

Produits naturels et médicaments

Un mélange potentiellement explosif!

Luc Poirier, B. Pharm., M.Sc.

Présenté dans le cadre de la conférence : *Les journées de pharmacologie*, Université de Montréal, mai 2006

Le cas de Mme Lafleur

Mme Lafleur est une de vos patientes. Son profil pharmacologique renferme plusieurs médicaments en raison de plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire, dont l'hypertension artérielle, un diabète de type 2 et une dyslipidémie.

De plus, Mme Lafleur consomme des produits naturels de façon régulière, mais ne vous en a jamais fait mention ouvertement. Malgré le fait qu'elle y retrouve une certaine efficacité, elle considère leur prise tout à fait sans risque. Se sentant quelque peu déprimée ces dernières semaines, elle a débuté, sous les conseils de son entourage, la prise de millepertuis.

Elle se présente à vous pour son rendez-vous annuel et vous demande si vous estimez sécuritaire la prise de ces produits naturels.

Une sécurité de consommation incertaine

Les produits naturels (PN) sont consommés par une grande partie de la population. En effet, des données récentes suggèrent que plus de 7 personnes sur 10 consommeront un PN durant la prochaine année. Alors que la croyance populaire associe la consommation de ces produits à une très grande sécurité, de plus en plus d'études démontrent qu'ils contiennent des entités chimiques pharmacologiquement actives et qu'ils peuvent donc interagir avec beaucoup de médicaments prescrits.

Pour de nombreux PN, le risque d'interaction, en plus d'être mal documenté, n'est certes pas diminué par l'absence d'exigence réglementaire quant à l'évaluation clinique et préclinique et la non-disponibilité d'un système organisé de surveillance des effets indésirables et des interactions.

La nouvelle loi

La composition des produits commercialement disponibles est souvent variable et non standardisée. Heureusement, depuis janvier 2004, une nouvelle loi sur les PN a été promulguée (tableau 1).

Luc Poirier est chercheur-clinicien à l'unité de recherche sur l'hypertension et au département de pharmacie du Centre hospitalier de l'Université Laval.

Tableau 1

Exigences de la loi sur les produits naturels (date de mise en vigueur)

- Fabrication dans des conditions sanitaires appropriées (2006)
- Allégation sur la santé appuyée (2008)
- Étiquetage clair sur composition, source, concentration, posologie, contre-indications (2008)
- Numéro d'identification pour PN (NPN 2008) et produits homéopathiques (NPHM 2010)

Tableau 2

Effets de certains produits naturels sur la tension artérielle (liste non exhaustive)*

↑ effets des agents antihypertenseurs (↓ tension artérielle)

- Actée à grappe noire
- Ail
- Aubépine
- Fenugrec
- Ginseng
- Griffes du diable

↓ effets des agents antihypertenseurs (↑ tension artérielle)

- Actée à grappe bleue
- Ginseng
- Ma-huang
- Réglisse
- Thé du Paraguay
- Yohimbe

* Pour la liste complète : D. Drouin et A. Milot. Questions et réponses : Mon guide pour maîtriser l'hypertension artérielle. Éd. Montréal, Canada, 2005. pp. 48-49.

Cette loi permettra d'apporter aux professionnels de la santé ainsi qu'aux consommateurs l'assurance que les PN répondent à des exigences similaires aux médicaments conventionnels, tant dans la fabrication et dans l'étiquetage que dans les allégations quant à leur efficacité sur la santé.

Le potentiel d'interactions

La littérature renferme de plus en plus d'études démontrant clairement le potentiel d'interactions des PN avec les médicaments conventionnels.

Les interactions pharmacodynamiques

Les PN peuvent provoquer des interactions de type pharmacodynamique, c'est-à-dire qu'ils peuvent soit potentialiser ou soit diminuer l'effet d'un médicament par une action pharmacologique agoniste ou antagoniste. À titre d'exemple, le tableau 2 présente les effets de certains PN; ces effets doivent être pris en compte chez les patients atteints d'hypertension artérielle.

Les interactions pharmacocinétiques

Les PN peuvent aussi provoquer une interaction de type pharmacocinétique en venant modifier l'absorption, la distribution, le métabolisme ou l'élimination du médicament, notamment par des interactions de la voie des isoenzymes du cytochrome P-450.

Les interactions cliniquement significatives

Étant donné le nombre important de produits impliqués et la sévérité variable de l'interaction potentielle, il n'est point besoin de mentionner que les interactions ne peuvent être toutes mémorisées. Cependant, certains médicaments partageant un risque élevé d'interactions médicamenteuses peuvent être ciblés. Parmi ceux-ci, il importe de mentionner les médicaments avec un index thérapeutique étroit, comme la warfarine, le lithium, la cyclosporine, et certains anticonvulsivants, comme la phénytoïne.

D'un autre point de vue, certains PN ont aussi été clairement associés à des interactions médicamenteuses cliniquement significatives. Parmi ces PN, le millepertuis, mais aussi la réglisse, le ginseng, le ginkgo et l'ail ont démontré qu'ils pouvaient interagir avec les médicaments conventionnels. Le tableau 3 énonce une liste non exhaustive des PN ayant été démontrés comme pouvant causer des interactions médicamenteuses cliniquement significatives chez l'homme.

Le millepertuis

À titre d'exemple, le millepertuis représente le prototype parfait du PN ayant démontré, chez des patients présentant des symptômes dépressifs, une efficacité clinique intéressante, mais des interactions médicamenteuses cliniquement significatives. C'est un inducteur puissant du cytochrome P-450 3A4 et de l'activité de la glycoprotéine-P et, de ce fait, il interagit potentiellement avec tous les médicaments éliminés principalement par cette voie métabolique. Des rapports de cas publiés ont notamment fait état

Tableau 3

Liste non exhaustive des produits naturels ayant été associés à des interactions médicamenteuses cliniquement significatives

- Ail (*Allium sativum*)
- Aloès (*Aloe vera*)
- Danshen (*Salvia miltiorrhiza*)
- Dong Quai (*Angelica sinensis*)
- Ginkgo (*Ginkgo biloba*)
- Ginseng (*Panax ginseng*)
- Ginseng sibérien (*Eleutherococcus senticosus*)
- Kava (*Piper methysticum*)
- Millepertuis (*Hypericum perforatum*)
- Onagre (*Oenothera biennis*)
- Réglisse (*Glycyrrhiza glabra*)

Tableau 4

Comment limiter le risque d'IAM avec les produits naturels

- Questionner le patient sur sa consommation de PN
- Tenter d'identifier des médicaments à risque (index thérapeutique étroit, etc.)
- Évaluer le risque d'IAM
- Évaluer la nécessité de poursuivre la consommation de PN, le cas échéant
- Utiliser des choix médicamenteux sécuritaires

d'une diminution significative des niveaux sériques de cyclosporine de l'ordre de 50 à 75 %, ayant mené occasionnellement à des rejets de greffe. Des interactions ont aussi été rapportées avec certains inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS), comme la néfazodone et la sertraline, où le profil d'effets indésirables de ces médicaments a été exacerbé par un effet pharmacologique agoniste du millepertuis.

Dans le cas de Mme Lafleur, compte tenu de ses différents problèmes de santé, certains médicaments comme les statines, les bloquants calciques et les hypoglycémians oraux peuvent être impliqués dans des interactions médicamenteuses cliniquement significatives.

Comment limiter le risque d'interactions médicamenteuses impliquant des PN?

Étant donné le risque élevé d'interactions médicamenteuses cliniquement significatives, un certain nombre de recommandations peuvent être émises afin de guider le clinicien dans sa pratique quotidienne (tableau 4).

Pour les raisons énoncées précédemment, tout questionnaire médicamenteux doit impérativement inclure la consommation de PN. Dans le cas des médicaments conventionnels, le nombre d'interactions potentielles est élevé, et leur sévérité ainsi que le délai d'apparition sont variables. Toutefois, le fait de connaître le profil de consommation de PN du patient permettra au clinicien de vérifier le potentiel d'interactions. À cet effet, certains ouvrages de référence peuvent être consultés. De plus, certains logiciels intègrent actuellement les PN

dans la recherche d'interactions avec les médicaments prescrits. Par la suite, le clinicien sera en mesure d'évaluer la nécessité de poursuivre la prise du PN ou d'utiliser un médicament conventionnel représentant un choix sécuritaire pour le patient. *Clin*

À retenir...

- Tout indique que la consommation de PN s'accroîtra dans les années futures. Les cliniciens devront donc apprendre à les intégrer à leur arsenal thérapeutique.
- Comme pour les médicaments conventionnels, les PN renferment des entités pharmacologiquement actives, et le risque d'interactions qui en découle doit être soigneusement évalué.

Bibliographie :

1. D. Drouin et A. Milot. Questions et réponses : Mon guide pour maîtriser l'hypertension artérielle. Éd. Montréal, Canada, 2005. pp. 48-49.
2. Hu Z, Yang X, Ho PC, et al. Herb-drug interactions. A literature review. *Drugs* 2005;65(9):1239-1282.
3. Mills E, Wu P, Johnston BC. Natural Health Product- Drug Interactions: a systematic review of clinical trials. *Ther Drug Monit* 2005;27(5):549-557.

Brochures disponibles :

- **Les produits de santé naturels – Parlez-en avec votre médecin ou votre pharmacien** : Brochure produite par le Collège des médecins du Québec et l'Ordre des pharmaciens du Québec.
- **Produits de santé naturels et médicaments : un mélange parfois risqué** : Brochure produite par Option Consommateurs.