

Interactions médicaments & produits de santé naturels

Par Jean-Yves Dionne

Pharmacien

www.jydionne.com

Objectifs pédagogiques

- À la fin de cette présentation, les participant(e)s seront en mesure de :
 - Connaître les principales interactions entre les PSN et les médicaments
 - Distinguer les interactions cliniquement significatives des interactions spéculatives
 - Interpréter les données diffusées dans les médias à ce sujet
 - Reconnaître les interactions importantes pour ses patients
 - Le cas échéant, suggérer des alternatives pour réduire le risque d'interactions

Interactions

- Beaucoup de désinformation !
- Peu de vraie science
- Beaucoup de spéculations
- Encore moins d'études cliniques valides.

Table 1 Herbal Products to Avoid in Patients With Cardiovascular Diseases*

Herb	Purported Use	Cardiac Adverse Effect of Interaction
Alfalfa	Arthritis, asthma, dyspepsia, hyperlipidemia, diabetes	Increases bleeding risk with warfarin
Aloe vera	Wounds (topical), diabetes (oral)	Hypokalemia causing digitalis toxicity and arrhythmia
Angelica (dong quai)	Appetite loss, dyspepsia, infection	Increases bleeding risk with warfarin
Bilberry	Circulatory disorders, local inflammation, skin conditions, diarrhea, arthritis	Increases bleeding risk with warfarin
Butcher's broom	Circulatory disorders, inflammation, leg cramps	Decreases effects of alpha-blockers
Capsicum	Shingles, trigeminal and diabetic neuralgia	Increases blood pressure (with MAOI)
Fenugreek	High cholesterol	Increases bleeding risk with warfarin, hypoglycemia
Fumitory	Infection, edema, hypertension, constipation	Increases effects of beta-blockers, calcium-channel blockers, cardiac glycosides
Garlic	High cholesterol, hypertension, heart disease	Increases bleeding risk with warfarin
Ginger	High cholesterol, motion sickness, indigestion, antioxidant	Increases bleeding risk with warfarin
Ginkgo	Poor circulation, cognitive disorder	Increases bleeding risk with warfarin, aspirin, or COX-2 inhibitors Potential risk of seizures
Ginseng	Aging, diminished immunity, improves mental and physical capacity and stress tolerance	Increases blood pressure Decreases effects of warfarin Hypoglycemia
Gossypol	Male contraceptive	Increases effects of diuretics Hypokalemia
Grapefruit juice	Weight loss, to promote cardiovascular health	Increases effects of statins, calcium-channel blockers, or cyclosporines
Green tea	Improve cognitive performance, mental alertness, weight loss, diuretic	Decreases effects of warfarin (contains vitamin K)
Hawthorn	CHF, hypertension	Potentiates action of cardiac glycosides and nitrates
Irish moss	Ulcers, gastritis	Increases effects of antihypertensives
Kelp	Cancer, obesity	Increases effects of antihypertensive and anticoagulant agents
Khella	Muscle spasms	Increases effects of anticoagulant agents and calcium-channel blockers
Licorice	Ulcer, cirrhosis, cough, sore throat, infections	Increases blood pressure Hypokalemia May potentiate digoxin toxicity
Lily of the valley	CHF	Increases effects of beta-blockers, calcium-channel blockers, digitalis, quinidine, steroids
Ma-huang (ephedra)	Obesity, cough	Increases heart rate and blood pressure
Night-blooming cereus	CHF	Increases effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors, antiarrhythmics, beta-blockers, calcium-channel blockers, cardiac glycosides
Oleander	Muscle cramps, asthma, cancer, CHF, hepatitis, psoriasis, arthritis	Heart block Hyperkalemia Arrhythmia Death
St. John's wort	Depression	Increases heart rate and blood pressure (with MAOI) Decreases digoxin concentration
Storphanthus	CHF	Increases effects of cardiac glycosides
Yohimbine	Impotence	Increases heart rate Increases or decreases blood pressure

*Only major indications, adverse effects, and interactions are listed; thus, the list is not all inclusive.
CHF = congestive heart failure; COX = cyclooxygenase; MAOI = monoamine oxidase inhibitor.

Nom anglais	Nom français	Nom latin	Commentaire
Alfalfa	luzerne	Medicago sativa	Source de vitamine K
Aloe vera	Aloes	Aloe vera	une seule interaction augmente l'effet du Diabeta
Angelica (dong quai)	Dong Quai	Angelica sinensis	vraie - cas rapportés
Bilberry	Myrtille	Vaccinium myrtillus	Rien du tout
Butcher's broom	Fragon épineux	Ruscus aculeatus	Utilisé pour les varices
Capsicum	Piment fort	Caspicum annuum	interaction???
Fenugreek	Fenugrec	Trigonella foenum-graecum	un cas rapporté fenugrec-boldo
Fumitory	Fumeterre	Fumaria officinalis	contient des traces d'un alcalcoïde cardiotonique
Garlic	Ail	Allium sativum	Cas rapporté
Ginger	Gingembre	Zingiber officinalis	Effet anti-inflammatoire - un cas rapporté douteux
Ginkgo	Ginkgo biloba		Cas rapportés -signification ?
Ginseng	Panax ginseng		synergie possible hypoglycémiant - reste non fondé GAS remis en question
Gossypol	Gossypol	Polyphénol issu de l'huile de coton	Rien du tout
Grapefruit juice	Pamplemousse	Citrus paradisi	on le sait très nombreuses interactions
Green tea	Thé vert	Camelia sinensis	cas rapporté - vit K & effet cytochrome
Hawthorn	Aubépine	Crataegus officinalis	potentialisation de digitale
Irish moss	mousse d'irlande	Chondrus crispus	
Kelp	Kelp -algue	varié	
Khella	Khella herbe aux cures dents	Ammi visnaga	pourrait réduire l'effet de digoxin
Licorice	Réglisse	Glycyrrhiza glabra	très haut dosage peuvent causer une rétention hydrosodéet perte de potassium
Lily of the valley	Muguet	Convallaria majalis	Contient des glycosides cardiaques - jamais utilisé en PSN
Ma-huang (ephedra)	Éphèdre	Ephedra sinensis	adrénergique - retiré du marché
Night-blooming cereus	Reine de la nuit	Hylocereus undatus	rien - non utilisé en PSN
Oleander	Laurier Rose	Nerium oleander	Plante toxique- jamais PSN
St. John's wort	Millepertuis	hypericum perforatum	on le sait très nombreuses interactions
Strophanthus	Strophantus	Strophanthus gratus	source de ouabaïne
Yohimbine	Yohimbine	Pausinystalia yohimbe	sous prescription au Canada

Tachjian A, Maria V, Jahangir A. Use of Herbal Products and Potential Interactions in Patients With Cardiovascular Diseases. J Am Coll Cardiol 2010;55:515–25.

Interactions retenues

Angelica (dong quai)	Dong Quai	Angelica sinensis	vraie - cas rapportés
Fenugreek	Fenugrec	Trigonella foenum- graecum	un cas rapporté fenugrec-boldo contient des traces d'un alcaloïde cardiotonique
Fumitory	Fumeterre	Fumaria officinalis	
Garlic	Ail	Allium sativum	Cas rapporté
Ginkgo	Ginkgo biloba		Cas rapportés -signification ?
Grapefruit juice	Pamplemousse	Citrus paradisii	on le sait très nombreuses interactions
Green tea	Thé vert	Camelia sinensis	cas rapporté - vit K & effet cytochrome très haut dosage peuvent causer une rétention hydrosodéeet perte de potassium
Licorice	Réglisse	Glycyrrhiza glabra	
St. John's wort	Millepertuis	hypericum perforatum	on le sait très nombreuses interactions

Introduction

- Le cas de l'actée à grappe noire
 - Cas anecdotiques d'hépatotoxicité
 - Mise en garde en Australie, UK et Can 2006
- http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/2006/2006_72-fra.php
 - Aucun essai d'explication
 - Nature de l'extrait (actée chinoise)
 - Fréquence d'hépatotoxicité idiosyncrasique
- Actée à grappes noires et toxicité du foie : mise à jour
- http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcei_v20n1-fra.php#_Act%E9e_%E0_grappes

Trouver l'erreur

“Because all herbal medicines are mixtures of more than one active ingredient, they obviously increase the likelihood of herb–drug interactions”

« Parce que tous les produits de plantes médicinales sont des mélanges de plus d'un principe actif, il y a évidemment une augmentation de la probabilité d'interaction herbe-médicament. »

Facteurs qui modulent une interaction

- La probabilité d'interaction varie en fonction des facteurs suivant :
 - L'affinité au récepteur
 - La dose/concentration de chaque substrat
 - L'heure de prise (concomitance)
 - La durée de la prise/traitement
 - Le risque potentiel :
 - de bénéfique à potentiellement mortel
 - La validité de la preuve
 - La fenêtre/index thérapeutique
- Et le patient !

Levels of Evidence

In accordance with the trend towards Evidence-Based Medicine, we are citing the **LEVEL OF EVIDENCE** for the statements we publish.

Level	Definition
A	High-quality randomized controlled trial (RCT) High-quality meta-analysis (quantitative systematic review)
B	Nonrandomized clinical trial Nonquantitative systematic review Lower quality RCT Clinical cohort study Case-control study Historical control Epidemiologic study
C	Consensus Expert opinion
D	Anecdotal evidence In vitro or animal study

Adapted from Siweck J, et al. How to write an evidence-based clinical review article. *Am Fam Physician* 2002;65:251-8.

Type d'interactions

- Modification de l'absorption intestinale
 - Glycoprotéine P et enzyme; métabolisme de phase 0
 - Vasodilatation
 - Chélation ou adsorption
- Modification du métabolisme hépatique
 - Cytochrome P450 phase I
 - Enzyme de phase II (glucuronidation, sulfatation, etc.)
- Altération des effets cardiaques
 - Électrolytes
 - Hypo ou hypertenseur
- Altération de la glycémie chez les diabétiques
 - Hypo ou hyperglycémiant
 - Réduction ou retard d'absorption
- Altération de l'effet anticoagulant
 - Affectent la coagulation +/-
- Incompatibilité avec médicaments pour le tractus gastro-intestinal
 - Liens chimiques entre substances (calcium et tétracyclines) (lithium et psyllium)



Huiles de poisson Oméga-3

- Acides gras poly-insaturés oméga 3 (DHA et EPA) à haute dose peuvent avec une consommation semblable aux Inuits
 - Diminuer le compte plaquettaire
 - Augmenter la tendance au saignement (équivalent à 325mg d'aspirine par jour)
- DOSE : 7 à 10g d'oméga 3; 23 à 33g d'huile de poisson (18%EPA; 12%DHA)
- Selon la FDA : Statut GRAS jusqu'à **3g** Oméga 3 (10g d'huile)

Watson PD, Joy PS, Nkonde C, Hessen SE, Karalis DG.
Comparison of bleeding complications with omega-3 fatty acids + aspirin + clopidogrel--versus--aspirin +clopidogrel in patients with cardiovascular disease. Am J Cardiol. 2009 Oct15;104(8):1052-4. PMID: 19801023.

Huiles de poisson Oméga-3

- Watson et al. Am J Cardiol. 2009
 - 182 patients âge moyen 61 +/- 11 ans
 - Huile de poisson (dose moyenne 3 +/- 1.25 g)
 - Aspirine (dose moyenne 161 +/- 115 mg),
 - clopidogrel (dose moyenne 75 mg)
 - 182 patients comparable contrôle
 - Aspirine (dose moyenne 161 +/- 115 mg),
 - Clopidogrel (dose moyenne 75 mg)
 - Durée moyenne 33 mois
 - 1 cas de saignement majeur dans groupe huile de poisson & 0 cas dans contrôle
 - 4 cas (2.2%) de saignement mineur dans groupe huile de poisson & 7 (3.9%) cas dans contrôle

ANTICOAGULANT/ANTIPLATELET DRUGS <<interacts with>> FISH OIL

Interaction Rating = Minor Be watchful with this combination.

Severity = Moderate • **Occurrence** = Unlikely • **Level of Evidence** = **B**

Coumarine & Coumadin

- Le coumadin- dicoumarol (warfarin) est métabolisé par 2 enzymes distinctes
 - CYP 2C9 S-warfarin
 - CYP 2C19 R-Warfarin
- Les coumarines sont métabolisées par
 - CYP2B6 #
 - **CYP2A6** coumarin 7 hydroxylase
 - **CYP2E1** #

Des grandes règles

- Un médicament à prendre à jeun
- Les doses contenues dans une multivitamine

Vitamines

- Vitamine E
- Vitamine C
- Vitamine K

Vitamine C

Hautes doses : plus de 1g/jr

Interactions mentionnées dans Locong et al.:

- Fluphénazine (Moditen)
 - Diminution de l'absorption **non supportée**
- Doxépine (Sinéquan)
 - Diminution de l'effet **non supportée**
- Oestrogènes
 - Augmentation des taux sériques **faux**
 - **Oestrogènes et anovulants augmentent besoin en Vit. C**
- Propranolol (Indéral) (plus de 2g/jr vit C)
 - Semble diminuer 1^{er} passage hépatique (augmentation de concentrations sériques) **faux**
 - **Hautes doses (++) g/jr) augmentent 1^{er} passage hépatique – non significatif**
- **Coumadin – interaction non significative**

Guide des interactions médicaments, nutriments et produits naturels

Alice Locong, Danielle Ruel, Les Presses de l'Université Laval, 2003

vitamine C

WARFARIN (Coumadin) <<interacts with>> VITAMIN C (ASCORBIC ACID)

Interaction Rating = **Moderate** Be cautious with this combination.

Severity = Moderate • **Occurrence** = Possible • **Level of Evidence** = **D**

High doses of vitamin C may reduce the response to warfarin, possibly by causing diarrhea and reducing warfarin absorption (11566). This occurred in two people who took up to 16 grams/day of vitamin C (9804,9806). Lower doses of 5 to 10 grams/day can also reduce warfarin absorption, but this doesn't seem to be clinically significant (9805,9806,11566,11567).

CHEMOTHERAPY <<interacts with>> COENZYME Q-10

Interaction Rating = **Moderate** Be cautious with this combination.

Severity = High • **Occurrence** = Possible • **Level of Evidence** = **B**

Preliminary evidence suggests that inhibition of coenzyme Q-10 dependent enzymes and decreased coenzyme Q-10 synthesis in the heart might contribute to the cardiotoxicity caused by doxorubicin (Adriamycin) (3368,14412). Theoretically, taking Coenzyme Q-10 supplements might prevent this toxicity. But there is also concern that coenzyme Q-10 might lower effectiveness of doxorubicin (3368). Coenzyme Q-10 does not seem to significantly alter the pharmacokinetics of doxorubicin (14413). However, there is concern that antioxidants such as coenzyme Q-10 might protect tumor cells from chemotherapeutic agents that work by inducing oxidative stress, such as the alkylating agents (e.g., cyclophosphamide, Cytoxan) and radiation therapy (5158,5159).

WARFARIN (Coumadin) <<interacts with>> COENZYME Q-10

Interaction Rating = **Moderate** Be cautious with this combination.

Severity = High • **Occurrence** = Possible • **Level of Evidence** = **D**

Concomitant use might reduce the anticoagulation effects of warfarin (2128,6048,6199). Coenzyme Q-10 is chemically similar to menaquinone and might have vitamin K-like procoagulant effects. Four cases of decreased warfarin efficacy thought to be due to coenzyme Q-10 have been reported (2128,6048,11048). However, there is some preliminary clinical research that suggests coenzyme Q-10 might not significantly decrease the effects of warfarin in patients that have a stable INR (11905). Closely

Vitamine E

- Interaction in vitro et in vivo avec warfarin

Corrigan JJ Jr. Coagulation problems relating to vitamin E. Am J Pediatr Hematol Oncol 1979;1(2):169-73

Corrigan JJ Jr, Ulfers LL. Effect of vitamin E on prothrombin levels in warfarin-induced vitamin K deficiency. Am J Clin Nutr 1981 Sep;34(9):1701-5

- Semble sécuritaire chez l'homme jusqu'à 1000 UI par jour

Bruce B. Do vitamin E pills cause bleeding? Harvard Health Letter Dec 2002

ANTICOAGULANT/ANTIPLATELET DRUGS <<interacts with>> VITAMIN E

Interaction Rating = **Moderate** Be cautious with this combination.

Severity = High • **Occurrence** = Possible • **Level of Evidence** = **B**

- Recommandation antioxydante actuelle : 200 à 400 UI par jour.

Vitamine E

- L'absorption de vitamine E est réduite par :
 - Colestipol (Colestid®), cholestyramine (Questran®)
 - Orlistat (Xenical®)
 - Les médicaments anticonvulsivants : phénytoïne (Dilantin®), carbamazépine (Tégréto®), etc.
 - L'isoniazide, un médicament antituberculeux

Vitamine K

- Source K1 : Légumes verts (**brocoli**, luzerne, asperge, têtes de violon),
- K2 et autres : fermentations (Natto), fromages, foie, etc.
- En supplément : maintenant disponible au Canada
 - Diminution de l'effet des anti-vitamines K (Coumadin, Sintrom) possible

WARFARIN (Coumadin) <<interacts with>> VITAMIN K

Interaction Rating = Major Do not take this combination.

Severity = High • Occurrence = Likely • Level of Evidence = C

Vitamin K antagonizes the effects of oral anticoagulants such as warfarin (Coumadin) (15). Excessive vitamin K intake, either from supplements or from changes in the diet, can reduce the anticoagulant effect (15).

- **MAIS** – étude clinique montre une stabilisation de INR et une réduction des effets aduerses (calcification des artères).

Sconce E, Avery P, Wynne H, Kamali F. Vitamin K supplementation can improve stability of anticoagulation for patients with unexplained variability in response to warfarin. Blood. 2007;109:2419-242.

Vitamine K

- 150 μ g oral vitamine K ou placebo pour 6 mois. (ANR homme 120 μ g & femme 90 μ g)

Table 2. Comparison of measures of anticoagulation control prior to and during the intervention period between the vitamin K- and placebo-treated groups of patients

Variable	Vitamin K group			Placebo group		
	Before study	Intervention period	Difference	Before study	Intervention period	Difference
SD of INR	0.72 \pm 0.11	0.47 \pm 0.17	-0.24 \pm 0.14*	0.7 \pm 0.11	0.59 \pm 0.15	-0.11 \pm 0.18*
Time in range, %	59 \pm 20	87 \pm 14	28 \pm 20†	63 \pm 18	78 \pm 17	15 \pm 20†
No. of dose changes, median (range)	5 (3-7)	2 (0-5)	-2 (-5-0)*	5 (3-8)	3 (1-8)	-1 (-3-3)*

For the vitamin K group, n = 35; for the placebo group, n = 33.

*Significant difference ($P < .001$).

†Significant difference ($P < .01$).

- La restriction des apports de vitamine K et le danger de l'interaction doivent être remis en question.
- De l'avis de plusieurs diététistes un apport constant est à conseiller.

Minéraux : Fer

- Réduction de biodisponibilité
 - Le thé noir
 - Thé vert, menthe et autres sources de flavonoïdes aussi mais à un moindre degré.
- Augmentation
- La vitamine C

Minéraux : Fer

- Diminution d'absorption
 - Quinolones : Complexe insoluble
 - Éthambutol : Complexe insoluble
 - Tétracyclines : Complexe insoluble
 - Thyroxine : Complexe insoluble
 - Allopurinol : Complexe insoluble
 - Biphosphonates : Complexe insoluble
 - Lévodopa : ↓ 30 à 50%
 - Probenicid : Complexe insoluble
 - Captopril : Complexe insoluble
 - Cimétidine : Absorption inhibée
 - Acétaminophène : Complexe insoluble

Ca, Mg, Zn, Fe, Al

- Diminution de l'absorption
 - Quinolones
 - Tétracyclines
 - Éthambutol
 - Biphosphonates
- Prendre ces Rx à jeun
- Attention au jus d'orange fortifié en calcium

Magnésium Mg

- Suppléments de Mg
 - Interactions citées dans Locong et al.
 - **Non supportée**
 - Augmente l'absorption du Chlorpropamide (Diabinèse)
 - Diminue l'absorption de Gabapentin (Neurontin)
 - Diminue l'absorption de la Digoxine (Lanoxin)

Aluminium Al

- Acide citrique (jus d'agrumes) et la vitamine C augmente l'absorption d'aluminium



Chrome Cr

- Affirmation : Effet additif avec les hypoglycémifiants (oraux et insuline)
- Augmente la sensibilité des récepteurs à l'insuline
- Interaction clinique potentielle ?
 - Dose : 200 à 600 μ g par jour

INSULIN <<interacts with>> CHROMIUM

Interaction Rating = **Moderate** Be cautious with this combination.

Severity = Moderate • **Occurrence** = Possible • **Level of Evidence** = **D**

Theoretically, concomitant use might increase the risk of hypoglycemia ([1952](#)).

Coenzyme Q10 - Ubiquinone

- Diminue la toxicité cardiaque de Doxorubicine (Adriamycin)
 - Idem pour le Sélénium
- Diminue l'effet du coumadin (augmentation de la clearance)
- La synthèse du CoQ10 est diminuée par les statines (HMG-CoA)

Zhou S, Chan E. Effect of ubidecarenone on warfarin anticoagulation and pharmacokinetics of warfarin enantiomers in rats. *Drug Metabol Drug Interact* 2001;18(2):99-122

Landbo C, Almdal TP. [Interaction between warfarin and coenzyme Q10] [Article in Danish] *Ugeskr Laeger* 1998 May 25;160(22):3226-7

Coenzyme Q10

CHEMOTHERAPY <<interacts with>> COENZYME Q-10

Interaction Rating = Moderate Be cautious with this combination.

Severity = High • **Occurrence = Possible** • **Level of Evidence = B**

Preliminary evidence suggests that inhibition of coenzyme Q-10 dependent enzymes and decreased coenzyme Q-10 synthesis in the heart might contribute to the cardiotoxicity caused by doxorubicin (Adriamycin) ([3368,14412](#)). Theoretically, taking Coenzyme Q-10 supplements might prevent this toxicity. But there is also concern that coenzyme Q-10 might lower effectiveness of doxorubicin ([3368](#)). Coenzyme Q-10 does not seem to significantly alter the pharmacokinetics of doxorubicin ([14413](#)). However, there is concern that antioxidants such as coenzyme Q-10 might protect tumor cells from chemotherapeutic agents that work by inducing oxidative stress, such as the alkylating agents (e.g., cyclophosphamide, Cytosan) and radiation therapy ([5158,5159](#)).

WARFARIN (Coumadin) <<interacts with>> COENZYME Q-10

Interaction Rating = Moderate Be cautious with this combination.

Severity = High • **Occurrence = Possible** • **Level of Evidence = D**

Concomitant use might reduce the anticoagulation effects of warfarin ([2128,6048,6199](#)). Coenzyme Q-10 is chemically similar to menaquinone and might have vitamin K-like procoagulant effects. Four cases of decreased warfarin efficacy thought to be due to coenzyme Q-10 have been reported ([2128,6048,11048](#)). However, there is some preliminary clinical research that suggests coenzyme Q-10 might not significantly decrease the effects of warfarin in patients that have a stable INR ([11905](#)). Closely monitor patients taking warfarin and coenzyme Q-10. Dose adjustment may be necessary

Certains Aliments

- Thé + suppléments de fluor et/ou eau fluorée
 - Fluorose
- Aliments grillés au charbon (Charcoal, BarBQ) et aliments fumés
 - Inducteurs enzymatiques
- Varech (Kelp ou Fucus) + lithium – Beaucoup de confusion dans les algues
 - Plus grand risque d'hypothyroïdie

ANTITHYROID DRUGS <<interacts with>> BLADDERWRACK

Interaction Rating = **Moderate** Be cautious with this combination.

Severity = Moderate • **Occurrence** = Possible • **Level of Evidence** = **D**

Theoretically, concomitant use may result in additive hypothyroid activity, and may cause hypothyroidism ([7135](#)). Some of these medications include methenamine mandelate (Methimazole), methimazole (Tapazole), potassium iodide (Thyro-Block), and others.

Probiotiques

- Prévention et traitement des diarrhées dues aux antibiotiques DAA
 - L'association lactobacilles et bifodobactéries et le *S. Boulardii*

Café et caféine

- **Sources de caféine** (Café, thé, boissons gazeuses, boissons « énergisantes »)
 - Calcium
 - Diminution de la biodisponibilité
 - Augmentation de l'élimination rénale
 - Lithium
 - Augmentation de l'élimination
 - Théophylline
 - Effet additif

Café et caféine

- Tous les stimulants (anorexigènes)
 - Effet additif
- Tous les sédatifs
 - Antagonisme

Café et caféine

- Clozapine
 - Augmente les taux sanguins surtout à plus de 400mg caféine (toutes sources) ou plus de 4 tasses
- Contraceptifs oraux
 - Augmentation de 30% du taux sanguin de caféine

CLOZAPINE (Clozaril) <<interacts with>> CAFFEINE

Interaction Rating = **Moderate** Be cautious with this combination.

Severity = High • **Occurrence** = Possible • **Level of Evidence** = **B**

Co-administration can acutely exacerbate psychotic symptoms. Caffeine can also increase the effects and toxicity of clozapine. Caffeine doses of 400-1000 mg per day inhibit clozapine metabolism ([5051](#)). Clozapine is metabolized by cytochrome P450 1A2 (CYP1A2). Researchers speculate that caffeine might inhibit CYP1A2. But there is no reliable evidence that caffeine affects CYP1A2. There is also speculation that genetic factors might make some patients be more sensitive to the interaction between clozapine and caffeine ([13741](#)).

CONTRACEPTIVE DRUGS <<interacts with>> CAFFEINE

Interaction Rating = **Minor** Be watchful with this combination.

Severity = Mild • **Occurrence** = Possible • **Level of Evidence** = **B**

Theoretically, concomitant use might increase caffeine concentrations and the risk adverse effects. Oral contraceptives decrease the rate of caffeine clearance by 40-65% ([2714,11737](#))

Canneberge

- Cas anecdotiques rapportés UK
 - Diminution de l'effet du coumadin
- Rindone JP, Murphy TW. Warfarin-cranberry juice interaction resulting in profound hypoprothrombinemia and bleeding. Am J Ther. 2006 May-Jun;13(3):283-4. PubMed PMID: 16772772.
- Suvarna R, Pirmohamed M, Henderson L. Possible interaction between warfarin and cranberry juice. BMJ. 2003 Dec 20;327(7429):1454. PubMed PMID: 14684645; PubMed Central PMCID: PMC300803.
- Pourtant
 - Pham DQ, Pham AQ. Interaction potential between cranberry juice and warfarin. Am J Health Syst Pharm. 2007 Mar 1;64(5):490-4. Review. PubMed PMID: 17322161.

WARFARIN (Coumadin) <<interacts with>> CRANBERRY

Interaction Rating = Moderate Be cautious with this combination.

Severity = High • **Occurrence** = Unlikely • **Level of Evidence** = **B**

There is contradictory evidence about the effect of drinking cranberry juice on warfarin

Thé Vert

- Semble diminuer l'effet de la warfarin (Coumadin)(plus de 4 tasses par jour)
- Bloque l'action de bortezomib (Velcade)

Golden EB, Lam PY, Kardosh A, Gaffney KJ, Cadenas E, Louie SG, Petasis NA, Chen TC, Schönthal AH. Green tea polyphenols block the anticancer effects of bortezomib and other boronic acid-based proteasome inhibitors. *Blood*. 2009 Jun 4;113(23):5927-37. Epub 2009 Feb 3. PubMed PMID: 19190249.

Acides aminés

- IMAO (1^{ère} génération) Phénelzine (Nardil) et Tranylcypromine (Parnate)
 - 10 à 25mg de tyramine peut causer une crise hypertensive (6mg est sécuritaire)
- IMAO (2^e génération) Moclobémide (Manerix)
 - 100 à 200mg de tyramine peut augmenter la tension artérielle.

Tryptophane & 5-HTP

- Augmentation des effets 2^e
 - Fluoxétine (Prozac)
 - Fluvoxamine (Luvox)
 - Paroxétine (Paxil)
- IMAO (1ère génération)
 - Syndrome sérotoninergique possible

ANTIDEPRESSANT DRUGS <<interacts with>> 5-HTP

Interaction Rating = Major Do not take this combination.

Severity = High • **Occurrence** = Probable • **Level of Evidence** = **D**

Combining serotonergic antidepressants with 5-HTP might increase the risk of serotonergic side effects including serotonin syndrome and cerebral vasoconstrictive disorders such as Call-Fleming syndrome ([8056](#)). These drugs include the selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) such as fluoxetine (Prozac), paroxetine (Paxil), sertraline (Zoloft), and others; and tricyclic and atypical antidepressants such as amitriptyline (Elavil), clomipramine (Anafranil), imipramine (Tofranil), and others.

Exemple de spéculation

- **Échinacée**

- Inhibition du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4)

- In vitro

- Budzinski JW, Foster BC, Vandenhoeck S et al. An in vitro evaluation of human cytochrome P450 3A4 inhibition by selected commercial herbal extracts and tinctures. *Phytomedicine* 2000 Jul;7(4):273-82

- Non démontré in vivo

- Hépatotoxicité par la présence d'alcaloïde pyrrolizidine (*Non référencée*)

- N'ont pas la structure cyclique nécrine 1-2 insaturée
Nécessaire à la toxicité

- Miller LG. Herbal medicinals: selected clinical considerations focusing on known or potential drug-herb interactions. *Arch Intern Med* 1998 Nov 9;158(20):2200-11

Exemple de spéculation

- L'huile de Bourrache (*Borago officinalis*)
 - Utilisée pour son contenu en Acide gamma linoléinique (C18:3 n-6) comme l'huile d'Onagre (*Oenothera biennis*)
 - « Devrait être limitée à cause de son contenu en alcaloïde pyrrolizidine hépatotoxique »
 - FAUX : La feuille en contient; la graine en a des traces mais l'huile en est dépourvue

Exemple de spéculation

- « Les phytoestrogènes interagissent avec les hormones de remplacement et peuvent donner des effets toxiques. »
 - La « phytoestrogène » la plus puissante : la génistéine a une affinité au récepteur hormonal de 0.1% de l'estradiol.
 - Aucun cas de synergie ni d'antagonisme n'a été documenté ni même prévu.

Exemple de spéculation

- « Les phytoestrogènes sont dangereuses avec un antécédent de cancer hormono-dépendant. »
 - La génistéine in vitro stimule 2 souches et inhibe 2 autres souches de cancer du sein
 - Par contre, toutes les données montrent que l'aliment est sécuritaire et a un effet préventif des cancers hormono-dépendant.

Table 4 Effects of genistein on markers of cancer risk observed from epidemiological studies.

Reference	Subjects (n)	Intervention	Study length (years)	Primary/secondary endpoints	Results
Iwasaki (2008) ¹³⁸	n = 24,226, Japanese women	Nested case-control study (the Japan Public Health Center-based prospective study)	10	The association of high- and low-isoflavone dietary intake with breast cancer risk	144 new cases of breast cancer identified among the cohort Stratification by plasma GEN and daidzein levels yielded a statistically significant inverse association between GEN and the risk of breast cancer (<i>P</i> for trend, 0.02), and no statistically significant association for daidzein (<i>P</i> for trend, 0.54) The results did not change after adjustment for other dietary isoflavone intake, age at menarche, menopausal status at baseline, age at menopause, height, body mass index, and alcohol consumption. A 65% reduction in breast cancer risk was observed in the highest plasma GEN quartile group compared with the lowest quartile (353.9 ng/mL; 28.5 mg/day; odds ratio = 0.34, 95% confidence interval 0.16–0.74).
Trock (2006) ³		Meta-analysis of 18 published epidemiological studies		Association of isoflavone dietary intake with breast cancer risk	High soy intake was associated with an odds ratio of 0.86 (95% confidence interval 0.75–0.99%) for the development of breast cancer. A stronger protective effect was observed among Western compared to Asian women (odds ratios 0.84 and 0.89, respectively).
Verheus (2007) ¹³⁹	n = 766, pre-, peri-, and post-menopausal women	Nested case-control study within the Prospect cohort, one of the two Dutch cohorts participating in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition		Association of isoflavone dietary intake with breast cancer risk	Plasma GEN levels were inversely correlated with incidence of breast cancer in both pre- and post-menopausal Dutch women. The relative risk of developing breast cancer was 32% lower (odds ratio = 0.68, 95% confidence interval 0.47–0.98) among women in the highest tertile of plasma GEN levels compared to women in the lowest tertile
Ward (2008) ¹⁴⁶	n = 237 breast cancer cases and 952 control individuals (aged 45 to 75 years, both male and female)	Nested case-control study within European Prospective into Cancer-Norfolk cohort		The association of serum and urine isoflavone and particularly equal levels with ER-positive tumors	The risk of breast cancer was slightly increased among individuals with elevated urinary isoflavones (odds ratio = 1.08 (95% confidence interval = 1.00–1.16), <i>P</i> = 0.055) For those with ER-positive tumors, the risk of breast cancer was increased elevated urinary equal (odds ratio = 1.07 (95% confidence interval = 1.01 to 1.12), <i>P</i> = 0.013)

Génistéine - Isoflavone

Taylor CK, Levy RM, Elliott JC, Burnett BP. The effect of genistein aglycone on cancer and cancer risk: a review of in vitro, preclinical, and clinical studies. *Nutr Rev.* 2009 Jul;67(7):398-415 PMID:19566600

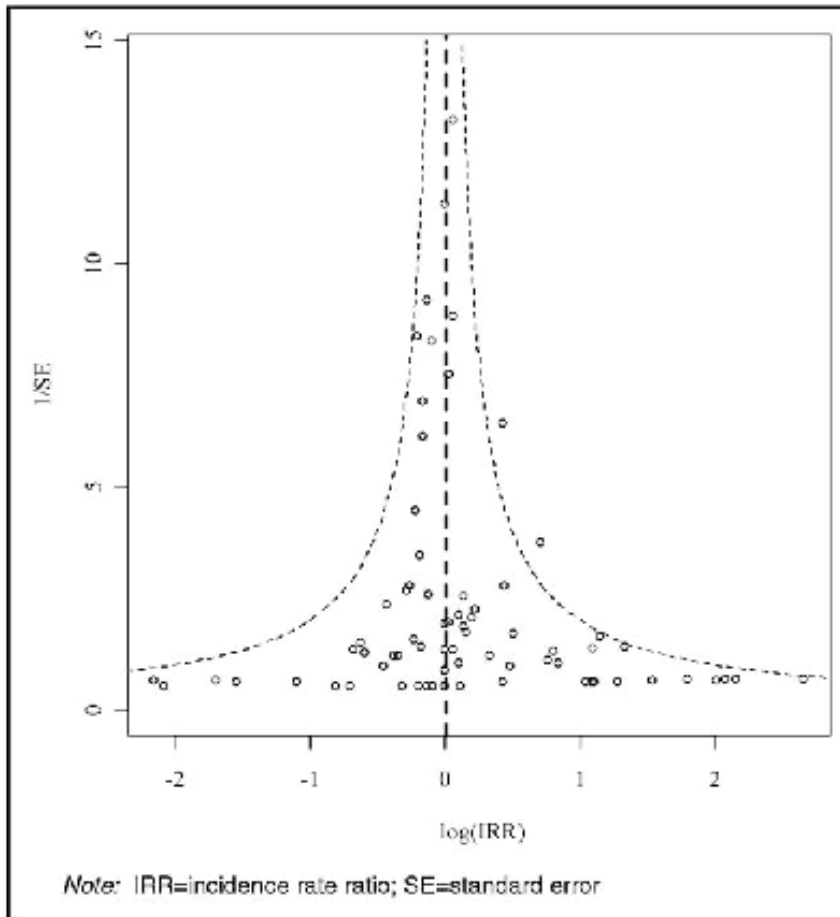


Figure 2 Funnel plot showing logarithmized incidence ratios of side effects. IRR = incidence rate ratio; SE = standard error.

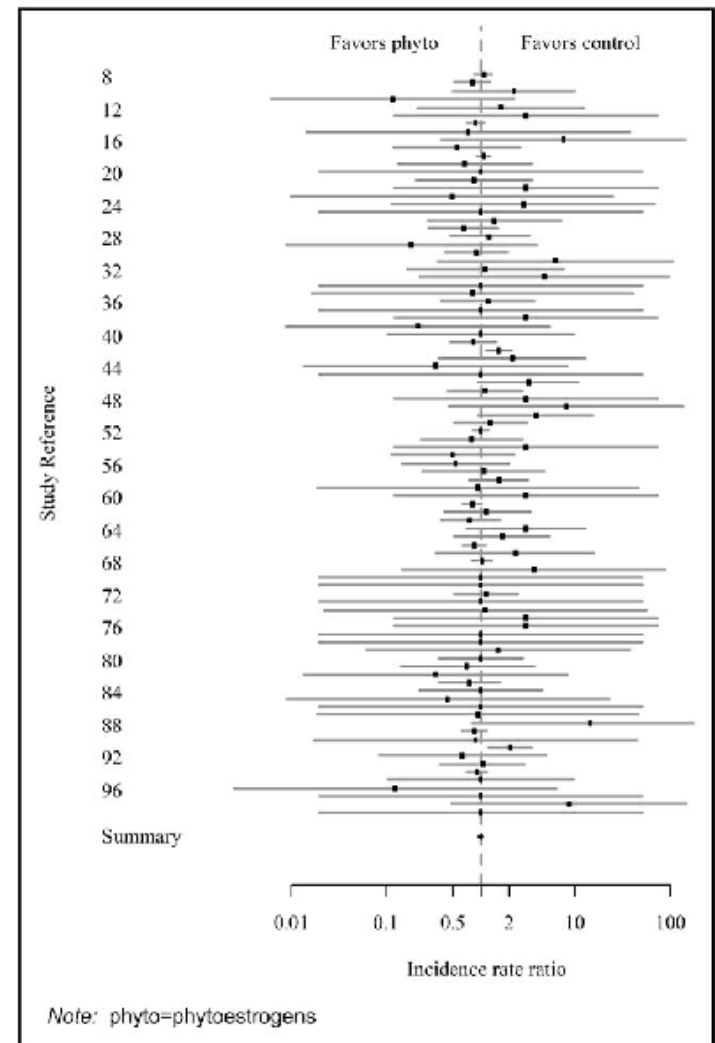


Figure 1 Forest plot showing incidence ratios and 95% confidence intervals of side effects in 92 randomized trials comparing phytoestrogens and placebo/no treatment. Phyto = phytoestrogens.

Tempfer CB, Froese G, Heinze G, Bentz EK, Hefler LA, Huber JC. Side effects of phytoestrogens: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Med.* 2009 Oct;122(10):939-46. PMID: 19786161

Effet protecteur de la consommation de soya

- Lee SA, Shu XO, Li H, et al. Adolescent and adult soy food intake and breast cancer risk: results from the Shanghai Women's Health Study. *Am J Clin Nutr* 2009;89:1920–6.
- Messina M, Wu AH. Perspectives on the soy–breast cancer relation. *Am J Clin Nutr* 2009;89(suppl):1673S–9S.
- Messina MJ, Loprinzi CL. Soy for breast cancer survivors: a critical review of the literature. *J Nutr*. 2001 Nov;131(11 Suppl) 3095S-108S. Review. PubMed PMID: 11694655.

Soya...

- The Weston A Price Foundation
 - For Wise Traditions in Food Farming and the Healing Arts

The Weston A. Price Foundation is a nonprofit, tax-exempt charity founded in 1999 to disseminate the research of nutrition pioneer Dr. Weston Price, whose studies of isolated nonindustrialized peoples established the parameters of human health and determined the optimum characteristics of human diets.
- <http://www.westonaprice.org/Soy-The-Dark-Side-of-America-s-Favorite-Health-Food.html>
- <http://www.westonaprice.org/The-Great-Con-ola.html>

Exemple de spéculation

- « La valériane est Hépatotoxique »
- FAUX : Le cas de toxicité hépatique rapporté en 1995 était dû à un produit contenant hyoscine, cyproheptadine et valériane.
- Les 2 premier ingrédients peuvent donner des troubles hépatiques, pas la valériane

Chan TY et al. Poisoning due to an over the counter hypnotic, Sleep-Qik (Hyoscine, cyproheptadine, valerian). Postgrad Med J 1995 Apr; 71(834):227-8.

Warfarine

- **Interactions Rapportées**

- **Ail** (*Allium sativum*) (INR ↑)

- Saignement post-op

- **Boldo et Fenugrec** (*Peumus boldo*; *Trigonella foenum-graecum*) (INR ↑)

- **Danshen** (*Salvia miltiorrhiza*) (INR ↑)

- **Dong quai** (*Angelica sinensis*) (INR ↑)

- Ecchymoses spontanées

- **Ginkgo** (*Ginkgo biloba*) (INR ↑)

- Hémorragies cérébrales

- **Ginseng** (*Panax spp*) (INR ↓)

- **Griffe du diable** (*Harpagophytum procumbens*) (INR ↑)

- Pétéchies

- **Papaye** (*Carica papaya*) (INR ↑)

Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, McDonald H, Douketis JD, Crowther M, Wells PS. [Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions.](#) Arch Intern Med. 2005 May 23;165(10):1095-106. Review. PubMed PMID: 15911722.

Warfarine

- **Interactions spéculatives**
 - **Échinacée** (*Echinacea* spp)
 - **Quinquina** (*Cinchona pubescens*)
 - **Saule blanc** (*Salix* spp.)
 - Source de **vitamine K** comme la luzerne (*Medicago alfalfa*) en supplément
 - **Brocoli** et crucifères (doses et durée)

Ginkgo (*Ginkgo biloba*)

- **Aspirine** = Hyphème (*Hémorragie oculaire*) spontané
 - Ginkgolides sont inhibiteurs du PAF
- **Rofécoxib** (Vioxx) INR ↑
- **Acétaminophène et ergotamine/ caféine** = Hématome bilatéral subdural
 - Hémorragie sub-arachnoïde et hématome subdural ont été rapporté avec l'usage du ginkgo seul.

Ginkgo (*Ginkgo biloba*)

- **Warfarine =**
 - Hémorragie intracérébrale
- **Thiazide =**
 - Hypertension Idiosyncrasie (?)
- **Contre-indication avec épilepsie :**
 - Non significative

Fugh-Berman A. Herbal medicinals: selected clinical considerations, focusing on known or potential drug-herb interactions. Arch Intern Med 1999 Sep 13;159(16):1957-8

Ginkgo & anticoagulant ?

- Kudolo GB, Dorsey S, Blodgett J. Effect of the ingestion of Ginkgo biloba extract on platelet aggregation and urinary prostanoid excretion in healthy and Type 2 diabetic subjects. *Thrombosis Research* 108 (2003) 151– 160
- Jiang X, Williams KM, et al. Effect of ginkgo and ginger on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2005 Apr;59(4):425-32.
- Engelsen J, Nielsen JD, Hansen KF. [Effect of Coenzyme Q10 and Ginkgo biloba on warfarin dosage in patients on long-term warfarin treatment. A randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over trial] *Ugeskr Laeger*. 2003 Apr 28;165(18):1868-71.
- Gardner CD, Zehnder JL, Rigby AJ, Nicholus JR, Farquhar JW. Effect of Ginkgo biloba (EGb 761) and aspirin on platelet aggregation and platelet function analysis among older adults at risk of cardiovascular disease: a randomized clinical trial. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2007 Dec;18(8):787-93.
- Wolf HR. Does Ginkgo biloba Special Extract EGb 761®) Provide Additional Effects on Coagulation and Bleeding when Added to Acetylsalicylic Acid 500mg Daily? *Drugs R D*. 2006;7:163-72.
- Cho HJ, Nam KS. Inhibitory effect of ginkgolide B on platelet aggregation in a cAMP- and cGMP-dependent manner by activated MMP-9. *J Biochem Mol Biol*. 2007 Sep 30;40(5):678-83.
- Duff Sloley B, Tawfik SR, Sherban KA, Tam YK. Quality Control Analyses for Ginkgo Extracts Require Analysis of Intact Flavonol Glycosides. *J Food Drug Analysis* 2003;11(2):102-7,
- Bone KM. Potential interaction of Ginkgo biloba leaf with antiplatelet or anticoagulant drugs: what is the evidence? *Mol Nutr Food Res*. 2008 Jul;52(7):764-71. Review.
- Koch E. Inhibition of platelet activating factor (PAF)-induced aggregation of human thrombocytes by ginkgolides: considerations on possible bleeding complications after oral intake of Ginkgo biloba extracts. *Phytomedicine*. 2005 Jan;12(1-2):10-6.

Millepertuis (*Hypericum perforatum*)

- **Paroxétine**
 - Léthargie/incohérence
- **ISRS**
 - Syndrome sérotoninergique léger
- **Théophylline**
 - Diminution des concentrations
- **Digoxine**
 - Diminution de concentration
- **Cyclosporine**
 - Diminution des concentrations sériques

Millepertuis (*Hypericum perforatum*)

- **Amitriptyline, Nortriptyline**
 - Réduction d'effet
- **Fexofenadine (Allegra)**
 - Réduction d'effet
- **Nifédipine**
 - Réduction des taux plasmatiques
- **Névirapine (Viramune)**
 - Diminution possible des taux sanguins
- **Indinavir =**
 - Diminution ASC
- **Warfarine**
 - Diminution de l'effet anticoagulant

Millepertuis (*Hypericum perforatum*)

- **Contraceptifs oraux =**
 - Tacheture inter-cycle 1 cas de grossesse rapporté
- **Simvastatin**
 - Diminution des taux sanguin
- **Propofol et Sevoflurane**
(anesthésique généraux)
 - Retard de l'apparition de l'anesthésie

Hypoglycémiant

- **Effet additif**
 - **Gomme de guar** (*Cyamopsis tetragonolobus*)
 - Fibres solubles (?)
 - **Karela ou melon amer** (*Momordica charantia*)
 - **Gurmar** (*Gymnema sylvestris*)
 - **Aloès** (*Aloe vera*) Controversé

Réglisse (*Glycyrrhiza glabra*)

- **Glycyrrhizine** = stéroïde qui ressemble aux stéroïdes endogènes
 - Prednisolone = diminue clairance et augmente ASC
 - Hydrocortisone = potentialise la réponse vasoconstrictive
 - Contraceptifs oraux = Hypertension, œdème, hypokaliémie
 - (CO augmente la susceptibilité aux effets 2^e)

Réglisse (*Glycyrrhiza glabra*)

- Effet 2^e **pseudo-aldostéronisme** n'arrive qu'à des doses élevées
- Environ 100 à 200g de racine par jour
- Les « bonbons » à la réglisse en Amérique sont fait avec de l'huile d'anis
- Les femmes sont plus sensibles que les hommes

Le cas du Pamplémousse

- **amlodipine** (Norvasc); **nifedipine** (Adalat); **felodipine** (Plendil), **fexofenadine** (Allegra) **nimodipine** (Nimotop), **nicardipine** (Cardene), **diltiazem** (Cardizem, Tiazac); **verapamil** (Isoptin); **bupirone** (BuSpar); **midazolam** (Versed); **triazolam** (Halcion); **diazepam** (Valium); **carbamazepine** (Tegretol); **cyclosporine** (Sandimmune, Neoral); **17-beta-estradiol**; **ethinyl-estradiol**; **lovastatin** (Mevacor); **saquinavir** (Invirase); **simvastatin** (Zocor); **atorvastatin** (Lipitor).

Le cas du Pamplémousse

- Réduction de l'effet du losartan (Cozaar)
- Effet démontré cliniquement avec : Félodipine (Plendil); Nifedipine (Adalat); Cyclosporine (Sandimmune); Terfenadine (Seldane); Atrovastatin (Lipitor)

Le cas du Pamplemousse

- Inhibition du CYP 3A4 et de glycoprotéine P intestinale due à :
 - Naringénine, Naringine
 - 6',7'-Dihydroxybergamotine
 - **Furocoumarine**
 - Sesquiterpène (nootkatone)
 - Etc.

Abernethy DR. Grapefruits and Drugs: When Is Statistically Significant Clinically Significant? J. Clin. Invest 1997;99(10):2297-2298

Les glycosides cardiaques

- La digoxine (les anti-arythmiques) peut être affectée par la kaliémie
- Attention à l'usage chronique de laxatifs stimulants
 - Séné (*Cassia angustifolia*)
 - Cascara sagrada (*Rhamnus purshianus*)
 - Bourdaine (*Rhamnus frangula*)
 - Rhubarbe (*Rheum palmatum*, *Rheum sp.*)
 - Aloès du Cap (*Aloe ferox*)
 - Ricin (*Ricinus communis*)

Psyllium (*Plantago ovata*) Ispaghula

- **Lithium**

- Diminution des concentrations de lithium probablement en empêchant l'ionisation
- Prendre séparément
- Toutoungi M, Schulz P, Widmer J, Tissot R. [Probable interaction of psyllium and lithium]. Therapie. 1990 Jul-Aug;45(4):358-60. French. PubMed PMID: 2399524.
- Perlman BB. Interaction between lithium salts and ispaghula husk. Lancet. 1990 Feb 17;335(8686):416. PubMed PMID: 1968148.

LITHIUM <<interacts with>> BLACK PSYLLIUM

Interaction Rating = **Moderate** Be cautious with this combination.

Severity = Moderate • **Occurrence** = Probable • **Level of Evidence** = **D**

Black psyllium use can reduce serum lithium levels ([540](#)). The fiber in lithium might decrease the absorption of lithium.

Carences induites par les Rx

- Drug Induced Nutrient Depletion Handbook
 - Ross Pelton, James Lavalle, Ernest Hawkins, Daniel Krinsky. LexiComp ed.
- Guide des interactions médicaments, nutriments et produits naturels
 - Alice Locong, Danielle Ruel, Les Presses de l'Université Laval, 2003

Références générales

- Natural Standard
 - www.naturalstandard.com
- The Review of Natural Products
Par Facts and Comparisons
- Prescriber's Letter
 - Natural Medicine Comprehensive Database
 - www.naturadatabase.com
- Passeport Santé
 - www.passeportsante.net