eupatiline, jacéosidine) : Inhibition l'agrégation plaquettaire induite par l'acide arachidonique (AA) et de la génération de TXA2 et de sérotonine in vitro (54).	PK et PD (54)	Hémorragies (54)	Modéré (54)
<i>Cinnamomum zeylanicum</i> Cannelle Lqerfa القرفة Lauracées(47)	Ecorce interne de la tige (47,55).	Épice et aromatisant, réduit le risque de cancer du côlon, favorise la circulation sanguine (55).	Propriétés antivirales, soulage les troubles digestifs (47,55).	Cinnamaldehyde, coumarine, acide cinnamique, eugénol, amygdalactone, alcool cinnamique, 2-méthoxycinnamaldéhyde et coniféraldéhyde : Inhibent l'agrégation induite par l'AA (26-56).	PD(23)	Hémorragies (51)	Modéré (51)

Noms scientifiques/Noms vernaculaires / Familles botaniques	Partie utilisée	Usages traditionnels	Activités thérapeutiques	Composé(s) actif(s) / mécanisme de l'interaction	Ordre de l'interaction	Effets indésirables	Risque
<i>Silybum marianum</i> Chardon marie Asennan ggewyyul حرفش بري Asteracées (47)	Fruits (48).	Traitement des troubles hépatobiliaires et de la rétention urinaire (56).	Propriétés hépatoprotectrices, chimio préventives, antioxydantes.	Silymarine, silibinine : Inhibition du CYP2C9 (lors de l'élimination hépatique de la warfarine) (58-59).	PK (58)	Hémorragies (51,57)	Modéré (51)
<i>Syzygium aromaticum</i> Clou de girofle Leqranfel القرنفل Myrtacées (53)	Bouton floral (59).	Analgésique, antiseptique, anti-infectieux (60–63).	Propriétés analgésiques, anticancéreuses, antidépressives, antimicrobiennes (64) Huile essentielle antispasmodique, soulage la migraine (21).	Eugénol : Antiagrégant, inhibiteur de la cyclooxygénase (COX), responsable du ralentissement de la coagulation (24-42).	PD (59)	Hémorragies (59)	Modéré (59)
<i>Curcuma longa</i> Curcuma Akurkum كركم Zingibéracées (47)	Rhizome (48).	Troubles digestifs, anti-inflammatoires, hypocholestérolémiantes, fluidifiant sanguin (47).	Anti-inflammatoires, antioxydantes, antimicrobiennes, hypoglycémiantes et hépatoprotectrices.	Curcumine et ses analogues : PD : prolongent le temps de prothrombine et de thromboplastine partielle activée, et inhibe la synthèse du facteur X activé et de la thrombine. PK : inhibiteur des isoformes CYP 2C9 et 3A4 du CYP 450 (52-65).	PD et PK (65)	Hémorragies (51)	Modéré (51)

Noms scientifiques/ Noms vernaculaires /Familles botaniques	Partie utilisée	Usages traditionnels	Activités thérapeutiques	Composé(s) actif(s) / mécanisme de l'interaction	Ordre de l'interaction	Effets indésirables	Risque
<i>Foeniculum vulgare</i>				Anéthole, trans-anéthole et estragole : inhibent l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP (adénosine diphosphates), le collagène ou l'AA et inhibent l'époxyde réductase par analogie de structure avec la vitamine K (45,46).	/	Hémorragies (45,46)	Modéré (45,46)
Fenouil * Abesbas شمر	Fruit (66,67).	Coliques du nourrisson, troubles digestifs (68).	Antimicrobiennes, antispasmodiques, anxiolytiques (68).				
Apiacées (53)							
<i>Zingiber officinale</i>				Gingérols, shogaols et paradol : inhibent la TXB2 et potentialisent l'effet des antiagrégants plaquettaires (AAP) et anticoagulants (28–34).	PD	Hémorragies	Modéré (72)
Gingembre Skanjbir الزنجبيل	Rhizome (69)	Prévention du mal des transports (70).	Antiémétiques et anti-nauséuses (71).				
Zingibéracées (48).							
<i>Ginkgo biloba</i>				Amentoflavone : inhibe à la fois le CYP450 et le facteur Xa de la coagulation, agonisant l'action des anticoagulants oraux directs (AOD) en inhibant le métabolisme des antithrombotiques (32–34).	PD et PK (76)	Hémorragies	Elevé (72)
Ginkgo Aqiqu n wulmaṭ جينكو بيلوبا	Feuilles (74).	Difficultés respiratoires et troubles de circulation sanguine (73).	Vasodilatatrices (75).				
Ginkgoacées (70,73,74)							

Noms scientifiques/ Noms vernaculaires /Familles botaniques	Partie utilisée	Usages traditionnels	Activités thérapeutiques	Composé(s) actif(s) / mécanisme de l'interaction	Ordre de l'interaction	Effets indésirables	Risque
<i>Panax ginseng</i>							
Ginseng Tazlaḍt n yigenseng جينسنغ	Racine (69).	Tonique revitalisant, aphrodisiaque masculin (73).	Tonifiantes, stimulantes physique et mental (77).	Ginsénosides R1, R2 et PPT : inhibition du facteur Xa de la coagulation, antagonisant l'action des anticoagulants oraux et potentialisant l'effet des antithrombotiques (36–38).	PD	Hémorragies	Modéré (72)
Araliacées (70,74)							
<i>Tanacetum parthenium</i>							
Grande camomille Wamlal الاقحوان	Feuilles séchées et parties aériennes (48).	Antipyrétique, emménagogue, soulage la migraine, mal de tête et les arthralgies (47).	Prévention et traitement de migraines, dysménorrhée, de l'infertilité et du travail pendant l'accouchement (78).	Parthénolide : Inhibe l'agrégation plaquettaire en inhibant la sécrétion plaquettaire 5-HT (sérotonine), en neutralisant les groupes sulfhydryles plaquettaires, ainsi qu'en empêchant la synthèse de prostaglandines (43).	PK	Hémorragies	/
Astéracées (47)							
<i>Mentha piperita</i>							
Menthe* Naḗnaḗ النعناع	Parties aériennes (69).	Traitement symptomatique des troubles digestifs (70).	Décongestionnant et expectorant et antispasmodique (79).	Menthol : inhibition de certaines isoformes du CYP450 qui conduit à l'inhibition du métabolisme des antithrombotiques, potentialisant ainsi leurs effets (27–29).	PK	Hémorragies	/
Lamiacées (70)							

Noms scientifiques/ Noms vernaculaires /Familles botaniques	Partie utilisée	Usages traditionnels	Activités thérapeutiques	Composé(s) actif(s) / mécanisme de l'interaction	Ordre de l'interaction	Effets indésirables	Risque
<i>Melilotus officinalis</i> Mélilot Tislit n tmurt المكأكليل Fabacées (47)	Sommités fleuries (48)	Coliques, rétention urinaire, rhumatismes (47).	Antimicrobiennes , hypotensives, hépatoprotectrices, neuroprotectrices, sédatives, anticoagulantes, antidiabétiques (80).	Coumarine : convertie en dicumarol, interfère avec la réductase de l'époxyde de la vitamine K dans le foie, entraînant une diminution des niveaux des facteurs II, VII, IX et X activés (22,81).	PD	Hémorragies	/
<i>Hypericum perforatum</i> Millepertuis* Azemmur n waman حشيشة القلب Hypéricacées (47)	Sommités fleuries (69).	Cicatrisant (82).	Antidépessives (83).	Hyperforine : induction de l'activité du CYP450, en particulier le CYP3A4 et le CYP2C9, ↓ de l'efficacité des anticoagulants et potentialisant celle des antiagrégants plaquettaires (29,72,84).	PK	Hémorragies ou thromboses	Elevé (72)
<i>Nigella sativa</i> Nigelle Tizourin n'tamazirt حبة البركة Renonculacées (53)	Graines (66,67).	Troubles digestifs, douleurs gastriques. Stimulation de la lactation (53).	Antidiabétiques, anticancéreuses, bronchodilatatri- ces et hépatoprotectrices (85)	Thymoquinone : ↓ de l'activation du facteur Xa dans la cascade de la coagulation (86).	PD (86)	Hémorragies (86).	Faible (86)

Noms scientifiques / Noms vernaculaires / Familles botaniques	Partie utilisée	Usages traditionnels	Activités thérapeutiques	Composé(s) actif(s) / mécanisme de l'interaction	Ordre de l'interaction	Effets indésirables	Risque
<i>Origanum vulgare</i> Origan * Zzeeter زعتر	Sommités fleuries (66,67)	Anti-infectieux, traitement des troubles digestifs et des problèmes menstruels (87,88)	Combat les flatulences et stimule la sécrétion biliaire, soigne les affections respiratoires, emménagogue (89).	Carvacrol : Inhibition de l'agrégation plaquettaire par la voie de l'AA (90).	PD	Hémorragies (68)	Modéré
Lamiacées (53)							
<i>Salix alba</i> Saule blanc Tafsent الصفصاف الأبيض	Ecorce (48)	Traite les hémorragies internes, les douleurs rhumatismales, antisudorale (47)	Douleurs rhumatismales et dentaires, céphalées, états fébriles et grippaux et myalgies (48)	Salicylates : Effet antiplaquettaire (22)	PK	Hémorragies	/
Salicacées (47)							
<i>Camellia sinenss</i> Thé vert AtayAzegzaw الأخضر الشاي	Feuilles (91)	Effets astringents dans les infections digestives (53).	Antidiabétique, cardioprotecteur, antiâge, anti Alzheimer, prévention du cancer (91).	Catechines : inhibent l'agrégation plaquettaire en réduisant l'action de l'AA, la production deTXA2 et de prostaglandines D Teneur élevée en Vitamine K (39-41).	PD (39-41)	Hémorragies (AAP) Thromboses (AVK) (39-41).	Modéré (39-41)
Theacées (9)							

Noms scientifiques / Noms vernaculaires / Familles botaniques	Partie utilisée	Usages traditionnels	Activités thérapeutiques	Composé(s) actif(s) / mécanisme de l'interaction	Ordre de l'interaction	Effets indésirables	Risque
<i>Thymus vulgaris</i> Thym* tizetrarin الزعتر Lamiacées (70)	Parties aériennes (69)	Troubles digestifs et syndrome grippal (70).	Antimicrobiennes (92).	Acide caféique : Inhibe l'agrégation plaquettaire induite par la thrombine, la liaison du fibrinogène à l'intégrine $\alpha\text{IIb}\beta_3$, la rétraction des caillots médiée par les plaquettes, et active la génération de monophosphate d'adénosine cyclique (cAMP), potentialisant probablement l'effet des antithrombotiques (24–26).	PD	Hémorragies	/
<i>Verbena officinalis</i> Verveine* Tayawsa عشبة اللويزة Verbénacées (70,93)	Parties aériennes (69).	Favorise l'élimination rénale, traitement d'appoint des affections dermatologiques (70).	Tonique du système nerveux (94).	Teneur élevée en Vitamine K : Réduction de l'efficacité des AVK en contrecarrant leur mécanisme d'action (30,31).	PD	Thromboses	/

PK : interaction d'ordre pharmacocinétique.

PD : interaction d'ordre pharmacodynamique.

* : plantes spontanées en Algérie (95,96).

ANNEXE 02 : Questionnaire adressé aux patients sous antithrombotiques au niveau du CHU de Tizi-Ouzou.

Questionnaire adressé aux patients sous antithrombotiques CHU Nedir Mohamed, Tizi-Ouzou Service de Cardiologie

Fiche n° : _____

Informations concernant le patient :

- Sexe :
 - Féminin.
 - Masculin.
- Age :
- Niveau de scolarité :
 - Non scolarisé.
 - Primaire.
 - Collège.
 - Secondaire.
 - Universitaire.

Informations sur le médicament :

- Connaissez-vous votre traitement anticoagulant ?
 - Oui.
 - Non.
- Nom commercial :
- DCI :
- Posologie :
- Durée du traitement : 1 m, 3 m, 3-6m, 6-12m, +12m
- Rôle du traitement :

Patients sous AVK:

- Connaissez-vous le paramètre biologique qui permet le suivi de votre traitement ?
 - Oui.
 - Non.
- Si oui, lequel ?
 - INR.
 - TQ
- A quelle fréquence le faites-vous ?

- Connaissez-vous les risques de sur/sous dosage ?

- Oui.
- Non.

- Si oui, lesquels ?

Patients sous AOD:

- Est-ce que vous respectez les modalités de prise de votre médicament ?

- Avalé.
- Mâché.
- Autres.

Comment prenez vous le médicament ?

- Avec de la nourriture.
- Sans nourriture.

Patients sous antiagrégants plaquettaires :

- Prenez-vous votre traitement chaque jour à la même heure ?

- Oui.
- Non.

Informations concernant la prise de plantes médicinales :

- Avez-vous déjà utilisé des plantes médicinales avec votre traitement antithrombotique ?

- Oui.
- Non.

1

Questionnaire adressé aux patients sous antithrombotiques CHU Nedir Mohamed, Tizi-Ouzou Service de Cardiologie

- Veuillez énumérer ces plantes :
Nom vernaculaire :

- 1.
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.

Nom scientifique :

- Quel est le mode de préparation ?

- Infusion.
- Décoction.
- Macération.
- Autres

- À quelle fréquence consommez-vous ces plantes?

- Quotidiennement.
- Hebdomadairement.
- Mensuellement.

- Nombre de prise par jour :

- Est-ce que vous avez noté l'apparition d'effets indésirables suite à la prise de ces plantes ?

- Oui.
- Non.

- Si oui, de quel effet s'agit t-il ?

- Gingivorragies.
- Hématomes.
- Epistaxis.
- Troubles thromboemboliques.
- Autres.

- Quelle est la partie utilisée ?

- Plante entière.
- Racine.
- Rhizome.
- Tige.
- Feuille.
- Graine.
- Fleur.
- Fruit.

- Quelle est la quantité utilisée pour chaque plante ?

- Est-ce que vous avez arrêté la prise de la/les plante(s) suite à l'apparition des effets indésirables ?

- Oui.
- Non.

2

ANNEXE 03 : Questionnaire adressé aux professionnels de santé au niveau du CHU de Tizi-Ouzou

**Questionnaire adressé aux professionnels de santé
CHU Nedir Mohamed, Tizi-Ouzou**

Les interactions médicamenteuses entre les antithrombotiques et les plantes médicinales.

Fiche n° : _____

1. Service de :

2. Sexe :

Féminin.

Masculin.

3. Catégorie :

Médecin généraliste.

Médecin cardiologue :

Professeur. Maître-assistant. Assistant. Résident.

4. Temps d'expérience professionnelle :

1 année. 1-5 ans. 5-10 ans. > 10 ans.

5. Avez-vous l'habitude de discuter la prise des plantes médicinales par vos patients au moment de la prescription d'antithrombotiques ?

OUI.

NON.

6. Connaissez-vous les possibles interactions entre les plantes médicinales et les antithrombotiques ?

OUI.

NON.

- Si oui, lesquelles ?

-

-

-

-

7. Est-ce que vous avez déjà noté des interactions entre les Antithrombotiques et les plantes médicinales chez vos patients pendant ces deux dernières années ?

OUI.

NON.

- Si oui, lesquelles (interactions) ?

R. :

- Quelles sont les médicaments et les plantes incriminées ?

Médicaments

Plantes

-

-

-

-

-

-

- Comment réagissez-vous face à ces interactions ?

R. :

.....

8. Quelles sont vos sources d'informations sur les interactions médicamenteuses dans votre pratique ?

ANNEXE 04 : Usages (selon les patients) des plantes médicinales citées.

Plantes	Partie utilisée	Mode d'emploi	Usages traditionnels
Ail	Bulbe	Frais	Syndrome grippal Hypertension Bien être Condiment
Anis vert	Graines	Décoction	Troubles digestifs
Camomille	Fleurs	Décoction	Troubles digestifs Insomnies Bien être
Cannelle	Ecorce	Décoction	Syndrome grippal Bien être Régime amincissant
Citron	Fruit	Jus	Syndrome grippal Bien être
Clou de girofle	Bouton floral	Décoction	Syndrome grippal Troubles digestifs Bien être Régime amincissant
Fenouil	Fruit	Décoction	Troubles digestifs
<i>Ginkgo biloba</i> (Tanakor®)	/	Gouttes buvables	Vertiges
Gingembre	Rhizome	Décoction / ampoules buvables	Nausées /Vomissements Bien être Syndrome grippal Alternative au café Troubles digestifs Aphrodisiaque
Ginseng (Phytonus®)	Racines	Ampoules buvables	Bien être
Herbes de Provence	/	Frais	Condiment
Menthe	Feuilles	Infusion	Syndrome grippal Bien être Alternative au café Insomnies Troubles digestifs
Oranger	Feuilles	Infusion	Syndrome grippal Bien être
Romarin	Feuilles	Décoction	Troubles digestifs
Thé vert	Feuilles	Infusion	Troubles digestifs Insomnies Syndrome grippal Alternative au café Bien être Régime amincissant
Thym	Feuilles	Décoction	Syndrome grippal Bien être Troubles digestifs Condiment

Plantes	Partie utilisée	Mode d'emploi	Usages traditionnels
Verveine	Feuilles	Infusion / Décoction	Syndrome grippal Bien être Alternative au café Troubles digestifs Insomnies Hyperglycémie Nausées /vomissements