

# Echos De Pharmacovigilance

Régions Bourgogne-Franche-Comté et Grand-Est

## Edito

A situation inédite, une organisation inédite!

Au vu du contexte sanitaire inédit en rapport avec la COVID-19 et surtout le déploiement de la vaccination, les Centres Régionaux de Pharmacovigilances (CRPV) ont montré très rapidement leur capacité d'adaptation. Le nombre important de notifications d'effets indésirables et de questions en lien avec la vaccination contre la COVID-19 a impacté de façon majeure l'activité de l'ensemble du réseau des CRPV qui a dû s'adapter pour continuer à assurer ses missions. L'activité globale des CRPV a été multipliée par 4 à 5 en 2021 par rapport aux années précédentes. À la mi-septembre 2021, près de 85 000 déclarations de pharmacovigilance impliquant un vaccin contre le COVID-19 ont été analysées par le Réseau Français des CRPV et enregistrées dans la base nationale de pharmacovigilance. Ces observations doivent être documentées au mieux pour permettre une analyse en temps réel du profil de risque de ces médicaments. Ainsi, au quotidien, les CRPV assurent une analyse de chaque déclaration réalisée par vos soins ou par vos patients afin de faire remonter en temps réel tout fait nouveau et/ou grave aux autorités de santé. Ils répondent également aux nombreuses sollicitations des professionnels de santé et des patients concernant le risque et le bon usage de ces vaccins dans un contexte où les données évoluent très rapidement. En effet, l'utilisation à très large échelle au niveau mondial des vaccins disponibles en France, apporte des nouvelles données de façon quasi quotidiennes, même si le profil de risque tend à se stabiliser depuis plusieurs semaines.

Mais les CRPV continuent aussi de surveiller la sécurité d'emploi des autres médicaments.

Ce nouveau numéro de bulletin, est illustratif de cette activité plurielle!

Vous y trouverez une mise au point sur les contre-indications à la vaccination contre la COVID-19, une mise en garde sur le risque de surdosage en collyres mydriatiques chez la population pédiatrique, un article sur phytothérapie et agrégation plaquettaire ainsi que les principales alertes de pharmacovigilances parues depuis le numéro précédent.

CRPV de REIMS

Le Centre de Pharmacovigilance de votre territoire d'intervention (correspondant aux anciennes régions) :

- **répond à vos questions sur le médicament** (prescription, interaction, effet indésirable, population à risque, grossesse, allaitement...),
- **recueille et expertise** les suspicions d'effet indésirable médicamenteux.

Nous vous rappelons que tout **effet indésirable** suspecté d'être dû à un médicament ou à un produit mentionné à l'article R. 5121-150, y compris en cas de **surdosage, de mésusage, d'abus et d'erreur médicamenteuse** ainsi que les effets indésirables liés à une **exposition professionnelle** doivent être notifiés à votre CRPV.

Décret n°2012-1244 du 8 novembre 2012 relatif au renforcement des dispositions en matière de sécurité des médicaments à usage humain soumis à autorisation de mise sur le marché et à la pharmacovigilance.

### DANS CE NUMÉRO :

Alertes des Autorités de Santé	2-3
Interactions entre plantes, aliments et médicaments antiagrégants plaquettaires ou anticoagulants	3-4
Mise au point : contre-indications à la vaccination contre la COVID-19	5-6
Vous nous avez rapporté : Les collyres mydriatiques : rappel du risque de surdosage chez l'enfant !	7





## Alertes des Autorités de Santé

### **COVID-19 Vaccine Janssen® et Vaxzevria® (COVID-19 Vaccine AstraZeneca) : mise à jour concernant le syndrome de thromboses associées à une thrombocytopénie**

Le syndrome de thromboses associées à une thrombocytopénie, a été très rarement observée suite à la vaccination par COVID-19 Vaccine Janssen® et Vaxzevria®. Cela inclut des cas sévères de thromboses veineuses dans des localisations inhabituelles (thromboses des sinus veineux cérébraux, thromboses veineuses splanchniques, ainsi que des thromboses artérielles) concomitantes à une thrombocytopénie. Une issue fatale a été rapportée. Ces cas sont survenus dans les trois premières semaines suivant la vaccination et principalement chez des femmes âgées de moins de 60 ans.

Les professionnels de santé doivent être attentifs aux signes et symptômes thromboemboliques et/ou de thrombocytopénie. Les thromboses associées à une thrombocytopénie nécessitent une prise en charge médicale spécialisée. Les personnes chez qui une thrombocytopénie a été diagnostiquée dans les 3 semaines suivant la vaccination doivent faire l'objet d'une recherche active de signes de thromboses. De la même façon, les personnes qui présentent des thromboses dans les 3 semaines suivant la vaccination doivent faire l'objet d'une recherche de thrombocytopénie.

### **COVID-19 Vaccine Janssen® et Vaxzevria® (COVID-19 Vaccine AstraZeneca) : Contre-indication chez les personnes ayant des antécédents de syndrome de fuite capillaire**

De très rares cas de syndrome de fuite capillaire (SFC) ont été rapportés dans les premiers jours suivant la vaccination par COVID-19 Vaccine Janssen® et Vaxzevria®, dans certains cas avec une issue fatale. Des antécédents de SFC ont été signalés dans au moins un cas. Ces deux vaccins sont maintenant contre-indiqués chez les personnes qui ont déjà présenté des épisodes de SFC. A noter, **qu'il** n'y a pas eu de cas notifié en France.

### **Laroxyl® 40 mg/mL, solution buvable : changement du dispositif d'administration pour diminuer le risque d'erreur médicamenteuse**

A compter du 19 juillet 2021, changement de dispositif d'administration concernant la spécialité Laroxyl® 40 mg/mL, solution buvable afin d'améliorer le bon usage et diminuer le risque d'erreur médicamenteuse. La seringue doseuse graduée est remplacée par un dispositif compte-gouttes nécessitant d'indiquer sur l'ordonnance la posologie à administrer au patient en mg ou bien en gouttes et la fréquence des prises.

### **Vaccins à ARNm contre la COVID-19 Comirnaty® et Spikevax® : risque de myocardite et de péricardite**

De très rares cas de myocardite et de péricardite ont été signalés après administration des vaccins à ARNm Comirnaty® et Spikevax®. Les cas sont principalement survenus dans les 14 jours suivant la vaccination, majoritairement après la deuxième dose et chez des hommes jeunes.

Le Comité d'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) a conclu à une possible association causale entre les vaccins à ARNm contre la COVID-19 et la survenue de myocardites et de péricardites.

Les professionnels de santé doivent être attentifs aux signes et symptômes de la myocardite et de la péricardite et doivent conseiller aux personnes vaccinées de consulter immédiatement un médecin en cas de douleurs thoraciques, d'un essoufflement ou de palpitation.

### Spécialités à base de fer pour injection intraveineuse (IV) : spécialités non interchangeables et risque d'erreur médicamenteuse

Suite à un nouveau cas d'erreur médicamenteuse, ayant entraîné un choc anaphylactique de grade 3, chez un patient après administration de Venofer® à la place de Ferinject®, nous vous rappelons que les spécialités à base de fer pour injection intraveineuse (IV) ne sont pas interchangeables.

La dose maximale de Ferinject® est de 1000 mg de fer par semaine contre seulement 300 mg de fer par injection pour Venofer® et ses génériques.

### Xeljanz® (tofacitinib) : Augmentation du risque d'évènements cardiovasculaires indésirables majeurs et de tumeurs malignes avec l'utilisation de Tofacitinib en comparaison aux antiTNF-alpha

Dans l'essai clinique terminé chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (A3921133), il a été observé une augmentation de l'incidence des infarctus du myocarde ainsi qu'une augmentation de l'incidence des tumeurs malignes, en particulier de cancer du poumon et de lymphome.

Chez les patients âgés de plus de 65 ans, les patients fumeurs ou anciens fumeurs, les patients présentant d'autres facteurs de risque cardiovasculaire et les patients présentant d'autres facteurs de risque de cancer, le tofacitinib ne doit être utilisé, que si aucune autre alternative thérapeutique appropriée n'est disponible.

CRPV de BESANCON

Toutes les infos sur <http://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite>

## Interactions entre plantes, aliments et médicaments antiagrégants plaquettaires ou anticoagulants

L'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral ischémique, la fibrillation auriculaire et bien sûr, la thrombose veineuse, sont en lien avec un processus thrombotique. Leur traitement repose sur la prescription de médicaments antiagrégants plaquettaires ou d'anticoagulants par voie orale au long cours.

L'hémostase primaire débute par l'agrégation plaquettaire sur le site d'une lésion, avec activation plaquettaire stimulée par l'ADP, l'adrénaline, le thromboxane A2 (TXA2).

Les antiagrégants plaquettaires (AAP) les plus utilisés sont l'aspirine, le clopidogrel et le prasugrel. L'aspirine inhibe la synthèse du TXA2. Le clopidogrel et le prasugrel sont des pro-drogues dont les métabolites actifs bloquent la liaison de l'ADP aux récepteurs P2Y12 plaquettaires et empêchent l'activation du complexe glycoprotéine IIb/IIIa nécessaire à l'activation plaquettaire.

**L'intérêt grandissant pour les médecines « naturelles » ou la phytothérapie peut amener des patients traités par antiagrégants ou anticoagulants à consommer des plantes, pensant que « c'est bio, ça ne peut pas faire de mal ».**

Rappelons que de nombreux médicaments très actifs dérivent initialement des plantes, comme l'aspirine du saule blanc, la digoxine de la digitale, la quinine du quinquina, la morphine de l'opium, les taxoïdes de l'if, le cyanure (noyaux de certains fruits), les curares (lianes), ...

Certaines plantes ainsi que certains aliments végétaux (principalement des légumes) peuvent ainsi agir sur l'agrégation plaquettaire et/ou la coagulation, voire interagir avec des médicaments antiagrégants ou anticoagulants directs ou indirects. Pour mémoire, on parlera d'interaction pharmacodynamique si la plante a une action sur l'agrégation ou la coagulation, et d'interaction pharmacocinétique si la plante agit sur la pharmacocinétique du médicament (principalement l'absorption ou le métabolisme).

### Interactions entre plantes, aliments végétaux et médicaments antiagrégants

Les principaux végétaux qui diminuent l'agrégation plaquettaire sont :

- Avec un risque bien établi : **la camomille, le gingembre, le ginseng, le saule blanc et le millepertuis.**
- Avec un risque restant à confirmer : la chirette verte, le curcuma (utilisé en cuisine ou pour ses vertus « anti-

arthrosiques »), le ginkgo, le marronnier d'Inde (hémorroïdes), le quinquina (Schweppes®) et la vigne rouge. Ces plantes contiennent en effet des composés de type alcaloïdes, xanthones, coumarines, anthraquinones, flavonoïdes, stilbènes et naphthalènes qui influencent l'agrégation plaquettaire.

Le millepertuis, utilisé pour ses vertus dans la dépression, est inducteur enzymatique des cytochromes P450 CYP3A4 et CYP2C19. Il potentialise l'action antiagrégante du clopidogrel en augmentant sa transformation en métabolite actif, mais n'influence pas l'action de l'aspirine.

Certains aliments ont également une action antiagrégante. Il s'agit de : l'ail (bien documenté), l'ail des ours, l'arachide, le cacao, le café, le kiwi (à raison de 2 à 3 fruits par jour), les oignons, les tomates et les aliments riches en acides gras polyinsaturés oméga-3 et oméga-6.

Les régimes riches en polyphénols, dont le régime méditerranéen, recommandés chez les patients à risque cardiovasculaire diminuent également l'agrégation plaquettaire. Ces patients devront donc être avisés des risques liés à la consommation de certaines plantes aux propriétés antiagrégantes.

### Interactions entre plantes, aliments végétaux et médicaments anticoagulants

Le cas des aliments riches en vitamine K est certainement le plus documenté (chou, épinard, nattô pour le riz, foie gras et abats...). Il existe deux isoformes de vitamine K ayant la même action (K1 ou phylloquinone dans les végétaux et K2 ou ménaquinones, dans le soja et les produits animaux) (cf figure 1 empruntée à Halder et al. 2019).

Il convient également de connaître :

- L'action inductrice des CYP du **millepertuis** qui réduira l'action des anticoagulants oraux directs (rivaroxaban, apixaban) en accélérant leur métabolisme.
- Le **mélilot** (herbe aux puces ou aux mouches, plante mellifère) riche en coumarines peut s'avérer un puissant anticoagulant, si la plante est mal conservée (c'est historiquement ce qui avait conduit à la découverte des coumariniques). Il en est de même pour la cannelle et la fève de tonka parfois utilisées en cuisine (huiles essentielles +++).
- La **reine des prés**, le **ginkgo** et le **ginseng sibérien**, déconseillés en cas de traitement AAP, sont également déconseillés chez les patients traités par anticoagulants.

**Le document didactique en annexe** regroupe deux listes de plantes et d'aliments (ou aides culinaires), ayant une action AAP et, éventuellement, une action anticoagulante. Ces listes ne sont pas exhaustives. Elles mentionnent les hypothèses les plus probables de mécanisme, qui reposent souvent sur des études *in vitro* ou chez l'animal, parfois sans confirmation clinique, notamment en ce qui concerne les aliments.

### Conclusion

Les patients qui ont une prescription d'AAP ou d'anticoagulant doivent être informés des risques de potentialisation ou de diminution de l'effet du traitement associés à la consommation de certaines plantes ou de certains aliments. Lors de l'initiation d'un traitement et en cas de traitement AAP ou anticoagulant paraissant déséquilibré, ou si il existe des manifestations cliniques hémorragiques inhabituelles, le questionnement sur la prise de plantes ou sur l'alimentation peut s'avérer pertinente (cuisine régionale, vegan, fermentée, voire ethnique (soja fermenté)), en parallèle du contrôle de l'observance. La base HEDRINE, peut également être utile dans la détection de ces interactions.

CRPV de NANCY

(Cet article est issu du travail de Mme Julie Sakic, étudiante en pharmacie au CRPV en 2018)

#### Principales références consultées

McEwen BJ. *Semin Thromb Hemost* 2015;41(3):300–14.

Cordier W, Steenkamp V. *Biology* 2012;50(4):443–52.

Halder M et al. *IJMS* 2019;20(4):896.

Tsai H-H, et al. *PLoS ONE* 2013;8(5):e64255.

Base HEDRINE <https://hedrine.univ-grenoble-alpes.fr/> (accessible via Theriaque)



**Figure 1** : aliments riches en Vitamine K1 ou K2 (empruntée à Halder et al.)

Légumes feuilles

Asperge, chou, chou de Bruxelles

Raisin, kiwi, avocat

Natto (graines de soja fermentées)

Fromages, poulet, choucroute, boeuf

Porc, saumon

## Mise au point : contre-indications à la vaccination contre la COVID-19



Dans le contexte de la loi du 5 août 2021 prévoyant l'obligation vaccinale pour certains professionnels ainsi que la mise en place du « passe sanitaire », une mise au point des contre-indications à la vaccination contre la Covid-19 mérite d'être faite.

Les situations qui contre-indiquent absolument de recevoir l'un des vaccins contre la covid-19 sont tout d'abord celles figurant dans les Résumés des Caractéristiques du Produit et la notice de ces vaccins. Ces documents sont

consultables via <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>.

Pour tous les vaccins actuellement disponibles, la contre-indication principale est un antécédent d'allergie documentée, c'est-à-dire explorée et validée par un allergologue, à l'un des composants du vaccin. Il s'agit en pratique des allergies documentées aux polyéthylènes glycols (PEG), encore appelés macrogols, et/ou aux polysorbates. Ces composants sont retrouvés dans de très nombreux médicaments et aliments de la vie courante. Il est à noter que ce type d'allergie est exceptionnelle.

La survenue d'une réaction anaphylactique après la première injection d'un des vaccins contre la covid-19 doit faire l'objet d'un avis allergologique afin de décider d'une contre-indication absolue à la revaccination ou d'une précaution particulière pour la réalisation d'une nouvelle injection.

Le conseil d'orientation de la stratégie vaccinale a rendu un avis le 9 septembre 2021 afin de contre-indiquer également la vaccination contre la Covid19 chez les patients atteints de fibrodysplasie ossifiante progressive (FOP) sans atteinte respiratoire. En effet, pour les personnes atteintes de FOP, toute injection intramusculaire entraîne un processus d'ossification des tissus. Toutefois, si ces patients présentent des signes de défaillance respiratoire, le rapport bénéfice-risque de la vaccination reste positif ; les risques qu'impliqueraient un covid sévère dépassant les risques de la vaccination.

Pour certains vaccins, d'autres contre-indications particulières existent :

- Ainsi, la revaccination est contre indiquée pour VAXZEVRIA (vaccin à adénovirus commercialisé par ASTRA ZENECA) en cas d'antécédent de syndrome thrombotique thrombocytopénique avec troubles de la coagulation diagnostiqué après une administration précédente de ce vaccin. La survenue de ce type d'effet indésirable est

très rare. Ce diagnostic est réalisé par des médecins spécialistes.

- Les vaccins à adénovirus VAXZEVRIA® et celui de JANSSEN® sont contre-indiqués pour les personnes ayant présenté des épisodes de syndrome de fuite capillaire. Il s'agit d'une maladie très rare, caractérisée par des pertes de liquides en dehors des vaisseaux et se manifestant notamment par une hypotension artérielle et des œdèmes. Aucun cas de ce type de manifestation n'a été rapporté en France avec ces vaccins.

Il est par ailleurs déconseillé de ne pas initier une vaccination contre la covid-19 chez une personne qui aurait présenté un syndrome inflammatoire multi-systémique pédiatrique (PIMS) dans un contexte de maladie covid-19. Ce type de complication de la covid-19 chez les enfants est très rare et est diagnostiqué lors d'une hospitalisation.

A ce jour, aucune autre situation (antécédent ou maladie) ne constitue d'emblée une contre-indication absolue à la vaccination ou à la revaccination.

Quelques situations peuvent conduire à décaler l'administration du vaccin :

- En cas de maladie infectieuse aiguë en cours avec de la fièvre (comme pour tout vaccin)
- Chez une personne qui aurait reçu un traitement par anticorps monoclonal anti-SARSCoV2.
- Chez une personne ayant présenté une myocardite ou une péricardite avant la vaccination : il convient d'administrer le vaccin après résolution complète de la myocardite ou de la péricardite. En cas de myocardite ou de péricardite après une première injection de vaccin contre la covid-19, se référer aux éléments concernant les effets indésirables ci-dessous.

En effet, en cas de survenue d'un effet indésirable jugé grave après une dose de vaccin contre la covid-19, un avis médical multidisciplinaire pourra émettre une recommandation de ne pas administrer de nouvelle dose vaccinale. Cet avis médical s'appuie sur le type d'effet indésirable présenté, sa gravité, son lien de causalité avec le vaccin contre la covid-19, les facteurs de risque de forme grave de covid-19 de la personne concernée, le niveau de transmission du SARS-CoV2, les données de pharmacovigilance disponibles au moment de la prise de décision. Cet avis doit être discuté avec les médecins ayant en charge la personne concernée et la personne elle-même.

La décision d'administrer un vaccin, comme lors de la prescription ou de la prise de tout autre médicament, doit se faire après une évaluation de la balance bénéfices/risques du médicament. C'est-à-dire l'importance du bénéfice apporté par le médicament chez une personne donnée à un temps donné et le risque d'effets indésirables (fréquence de ces effets, gravité potentielle de certains d'entre eux). Le bénéfice des vaccins contre la covid-19 est basé sur leur efficacité contre le virus, le risque personnel de développer une maladie covid-19, et plus particulièrement de forme grave mais aussi le risque de covid long (bénéfice individuel), l'importance de l'épidémie à l'instant considéré (bénéfice collectif). Il faut garder en mémoire que la décision de ne pas compléter le schéma vaccinal est importante car en cas d'absence de vaccination, ou en cas de schéma vaccinal incomplet, la première conséquence est l'absence de protection optimale contre la Covid19.

En cas de contre-indication, le certificat doit être établi par un médecin sur un formulaire spécifique (cerfa n° 16183\*01). Le volet n°1 du formulaire sera transmis par le patient au service médical de sa caisse d'assurance maladie de rattachement pour obtenir un passe sanitaire. Pour les personnes soumises à l'obligation de vaccination, ce certificat de contre-indication vaccinale peut être contrôlé par le médecin-conseil de la caisse. Le volet n°2 est destiné au patient. S'il est soumis à l'obligation vaccinale, il fournira une copie de ce volet à son employeur.

CRPV de DIJON

Références :

1. Décrets n° 2021-1059 du 7 août 2021 et n°2021-1069 du 11 août 2021 modifiant le décret no 2021-699 du 1er juin 2021 prescrivant les mesures générales nécessaires à la gestion de la sortie de crise sanitaire
2. Conseil d'Orientation de la Stratégie Vaccinale - Avis du 9 septembre 2021 – Contre-indication de la Fibrodysplasie Ossifiante Progressive (FOP) à la vaccination anti-Covid-19
3. <https://www.ameli.fr/cote-d-or/etablissement/actualites/covid-19-dans-quels-cas-la-vaccination-est-elle-contre-indiquee>



## Vous nous avez rapporté...

### Les collyres mydriatiques : rappel du risque de surdosage chez l'enfant !

Les collyres mydriatiques ont fait l'objet d'enquêtes nationales de pharmacovigilance et de recommandations de bon usage élaborées par l'ANSM à plusieurs reprises dans le but de réduire leur passage systémique. Les effets indésirables (EI) systémiques avec les collyres mydriatiques sont connus, sous-estimés et sont particulièrement plus rapportés chez l'enfant que chez les adultes en raison d'un passage systémique potentiel. Des EI graves ont été rapportés chez des enfants ayant reçu des collyres mydriatiques, la survenue de ces EI graves étant souvent décrite lors d'association de collyres mydriatiques. Pourtant, des cas d'erreurs médicamenteuses avec ces médicaments continuent à être signalés à la pharmacovigilance.

Nous rapportons le cas d'un enfant âgé de 3 ans qui a bénéficié d'un fond d'œil en juin 2021 avec une administration de 3 gouttes/œil de cyclopentolate (Skiacol®). Rapidement, il a présenté une alternance de fatigue, excitation, agressivité, hallucination, agitation et propos incohérents nécessitant une hospitalisation pendant 3 jours. Il n'y a pas de notion de prise médicamenteuse ni d'autre substance. L'agitation et l'excitation ont diminué progressivement avec disparition des propos incohérents après 24 heures de surveillance.

Ce cas illustre une erreur médicamenteuse avec un surdosage en médicament. En effet, la posologie recommandée chez les enfants de 3 à 12 ans est d'une instillation dans l'œil, suivie éventuellement d'une seconde instillation 10 à 30 minutes suivant la 1<sup>ère</sup> instillation en cas de mydriase insuffisante (RCP Skiacol®). Ici, l'enfant a reçu 3 gouttes dans chaque œil, soit 6 gouttes au total. L'enquête nationale de pharmacovigilance en 2007 a porté sur l'ensemble des EI systémiques rapportés avec les collyres mydriatiques à base d'atropine, de cyclopentolate ou de tropicamide chez les patients à risque (enfants et sujets âgés > 75 ans). Au total, 277 EI systémiques pour 150 patients (133 enfants et 17 sujets âgés) ont été recensés. Globalement, les EI systémiques les plus fréquemment rapportés et les plus sévères ont été neuropsychiatriques (n=118/277) ; convulsions, délirés/confusions/hallucinations, agitations/excitations, troubles du com-

portement/personnalité, malaises. La majorité des EI ont concerné des enfants de moins de 4 ans.

Rappelons que le délai d'obtention de la mydriase et sa durée sont plus ou moins longs selon les substances utilisées.

Substance	Délai d'obtention de la mydriase	Durée de la mydriase
Atropine	40 min	7 à 12 jours
Homatropine	30 à 60 min	24 à 36 heures
Cyclopentolate	30 à 60 min	24 heures
Tropicamide	20 à 40 min	6 heures
Phényléphrine	15 à 60 min	5 à 7 heures

Ce cas récent de surdosage en Skiacol® ayant entraîné des EI graves et nécessitant une hospitalisation de l'enfant, montre que le risque lié aux collyres mydriatiques n'est pas parfaitement maîtrisé. Il convient d'être vigilant quant à leur utilisation plus particulièrement chez l'enfant. Pour limiter le risque d'EI systémiques, il est nécessaire d'appuyer sur l'angle interne de l'œil pendant une minute pour occlure les points lacrymaux et d'essuyer la joue de l'enfant en cas d'écoulement du collyre afin d'éviter tout risque d'ingestion. Par ailleurs, chez le prématuré, il y existe un risque de passage cutané.

CRPV de STRASBOURG

## Coordonnées

**Pour contacter votre Centre Régional de Pharmacovigilance :**

### Besançon

Tél. : 03-81-66-84-74

Fax : 03-81-66-55-58

Mail : [pharmacovigilance@chu-besancon.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-besancon.fr)

Site internet : <http://www.pharmacovigilance-bfc.fr>

### Dijon

Tél. : 03-80-29-37-42

Fax : 03-80-29-37-23

Mail : [pharmacovigilance@chu-dijon.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-dijon.fr)

Site internet : <http://www.pharmacovigilance-bfc.fr>

### Nancy

Tél. : 03-83-85-60-85

Fax : 03-83-65-61-33

Mail : [crpv@chru-nancy.fr](mailto:crpv@chru-nancy.fr)

Site internet : <http://crpv.chu-nancy.fr>

### Reims

Tél. : 03-26-78-77-80

Fax : 03-26-83-23-79

Mail : [pharmacovigilance@chu-reims.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-reims.fr)

Site internet : <https://www.pharmacovigilance-champagneardenne.fr/>

### Strasbourg

Tél. : 03-88-11-64-80

Fax : 03-88-11-67-26

Mail : [pharmacovigilance@chru-stras-](mailto:pharmacovigilance@chru-stras-)



Nom français (nom anglais) <i>nom latin</i> (famille botanique)	Propriétés, utilisation	Activité anti-agrégante et/ou mécanisme d'interaction avec des antiagrégants ou anticoagulants	
Camomille (Grande) (Feverfew) <i>Tanacetum parthenium</i> (Asteraceae)	Anti-inflammatoire, migraine, anti-cancéreux	Etude <i>in vitro</i> : extrait de Grande Camomille ( <b>parténolides</b> ) <b>réduit l'agrégation plaquettaire</b> induite par le collagène, l'ADP, l'AA, l'adrénaline, U46619 et le calcium ionophore A23187  Etude <i>in vitro</i> : mégacaryocytes humains et de souris traités avec des <b>parténolides</b> ; amélioration de la <b>production de plaquettes</b> par les mégacaryocytes (par inhibition de NF-κB)	
Chirette verte (Andrographis), <i>Andrographis paniculata</i> (Acanthaceae)	Fièvre, affections digestives Propriétés antibactérienne, antivirale, anti-inflammatoire,	Etude chez le rat : <b>Inhibition</b> par les <b>diterpènes</b> (andrographolides (AP1), 4-deoxy-11,12-didehydroandrographolide (AP3)) de <b>l'agrégation plaquettaire induite par la thrombine</b>  <b>Inhibition du PAF</b> (platelet-activating factor) à l'origine de l'effet anti-inflammatoire - mécanisme <b>dose-dépendant</b> (IC <sub>50</sub> =5μM) par le <b>AP1</b>  <b>Andrographolide</b> : l'activité antiplaquettaire de ce composé pourrait être liée à une augmentation de GMP/PKG cyclique et en une inhibition de la cascade de signalisation du NF-κB exprimé par les plaquettes. <b>Inhibition de l'agrégation induite par le collagène</b> (précédentes études)	
Canneberge (Cranberry), <i>Vaccinium macrocarpon</i> (Ericaceae)	Cystites, soins dentaires (proanthocyanidine) Propriété antibactérienne, anti-oxydante, anti-inflammatoire	"Les personnes qui prennent des anticoagulants (fluidifiants du sang) devraient s'abstenir de consommer de grandes quantités de canneberge. De plus, il est préférable de ne pas prendre de fortes doses de canneberge avec d'autres plantes anticoagulantes"  <b>Interaction avec la warfarine</b> : cas reporté d'une femme de 78 ans, augmentation de l'INR, pas de mécanisme précis élucidé  <b>Hypothèse de mécanisme</b> pour l'interaction avec la warfarine : <b>inhibition du CYP2C9</b> (foie) qui permet la dégradation de la warfarine, par un type de jus de cranberry (concentration-dépendant) mais étude in vivo-in vitro n'a pas permis de le mettre en évidence	
Curcuma (Turmeric), <i>Curcuma longa</i> (Zingiberaceae)	Troubles digestifs, inflammation	<b>Curcumine</b> : <b>inhibition de l'adhésion avec le collagène</b> et <b>inhibition de l'agrégation plaquettaire médiée par ADP</b> , ainsi que de <b>l'influx de calcium, inhibition des COX et de la production de TXA2</b>  "Les produits contenant du curcuma pourraient interagir avec les médicaments fluidifiants du sang, en particulier la warfarine (Coumadine), ainsi qu'avec les plantes aux propriétés anticoagulantes"  <b>Suppression de l'agrégation</b> induite par l'adrénaline et le collagène ainsi que <b>suppression de la génération de TxB<sub>2</sub></b> <b>Inhibition de l'adhésion des plaquettes</b> (expression réduite de P-sélectine, E-sélectine et GPIIb/GPIIIa)	
Danshen (Red sage), <i>Salvia miltiorrhiza</i> (Lamiaceae)	Affections cardiaques (angor, infarctus)	Etude chez le rat : extrait de Danshen réduit le Cmax, AUC et le temps de prothrombine des patients traités par warfarine  Essai clinique : une administration concomitante de Danshen avec warfarine pendant deux semaines allonge le temps de prothrombine et l'INR	
Eleuthérocoque ou ginseng sibérien (Eleutherococcus), <i>Eleutherococcus senticosus</i> (Araliaceae)	Plante dite "adaptogène"	"Les personnes qui reçoivent des médicaments pour le cœur ou des anticoagulants (fluidifiants du sang) doivent discuter avec leur médecin traitant de l'opportunité de prendre cette plante."	
Gingembre (Ginger), <i>Zingiber officinale</i> (Zingiberaceae)	Troubles digestifs, inflammation	<b>Gingérol</b> : <b>inhibition de l'agrégation plaquettaire</b> (concentration-dépendant) et du <b>relargage d'ATP</b> induit par l'acide arachidonique. <b>Inhibition de la formation de TXB<sub>2</sub> et prostaglandine D<sub>2</sub></b>  "Les produits contenant du gingembre pourraient interagir avec les médicaments fluidifiants du sang, ainsi qu'avec les plantes aux propriétés anticoagulantes"  Rôle équivoque	
Ginkgo (Ginkgo), <i>Ginkgo biloba</i> (Ginkgoaceae)	Troubles circulatoires	Composés : <b>Ginkgolides</b> : <b>lactones terpéniques</b> ; <b>inhibition de la libération de TXA<sub>1</sub></b>  "Les feuilles de ginkgo contiennent des polyphénols, de nombreux flavonoïdes anti-oxydants (dérivés des catéchines, procyanidines, etc.) et des terpénolactones (ginkgolides A, B et C ; bilobalides) dotés de propriétés anticoagulantes"  "Les personnes qui prennent des médicaments anticoagulants (fluidifiants du sang) doivent s'abstenir de prendre des produits à base de ginkgo : des cas de saignements spontanés ont été signalés. Pour la même raison, il est recommandé de cesser la prise de ginkgo trois à quatre jours avant une intervention chirurgicale."  Etudes <i>in vitro</i> (plaquettes de lapin et humaines) ont tendance à attribuer une <b>activité antiagrégante plaquettaire</b> (inhibition du PAF)	
Ginseng coréen (Ginseng), <i>Panax ginseng</i> (Araliaceae)	Plante dite "adaptogène" affections ORL, dépression,(1)	Etude chez le lapin <b>Panaxynol</b> : <b>inhibition de l'agrégation et formation de thromboxane</b> <b>Ginsenosides</b> : <b>inhibition de la libération d'ADP</b>  Etude sur des plaquettes humaines - <b>Inhibition de la production de thromboxane A<sub>2</sub></b> et <b>inhibition de COX-1</b>  "Les personnes qui prennent un traitement anticoagulant (fluidifiant le sang) doivent discuter avec leur médecin de l'opportunité de prendre du ginseng. De la même manière, il est préférable d'éviter d'associer le ginseng avec d'autres plantes aux propriétés anticoagulantes"	
Marronnier d'Inde (Horse chestnut), <i>Aesculus Hippocastanum</i> (Hippocastanaceae)	Veinotonique, anti-inflammatoire (traitement de l'insuffisance veineuse)	Les feuilles contiennent de l' <b>aescine (saponoside)</b> composé majoritaire, mais aussi des <b>flavonoïdes</b> (dérivés de <b>quercétine, proanthocyanides, stérols</b> ) <b>Inhibition de l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP</b> . L'aescine a aussi une action sur la tension veineuse.  Etude <i>in vitro</i> ; extrait de marronnier d'Inde a un <b>effet inhibiteur sur l'agrégation induite par l'ADP</b> : cette étude ne permet pas de dire quels composés est à l'origine de cet effet D'autres études ont montré que le Marronnier d'Inde contient des <b>flavonoïdes (quercitine)</b> ainsi que des <b>coumarines</b> qui ont des propriétés antiagrégantes  "Le marronnier d'Inde (sous forme de plante sèche) pourrait interagir avec les plantes et les médicaments qui inhibent la coagulation sanguine (fluidifiants du sang) ou qui diminuent le taux de sucre dans le sang (hypoglycémifiants), ainsi qu'avec les suppléments destinés à enrichir l'apport alimentaire en fer."  Liste de spécialités contenant le Marronnier d'Inde seul : ARKOGELULES® Marronnier d'Inde, ELUSANE® marronnier d'Inde ; ou en association : CLIMAXOL® solution buvable en flacon, HISTOFLUINE P® , PHYTOMELIS solution buvable, REPARIL (en gel topique donc moins de risque d'effet anticoagulant)	
Mélicot (Sweet clover), <i>Melilotus officinalis</i> (Lamiaceae)	insuffisance veineuse, anti-cœdème, protection capillaire, maux de ventre	Coumarines en particulier le <b>mélicotoside</b> : capables d'inhiber la coagulation sanguine <b>"Mal conservé, ses coumarines se transforment en un puissant anticoagulant, le dicoumarol, qui peut provoquer des accidents hémorragiques (saignements) graves"</b>	
Millepertuis (St John's Wort) <i>Hypericum perforatum</i> (Hypericaceae)	Dépression légère	Etude réalisée chez volontaires sains non-répondeurs à un traitement par clopidogrel ; augmentation de l'activité antiagrégante du clopidogrel avec prise concomitante de millepertuis ; activité du CYP3A4 augmentée 4h après la prise de millepertuis ( <b>=inducteur enzymatique</b> )	
Quinquina (Cinchona), <i>Cinchona pubescens</i> (Rubiaceae)	Antipyrétique (paludisme), tonique amer	Contient des alcaloïdes tels que quinine, quinidine, cinchonine et cinchonidine <b>Cinchonine</b> : inhibition de <b>l'agrégation plaquettaire</b> induite par l'épinephrine (200 μM), l'ADP (4.3 μM), le « platelet activating factor » (PAF; 800 nM) et le collagène (638 nM) Mécanisme peut être dû à l'inhibition de l'influx de Ca <sup>2+</sup> et de la voie de la PKC  Un cas rapporté de <b>thrombopénie sévère induite par la quinine</b> avec manifestations hémorragiques ; Mécanisme : <b>anticorps quinine-dépendants</b> qui reconnaissent les <b>glycoprotéines plaquettaires GPIIb/IX ou GPIIb/IIIa</b>	
Reine des prés (Meadow sweet), <i>Filipendula ulmaria</i> (Rosaceae)	Diurétique, antalgique, fébrifuge	Hétérosides phénoliques qui libèrent au séchage de l'aldéhyde salicylique et du salicylate de méthyle; Elle contient aussi des flavonoïdes (propriété anti-coagulante), des tanins, des esters et des minéraux ; Action « <b>anticoagulante</b> , comparable à l'héparine, et <b>antiagrégant plaquettaire</b> , anti-inflammatoire, comparable à un anti-inflammatoire non stéroïdien » Attention à la prise concomitante d'anticoagulant ou de dérivés salicylés	
Saule blanc (White willow), <i>Salix alba</i> (Salicaceae)	Douleurs articulaires, fièvre, cicatrisation	"Les contre-indications de l'écorce de saule blanc correspondent essentiellement à celles de l'aspirine. Même si aucun cas d'interaction n'a été signalé avec le saule blanc, un risque théorique existe avec les médicaments et les plantes qui fluidifient le sang, les anti-inflammatoires non stéroïdiens et l'aspirine."  <b>Tanins (proanthocyanidols) : activité anticoagulante</b> Composés salicylés, dérivés flavoniques et hétérosidiques du groupe du salicoside (salicine) Composés phénoliques	
Vigne rouge (Red vine), <i>Vitis vinifera</i> (Vitaceae)	Insuffisance veineuse, hémorroïdes	Les <b>oligoanthocyanidines</b> (OPC) pourraient interagir avec les plantes et les médicaments qui inhibent la coagulation sanguine (fluidifiants du sang). <b>Attention aux plantes qui ont pour propriété de fluidifier le sang.</b>  Ingestion d'huile de graine de <i>Vitis Vinifera</i> pendant 7 jours <b>Agrégation plaquettaire diminuée</b> significativement après 7 jours ; pourrait être due à la présence d' <b>acides gras polyinsaturés</b> (oméga-6 et 9) dans l'huile.	

Nom français (nom anglais) nom latin (famille botanique)	Propriétés, utilisation	Activité anti-agrégante et/ou mécanisme d'interaction avec des antiagrégants ou anticoagulants	
<p>Ail (Garlic), <i>Allium sativum</i> (Amaryllidaceae)</p> 	<p>Troubles circulatoires mineurs, antiseptique</p>	<p>Tests réalisés avec un extrait alcoolique d'ail -Inhibition de la voie de l'ADP (proche du clopidogrel) ; un composé lipophile responsable de l'effet plutôt qu'un composé hydrophile</p> <p>Protocole de l'étude : 6, 10 ou 14 gélules (selon le groupe) d'huile d'ail (1 gélule équivaut à 1g d'ail cru) par jour pendant 5 jours ou 1 mois</p> <p>Relation dose-effet mise en évidence</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Effet à court terme (5 jours) : inhibition de l'agrégation induite par l'adrénaline</li> <li>- Effet à long terme (6 gélules/jour pendant 1 mois) sur des sujets sains : réduction de l'agrégation induite par l'adrénaline et par l'ADP aussi</li> </ul> <p>Contient des composés organosulfurés qui pourraient être responsables de l'effet</p> <p>Tests réalisés avec de l'extrait d'ail vieilli - Réduction de l'adhésion plaquettaire par le fibrinogène et de l'agrégation induite par l'ADP ; serait ainsi efficace pour prévenir les accidents thromboemboliques</p> <p>Tests réalisés avec de l'extrait d'ail vieilli - Plaquettes incubées avec l'extrait ont une plus faible concentration en calcium et leur agrégation est réduite de façon significative. Possible effet chélateur d'ion calcium</p> <p>Relation entre baisse de la concentration en calcium intracellulaire et réduction de l'agrégation plaquettaire</p> <p>"Parce que l'ail inhibe partiellement la coagulation sanguine, les personnes qui prennent des médicaments anticoagulants (fluidifiants du sang) devraient s'abstenir de consommer de grandes quantités d'ail, ainsi que celles qui vont subir une intervention chirurgicale."</p> <p>Composés et transformation chimique : aliine → alicine → di- et trisulfure d'allyle, trisulfure de méthyle et ajoènes (oxydation) qui donnent ses propriétés thérapeutiques à l'ail</p> <p>Recommandations :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- OMS : consommation quotidienne de quatre gousses d'ail frais</li> <li>- Commission E : une gousse d'ail frais par jour</li> </ul>	
<p>Ail des Ours (Ramsons), <i>Allium ursinum</i> (Amaryllidaceae)</p> 	<p>Dépuratif, hypotenseur, antiseptique</p>	<p>Tests réalisés avec de l'extrait alcoolique de feuilles d'ail des Ours</p> <p>Inhibition de la voie de l'ADP</p> <p>Galactolipide, phytostérol : composés non sulfurés pourraient avoir un effet (pas mis en évidence chez les autres espèces d'ail)</p>	
<p>Arachide (Peanut), <i>Arachis hypogaea</i> (Fabaceae)</p> 	<p>Inscrit à la Pharmacopée comme solvant, propriétés culinaires</p>	<p>Tests réalisés avec de l'huile de graine d'<i>Arachis hypogaea</i></p> <p>Agrégation plaquettaire diminuée significativement après 7 jours ; pourrait être due à la présence d'acides gras polyinsaturés (oméga-6 et 9) dans l'huile.</p> <p>Flavonoïdes (études sur des plaquettes de lapin) : uteolin, 8-isopentenyl luteolin, eriodictyol, chrysoeriol, 8-isopentenyl chrysoeriol and 4',5-dihydroxy-2'', 2''-dimethylpyrano[5'',6'':7,8]flavone inhibent de l'agrégation plaquettaire induite par l'acide arachidonique, le collagène, l'ADP, le PAF, U46619 et la thrombine. Effet dose-dépendant. Suppression aussi de l'élévation de [Ca<sup>2+</sup>] intracellulaire</p>	
<p>Cacao / chocolat noir (Cocoa), <i>Theobroma cacao</i> (Sterculiaceae)</p> 	<p>Per os : anti-oxydant, hypotenseur Sur la peau : vergetures et rides (efficacité supposée)</p>	<p>Etude chez 22 transplantés cardiaques : 40g de chocolat noir (70% cacao) ingérés en 10 min, test 2h après ingestion</p> <p>Effet à court terme de chocolat noir riche en flavonoïdes (augmentent l'expression de la NO-synthase et donc de la libération de NO) sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- vasodilatation coronarienne : diamètre augmenté significativement après ingestion de chocolat noir, alors qu'il n'y a pas d'augmentation chez le groupe témoin</li> <li>- réduction de l'adhésion plaquettaire</li> </ul>	
<p>Café (Coffee), <i>Coffea sp</i> (Rubiaceae)</p> 	<p>Energétique</p>	<p>Protocole de l'étude : 180 mg de caféine dans 200 mL d'eau, mesure à 0, 30 et 60 min</p> <p>Inhibition de l'agrégation induite par le collagène et l'acide arachidonique, inhibition de la formation de TxB<sub>2</sub> induit par le collagène</p>	
<p>Kiwi (Kiwi fruit), <i>Actinidia sp</i> (Actinidiaceae)</p>	<p>Anti-oxydant, anti inflammatoire allergénique</p>	<p>Consommation de 2 à 3 kiwis par jour : réduction de l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP et le collagène (baisse également du taux de triglycérides)</p>	
<p>Oignon (Onion), <i>Allium cepa</i> (Amaryllidaceae)</p> 	<p>Culinaire</p>	<p>Protocole de l'étude : ingestion de soupes contenant 69 mg ou 5 mg de quercétine (selon le groupe de patients)</p> <p>Soupe avec forte concentration en quercétine : inhibition de l'agrégation des plaquettes via le collagène</p> <p>Test réalisés avec de l'extrait aqueux d'oignon (concentration 0.5 g/ml) sur des plaquettes de rat</p> <p>Capacité de l'extrait à inhiber la TXA<sub>2</sub> synthase et bloquer le récepteur TXA<sub>2</sub>/PGH<sub>2</sub>. Effet anti-agrégant plaquettaire par inhibition de la formation de TXA<sub>2</sub> induite par le collagène. Mais aussi effet inhibiteur sur l'augmentation de [Ca<sup>2+</sup>] intracellulaire (mais pas d'effet sur les COX)</p>	
<p>Thé vert (green tea), <i>Camellia sinensis</i> (Theaceae)</p> 	<p>Fatigue (énergisant)</p>	<p>Etude sur des lapins et des rats</p> <p>Catéchines (dont épigallocatechine) : - in vitro inhibition de manière concentration-dépendant de l'agrégation induite par le collagène, AA and U46619 (IC<sub>50</sub> = 61.0±2.5, 105.0±4.9, et 67.0±3.2 µg/ml respectivement)</p> <p>– ex vivo (prise orale du thé) inhibition de l'agrégation induite par l'AA (doses de 25 et 50 mg/kg pour des IC<sub>50</sub> de 46.9±6.1% et 95.4±2.2% Suppression du relargage d'AA et d'ATP</p>	
<p>Tomate (Tomato), <i>Solanum lycopersicum</i> (Solanaceae)</p>	<p>Anti-oxydant</p>	<p>Action sur l'agrégation plaquettaire induite par ADP et le collagène</p>	
<p>Oméga 3/acides gras polyinsaturés (ω-3 PUFA)</p> 	<p>Présents dans les huiles végétales, les noix, les animaux gras dont les poissons</p>	<p>Réduction de l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP et l'adrénaline</p> <p>Il existe trois principaux oméga-3 : l'acide eicosapentaénoïque (EPA), l'acide docosahexaénoïque (DHA) – présents dans les poissons – et l'acide alpha-linoléique.</p> <p>Action sur la membrane phospholipidique des plaquettes pour réduire leur agrégation et la libération de thromboxane (COX-1 et 12-LOX) ; étude in vitro et in vivo chez l'animal</p>	
<p>Oméga 6/acides gras polyinsaturés (ω-6 PUFA)</p> 	<p>Présents dans les huiles végétales, graines et les céréales ; dans les œufs et certains animaux</p>	<p>L'acide linoléique est un précurseur d'oméga-6 dont l'acide arachidonique (AA), l'acide gamma-linoléique (GLA) et l'acide dihomo-γ-linoléique (DGLA).</p> <p>Propriétés antiagrégantes plaquettaires : action sur les COX</p>	