

La combinaison des traitements médicamenteux et des produits naturels...



« C'est naturel, docteur, ça ne peut pas me faire de tort! » Cette tirade populaire que les médecins ont entendu mille fois constitue une croyance bien ancrée dans l'esprit de plusieurs de nos patients. L'auteur nous propose de mieux s'informer sur les produits naturels et leurs interactions possibles avec les traitements médicamenteux pour être en mesure de bien répondre aux questions qui nous sont posées.

par Denis Rochette, M.D.

De plus en plus, nos patients ont recours à des thérapies alternatives pour soulager leurs différents maux. Ce qui les motive n'est pas tellement une insatisfaction envers la médecine traditionnelle,

mais plutôt le désir d'une approche différente où le concept d'un retour à l'équilibre domine. La phyto-médecine est perçue comme un moyen plus adéquat d'y arriver, et cela dans un contexte où l'alimentation, l'exercice et une vie partagée entre le travail et les loisirs constituent les règles de base. Le désir de se prendre en main est aussi un facteur important. Régulièrement, les revues populaires font état de différentes substances dont les effets sont quasi miraculeux et les effets secondaires, à peu près inexistantes. Dans la revue *l'Actualité* du 1^{er} décembre dernier, un article intitulé *La folie des herbes* brosse un tableau de la situation au Canada. Selon les sondages de l'Association de l'industrie des médicaments en vente libre, en 4 ans, le

Le Dr Rochette est psychiatre et chef du département de psychiatrie, Complexe hospitalier de la Sagamie. Il s'intéresse particulièrement à la psychopharmacologie, aux maladies affectives et aux traitements alternatifs.

Traitements médicamenteux et produits naturels

En bref :

La combinaison des traitements médicamenteux et des produits naturels... est-ce possible?

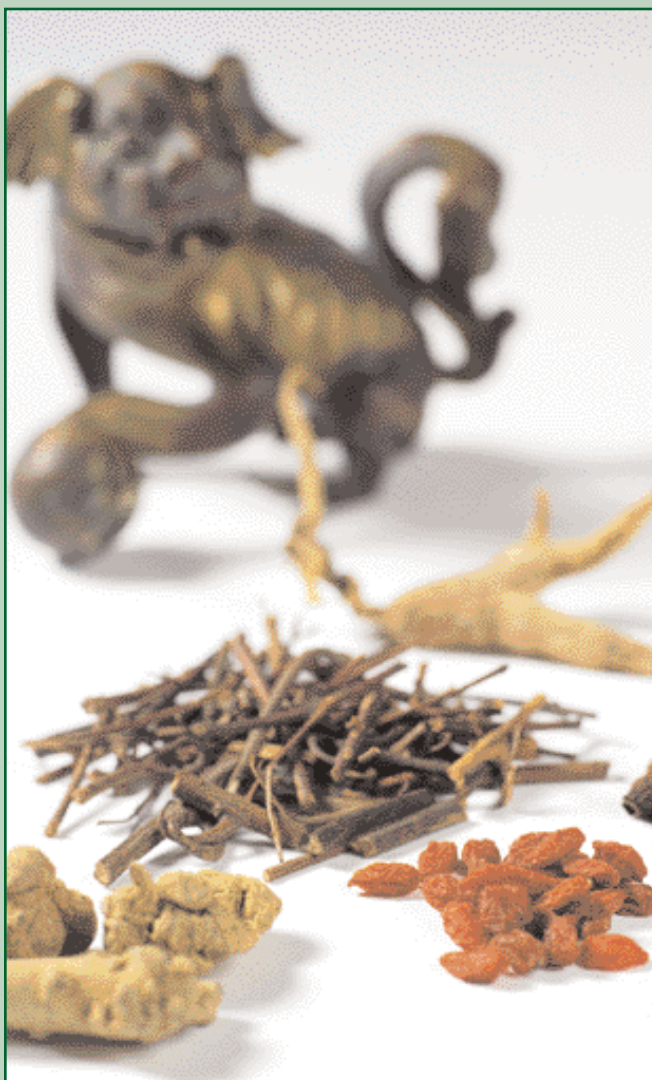
Quelles sont les interactions possibles?

L'absorption intestinale et l'élimination peuvent être modifiées et ainsi faire augmenter ou diminuer les taux sériques des substances. Plusieurs substances à base d'herbes inhibent ou induisent les isoenzymes du cytochrome P450, ce qui peut entraîner des conséquences graves. L'inhibition peut entraîner des taux toxiques de médicaments et l'induction peut les abaisser à des niveaux sous-thérapeutiques.

Les médicaments inducteurs des isoenzymes peuvent augmenter l'hépatotoxicité des substances à base d'herbes en augmentant les métabolites toxiques. Les diurétiques naturels peuvent faire diminuer le taux de potassium et ainsi rendre les glycosides cardiaques toxiques. Les interactions peuvent résulter en une somnolence excessive. Beaucoup de produits ont un effet sur la coagulation, en particulier sur les facteurs d'agrégation plaquettaire.

Quelle devrait être l'attitude du médecin?

Le médecin doit réaliser l'existence d'un système de soins parallèles où la médecine factuelle (*evidence-based medicine*) n'est pas primordiale. Souvent les anecdotes cliniques font figure de preuve. Le clinicien n'a pas à partager ces points de vue dont les rendements scientifiques sont minces, cependant s'il n'est pas ouvert aux discussions, les patients risquent de cacher leur consommation de suppléments et de substances à base de plantes. La détection systématique des interactions possibles nous paraît essentielle.



Traitements médicamenteux et produits naturels

pourcentage des personnes ayant utilisées une substance naturelle au moins une fois est passé de 15 % à 45 %. Les profits sont alléchants pour l'industrie.

Les organismes médicaux se rendent compte de l'importance du phénomène. En 1998, Herbert Sacks, qui était alors président de l'Association psychiatrique américaine, a dit que tout examen psychiatrique devait être accompagné d'un questionnaire détaillé sur l'utilisation de médecines alternatives, en particulier de la phytothérapie. Dans certains états américains (en Illinois, en Californie et au Texas, par exemple), la loi exige que le pharmacien procède au dépistage systématique des interactions médicamenteuses possibles, y compris celles relatives aux substances à base de plantes.

Tout ce qui est naturel n'est pas nécessairement sécuritaire

Différents dangers guettent l'utilisateur : les produits peuvent être contaminés; il peut y avoir des interactions pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques et les dosages peuvent être inadéquats (tableau 1). Parmi les contaminants, on retrouve des métaux lourds (de l'arsenic, du plomb et du mercure, par exemple). Il y a également possibilité de contamination par d'autres plantes toxiques (erreurs durant la cueillette ou la manutention). On a rapporté des cas de décès aux États-Unis quand un lot de plantain (utilisé comme laxatif) a été contaminé par de la digitale à la suite d'une erreur de la part des cueilleurs.¹

Intentionnellement, on peut aussi avoir ajouté des médicaments à la substance naturelle pour obtenir l'effet recherché : par exemple, l'ajout de stéroïdes pour créer un effet anti-inflammatoire ou anti-allergique.^{2,3}

Tableau 1

Les dangers de combiner traitements médicamenteux et produits naturels

La contamination et l'altération des produits
Les interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques
Les dosages inadéquats

Les interactions

Les interactions pharmacodynamiques

Différentes interactions pharmacodynamiques sont possibles entre les produits naturels, et entre les produits naturels et les traitements médicamenteux. L'absorption intestinale et l'élimination peuvent être modifiées et ainsi faire augmenter ou diminuer les taux sériques des substances. Des interactions pharmacocinétiques sont fréquentes. Plusieurs substances à base de plantes inhibent ou induisent les isoenzymes du cytochrome P450, ce qui peut entraîner des conséquences graves. Les polluants (comme ceux contenus dans la cigarette) peuvent activer les isoenzymes (par exemple, les isoenzymes 1A2, 2D6 et 3A4) et diminuer les taux sériques des médicaments, un peu comme le fait la carbamazépine.⁴ D'autres substances peuvent inhiber les enzymes et entraîner des taux toxiques de médicaments. La naringénine, contenue dans le jus de pamplemousse et de prune et dans la farine de maïs, inhibe les isoenzymes 1A2, 3A4 et 2A6, ce qui entraîne une hausse significative du taux d'alprazolam, de neuroleptiques atypiques, de lamotrigine, de gabapentine, d'antifongiques et de certains antihistaminiques.⁴

Traitements médicamenteux et produits naturels



On se retrouve devant une industrie où les normes de qualité sont variables : il y a des variations selon le fabricant, le temps et le lieu de la récolte et les composantes des différentes substances.

L'inhibition est significative et fonction de la quantité ingérée. La quercétine (bioflavonoïde), contenue dans le millepertuis, le kava, le Ginkgo biloba et la valériane, inhibe les isoenzymes 1A2 et 3A4, ce qui fait augmenter les taux de caféine, de théophylline, d'halopéridol, de clozapine, d'olanzapine et de tricycliques.⁴ L'isoenzyme 2D6 est inhibé par les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), la poudre de Chili et le poivre noir.⁴

On retrouve différentes interactions pharmacodynamiques significatives; il peut y avoir synergie

ou antagonisme. Les médicaments inducteurs des isoenzymes peuvent augmenter l'hépatotoxicité des substances à base de plantes en augmentant les métabolites toxiques. Les diurétiques naturels peuvent faire diminuer le taux de potassium et ainsi rendre les glycosides cardiaques toxiques.⁴

Les interactions peuvent résulter en une somnolence excessive. Beaucoup de produits ont un effet sur la coagulation, en particulier sur les facteurs d'agrégation plaquettaire, ce qui rend leur utilisation dangereuse pour les patients anticoagulés.⁴

Les personnes à risque

Les personnes plus particulièrement à risque sont les enfants, les femmes enceintes, les personnes âgées, les utilisateurs chroniques de produits naturels et les porteurs de maladie chronique (tableau 2). On a rapporté des cas de décès secondaires à une toxicité rénale (acide aristocholique dans des substances chinoises amaigrissantes), à une hépatite, à une toxicité cardiaque (contamination avec de la digitale), à une acidose métabolique, à une intoxication à l'éphédrine, etc.

On se retrouve devant une industrie où les normes de qualité sont variables : il y a des variations selon le fabricant, le temps et le lieu de la récolte et les composantes des différentes substances.

Les produits au palmarès...

Parmi les substances les plus populaires auprès de nos patients, mentionnons le Ginkgo biloba, le millepertuis, le ginseng, l'ail, l'échinacée, le kava, le palmier nain, la glucosamine et la chondroïtine, la camomille, la valériane, l'huile d'onagre, l'herbe de matricaire, le psyllium et le séné.

La glucosamine et la chondroïtine peuvent servir de solutions de rechange aux anti-inflammatoires

Traitements médicamenteux et produits naturels

Tableau 2

Les personnes à risque

- Les enfants
- Les femmes enceintes
- Les utilisateurs chroniques
- Les porteurs d'une maladie chronique, car ils ont peu de réserves physiologiques et qu'ils reçoivent en général une médication importante
- Les personnes âgées

non-stéroïdiens chez nos patients traités au lithium. Le gingembre peut atténuer les nausées secondaires aux ISRS. Le millepertuis peut être suffisant pour traiter la dysphorie prémenstruelle. Les acides gras essentiels oméga-3 pourront peut-être aider à stabiliser les jeunes bipolaires chez qui l'emploi des stabilisateurs est problématique. Le kava peut soulager une anxiété généralisée. Chez nos patients atteints d'une hypertrophie bénigne de la prostate et qui sont sensibles aux effets anticholinergiques urinaires de nos médicaments, le palmier nain, combiné au prunier africain et aux orties piquantes, peut améliorer le tableau clinique de façon significative. Le Ginkgo biloba peut aider à diminuer les effets secondaires sexuels des ISRS à des doses de 120 à 240 mg 3 fois par jour.⁵ Cependant, les rapports d'efficacité sont variables.

Psychiatrie et produits naturels

Le traitement de l'anxiété

Pour le traitement de l'anxiété, les principales substances sont le kava, la valériane, la passiflore et la camomille.

Des références électroniques

1. www.consumerlab.com : Évaluation indépendante de différents produits.
2. www.lef.org : Un site commercial. Beaucoup d'articles et de références.
3. <http://odp.od.nih.gov/ods/> : National Institute of Health office of dietary supplements.
4. <http://nccam.nih.gov/> : National Center for Complementary and Alternative Medicine.
5. www.hc-sc.gc.ca/hpb/onhp : Site de Santé Canada sur les produits naturels.
6. *Prescriber's Letter : Natural Medicines Comprehensive Database*. 1400 pages sur les interactions, les mécanismes d'action, l'efficacité etc.
7. L'Association Médicale Canadienne et l'Association Canadienne des Pharmaciens : *Herbs ,Everyday Reference for Health Professionals*. 2000. Vous pouvez commander à partir du site : www.cma.ca

Le kava (piper méthycticum) vient en tête. C'est une substance dont l'usage remonte à des millénaires dans les populations autochtones des îles du Pacifique Sud. Tiré de la racine de la plante, le kava dont les principes actifs sont la kavaine et une quinzaine de kavalactones (5 à 6 sont nécessaires pour obtenir un effet anxiolytique), a un effet musculaire relaxant, anticonvulsivant et analgésique.⁶ L'effet sur le système nerveux central est inconnu : chez l'animal on observe un effet sur le système limbique (sur les amygdales et l'hippocampe comme avec la lamotrigine).⁷ Une étude menée en Allemagne a montré que le kava avait une efficacité semblable à celle de l'oxazépam.⁸ Selon la Commission E, en Allemagne, qui en 16 ans a produit plus de 300 monographies de produits à base de plantes, il ne semblerait pas y avoir de potentialisation de l'alcool, mais la prudence est suggérée. En Australie,

Traitements médicamenteux et produits naturels



Le millepertuis peut soulager les personnes qui souffrent de dépression légère à modérée, d'un trouble affectif saisonnier, de syndrome prémenstruel, d'anxiété et de troubles du sommeil.

pour régler les problèmes d'abus d'alcool chez certaines tribus, on a remplacé l'alcool par le kava. Les individus ont développé le kavaisme qui semble être une exagération des effets secondaires bénins du kava (de l'apathie, des troubles gastro-intestinaux et des allergies cutanées). Il n'y a pas de liaison avec les récepteurs GABA, mais potentialisation des benzodiazépines et des suppléments comme la valériane et le millepertuis.⁹ Le dosage est de 140 à 250 mg d'extraits normalisés à 30 % (soit 40 à 75 mg de kavalactone) 2 ou 3 fois par jour. La valériane se lie au récepteur GABA-A. La passiflore et la camomille ont une affinité pour les récepteurs benzodiazépines.⁷

Le traitement de la dépression

Le millepertuis. Pour le traitement de la dépression,

Le médecin devrait :

- Informer
- Créer une alliance avec le patient
- Ne pas nier ou ne pas minimiser
- Discuter des bénéfices possibles
- Discuter des dangers possibles
- Recommander des produits normalisés, des formules uniques, des doses modérées et des marques connues.

le millepertuis (*hypericum perforatum*) est la substance la plus connue. En 1994, en Allemagne, 66 millions de doses ont été vendues quotidiennement. Le millepertuis est normalisé selon sa teneur en hypericine (0,3 %). Cependant ce n'est pas l'hypericine qui est responsable de l'effet antidépresseur : elle est à l'origine de la photosensibilisation. Comment alors connaître la teneur antidépresseur du produit acheté? L'hyperforine pourrait être un des principaux principes actifs. On note un faible effet inhibiteur de la monoamine oxydase *in vitro* mais pas *in vivo*. Il y a également un blocage du recaptage de la sérotonine et de la dopamine. Le millepertuis est comparé à de la sertraline administrée à faible dose.⁷ Le millepertuis peut soulager les personnes qui souffrent de dépression légère à modérée, de trouble affectif saisonnier, de syndrome prémenstruel, d'anxiété et de troubles du sommeil. Des études nord-américaines sont en cours et tendent à confirmer les effets du millepertuis.¹⁰ Attention : par induction enzymatique (l'isoenzyme 3A4 en particulier), le millepertuis peut abaisser les taux sériques de certains médicaments (cyclosporine : rejet de greffes; warfarine : abaissement du rapport

Traitements médicamenteux et produits naturels

normalisé international, abaissement des taux sériques de la digoxine, des contraceptifs, de la théophylline et de l'amitriptyline.¹¹ La combinaison avec des antidépresseurs peut augmenter l'effet thérapeutique, mais en même temps faire augmenter le risque d'effets secondaires graves, en particulier l'effet sérotoninergique. On a observé de l'hypomanie secondaire à l'utilisation de millepertuis.⁸

Le SAME (S-Adénosyl-Méthionine)

se révèle être une substance beaucoup plus puissante que le millepertuis dans le traitement de la dépression.⁷ C'est la forme synthétique d'un métabolite naturel de la méthionine : un donneur de groupe méthyl pour la formation des phospholipides et pour l'activation ou la désactivation des facteurs de transcription. Il est important dans la transulfuration, car il assure la formation des acides aminés souffrés et l'élimination des radicaux libres. Finalement, il participe à la formation des polyamines qui se lient à l'acide désoxyribonucléique pour contrôler l'expression des gènes. Plusieurs études valables existent sur l'utilisation du SAME pour le traitement de la dépression. L'une d'entre elles compare un patient à qui on a administré 800 mg de SAME et un autre à qui on a administré 100 mg de clomipramine par voie intraveineuse et rapporte des résultats semblables.¹¹ Dans son livre sur le SAME, « *Stop Depression Now* », Richard Brown, psychiatre à l'Université Columbia, fournit une bibliographie extensive.¹² Le SAME est indiqué chez les patients qui souffrent de dépression, de dépression secondaire à la maladie de

Parkinson, de fibromyalgie, d'ostéoarthrite et de dépression secondaire. Il n'y a pas d'interaction médicamenteuse significative, mais les effets sérotoninergiques sont toujours possibles. De l'hypomanie a été rapportée. La dose recommandée est de 400 à 1600 mg par jour pour le traitement de la dépression et de 400 à 800 mg pour la fibromyalgie.¹² Le coût du SAME est assez élevé (environ 2 \$ pour 200 mg) et il faut se méfier des aubaines : sou-

vent ces produits sont peu absorbés et n'ont pas de valeur thérapeutique.¹²

L'inositol, un isomère du glucose, est utilisé comme adjuvant dans le traitement des troubles obsessionnels-compulsifs et des troubles d'anxiété. On rapporte un effet antidépresseur qui disparaît rapidement à l'arrêt de la substance. L'inositol est une composante essentielle des phospholipides des membranes cellulaires :

il agit comme second messager. Il n'y a pas d'interaction médicamenteuse rapportée.

La mélatonine est utilisée pour traiter les troubles du sommeil chez les personnes âgées. Chez des personnes atteintes de démence, elle a amélioré l'agitation sans favoriser le sommeil; il y a cependant eu amélioration des troubles comportementaux du sommeil REM (*rapid eye movement*).¹³ La mélatonine est utilisée pour traiter l'insomnie primaire (0,5 à 2 mg) par les travailleurs de nuit et par les voyageurs pour le décalage horaire (3 à 5 mg).⁶ Finalement, chez les enfants autistes souffrant d'insomnie grave, il y aurait eu amélioration significative (5 à 10 mg).¹⁴ Même si la mélatonine n'est pas permise en vente



Traitements médicamenteux et produits naturels



Le ginkgo biloba peut aider à diminuer les effets secondaires sexuels des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine à des doses de 120 mg à 240 mg 3 fois par jour.

libre au Canada, il est assez facile de s'en procurer. Selon la *Natural Medicines Comprehensive Database*, la mélatonine est probablement efficace pour le traitement du décalage horaire, les troubles du rythme circadien chez les enfants et les adultes aveugles ainsi que chez les enfants et les adolescents atteints d'un retard mental et les enfants autistes. Il y aurait également un bénéfice chez les personnes âgées qui ont des niveaux abaissés de mélatonine. On parle d'une efficacité possible pour traiter la thrombocytopénie associée au cancer. Elle serait possiblement inefficace pour améliorer le sommeil et l'ajustement du sommeil des travailleurs de nuit.¹⁵

Les acides gras essentiels oméga-3. Des études menées auprès de différentes populations démon-

traint une relation inverse entre la consommation de ces acides gras et l'incidence des troubles affectifs.¹⁶ Différents mécanismes d'action sont invoqués : des changements dans l'affinité des récepteurs pour différents neurotransmetteurs, une fonction de maintien pour les membranes cellulaires, une fonction de second messenger, des effets anti-inflammatoires, des effets sur le système immunitaire. Une étude comparative avec groupe témoin a démontré un effet de stabilisation pour des patients souffrant de maladie bipolaire.¹⁷

Pour la diminution de la mémoire reliée à l'âge (*age related cognitive decline*), on suggère de la phosphatidyl sérine à raison de 300 mg par jour pendant 1 mois puis 100 mg par jour.¹⁸ Le mécanisme d'action serait au niveau des protéines des membranes cellulaires (augmentation de la flexibilité des membranes).

Différentes substances sont présentées comme nootropes ou *smart drugs*, c'est-à-dire qui favorisent l'apprentissage, la résistance des comportements appris et la résistance cérébrale aux agressions. Parmi ces substances, on retrouve la phosphatidyl sérine, la nimodipine (utilisée en neurologie après un accident vasculaire cérébral), l'acétyl-L-carnitine, la sélégiline, le piracétam, la vinpocétine et différentes vitamines. À part la nimodipine et la sélégiline, ces substances ne semblent pas avoir d'effets secondaires importants ou d'interactions graves.

Conclusion

Le médecin doit réaliser l'existence d'un système de soins parallèles où la médecine factuelle (*evidence-based medicine*) n'est pas primordiale. Souvent les anecdotes cliniques font figure de preuve. Le clinicien n'a pas à partager ces points de vue dont les rendements scientifiques sont minces, cependant s'il n'est

Traitements médicamenteux et produits naturels

pas ouvert aux discussions, les patients risquent de cacher leur consommation de suppléments et de substances à base de plantes. La détection systématique des interactions possibles nous paraît essentielle. Il peut être difficile de mémoriser les interactions médicamenteuses, mais il est facile de se souvenir des personnes qui sont à risque et par la suite, de consulter les bases de données au besoin. Le clinicien plus ouvert pourra conseiller son patient sur l'usage de ces principes actifs et même les utiliser comme solutions de rechange aux traitements classiques. Il doit alors signifier clairement que ce qu'il suggère ne fait pas partie des traitements officiels et reconnus de la médecine, en d'autres mots, obtenir un consentement éclairé. En terminant, il est important de rappeler qu'il existe peu d'études scientifiques rigoureuses sur le sujet. De plus, la qualité des produits varie énormément. Il est du devoir du médecin de se renseigner sur les suppléments et les différentes substances à base de plantes que l'on retrouve sur le marché. Finalement, souvenez-vous que si vous n'interrogez pas votre patient au sujet des « médicaments naturels », il ne vous en parlera probablement pas spontanément. *Clin*

Références

1. Avertissement émis en juin 1997 par la *Ford and Drug Administration* à propos de plantains contaminés par de la digitale. <http://www.FDA.gov/>
2. Gertner, E, Marshall, PS, Filandrines, D, et coll. : Complications resulting from the use of chinese herbal medication containing undeclared prescription drugs. *Arthritis Rheum* 38:614, 1995.
3. Huang, WF, Wen, KC, Hsiao, ML : Adulteration by synthetic therapeutic substances of traditional chinese medicine in Taiwan. *J Clin Pharmacol* 37:344, 1997.
4. Blumenthal, M : Interactions between herb : Introductory considerations. Dans : *Herbs : everyday reference for health professionals* (éd. Frank Chandler), 2000.
5. Cohen, A : Treatment of antidepressant-induced sexual dysfunction with Ginkgo biloba extract. New research report from the proceedings of the American Psychiatric Association Annual Meeting, Abstract # 716.
6. The latest herbal superstar. Dans : *The Wall Street Journal*,

février 1998.

7. Cours donné par le Dr Richard Brown lors du 158^e congrès annuel de l'Association psychiatrique américaine, le 16 mai 2000, à Chicago.
8. Lindenberg, D, Pitule-Schodel, HD : Kava in comparison with oxazepam in anxiety disorders : A double-blind study of clinical effectiveness. *Fortschr Med* 108:49, 1990.
9. Mackinnon, S : *Herbs : everyday reference for health professionals* (éd. Frank Chamsler), 2000.
10. Linde, K, Ramirez, G, Mulrow, CD, et coll. : St-John's wort for depression – an overview and meta-analysis – of clinical randomized clinical trial. *BMJ* 313(7052):253, 1996.
11. *La Lettre Médicale*. 24(7), 2000.
12. Brown, R, Bottiglieri, T, Colman, C : *Stop Depression Now*. G.P. Putnam's sons, p.267, 1999.
13. Fornstein, Bonetto, Brusco, et coll. : Melatonin for insomnia in elderly. *Curr Ther Res* 58(12):990, 1997.
14. Jan, et coll. : Melatonin for sleep in autism. *Dev Med Child Neurol* 36:97, 1994.
15. Shaffi, SL (éd): *Melatonin in Psychiatric and neoplastic disorders*. Première édition. American Psychiatric Press, 1998.
16. Conférence donnée lors du congrès de l'APA en mai 2000. Omega-3 Fats in Psychiatry. Current status of the field.
17. Stoll, AL, Severus, E, Freeman, M, et coll. : Omega-3 Fatty Acids in Bipolar Disorder. A preliminary double-blind placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 56:407, 1999.
18. Cenacchi, B, et coll. : Cognitive decline in the elderly: A double-blind placebo-controlled multicenter study on efficacy of phosphatidylserine administration. *Aging* 5:123, 1993.

Lectures suggérées

1. Astin, J : Pourquoi les patients utilisent la médecine alternative? *JAMA* 279(19):1548, 1998.
2. Kogan, et coll. : Étude à double insu avec placebo. *Am J Psychiatry* 147:591,1990.
3. Grassetto, M, Varotto, A : Primary Fibromyalgia is responsive to SAMe. *Curr Ther Res* 7(55):797, 1994.
4. Volz, HP, Kiese, M : Kava contre placebo dans les troubles anxieux. *Pharmacopsychiatry* 30(1):1, 1997.
5. Kunz, Bes, : Mélatonine : troubles comportementaux du sommeil REM. *Neuropsychobiology* 36:211, 1997.

Formation médicale continue...
Vous trouverez à la page 175
le Médi-test, un test de formation
médicale continue fait en collaboration
avec l'Université Laval. En remplissant
correctement ce test, vous pouvez
obtenir une heure
de crédit de catégorie 2.