



Les médicaments en vente libre

Il est important que le pharmacien et le médecin se renseignent non seulement sur les produits employés, mais également sur la quantité consommée et la durée du traitement. Ces informations pourront aider le médecin à distinguer les interactions cliniquement significatives de celles qui ne le sont pas. L'importance clinique des différentes interactions entre la warfarine et les produits en vente libre est précisée au *tableau I*.

Les salicylates

Il s'agit probablement de l'interaction la plus souvent consignée dans la littérature scientifique. L'acide acétylsalicylique, même à faible dose (75 à 100 mg), peut augmenter le risque de saignements chez le patient sous anticoagulothérapie en inhibant la fonction plaquettaire de manière irréversible, et probablement en augmentant le risque d'érosion gastrique¹. À dose élevée (> 3 g/jour), l'acide acétylsalicylique augmenterait l'effet hypoprothrombinémique de la warfarine en inhibant la synthèse des facteurs de coagulation qui dépendent de la vitamine K. Il est possible également qu'il déplace la warfarine de ses sites de liaison à l'albumine, ce qui se traduirait par une augmentation de la fraction active non liée. Un patient sous anticoagulothérapie ne devrait pas prendre de l'acide acétylsalicylique sans l'accord de son médecin, et il est important de l'avertir que plusieurs produits en vente libre peuvent en contenir. Le médecin peut toutefois décider de combiner les

M^{mes} Maryse Laviolette et Pascale Meunier, pharmaciennes, exercent à Montréal.

La warfarine et ses interactions avec les produits naturels et les médicaments en vente libre

par Maryse Laviolette et Pascale Meunier

Les patients sous anticoagulothérapie ont un profil pharmacologique susceptible de donner lieu à de nombreuses interactions entre deux médicaments ou un médicament et un produit naturel. Les pharmaciens et les médecins ont souvent le réflexe de s'informer des médicaments en vente libre qu'ils consomment, mais très rarement des produits naturels. Comment s'y retrouver ?

Encadré

Salicylates non acétylés^{1,6}

Salicylate de choline (ex. : Teejel®)

Salicylate de choline et salicylate de magnésium (ex. : Trilisate®)

Salsalate (ex. : Disalcid^{MC})

deux produits si les bienfaits surpassent les risques ou s'il recherche un effet aditif. Dans un tel cas, une surveillance étroite du rapport international normalisé (RIN) est essentielle¹⁻⁴. Les salicylates non acétylés sont probablement plus sûrs pour ces patients, puisqu'ils semblent avoir un effet moindre sur la fonction plaquettaire et la muqueuse

gastrique. Chez certains, toutefois, cet effet peut être plus important. Lorsqu'un effet antipyrétique et analgésique est recherché, l'acétaminophène est à privilégier. Le lecteur trouvera dans l'*encadré* les principaux salicylates non acétylés offerts sur le marché^{1,3}.

Le salicylate de méthyle et le salicylate de triéthanolamine sont largement

Les pharmaciens et les médecins s'informent habituellement des médicaments en vente libre que leurs patients consomment, mais ils oublient souvent de vérifier s'ils prennent des produits naturels.

Repère

Tableau I

Importance clinique des interactions entre la warfarine et les produits en vente libre

	A	B
Salicylates	2	1
Acétaminophène	3	2
Ibuprofène	2	2
Cimétidine	2	1
Ranitidine	5	*
Huile minérale	4	5
Vitamine E	3	1
Vitamine K	3	2

A Selon «Drug Interactions Analysis and Management»¹

1. Éviter la combinaison. Les risques l'emportent toujours sur les bienfaits.
2. Éviter, si possible, la combinaison. Utiliser dans des circonstances spéciales seulement.
3. Risque minimal. Prendre les mesures nécessaires pour réduire les risques.
4. Aucune intervention n'est nécessaire. Les risques semblent faibles.
5. Aucune interaction. Les données permettent de conclure qu'aucune intervention n'est requise.

B Selon «Drug Interaction Fact»³

1. Interaction grave soupçonnée, établie ou probable d'après les études contrôlées.
2. Interaction pouvant causer une détérioration de l'état clinique du patient. Occurrence soupçonnée, établie ou probable d'après les études contrôlées.
3. Interaction causant des effets mineurs. Occurrence soupçonnée, établie ou probable d'après les études contrôlées.
4. Interaction pouvant causer des effets de modérés à graves. Les données sur le sujet sont limitées.
5. Interaction pouvant causer des effets de bénins à graves. Occurrence peu probable.

* Interaction négligeable, non significative.

utilisés comme contre-irritants dans les préparations topiques analgésiques (Antiphlogistine RUB A-535 Inodore, Myoflex®, etc.). Dans plusieurs cas, une élévation du temps de prothrombine, des saignements et une concentration sanguine décelable de salicy-

lates ont été associés à l'usage topique de salicylate de méthyle. Il faut avertir les patients sous anticoagulothérapie de ne pas utiliser ces préparations, surtout si certains facteurs susceptibles d'augmenter leur absorption sont présents (lésion cutanée, pansement oc-

clusif, application sur une grande surface, etc.)^{2,3,5}.

L'ibuprofène

L'ibuprofène ne semble pas augmenter l'effet hypoprothrombinémique de la warfarine¹. Toutefois, il peut être dommageable pour la muqueuse gastrique et la fonction plaquettaire. Contrairement à l'acide acétylsalicylique, qui exerce une action irréversible sur l'agrégation plaquettaire, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) n'ont qu'un effet passager. Cet effet disparaît environ 24 heures après que le patient aura cessé de prendre un AINS à courte durée d'action (de l'ibuprofène, par exemple), et après quelques jours s'il s'agit d'un anti-inflammatoire à longue durée d'action. L'administration concomitante d'ibuprofène et de warfarine augmente le risque de saignements et exige les mêmes précautions que celles qui s'appliquent à l'acide acétylsalicylique. Il est préférable d'éviter cette association si le RIN ne peut être vérifié à intervalles réguliers^{1,3,4}. Une utilisation très ponctuelle serait toutefois acceptable sur le plan clinique.

L'acétaminophène

Certaines études ont montré qu'il existe une interaction entre l'acétaminophène et la warfarine. Cette interaction, qui était jusqu'à maintenant sous-estimée, peut déstabiliser le contrôle de la coagulation⁷. Il semble que la prise d'acétaminophène par un patient traité à la warfarine puisse augmenter les risques de saignements. Puisque ces deux médicaments sont principalement éliminés par voie hépatique, certains scientifiques ont émis l'hypothèse que l'acétaminophène entraverait l'élimination de la warfarine et entraînerait une augmentation de la

Il semble que la prise d'acétaminophène par un patient traité à la warfarine puisse augmenter les risques de saignements.

Repère

concentration sanguine de cette dernière. Cependant, le véritable mécanisme d'action demeure inconnu^{1,7,8}. L'interaction semble fonction de la dose et serait liée à la durée du traitement. En effet, une étude a montré que, chez des patients ne prenant que quatre comprimés de 325 mg d'acétaminophène par jour pendant au moins une semaine, le risque d'une augmentation sensible du RIN était 10 fois plus élevé^{7,8}. Les patients sous warfarine doivent donc limiter leur consommation d'acétaminophène. Bien que la dose sûre ne soit pas encore définie avec précision, on recommande de ne pas dépasser une dose quotidienne de 2 g pendant plus de quelques jours. Il est également conseillé de vérifier régulièrement le RIN d'un patient prenant depuis un certain temps plus de deux à quatre comprimés de 325 mg d'acétaminophène par jour, et de faire un suivi après qu'il aura cessé d'en prendre¹⁻³. Malgré tout, l'acétaminophène demeure un choix plus sûr que les AINS et l'acide acétylsalicylique pour les patients sous anticoagulothérapie, puisqu'elle n'entrave pas la fonction plaquettaire et ne provoque pas de saignements gastro-intestinaux⁸.

Les antagonistes du récepteur H₂ de l'histamine (anti-H₂)

La cimétidine prise régulièrement et à long terme peut augmenter l'effet anticoagulant de la warfarine. En effet, elle inhibe les enzymes hépatiques responsables du métabolisme et de la clairance de la warfarine par le cytochrome P-450. Les autres anti-H₂ ne semblent pas agir comme inhibiteurs enzymatiques. Une interaction entre la ranitidine ou la famotidine et la warfarine est par conséquent peu probable. Toutefois, si elles sont prises de façon concomitante, il est recommandé d'effectuer

un suivi, car des cas imprévisibles d'augmentation du temps de prothrombine et de saignements ont été notés².

Les laxatifs

Bien que l'huile minérale puisse théoriquement interagir avec les anticoagulants comme la warfarine, les preuves cliniques sont insuffisantes pour le confirmer. L'huile minérale aurait la propriété de réduire l'absorption des nutriments liposolubles, dont la vitamine K. Une diminution de l'absorption de la vitamine K pourrait augmenter l'hypoprothrombinémie produite par les anticoagulants oraux. Malgré tout, la prise concomitante d'huile minérale et de warfarine ne fait l'objet d'aucune mise en garde¹⁻³.

La vitamine E

Certaines études ont montré que la vitamine E, en agissant sur les facteurs de coagulation qui dépendent de la vitamine K, peut augmenter l'effet anticoagulant de la warfarine. Il semble qu'une dose quotidienne d'au moins 400 unités soit nécessaire pour que cet effet se produise³. Par contre, d'autres études donnent à entendre que l'effet de la vitamine E sur le temps de prothrombine ou le RIN est négligeable¹⁰. Par mesure de précaution, il est recommandé de vérifier le RIN des patients sous anticoagulothérapie une à deux semaines après le début ou l'arrêt d'un traitement à la vitamine E^{1,3,10}.

Les produits naturels

On estime que 33% des Américains utilisent des herbes médicinales et, comme plusieurs, ils ont l'impression qu'un produit dit naturel est dépourvu d'effets indésirables et d'interactions. C'est probablement l'une des raisons pour lesquelles les gens ne signalent

pas à leur médecin ou à leur pharmacien qu'ils en prennent. Toutefois, les produits naturels ont le potentiel d'interagir avec les médicaments traditionnels. Ils peuvent augmenter l'activité des médicaments lorsque leur action est de nature similaire ou lorsqu'ils en empêchent l'élimination. Ils peuvent également réduire leur absorption ou stimuler leur métabolisme. Malheureusement, la documentation à ce sujet est plutôt pauvre, ce qui rend d'autant plus difficile l'intervention du pharmacien ou du médecin^{5,9}.

Le ginkgo biloba

Le ginkgo biloba fait partie des 10 produits naturels les plus consommés aux États-Unis, et est probablement le plus populaire en Europe^{12,13}. Il aurait des propriétés antioxydantes, offrant ainsi une protection contre les lésions cellulaires. Cette caractéristique a été mise à profit dans la prévention de la maladie d'Alzheimer^{9,13}. Le ginkgo a aussi la propriété de diminuer la viscosité sanguine et d'augmenter le débit sanguin au cerveau⁹. Certaines personnes le recommandent contre les troubles circulatoires cérébraux (troubles de mémoire, vertiges) et périphériques (claudication, tremblements), le vieillissement et la démence de type Alzheimer. De façon générale, on considère le ginkgo biloba relativement sûr. Il entraîne peu d'effets indésirables, les plus courants étant des troubles gastro-intestinaux et des maux de tête. Toutefois, il doit être utilisé avec précaution, car des effets indésirables graves ont quand même été signalés, et il peut interagir avec différentes classes de médicaments (anticonvulsivants, antidépresseurs tricycliques, anticoagulants, AINS). Plusieurs cas de saignements ont été associés au ginkgo biloba^{9,13-15}. Cet effet indésirable a été attribué au

Tableau II

Produits naturels ayant un potentiel d'interaction avec les anticoagulants^{19,21,22}

Ail	Griffe du diable
Achillé millefeuille	Gui européen
Ananas	Hydraste
Angélique	Luzerne
Anis	Marron d'Inde
Arnica	Matricaire
Boldo	Melilot
Buchu	Millepertuis
Camomille	Ortie
Dan-shen	Papaye
<i>Dipteryx odorata</i>	Passiflore
Dong Quai	Persil
Écorce de saule blanc	Peuplier
Fénu grec	Raifort
Flouve odorante	Réglisse
Gingembre	Trèfle rouge
Ginkgo biloba	Vitamine E
Ginseng	Vitamine K
Gomme de guar	

«ginkgolide», l'un des principes actifs de la plante. Le «ginkgolide B» inhibe le facteur d'activation des plaquettes (PAF) en le déplaçant de ses sites de liaison. Le PAF participe au processus d'agrégation des plaquettes. C'est l'antagonisme du PAF par le «ginkgolide B» qui procure au ginkgo biloba son action antiplaquettaire et sa propriété d'interagir avec les anticoagulants. Par conséquent, les patients traités à la warfarine devraient s'abstenir de prendre du ginkgo biloba^{9,13}.

Le ginseng

Le ginseng est une autre plante largement utilisée, surtout en médecine chinoise traditionnelle. Les principales indications qu'on lui prête sont : remède contre la fatigue, la dépression et l'impuissance. Parmi ses effets indé-

sirables figurent une hausse de la tension artérielle, de l'insomnie, des vomissements, des maux de tête et des épistaxis. Certains articles font mention d'un cas où la prise concomitante de warfarine et de ginseng aurait entraîné une diminution du RIN. Le mécanisme d'action de cette interaction demeure inconnu. Les pharmaciens et les médecins doivent, par mesure de précaution, conseiller à leurs patients sous anticoagulothérapie de ne pas prendre de ginseng^{3,12,13,16}.

L'ail

On prétend que l'ail possède de nombreuses propriétés et qu'il peut agir comme antibactérien, antifongique, antispasmodique, hypocholestérolémiant et hypotenseur. L'ail contient de l'alliine, qui est convertie en allicine

par une enzyme. L'ajoene, un produit de dégradation de l'allicine, serait responsable de l'inhibition de l'agrégation plaquettaire et de l'activité fibrinolytique. Certains praticiens ont noté une augmentation du RIN et du temps de prothrombine à la suite de la prise d'ail chez des patients dont l'état avait été préalablement stabilisé avec de la warfarine. Par conséquent, on doit exercer un suivi des patients sous anticoagulothérapie qui consomment des suppléments d'ail, puisque ces derniers pourraient augmenter le risque de saignements^{9,13}.

Le danshen

Le danshen (racines de sauge rouge) est une herbe chinoise utilisée pour différentes indications, mais plus particulièrement pour les maladies de l'appareil cardiovasculaire. On lui attribue des propriétés hypotensives, chronotropes négatives et inotropes positives ; il exercerait également une action vasodilatatrice sur les artères coronaires et une action inhibitrice sur l'agrégation plaquettaire *in vitro*. Récemment, on a signalé quelques cas d'interaction entre la warfarine et le danshen. Cette interaction se traduit par une augmentation de l'effet anticoagulant. Par un mécanisme encore inconnu, le danshen diminuerait l'élimination de la warfarine. Il est donc conseillé d'éviter la prise concomitante de ces deux produits^{3,17,18}.

La matricaire

La matricaire (par exemple, Tanacet^{MD}) est bien connue comme agent prophylactique des migraines. On lui prête d'autres indications comme la régulation de la menstruation, le traitement de la fièvre, de l'arthrite, des piqûres d'insectes et des maux de dents. L'ingrédient actif responsable de l'ef-

Tableau III

Aliments riches en vitamine K^{1,2,6,11}

Aliments à très forte teneur en vitamine K

- Épinards
- Brocoli
- Choux de Bruxelles
- Chou vert
- Thé vert
- Algues

Aliments à forte teneur en vitamine K

- Fèves
- Asperges
- Foie de bœuf
- Produits laitiers
- Poissons
- Œufs

fet pharmacologique est le parthénolide. La matricaire doit contenir au moins 0,2 % de parthénolide : c'est la concentration minimale efficace. Certaines données permettent de croire qu'elle agirait sur l'homéostasie en inhibant l'activité plaquettaire. Son mécanisme d'action reposerait sur une inhibition de la biosynthèse des prostaglandines et la prévention de la libération d'histamine. La plupart des données disponibles sur la matricaire proviennent d'études *in vitro*. Le manque d'études *in vivo* nous empêche d'extrapoler les résultats chez l'humain. Par précaution, on conseille aux patients qui prennent de la warfarine de ne pas prendre de matricaire^{6,9,13}.

Le gingembre

Le gingembre est utilisé comme antinauséeux, comme antivertigineux et contre le mal des transports. On lui attribue également des propriétés anti-inflammatoires (d'où son utilisation dans le traitement de l'arthrite) et antithrombotiques. L'activité antithrombotique du gingembre est due au fait qu'il peut réduire l'agrégation plaquettaire, probablement par l'inhibition de la thromboxane-synthétase. Parce qu'il augmente le risque de saignements,

les patients sous anticoagulothérapie doivent éviter le gingembre^{9,13}.

Autres

Plusieurs autres produits naturels peuvent avoir un effet sur la coagulation (camomille, saule blanc, Dong Quai, pau d'arco, etc.)^{2,13}. Le saule blanc, par exemple, peut produire des effets pharmacologiques similaires à ceux des salicylates^{2,13}. Cependant, son interaction avec les anticoagulants et son action sur la fonction plaquettaire n'ont pas encore été établis. De plus, on dispose de peu de données sur l'interaction possible entre la warfarine et les autres produits naturels en raison du manque d'études réalisées jusqu'à présent sur le sujet. Il est donc recommandé d'utiliser ces produits avec prudence, puisqu'une interaction est toujours possible. Le *tableau II* présente différents produits naturels ayant un potentiel d'interaction avec la warfarine.

Le patient sous anticoagulothérapie devrait éviter de modifier sa consommation d'aliments ou de suppléments nutritionnels riches en vitamine K.

Repère

L'alimentation

La vitamine K

La vitamine K peut réduire ou complètement abolir l'effet de la warfarine. On estime que la consommation d'aliments riches en vitamine K peut provoquer une résistance à l'effet de la warfarine. Il peut en résulter une diminution du temps de prothrombine, ce qui peut entraîner la formation d'un caillot ou d'une thrombose. Inversement, une diminution de la consommation d'aliments à forte teneur en vitamine K peut entraîner une augmentation de l'effet anticoagulant. Le patient sous anticoagulothérapie devrait éviter de modifier sa consommation d'aliments ou de suppléments nutritionnels riches en vitamine K. Le *tableau III* présente une liste non exhaustive d'aliments riches en vitamine K^{1-3,11}.

L'éthanol

On a signalé des cas où une augmentation de la réponse hypoprothrombinémique a fait suite à une intoxication aiguë à l'alcool. Toutefois, l'effet des anticoagulants ne semble pas modifié par une ingestion modérée (deux consommations ou moins par jour)¹. □

Date de réception : 22 mai 2001.

Date d'acceptation : 1^{er} juin 2001.

Mots clés : warfarine, produits naturels, médicaments en vente libre, interactions.

Bibliographie

1. Hansten PD, Horn JR. *Drug Interactions Analysis and Management*. Vancouver : Applied Therapeutics, 1997 : 7-8, 47-8, 74-

FMOQ - Formation continue

La santé des femmes



PHARMACIA

4 et 5 octobre 2001, Hôtel Radisson Gouverneurs, Québec
Renseignements : (514) 878-1911 ou 1 800 361-8499



- 5, 245-6, 280-1, 328-9, 397, 454, 458-9, 463, 479-80.
2. Stockley IH. *Drug Interactions*. 4^e éd. Wottingham: Pharmaceutical Press, 1996: 239-41, 264, 266-8, 272, 278-9, 281-2, 299-300.
3. Tatro DS, réd. *Drug Interaction Fact*. St. Louis: Facts and Comparisons, 1999: 39, 59, 68c, 68e, 72, 80, 83, 86, 94, 108a, 109.
4. Chan TYK. Adverse interactions between warfarin and nonstéroïdal antiinflammatoire drugs: mechanisms, clinical significance, and avoidance. *Ann Pharmacother* 1995; 29: 1274-81.
5. Canadian Pharmaceutical Association. *Non Prescription Drug Reference for Health Professionals*. 1^{re} éd. Ottawa: CPA, 1996: 355-7, 560.
6. Association des pharmaciens du Canada. *Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques*. 36^e éd. Toronto: APC, 2001: 554, 1736, 1753, 1822-3.
7. Hylek HM, Heiman H, Skates SJ, et al. Acetaminophen and other risk factors for excessive warfarin anticoagulation. *JAMA* 1998; 279 (9): 657-62.
8. Jellin JM, réd. *Pharmacist's Letter* 1998; 14 (4): 19.
9. Gianni L, Dreitlein WB. Some popular OTC herbals can interact with anticoagulant therapy. *US Pharmacist* mai 1998: 80-6.
10. Kim JM, White RH. Effect of vitamin E on the anticoagulant response of warfarin. *Am J Cardiol* 1996; 77: 545-6.
11. Yamreudeewong W, Henann NE, Fazio A, et al. Drug-Food Interaction. *J Fam Pract* 1995; 40 (4): 376-84.
12. Winslow LC, Kroll DJ. Herbs as medicines. *Arch Intern Med* 1998; 158 (9): 2192-9.
13. Miller LG. Herbal medicinals. *Arch Intern Med* 1998; 158 (9): 2200-11.
14. Gerber MA, Shapiro ED. Spontaneous hyphema associated with ingestion of ginkgo biloba extract. *N Engl J Med* 1997; 336 (15): 1108.
15. Rowin J, Lewis SL. Spontaneous bilateral subdural hematomas associated with chronic ginkgo biloba ingestion. *Neurology* 1996; 46 (6): 1775-6.
16. Janetzky K, Morreale AP. Probable interaction between warfarin and ginseng. *Am J Health Syst Pharm* 1997; 54: 692-3.
17. Izzat MB, Yim APC, El-Zufari MH. A taste of chinese medicine. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 941-2.
18. Yu CM, Chan JCN, Sanderson JE. Chinese herbs and warfarin potentiation by dan-

Summary

Warfarine and its interactions with natural products and OTC drugs.

For patients taking warfarin, many factors may cause a variation of the INR. So it is important to be informed of the complete medication taken by the patient, including natural products and over-the-counter drugs. Salicylates and ibuprofen are well known to interact with warfarin. Concomitant use of these products with warfarin increases the risk of bleeding and may interfere with the INR. There are also reports describing the interaction between warfarin and acetaminophen taken regularly. Alternative medicines are very popular these days and patients use a lot of natural products without being aware of side effects. Ginkgo biloba, ginseng, garlic and ginger are examples of popular natural products interacting with warfarin. We also know that an important modification of the diet can change the INR. Food containing vitamin K could decrease the effect of warfarin. Furthermore, we must be alert with patients taking a lot of medications.

Key words: warfarin, natural products, over-the-counter medications, interactions.

- shen. *J Int Med* 1997; 241: 337-9.
19. Lambert J-P. Des interactions « naturelles ». *Québec Pharmacie* 1999; 46 (8): 789-97.
20. Yue QY, Berquist C, Gerden B. Safety of St. John's wort (hypericum perforatum). *Lancet* 2000; 355: 9203.
21. Jellin JM, Batz F, Hitchens K. *Pharmacist's Letter/Prescriber's Letter*. Natural Medicines Comprehensive Database. Stockton, CA: Therapeutic Research Faculty, 1999.