

LES PRODUITS DE SANTÉ NATURELS

Pour mieux conseiller vos patients

Document de référence

du Collège des médecins du Québec
et de l'Ordre des pharmaciens du Québec



OCTOBRE 2004



COLLÈGE DES MÉDECINS
DU QUÉBEC

*Une médecine de qualité
au service du public*



Ordre
des pharmaciens
du Québec

Table des matières

Avant-propos	3
Le contexte	4
Objectifs et méthode	
Un outil de référence pratique	
Mieux connaître les produits de santé naturels	6
La définition	
Naturel ne signifie pas inoffensif	
La réglementation	
La toxicité des produits de santé naturels et les interactions possibles	9
Les causes de la toxicité	
<i>La toxicité intrinsèque des constituants</i>	
<i>L'identification imprécise des composants</i>	
<i>Les altérations</i>	
<i>Les contaminations</i>	
Les interactions pharmacodynamiques	
Les interactions pharmacocinétiques	
<i>Au stade de l'absorption</i>	
<i>Au stade du métabolisme</i>	
<i>Aux stades de la distribution et de l'excrétion</i>	
Une information essentielle	13
Liste des tableaux	14
I - Interactions potentielles des médicaments avec les produits de santé naturels	
II - Interactions potentielles des produits de santé naturels avec les médicaments	
III - Inhibiteurs, substrats et inducteurs de l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P-450	
IV - Inhibiteurs, substrats et inducteurs de l'isoenzyme CYP2C9 du cytochrome P-450	
V - Inhibiteurs, substrats et inducteurs de l'isoenzyme CYP1A2 du cytochrome P-450	
VI - Inhibiteurs, substrats et inducteurs de l'isoenzyme CYP2D6 du cytochrome P-450	
Références et outils pratiques	22
Membres du groupe de travail	24

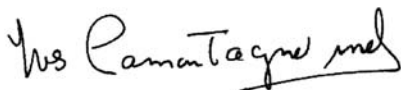


Avant-propos

L'utilisation de produits de santé naturels en tout genre est un phénomène de plus en plus répandu qui a fait l'objet de nombreux écrits. Selon les résultats d'une enquête menée récemment au Canada, plus de la moitié des consommateurs font usage régulièrement de vitamines ou de minéraux, de produits à base de plantes et de préparations homéopathiques.

Or, bien que les produits de santé naturels soient de plus en plus utilisés, la population et la majorité des professionnels de la santé sont peu renseignés sur leur toxicité et les nombreuses interactions possibles avec les médicaments d'ordonnance et en vente libre. Cette situation ne peut laisser indifférents les professionnels de la santé. Dans le but de combler les besoins d'information des médecins et des pharmaciens, le Collège des médecins du Québec et l'Ordre des pharmaciens du Québec publient ce document, qui traite des interactions médicamenteuses liées aux principaux produits de santé naturels.

Élaboré par un groupe de travail composé de membres des deux ordres professionnels, ce document vise à faciliter la communication entre les médecins, les pharmaciens et leurs patients, afin d'offrir un meilleur service à la population.



Yves Lamontagne, M.D.
président
Collège des médecins du Québec



Jean-Yves Julien, Pharm., B.Sc., M.Sc.
président
Ordre des pharmaciens du Québec



Le contexte

Les professionnels de la santé, en particulier les médecins et les pharmaciens, déploient des efforts considérables pour assurer les meilleurs soins possibles à la population. Ils disposent de divers moyens pour y parvenir, entre autres des médicaments d'ordonnance dont l'efficacité et la qualité ont été éprouvées.

Afin d'agir dans le meilleur intérêt des patients, les médecins et les pharmaciens ont reçu une formation précise et distincte sur la médication. Cependant, pour bien évaluer la thérapie globale, ils doivent être informés par leurs patients des produits de santé naturels (PSN), des aliments et des médicaments en vente libre qu'ils utilisent. Or, les patients peuvent hésiter à mentionner qu'ils font usage de ce type de produits et plus encore à signaler des effets indésirables liés à leur utilisation.

Aussi, par souci d'ouverture d'esprit et de professionnalisme, les médecins et les pharmaciens doivent porter attention à la consommation de PSN chez leurs patients. Ils doivent prendre le temps de leur demander s'ils ont recours à des thérapies complémentaires ou alternatives afin de leur donner les conseils appropriés et de surveiller l'apparition d'effets indésirables.

Objectifs et méthode

Le document *Produits de santé naturels — Pour mieux conseiller vos patients* est le fruit d'une démarche rigoureuse entreprise par un groupe de travail dirigé conjointement par un médecin membre de la Direction de l'amélioration de l'exercice du Collège et une pharmacienne membre de la Direction des services professionnels de l'Ordre des pharmaciens du Québec.

L'objet principal de ce document est de renseigner les médecins et les pharmaciens sur le phénomène grandissant de l'utilisation des produits de santé naturels chez la population et leurs interactions possibles avec les médicaments d'ordonnance.

L'objet principal de ce document est de renseigner les médecins et les pharmaciens sur le phénomène grandissant de l'utilisation des PSN chez la population et leurs interactions possibles avec les médicaments d'ordonnance, de leur offrir un outil de référence ainsi que de leur transmettre une information validée et la plus récente possible, afin qu'ils puissent mieux conseiller leurs patients. Son but n'est pas de faire connaître le degré d'efficacité des PSN pour le soulagement de certains symptômes ou la prévention d'affections, ni de dénigrer ces produits, ni de promouvoir ou de condamner leur utilisation.

Le groupe de travail a procédé à une recherche de références, en passant en revue les articles et les méta-analyses publiés récemment sur la question des PSN. Il a été ainsi à même de constater qu'il existe peu de données probantes sur l'efficacité ou la toxicité de ces produits. En effet, peu d'essais cliniques ont été menés selon les principes reconnus relativement à la recherche scientifique et aux bonnes pratiques cliniques. C'est pourquoi il est souvent difficile de recommander certains PSN sur la base de connaissances scientifiques fondées sur des données probantes.

Par ailleurs, le domaine des PSN ne cesse d'évoluer. De plus en plus d'études scientifiques ont prouvé des interactions, jusqu'alors théoriques, grâce à des répertoires plus systématiques que ceux utilisés par le passé. Il revient donc au clinicien d'évaluer le risque d'interactions possibles des PSN avec les médicaments par rapport aux bénéfices de leur utilisation.

Il convient de souligner que le groupe de travail n'a pas procédé à une évaluation exhaustive des écrits traitant de pratiques fondées sur des données probantes. Il a plutôt privilégié les discussions et les consultations, afin de recueillir un consensus et diffuser de l'information validée. Enfin, pour faciliter la lecture de ce document, il a décidé sciemment de ne pas intégrer de références bibliographiques dans le corps du texte ni dans les tableaux.

Un outil de référence pratique

En publiant ce document, le Collège et l'OPQ souhaitent non seulement renseigner les médecins et les pharmaciens sur les PSN, mais également leur offrir un outil de référence pratique. Plus précisément, le document comprend :

- La **définition** de « produit de santé naturel » et la **réglementation** qui s'applique à ces produits au Canada ainsi que des précisions sur leur toxicité possible et leurs mécanismes d'interaction avec les médicaments d'ordonnance ;
- Des **tableaux** présentant, d'une part, les interactions potentielles des médicaments avec certains PSN et, d'autre part, les interactions potentielles des PSN avec certains médicaments ;
- Une **liste des ouvrages**, des compendiums, des articles scientifiques et des sites Web qui portent sur ce sujet.
- Un **complément** : une brochure préparée par le même groupe d'experts et qui peut être distribuée aux patients.



Mieux connaître les produits de santé naturels

La définition

La définition de « produit de santé naturel » (PSN) est précisée dans le *Règlement sur les produits de santé naturels*, adopté par le gouvernement canadien le 18 juin 2003.

Peuvent être considérés comme un produit de santé naturel :

Une « substance [...], combinaison de substances dont tous les ingrédients médicaux sont des substances mentionnées [...], remède homéopathique ou remède traditionnel, qui est fabriqué, vendu ou présenté comme pouvant servir :

- a) au diagnostic, au traitement, à l'atténuation ou à la prévention d'une maladie, d'un désordre, d'un état physique anormal, ou de leurs symptômes chez l'être humain ;*
- b) à la restauration ou à la correction des fonctions organiques chez l'être humain ;*
- c) à la modification des fonctions organiques chez l'être humain telle que la modification de ces fonctions de manière à maintenir ou promouvoir la santé. »*

Cette définition inclut les substances suivantes :

1. Plante ou matière végétale, algue, bactérie, champignon ou matière animale autre qu'une matière provenant de l'humain
2. Extrait ou isolat d'une substance énumérée ci-dessus (1), dont la structure moléculaire première est identique à celle existant avant l'extraction ou l'isolation
3. Certaines vitamines : acide panthoténique, biotine, folate, niacine, riboflavine, vitamines A, B6, B12, C, D, E
4. Acide aminé
5. Acide gras essentiel
6. Duplicat synthétique d'une des substances mentionnées aux quatre points énumérés précédemment (2 à 5)
7. Minéral
8. Probiotique.

Même s'il est considéré comme un aliment et non comme un PSN, à moins que l'étiquette du produit ne porte des assertions relatives à la santé, le *jus de pamplemousse* est inclus dans ce document à cause de ses nombreuses interactions potentielles ou prouvées avec certains médicaments d'ordonnance.

Naturel ne signifie pas inoffensif

On semble penser, en général et à tort, que les PSN ne comportent aucun risque parce qu'ils proviennent de plantes « naturelles ». Il suffit de mentionner le tabac, une plante « naturelle », ou l'arsenic, un élément chimique présent dans la nature, pour constater que cette affirmation n'est pas sans faille.

Les PSN peuvent provoquer des réactions indésirables s'ils sont administrés à des doses excessives ou même à faible dose. Ils peuvent également être la cause de symptômes dans les cas suivants : lorsque la qualité des herbes utilisées ou des suppléments consommés est médiocre, que les espèces végétales sont mal identifiées, que les éléments constitutifs sont de nature variable, ou encore lorsqu'ils sont contaminés par des métaux lourds ou altérés par des médicaments d'ordonnance pris simultanément.

On semble penser, en général et à tort, que les produits de santé naturels ne comportent aucun risque parce qu'ils proviennent de plantes « naturelles ».

À l'instar des médicaments d'ordonnance, les PSN peuvent également causer des réactions allergiques et des interactions médicamenteuses, sans parler des effets possibles de produits fabriqués à partir de plantes naturellement toxiques. En outre, des études ont démontré que des effets indésirables pouvaient également être liés à l'utilisation de certains PSN, tels le *kava*¹, le *ginkgo biloba* et la *glucosamine*.

Comme les PSN sont facilement disponibles, la population et les professionnels de la santé doivent être mieux renseignés sur les risques qu'ils peuvent présenter. Cela est d'autant plus important que les consommateurs ont parfois de l'information publicitaire trompeuse sur des plantes médicinales ou d'autres substances, qui peut taire les risques liés à leur utilisation ou en exagérer l'efficacité.

La réglementation

La réglementation des PSN fait l'objet d'un examen depuis des années. Ces produits ont été parfois réglementés en tant qu'aliments, parfois comme médicaments, d'où la grande confusion qui règne sur le marché. En effet, les consommateurs peuvent trouver à côté d'un produit étiqueté comme aliment, mais n'affichant aucune assertion relative à la santé ni information sur la posologie ou le mode d'emploi, un produit d'apparence similaire contenant la même substance, mais étiqueté comme médicament et indiquant le mode d'emploi approprié.

Le 18 juin 2003, le gouvernement canadien a adopté le *Règlement sur les produits de santé naturels*, qui vise à préciser les dispositions légales pour la fabrication et la mise en marché des PSN. Découlant de la *Loi sur les aliments et drogues*, ce règlement porte sur la vente, la fabrication, l'emballage, l'étiquetage, l'importation, la distribution et l'entreposage de PSN. Il permet aux consommateurs de faire des choix plus éclairés.

1. Au Canada, le *kava* a été retiré du marché à la demande de Santé Canada.



Depuis l'entrée en vigueur de ce règlement, le 1^{er} janvier 2004, tous les fabricants et les distributeurs de PSN doivent désormais obtenir des licences d'exploitation et de mise en marché, ainsi que recenser (soit en avoir une liste) les réactions indésirables liées à l'utilisation de PSN.

Ce n'est qu'en 2009 qu'il sera obligatoire de détenir une licence de mise en marché délivrée par Santé Canada pour vendre un PSN. En effet, une période de transition s'échelonnant sur deux à six ans a été consentie aux fabricants et aux distributeurs : un délai de deux ans pour obtenir une licence d'exploitation et un délai de six ans pour une licence de mise en marché des PSN qui arborent déjà une identification numérique de médicament (DIN).

La licence de mise en marché permet de consigner divers renseignements, notamment :

- le numéro d'identification du PSN ;
- la forme posologique, la voie d'administration, la dose recommandée et, le cas échéant, la durée d'utilisation ;
- la quantité par unité posologique, l'activité autorisée, la matière d'origine et l'usage ou les fins recommandés, pour chacun des ingrédients médicinaux contenus dans le produit.

Le *Règlement* édicte également les bonnes pratiques de fabrication. Il énonce clairement les obligations du fabricant, notamment en ce qui concerne l'assurance de la qualité et la stabilité, l'emballage, l'étiquetage, l'importation, la distribution, l'entreposage et la déclaration des réactions indésirables.

Actuellement, les fabricants n'ont aucune obligation d'indiquer sur l'étiquette d'un produit le nom de l'ingrédient actif, sa posologie, la quantité en poids, en volume ou en nombre, et la liste des ingrédients non médicamenteux.

Actuellement, les fabricants n'ont aucune obligation d'indiquer sur l'étiquette d'un produit le nom de l'ingrédient actif, sa posologie, la quantité en poids, en volume ou en nombre, et la liste des ingrédients non médicamenteux. D'ici à ce que tous les PSN soient réglementés, en 2009, les consommateurs n'auront donc aucune assurance de la qualité, de la teneur des constituants, de la stabilité ni de l'innocuité des PSN.

La qualité de la fabrication d'un PSN dépend souvent de la taille et des ressources financières de l'entreprise qui le commercialise. Par conséquent, d'ici à ce que tous les PSN soient réglementés, le groupe de travail recommande aux médecins et aux pharmaciens de conseiller aux personnes qui souhaitent acheter ce type de produits de choisir une marque non artisanale. Un produit de fabrication industrielle sous-entend, en principe, une meilleure normalisation des principes actifs. Cependant, les PSN qui n'auront pas été autorisés par Santé Canada en 2009 ne porteront aucune garantie du contrôle de qualité.

La toxicité des PSN et les interactions potentielles

La nature même des PSN ainsi que la complexité, la variabilité et l'absence de définition exacte de leur composition sont autant de facteurs qui font qu'ils peuvent influencer sur leur innocuité et favoriser des interactions médicamenteuses cliniquement significatives, généralement à l'insu du consommateur. Ces interactions peuvent être classées en deux catégories :

- les **interactions pharmacodynamiques**, certains constituants des PSN ayant des effets additifs, synergiques ou antagonistes de ceux du principe actif d'un médicament prescrit ;
- les **interactions pharmacocinétiques**, des PSN pouvant modifier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination de certains médicaments d'ordonnance.

Ces interactions peuvent entraîner une diminution des concentrations thérapeutiques du médicament, ce qui a pour effet de réduire, voire d'annuler, son activité. Dans d'autres cas, elles peuvent favoriser un accroissement des concentrations et causer l'apparition d'effets indésirables et toxiques.

Les principales interactions potentielles entre les médicaments et les PSN sont présentées dans les tableaux I et II.

Les causes de la toxicité

L'innocuité des PSN peut être affaiblie, voire annulée, sous l'effet des facteurs suivants : la toxicité intrinsèque des constituants, l'identification imprécise des composants, les altérations et les contaminations.

□ La toxicité intrinsèque des constituants

Les PSN sont des mélanges complexes de molécules diverses. Leur composition, souvent mal définie, est formée de molécules pourvues d'une activité biologique notoire, entre autres des hétérosides, des alcaloïdes, des anthocyanes, des tannins et des stéroïdes. Comme toutes les molécules bioactives, ces constituants peuvent, à un certain degré de concentration, présenter une toxicité intrinsèque évidente.

Telle la composition des produits végétaux, qui varie de multiples façons, la teneur de ces constituants peut « naturellement » varier d'une préparation à une autre. Les préparations à base d'*éphédra* contiennent, par exemple, de l'éphédrine, qui provoque une élévation de la pression artérielle. La glycyrrhizine présente dans la *réglisse* accroît la sécrétion de cortisol et entraîne une hypertension artérielle. Les plantes aux vertus diurétiques peuvent quant à elles causer une perte d'ions et un déséquilibre électrolytique.



□ L'identification imprécise des composants

Un PSN peut devenir toxique lorsqu'un de ses constituants, qui est susceptible d'avoir des effets toxiques graves, n'est pas identifié ou est mal identifié. En 1991 et 1992, la substitution de *Stephania tetrandra* par *Aristolochia fangchi* dans une préparation amaigrissante a été la cause de néphropathies graves chez des consommatrices. Au moins 70 patientes ont dû recevoir des traitements de dialyse ou subir une transplantation rénale, et 18 ont eu un diagnostic de cancer de l'urètre. On a découvert que l'ajout d'acide aristolochique — un agent néphrotoxique — dans ce PSN chinois n'avait pas été identifié ni mentionné d'aucune façon².

□ Les altérations

La toxicité peut être aussi liée à la présence de composants qui altèrent les préparations de PSN, qu'il s'agisse de végétaux ou de substances chimiques médicamenteuses. Les interactions médicamenteuses pouvant survenir sont particulièrement difficiles à éviter et à détecter lorsque la nature des altérations chimiques est inconnue, notamment lorsqu'une substance médicamenteuse reconnue est ajoutée dans des PSN. En 2002, Santé Canada avisait, par exemple, les professionnels de la santé que le produit à base d'herbes *SPES* renfermait de l'alprazolam (Xanax[®]), que le *Hua Fo*, fabriqué par Guiz Hou Ribulo Medical Industry et utilisé pour le traitement des troubles sexuels, contenait du sildénafil (Viagra[®])³ et que des PSN à base de plantes médicinales fabriqués aux États-Unis et vendus pour soulager les douleurs articulaires renfermaient de l'indométhacine.

□ Les contaminations

Les PSN d'origine végétale peuvent contenir des contaminants toxiques, tels les pesticides et les métaux lourds⁴, ainsi que des pollens, des champignons microscopiques et des moisissures susceptibles de causer des réactions allergiques.

Les interactions pharmacodynamiques

Les PSN peuvent contenir des molécules bioactives qui ont des propriétés pharmacodynamiques propres à certains systèmes physiologiques. Ces propriétés peuvent s'additionner ou s'opposer à celles de certains médicaments traditionnels, ce qui entraîne des interactions pharmacodynamiques.

Les PSN qui causent une baisse du potassium (K⁺) sérique, tels la *cascara*, le *séné* et la *réglisse*, ont des interactions pharmacodynamiques avec les glycosides cardiaques, dont ils accentuent les effets. Si des diurétiques thiazidiques ou des corticostéroïdes sont associés à ces produits, il y a un risque accru de déplétion potassique.

2. J.L. Nortier et autres, « Urothelial carcinoma associated with the use of a chinese herb (aristolochia fangchi) », *The New England Journal of Medicine*, vol. 342, no 23, 8 juin 2000, p. 1686-1692.

3. Santé Canada, *Santé Canada avise la population de ne pas consommer de Hua Fo : mise en garde*, Ottawa. Santé Canada, 15 février 2002. [En ligne] www.hc-sc.gc.ca/francais/protection/mises_garde/2002/2002_09f.htm

4. « Problems with dietary supplements », *The Medical Letter*, vol. 44, no 1140, 30 septembre 2002, p. 84-86.

Certaines associations de PSN et de médicaments potentialisent les effets thérapeutiques, lorsque le PSN a un effet identique à celui du principe actif médicamenteux, alors que d'autres associations réduisent ou annulent les effets pharmacologiques. Il est recommandé, notamment, d'éviter les associations suivantes :

- L'**échinacée** avec des stéroïdes, à cause de leurs propriétés immunomodulatrices additives ;
- Le **millepertuis**, aux propriétés antidépressives, avec des médicaments antidépresseurs, à cause des risques de syndrome sérotoninergique. L'utilisation de ce PSN requiert une surveillance médicale étroite ;
- Le **ginkgo biloba** avec des médicaments de la classe des benzodiazépines, parce que les ginkgolides agissent comme des agonistes des récepteurs de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) ; avec des agents anticoagulants, telle la warfarine ; ou avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), parce qu'en agissant sur le facteur d'agrégation plaquettaire (FAP) ils diminuent l'agrégation ;
- Le **ginseng** et le coenzyme Q₁₀, parce qu'ils réduisent les propriétés anticoagulantes de la warfarine et provoquent une diminution du ratio international normalisé (RIN).

Les interactions pharmacocinétiques

Les interactions pharmacocinétiques entre des PSN et des médicaments sont nombreuses. Il est donc essentiel d'éviter ou, à tout le moins, de surveiller certaines associations de produits. Ces interactions peuvent survenir à toutes les étapes du devenir du médicament dans l'organisme, c'est-à-dire à l'absorption, à la distribution, au métabolisme et à l'excrétion. Il convient de souligner que les interactions décrites dans la littérature ne sont pas toutes significatives sur le plan clinique. Les plus notables se produisent aux stades de l'absorption et du métabolisme.

□ Au stade de l'absorption

L'association de substances contenues dans des PSN avec des médicaments peut altérer l'absorption de certains principes actifs. Les préparations végétales riches en tannins, tels le *palmier nain*, la *camomille* et la *valériane*, peuvent favoriser la formation de molécules complexes avec le fer et diminuer l'absorption de ce métal contenu dans des préparations médicamenteuses. De même, les préparations laxatives renfermant de l'*aloès*, de la *gomme de guar*, de la *cascara* ou du *séné* peuvent réduire l'absorption des médicaments, car elles accélèrent le transit intestinal.



Certains médicaments sont des substrats de la glycoprotéine P (PgP), un transporteur important au niveau des cellules intestinales. Cette protéine est un transporteur d'efflux, qui favorise le passage des molécules de l'intérieur de l'entérocyte vers la lumière de l'intestin. Elle empêche donc la pénétration de molécules étrangères dans l'organisme par la voie digestive. Dans les entérocytes intervient également une protéine enzymatique du métabolisme des médicaments, le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4). Les substrats médicamenteux de ce cytochrome sont très nombreux et constituent souvent des substrats de la PgP. Un médicament substrat de la PgP et du CYP3A4 a généralement une biodisponibilité orale limitée car, une fois pénétré dans l'entérocyte, il peut être dirigé vers l'extérieur par la PgP et métabolisé par le CYP3A4.

De nombreuses substances présentes dans les PSN sont des inducteurs ou des inhibiteurs du CYP3A4 et de la PgP des entérocytes de la paroi intestinale. Par conséquent, elles peuvent mener à des modifications importantes de la biodisponibilité de certains médicaments lors de la prise concomitante. Le *millepertuis*, par exemple, a un effet inducteur sur la PgP et le CYP3A4, ce qui entraîne une baisse de la biodisponibilité de la digoxine et réduit les concentrations à des niveaux sous-thérapeutiques.

En revanche, des flavonoïdes et des furanocoumarines présents dans le *jus de pamplemousse* ont un effet inhibiteur sur le CYP3A4, ce qui accroît la biodisponibilité et, par conséquent, accentue les niveaux thérapeutiques sériques de médicaments tels que les immunosuppresseurs (cyclosporine), les inhibiteurs des canaux calciques de la famille des dihydropyridines (nifédipine, félodipine) et les inhibiteurs des statines (simvastatine, lovastatine, atorvastatine).

□ Au stade du métabolisme

Des constituants de PSN peuvent aussi entrer en interaction avec les enzymes CYP450, qui jouent un rôle déterminant dans le métabolisme hépatique des médicaments. De fait, l'usage d'un PSN peut diminuer ou augmenter l'activité d'une isoenzyme du CYP450.

Il faut se rappeler qu'un substrat est une molécule sur laquelle l'enzyme exerce son activité catalytique, soit une molécule qui « a des affinités » avec une enzyme et dont la structure chimique est modifiée par cette dernière.

Certains PSN sont des inducteurs, c'est-à-dire qu'ils accroissent l'activité d'une isoenzyme. Par conséquent, un substrat administré de façon concomitante avec un inducteur aura un métabolisme accru et des concentrations plasmatiques réduites. En revanche, d'autres PSN sont des inhibiteurs, c'est-à-dire qu'ils peuvent diminuer l'activité d'une isoenzyme. Ainsi, un produit pris simultanément avec un inhibiteur tendra à s'accumuler dans l'organisme.

Les principaux médicaments ou classes de médicaments agissant comme substrats, inducteurs ou inhibiteurs de certaines iso-enzymes du CYP450 sont présentés dans les tableaux III à VI.

De nombreuses études conduites *in vitro* ont montré que certains PSN, tels l'*échinacée*, la *camomille*, l'*hydraste*, le *millepertuis* et l'*ail*, entrent en interaction avec les enzymes CYP450, les principaux acteurs du métabolisme hépatique des médicaments. Faute de preuves cliniques d'effets *in vivo*, il est recommandé d'être prudent dans l'utilisation de ces produits.

□ Aux stades de la distribution et de l'excrétion

Aucune interaction significative sur le plan clinique du devenir du médicament dans l'organisme n'a encore été signalée aux stades de la distribution et de l'excrétion.

Une information essentielle

L'utilisation simultanée de PSN et de médicaments peut avoir divers effets sur la santé. Grâce aux études cliniques et aux rapports de cas, il est possible de se tenir au courant des interactions et des toxicités signalées.

Ce document n'a pas été conçu dans le but de condamner ou de réduire l'utilisation de PSN. Il vise plutôt à fournir des conseils sur leur usage, car les patients ont de plus en plus de décisions à prendre concernant leur santé et le traitement des symptômes ou des affections.

Les professionnels de la santé ont la responsabilité de bien informer leurs patients, en établissant une relation de confiance et en donnant des explications fondées sur un savoir scientifique reconnu. Ils sont donc invités à faire preuve d'ouverture et à questionner librement leurs patients sur ce sujet.



Tableau I

Interactions potentielles des médicaments avec les produits de santé naturels

LÉGENDE DES COULEURS

- interaction potentielle qui implique un médicament à fenêtre thérapeutique étroite (un suivi plus serré est donc suggéré) ou dont les conséquences peuvent être plus graves que pour d'autres produits ; l'interaction suspectée repose sur une documentation scientifique relativement importante.
- interaction suspectée qui peut être théorique et pour laquelle il existe peu de données probantes ; l'effet possible de l'interaction sur la santé du patient n'est pas nécessairement majeur, mais doit tout de même faire l'objet d'une surveillance.

MÉDICAMENTS OU CLASSES DE MÉDICAMENTS	PRODUITS DE SANTÉ NATURELS NOM COMMUN (anglais; latin)	INTERACTIONS DÉMONSTRÉES OU SUSPECTÉES
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	● Ail (garlic; <i>Allium sativum</i>) ● Écorce de saule blanc (willow bark; <i>Salix alba</i>) ● Gingembre (ginger; <i>Zingiber officinale</i>) ● Ginkgo biloba (<i>Ginkgo biloba</i>) ● Matricaire (Feverfew; <i>Tanacetum parthenium</i>)	● Risque d'hémorragie
Alcool, benzodiazépines, antihistaminiques, antidépresseurs tricycliques, opiacés, pentobarbital, autres médicaments pouvant causer de la somnolence	● Ginseng (<i>Panax ginseng</i>) ● Houblon (common hop; <i>Humulus lupulus</i>) ● Kava (kava-kava; <i>Piper methysticum</i>) ● Millepertuis (St. John's wort; <i>Hypericum perforatum</i>) ● Passiflore (passion flower; <i>Passiflora incarnata</i>) ● Valériane (valerian; <i>Valeriana officinalis</i>)	● Potentialisation de l'effet sédatif
Anesthésiques	● Valériane (valerian; <i>Valeriana officinalis</i>) ● Kava (kava-kava; <i>Piper methysticum</i>) ● Éphédra (Ephedra; <i>Ephedra sinica Stapf.</i>)	● Augmentation de l'effet anesthésique ● Arythmies
Anticoagulants	● Légumes verts feuillus (<i>Brassica sp.</i>) (ex. : brocoli) ● Achillée millefeuille (yarrow; <i>Achillea millefolium</i>) ● Hydraste (golden seal; <i>Hydrastis canadensis</i>) ● Ail (garlic; <i>Allium sativum</i>) ● Ananas (pineapple; <i>Ananas comosus</i>) ● Angélique (angelica; <i>Angelica archangelica</i>) ● Anis (aniseed; <i>Pimpinella anisum</i>) ● Arnica (arnica; <i>Arnica montana</i>) ● Aspérule odorante (sweet woodruff; <i>Galium odoratum</i>) ● Boldo (boldo; <i>Peumus boldus</i>) ● Buchu (buchu; <i>Barosma betulina</i>) ● Camomille (chamomille; <i>Matricaria recutita</i>) ● Dan-shen (<i>Salvia miltiorrhiza</i>) ● Dipteryx odorata (tonka bean) ● Dong quai (<i>Angelica sinensis</i>) ● Écorce de saule blanc (willow bark; <i>Salix alba</i>)	● Diminution du temps de saignement (source de vitamine K) ● Activité procoagulante susceptible de diminuer le temps de saignement ● Augmentation du temps de saignement (source de coumarine ou inhibition de l'agrégation plaquettaire)

Tableau I

Interactions potentielles des médicaments avec les produits de santé naturels (suite)

MÉDICAMENTS OU CLASSES DE MÉDICAMENTS	PRODUITS DE SANTÉ NATURELS NOM COMMUN (anglais, latin)	INTERACTIONS DÉMONSTRÉES OU SUSPECTÉES
Anticoagulants (suite)	● Fénugrec (fenugreek; <i>Trigonella foenum-graecum</i>) ● Flouve odorante (sweet vernal grass; <i>Anthoxanthum odoratum</i>) ● Frêne (prickly ash; <i>Zanthoxylum americanum</i>) ● Gaillet (sweetscented bedstraw; <i>Galium triflorum</i>) ● Gingembre (ginger; <i>Zingiber officinale</i>) ● Ginkgo biloba (<i>Ginkgo biloba</i>) ● Ginseng (<i>Panax ginseng</i>) ● Glucosamine ● Luzerne (alfalfa; <i>Medicago sativa</i>) ● Marron d'Inde (horse chesnut; <i>Aesculus hippocastanum</i>) ● Matricaire (Feverfew; <i>Tanacetum parthenium</i>) ● Mélilot (sweet clover; <i>Melilotus officinalis</i>) ● Ortie (nettle; <i>Urtica dioica</i>) ● Passiflore (passion flower; <i>Passiflora incarnata</i>) ● Persil (parsley; <i>Carum petroselinum</i>) ● Peuplier (poplar; <i>Populus balsafimera</i>) ● Raifort (horseradish; <i>Armoracia rusticana</i>) ● Réglisse (licorice; <i>Glycyrrhiza glabra</i>) ● Trèfle rouge (red clover; <i>Trifolium pratense</i>) ● Vitamine E (>400UI/jour)	● Augmentation du temps de saignement (source de coumarine ou inhibition de l'agrégation plaquettaire)
Anticonvulsivants et phénothiazines	● Bourrache (borage; <i>Borago officinalis</i>) ● Ginkgo biloba (toxine) (<i>Ginkgo biloba</i>) ● Huile d'onagre (evening primrose oil; <i>Oenothera biennis</i>) ● Sauge (sage; <i>Salvia officinalis</i>)	● Incidence accrue de crises d'épilepsie, particulièrement si le produit est associé à un médicament qui diminue le seuil de convulsion, tel un antidépresseur tricyclique
Antidiabétiques Anti-hyperglycémiant	● Ail (garlic; <i>Allium sativum</i>) ● Bleuet (racine) (<i>Vaccinium angustifolium</i>) ● Fénugrec (fenugreek; <i>Trigonella foenum-graecum</i>) ● Ginseng (<i>Panax ginseng</i>)	● Altération du contrôle glycémique; peut précipiter une hypoglycémie
	● Glucosamine	● Altération du contrôle glycémique; élévation possible de la glycémie
Antihypertenseurs	● Actée à grappes (black cohosh; <i>Cimicifuga racemosa</i>) ● Boldo (boldo; <i>Peumus boldus</i>) ● Bouleau blanc (birch; <i>Betula alba</i>) ● Fleurs de Sureau (elder; <i>Sambucus nigra</i>) ● Genévrier (juniper; <i>Juniperus communis</i>) ● Millepertuis (St. John's wort; <i>Hypericum perforatum</i>)	● Diurétiques. Provoque une hypovolémie et une hypotension; difficultés à maîtriser l'hypertension



Tableau I

Interactions potentielles des médicaments avec les produits de santé naturels (suite)

MÉDICAMENTS OU CLASSES DE MÉDICAMENTS	PRODUITS DE SANTÉ NATURELS NOM COMMUN (anglais, <i>latin</i>)	INTERACTIONS DÉMONTRÉES OU SUSPECTÉES
Antihypertenseurs (suite)	● Palmier nain (saw palmetto; <i>Serenoa repens</i>) ● Persil (parsley; <i>Carum petroselinum</i>) ● Pissenlit (dandelion; <i>Taraxacum officinale</i>) ● Queue de cerise (cherry stem; <i>Prunus serotina</i>)	● Diurétiques. Provoque une hypovolémie et une hypotension; difficultés à maîtriser l'hypertension
	● Griffe de chat (Cat's claw; <i>Uncaria tomentosa</i>) ● Griffe du diable (Devil's claw; <i>Harpagophytum procumbens</i>) ● Gui (mistletoe; <i>Viscum album</i>) ● Rauwolfia (rauwolfia; <i>Rauwolfia serpentina</i>) ● Yohimbine (yohimbine; <i>Pausinystalia yohimbe</i>)	● Augmentation de l'effet antihypertenseur et induction d'épisodes d'hypotension
	● Ginseng (<i>Panax schinseng</i>) ● Ma Huang (diverses espèces du genre <i>Ephedra</i>) ● Réglisse (licorice; <i>Glycyrrhiza glabra</i>)	● Interférence perturbant la maîtrise de l'hypertension; élève la pression
Digoxine	● Digitale (yellow foxglove; <i>Digitalis lanata</i>) ● Digitale pourprée (purple foxglove; <i>Digitalis purpurea</i>)	● Produits contenant un glycoside cardiaque susceptible de potentialiser l'effet de la digitale et de causer des signes de toxicité
	● Ginseng de Sibérie (Siberian ginseng; <i>Eleutherococcus senticosus</i>) ● Kyushin	● Augmentation factice de la concentration plasmatique de digoxine
	● Millepertuis (St. John's wort; <i>Hypericum perforatum</i>)	● Induction de la glycoprotéine-P et diminution des concentrations plasmatiques de digoxine
Fer	● Camomille (chamomille; <i>Matricaria recutita</i>) ● Matricaire (Feverfew; <i>Tanacetum parthenium</i>) ● Millepertuis (St. John's wort; <i>Hypericum perforatum</i>) ● Palmier nain (saw palmetto; <i>Serenoa repens</i>) ● Valériane (valerian; <i>Valerianna officinalis</i>)	● Diminution de l'absorption du fer due à la présence de tannins qui peuvent former un complexe avec le fer
Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) (phénelzine)	● Éphédra (<i>Ephedra</i>; <i>Sinica sf</i>) ● Ginseng (<i>Panax ginseng</i>) ● Ma Huang (diverses espèces du genre <i>Ephedra</i>) ● Millepertuis (St. John's wort; <i>Hypericum perforatum</i>) ● Réglisse (licorice; <i>Glycyrrhiza glabra</i>) ● Yohimbine (yohimbine; <i>Pausinystalia yohimbe</i>)	● Symptômes du système nerveux central; augmentation de la toxicité (céphalées, tremblements, manie)

Tableau I

Interactions potentielles des médicaments avec les produits de santé naturels (suite)

MÉDICAMENTS OU CLASSES DE MÉDICAMENTS	PRODUITS DE SANTÉ NATURELS NOM COMMUN (anglais, latin)	INTERACTIONS DÉMONSTRÉES OU SUSPECTÉES
Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS)	● Millepertuis (St. John's wort; <i>Hypericum perforatum</i>)	● Effets antidépresseurs additifs et risque accru d'un syndrome sérotoninergique
Quinolones, tétracycline, lévothyroxine, phénytoïne, levodopa, mycophénolate, mofétil	● Minéraux et multivitamines contenant des minéraux (calcium, fer, etc.)	● Diminution de l'absorption gastro-intestinale, des taux plasmatiques et de l'efficacité
Contraceptifs oraux, benzodiazépines, statines, bloqueurs des canaux calciques et autres substrats de l'isoenzyme CYP3A4 (voir tableau III)	● Millepertuis (St. John's wort; <i>Hypericum perforatum</i>)	● Réduction possible de l'effet du médicament secondaire à une diminution de la concentration plasmatique, par suite d'une induction possible de l'isoenzyme
Bloqueurs de canaux calciques (Cardizem®, Adalat®), cyclosporine, inhibiteurs de la protéase (Norvir® et Viracept®) et autres substrats du CYP3A4 (voir tableau III)	● Jus de pamplemousse (<i>grapefruit juice</i>) ● Jus d'orange de Séville (<i>Seville orange juice</i>) ● Camomille (chamomille; <i>Matricaria recutita</i>) ● Échinacée (<i>Echinacea</i>) ● Griffes de chat (Cat's claw; <i>Uncaria tomentosa</i>) ● Hydraste (golden seal; <i>Hydrastis canadensis</i>)	● Augmentation possible de l'effet du médicament secondaire à un accroissement de la concentration plasmatique, par suite d'une inhibition possible de l'isoenzyme
Substrats du CYP2C9 (voir tableau IV)	● Millepertuis (St. John's wort; <i>Hypericum perforatum</i>)	● Réduction possible de l'effet du médicament secondaire à une diminution de la concentration plasmatique, par suite d'une induction possible de l'isoenzyme
Phénytoïne (Dilantin®), anti-hyperglycémiant (Orinase®, Diabeta®) AINS, anti-dépresseurs (Luvox®, Prozac®) et autres substrats du CYP2C9 (voir tableau IV)	● Ginkgo biloba (<i>Ginkgo biloba</i>)	● Augmentation possible de l'effet du médicament secondaire à un accroissement de la concentration plasmatique, par suite d'une inhibition possible de l'isoenzyme
Fluvoxamine (Luvox®), caféine, antidépresseurs (Tofranil®, Olanzapine®), acétaminophène et autres substrats du CYP1A2 (voir tableau V)	● Ipriflavone	● Augmentation possible de l'effet du médicament secondaire à un accroissement de la concentration plasmatique, par suite d'une induction possible de l'isoenzyme
	● Hydrocarbures polycycliques présents dans la fumée et la cuisson au barbecue ● Millepertuis (St. John's wort; <i>Hypericum perforatum</i>)	● Diminution des concentrations plasmatiques des médicaments secondaire à une induction possible du CYP1A2

À cause de l'évolution continuelle des interactions, les tableaux ne peuvent présenter toutes les connaissances sur les PSN cumulées jusqu'à maintenant.



Tableau II

Interactions potentielles des produits de santé naturels avec les médicaments

LÉGENDE DES COULEURS

- interaction potentielle qui implique un médicament à fenêtre thérapeutique étroite (un suivi plus serré est donc suggéré) ou dont les conséquences peuvent être plus graves que pour d'autres produits ; l'interaction suspectée repose sur une documentation scientifique relativement importante.
- interaction suspectée qui peut être théorique et pour laquelle il existe peu de données probantes ; l'effet possible de l'interaction sur la santé du patient n'est pas nécessairement majeur, mais doit tout de même faire l'objet d'une surveillance.

PRODUITS DE SANTÉ NATURELS	MÉDICAMENTS OU CLASSES DE MÉDICAMENTS	INTERACTIONS DÉMONSTRÉES OU SUSPECTÉES
Ail (<i>Allium sativum</i>)	● Anti-hyperglycémians	● Effet additif sur l'abaissement de la glycémie
	● Anticoagulants	● Augmentation du RIN et risque de saignement
	● Anti-plaquettaires et AINS	● Augmentation du risque de saignement
Ginkgo biloba	● Anticoagulants et Aspirine®	● Augmentation du RIN et du risque de saignement
	● Trazodone, benzodiazépines et autres sédatifs	● Augmentation possible de l'effet GABAergique et sédation plus importante
Ginseng (<i>Panax ginseng</i>)	● IMAO (phénelzine)	● Symptômes de manie (irritabilité, hallucinations), insomnie, céphalées, tremblements
	● Anticoagulants	● Diminution du RIN
	● Anti-hyperglycémians	● Hypoglycémie possible
Kava (<i>Piper methysticum</i>)	● Benzodiazépines	● Léthargie et désorientation possiblement dues à une stimulation des récepteurs GABA
	● Anti-parkinsonniens	● Augmentation des périodes « off »
Millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>)	● Substrats des isoenzymes CYP3A4 (tableau III)	● Induction enzymatique et diminution de la concentration et de l'activité des médicaments
	● Cyclosporine et inhibiteurs de la protéase	● Diminution des taux plasmatiques de cyclosporine par induction de la glycoprotéine-P et/ou du CYP3A
	● Contraceptifs oraux	● Saignements irréguliers et possibilité de grossesse (induction enzymatique). Envisager autre méthode de contraception
	● Alprazolam	● Diminution de la concentration plasmatique et diminution de l'effet de l'alprazolam
	● ISRS, néfazodone et autres anti-dépresseurs	● Augmentation de l'inhibition du recaptage de la sérotonine (nausées, vomissements, anxiété, confusion, céphalées, etc.)
	● Théophylline et autres substrats du CYP1A2 (tableau V)	● Diminution des taux de théophylline par induction enzymatique possible
	● Anticoagulants	● Diminution du RIN à la suite d'une induction enzymatique possible
	● Digoxine	● Diminution des concentrations plasmatiques par induction de la glycoprotéine-P intestinale

Tableau II

Interactions potentielles des produits de santé naturels avec les médicaments (suite)

PRODUITS DE SANTÉ NATURELS	MÉDICAMENTS OU CLASSES DE MÉDICAMENTS	INTERACTIONS DÉMONTRÉES OU SUSPECTÉES
Échinacée (<i>Echinacea</i>)	● Immunosuppresseurs	} ● Altération théorique de l'effet immunosuppresseur
Éphédra (<i>Sinica</i>)	● Anti-hypertenseurs	} ● Augmentation de la tension artérielle
	● Anti-angineux	} ● Possibilité de survenue de troubles cardiovasculaires
	● Anti-arythmiques, anesthésiques	} ● Arythmies
	● IMAO	} ● Symptômes de manie; hyperthermie et hypertension potentiellement létales
Valériane (<i>Valeriana officinalis</i>)	● Anesthésiques, sédatifs	} ● Augmentation de l'effet sédatif possible
Coenzyme Q₁₀	● Warfarine	} ● Antagonisme de l'effet anticoagulant; diminution du RIN
Glucosamine	● Anti-hyperglycémiant	} ● Diminution possible de la tolérance au glucose
Ipriflavone (phytoestrogène)	● Tamoxifène	} ● Antagonistes fonctionnels
Mélatonine	● Fluvoxamine	} ● Sédation excessive. Attention à l'ajout d'autres sédatifs
	● Nifédipine et autres agents cardiovasculaires	} ● Incidence probable de la mélatonine sur le système cardiovasculaire pouvant modifier l'effet prévu de la pharmacothérapie
Pamplémousse et son jus	● Substrats du CYP3A4 (près de 50 % des médicaments utilisés) et glyco-protéine-P intestinale (tableau III)	} ● Inhibiteur puissant qui a pour effet d'augmenter la biodisponibilité et la concentration des médicaments (et par conséquent leurs effets pharmacologiques et leur toxicité)
	● Bloqueurs des canaux calciques	} ● Hypotension, bradycardie
	● Cyclosporine et tacrolimus	} ● Toxicité et immunosuppression excessive avec risque accru d'infection
	● Inhibiteurs de la protéase (anti-sida)	} ● Toxicité accrue
	● Œstrogènes	} ● Effets indésirables possibles, saignements irréguliers
	● Alprazolam, bromazépam, clonazépam	} ● Sédation excessive, confusion
	● Anticoagulants	} ● Risque accru de saignements
Minéraux (calcium, fer, etc.)	● Digoxine	} ● Augmentation de la biodisponibilité et des concentrations plasmatiques par inhibition de la PgP (par conséquent augmentation de l'effet du médicament)
	● Quinolones, tétracycline, lévothyroxine, phénytoïne, levodopa, mycophénolate, mofétil	} ● Diminution de l'absorption des médicaments

À cause de l'évolution continue des interactions, les tableaux ne peuvent présenter toutes les connaissances sur les PSN cumulées jusqu'à maintenant.



DÉFINITIONS

Substrat :	substance métabolisée
Inducteur :	substance qui accélère le métabolisme des substrats
Inhibiteur :	substance qui diminue le métabolisme des substrats

Tableau III

Inhibiteurs, substrats et inducteurs de l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P-450

INHIBITEURS	SUBSTRATS			INDUCTEURS
	AFFINITÉ ÉLEVÉE	AFFINITÉ INTERMÉDIAIRE	AFFINITÉ FAIBLE	
Érythromycine Clarithromycine (Biaxin®) Fluconazole (Diflucan ^{MC}) Kétoconazole (Nizoral®) Itraconazole (Sporanox®) Métronidazole (Flagyl®) Miconazole (Monistat®) Jus de pamplemousse	Amiodarone (Cordarone®) Diltiazem (Cardizem®) Vérapamil (Chronovera®) Indinavir (Crixivan®) Nelfinavir (Viracept®) Ritonavir (Norvir®) Saquinavir (Invirase®)	Amlodipine (Norvasc ^{MC}) Félodipine (Plendil®) Nifédipine (Adalat®) Nicardipine (Cardene®) Nimodipine (Nimotop®) Atorvastatine (Lipitor ^{MC}) Lovastatine (Mecavor®) Simvastatine (Zocor®) Buspirone (BuSpar®) Néfazodone (Serzone®) Sertraline (Zoloft ^{MC}) Cyclosporine (Neoral®) Tamoxifène (Tamofen®)	Alprazolam (Xanax®) Diazépam (Valium®) Midazolam (Versed®) Triazolam (Halcion®) Citalopram (Celexa®) Alfentanil (Alfenta®) Fentanyl (Duragesic®) Bromocriptine (Parlodel®) Dompéridone (Motilium®) Ergotamine Fexofénadine (Allegra®) Finastéride (Proscar®) Lidocaïne Paclitaxel (Taxol ^{MC}) Pimozide (Orap®) Pravastatine (Pravachol®) Sildénafil (Viagra ^{MC}) Dexamétasone Méthylprednisolone Ethinylœstradiol Testostérone	Barbituriques Carbamazépine (Tegretol®) Dexaméthasone Phénytoïne (Dilantin ^{MC}) Rifampine

Tableau IV

Inhibiteurs, substrats et inducteurs de l'isoenzyme CYP2C9 du cytochrome P-450

INHIBITEURS	SUBSTRATS			INDUCTEURS
	AFFINITÉ ÉLEVÉE	AFFINITÉ INTERMÉDIAIRE	AFFINITÉ FAIBLE	
Fluconazole (Diflucan ^{MC}) Sulfaphénazole Sulfapyrazone (Anturan®)	Fluvoxamine (Luvox®) Fluoxétine (Prozac®) Fluvastatine (Lescol®) S-warfarine Célécoxib (Celebrex ^{MC})	Diclofénac (Voltaren®) Flurbiprofène (Ansaid®) Ibuprofène (Motrin®) Naproxen (Naprosyn®) Piroxicam (Feldene ^{MC}) Ténoxycam (Mobicox®) Léflunomide (Arava®) Phénytoïne (Dilantin ^{MC}) Tolbutamide (Orinase®)	Glyburide (Diabeta®) Irbesertan (Avapro ^{MC}) Losartan (Cozaar®)	Barbituriques Rifampine

Tableau V

Inhibiteurs, substrats et inducteurs de l'isoenzyme CYP1A2 du cytochrome P-450

INHIBITEURS	SUBSTRATS			INDUCTEURS
	AFFINITÉ ÉLEVÉE	AFFINITÉ INTERMÉDIAIRE	AFFINITÉ FAIBLE	
Ciprofloxacine (Cipro®) Norfloxacine (Noroxin®) Fluvoxamine (Luvox®)		Clozapine (Clozaril®) Olanzapine (Zyprexa®) Mexilétine (Mexitil®) Tacrine (Cognex®)	Acétaminophène Caféine Clomipramine (Anafranil®) Imipramine (Tofranil®) Ondansétron (Zofran®) Théophylline (Theo-Dur®)	Fumée de cigarette Cuisson sur charbon de bois Oméprazole (Losec®) Lansoprazole (Prevacid®)

Tableau VI

Inhibiteurs, substrats et inducteurs de l'isoenzyme CYP2D6 du cytochrome P-450

INHIBITEURS	SUBSTRATS			INDUCTEURS
	AFFINITÉ ÉLEVÉE	AFFINITÉ INTERMÉDIAIRE	AFFINITÉ FAIBLE	
Quinidine (Biquin Durules®)	Flécaïdine (Tambocor ^{MC}) Propafénone (Rythmol®) Fluoxétine (Prozac®) Paroxétine (Paxil®) Thioridazine (Mellaril®)	Carvédilol (Coreg TM) Métoprolol (Lopresor®) Propranolol (Indéral®) Halopéridol (Haldol®) Rispéridone (Risperdal®) Maprotiline (Ludiomil®) Diphenhydramine (Benadryl®) Clémastine (Tavist®) Chlorphéniramine (Chlor-Tripolon®)	Mexilétine (Mexitil®) Procainamide Amitriptyline (Elavil®) Clomipramine (Anafranil®) Désipramine (Norpramin®) Imipramine (Tofranil®) Nortriptyline (Aventyl®) Venlafaxine (Effexor®) Codéine Oxycodone Hydrocodone Dextrométhorphan	



Références et outils pratiques

Ouvrages et compendiums

BARNES, J., L.A. ANDERSON et J.D. PHILLIPSON. *Herbal medicines: A Guide for Healthcare Professionals*, 2^e édition, Londres, Pharmaceutical Press, 2002, 544 p.

BLUMENTHAL, M. (sous la dir. de). *The ABC Clinical Guide to Herbs*, Austin (Tex.), American Botanical Council, 2003, 480 p.

BLUMENTHAL, M., A. GOLDBERG et J. BRINCKMAN. *Herbal Medicine: Expanded Commission E Monographs*, Newton (Mass.), Integrative Medicine Communications, 1999, pag. variée.

BREMNESS, L. *Les plantes aromatiques et médicinales*, Paris, Bordas, coll. « L'œil nature », 2001, 304 p.

BRINKER, F.J. *Herb Contraindications and Drug Interactions: With Extensive Appendices Addressing Specific Conditions, Herb Effects, Critical Medications, and Nutritional Supplements*, 3^e édition, Sandy (Ore.), Eclectic Medical Publications, 2001, 432 p.

CHANDLER F. (sous la dir. de). *Herbs: Everyday Reference for Health Professionals*, Ottawa, Canadian Pharmacists Association et Canadian Medical Association, 2000, 240 p.

CHEVALLIER A. *Encyclopédie des plantes médicinales*, Montréal, Sélection du Reader's Digest, 1997, 336 p.

JELLIN, J.M. (sous la dir. de). *Natural Medicines Comprehensive Database ou Pharmacist's Letter ou Prescriber's letter*, Stockton (Calif.), Therapeutic Research Faculty, 1999-.

MILLS, S., et K. BONE. *Principles and Practices of Phytotherapy: Modern Herbal Medicine*, Édinburgh, Churchill Livingstone, 1999, 648 p.

SMALL, E. et P.M. CATLING. *Les cultures médicinales canadiennes*. Ottawa, Presses scientifiques du CNRC, 2000, 281 p.

The Review of National Products, St. Louis (Mo.), Facts and Comparisons, 2002, pag. variée.

Sites Web

American Botanical Council

www.herbalgram.org

American Herbal Pharmacopeia

www.herbal-ahp.org

American Herbal Products Association

www.ahpa.org

Herb Research Foundation

www.herbs.org

Indiana University School of Medicine

Division of Clinical Pharmacology – Drug Interactions

medicine.iupui.edu/flockhart/

Site spécialisé sur les enzymes CYP et les substances constituant des substrats, des inducteurs ou des inhibiteurs de ces enzymes.

National Center for Complementary and Alternative Medicine

<http://nccam.nih.gov>

Natural Medicines Compréhensive Database

www.naturaldatabase.com

Base de données sur les interactions médicamenteuses avec les produits de santé naturels (abonnement requis).

Réseau Proteus

www.reseauproteus.net

Traite de tous les aspects des médecines alternatives (fiches descriptives de produits, liste des recherches scientifiques pertinentes).

Santé Canada – Direction des produits thérapeutiques

www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/Therapeut/htmlfrn/publicat.html

Site de Santé Canada. Donne des indications claires sur les produits retirés du marché ou des avertissements quant aux effets toxiques et aux interactions potentielles (abonnement gratuit).

Articles scientifiques

- ERNST, E. « The risk-benefit profile of commonly used herbal therapies: ginkgo, St. John's wort, ginseng, Echinacea, saw palmetto, and kava », *Annals of Internal Medicine*, vol. 136, n° 1, 1^{er} janvier 2002, p. 42-43.
- FUGH-BERMAN, A. « Herb-drug interactions », *The Lancet*, vol. 355, n° 9198, 8 janvier 2000, p. 134-138.
- HYPERICUM DEPRESSION TRIAL STUDY GROUP. « Effect of *Hypericum Perforatum* (St John's Wort) in major depressive disorder: a randomized controlled trial », *JAMA : The Journal of the American Medical Association*, vol. 287, n° 14, 10 avril 2002, p. 1807-1814.
- LAMBERT, J.P. « Des interactions médicamenteuses "naturelles" », *Le Médecin du Québec*, vol. 36, n° 9, septembre 2001, p. 57-63.
- LAVIOLETTE, M., et P. MEUNIER. « La warfarine et ses interactions avec les produits naturels et les médicaments en vente libre ». *Le Médecin du Québec*, vol. 36, n° 9, septembre 2001, p. 67-72.
- MICHAUD, V., et J. TURGEON. « Les cytochromes P450 et leur rôle clinique », *Le Médecin du Québec*, vol. 37, n° 8, août 2002, p. 73-84.
- NORTIER, J.L., et autres. « Urothelial carcinoma associated with the use of a chinese herb (aristolochia fangchi) », *The New England Journal of Medicine*, vol. 342, n° 23, 8 juin 2000, p. 1686-1692.
- SCOTT, G.N., et G.W. ELMER. « Update on natural product—drug interactions », *American Journal of Health-System Pharmacy*, vol. 59, n° 4, 15 février 2002, p. 339-347.
- SCROGGIE, D.A., A. ALBRIGHT et M.D. HARRIS. « The effect of glucosamin-chondroitin supplementation on glycosylated hemoglobin levels in patients with type 2 diabetes mellitus: a placebo-controlled, double-blinded, randomized clinical trial », *Archives of Internal Medicine*, vol. 163, n° 13, 14 juillet 2003, p. 1587-1590.
- SOLOMON, P.R., et autres. « Ginkgo for memory enhancement: a randomized controlled trial, *JAMA : The Journal of the American Medical Association*, vol. 288, n° 7, 21 août 2002, p. 835-840.
- TAYLOR, J.A., et autres. « Efficacy and safety of echinacea in treating upper respiratory tract infections in children: a randomized controlled trial », *JAMA : The Journal of the American Medical Association*, vol. 290, n° 21, 3 décembre 2003, p. 2824-2830.
- VAES, L.P., et P.A. CHYKA. « Interactions of warfarin with garlic, ginger, ginkgo or ginseng: nature of the evidence », *The Annals of Pharmacotherapy*, vol. 34, n° 12, décembre 2000, p. 1478-1482.
- VAN GURP, G., et autres. « St John's wort or sertraline? Randomized controlled trial in primary care », *Canadian Family Physician*, vol. 48, mai 2002, p. 905-912.

Publications diverses

- Bulletin canadien des effets indésirables*, vol. 12, n° 4, octobre 2002.
- Drug Interaction Facts: Herbal Supplements and Food*, St. Louis (Mo.), Facts and Comparison, 2002.
- « Règlement sur les produits de santé naturels », *Gazette du Canada Partie II*, Ottawa, 2003, vol. 137, n° 13, p. 1532-1607.
- The Medical Letter*, vol. 44, n° 1140, 30 septembre 2002.
- The Medical Letter*, vol. 46, n° 1173, 5 janvier 2004.
- Santé Canada. *Santé Canada avise la population de ne pas consommer de Hua Fo : mise en garde*, Ottawa, Santé Canada, 15 février 2002. [En ligne] www.hc-sc.gc.ca/francais/protection/mises_garde/2002/2002_09f.htm



Membres du groupe de travail

Mark Berner, M.D.
Médecin de famille
Université McGill

Jean-Louis Brazier, Pharm.
Professeur, Faculté de pharmacie
Université de Montréal

François Goulet, M.D.
Directeur adjoint, Amélioration de l'exercice
Collège des médecins du Québec

Jean-Philippe Lambert, Pharm.
Pharmacien
Beauharnois

Denis Rochette, M.D.
Psychiatre
Complexe hospitalier de la Sagamie

Francine Terriault-Ladouceur, Pharm.
Directrice des services professionnels
Ordre des pharmaciens du Québec

Remerciements

Les membres du groupe de travail remercient les professionnels du Collège des médecins du Québec, de l'Ordre des pharmaciens du Québec et des associations médicales et pharmaceutiques, le réseau Proteus, la Fondation Lucie et André Chagnon, la Direction générale des produits de santé et des aliments de Santé Canada ainsi que les associations de patients qu'ils ont consultés. Les commentaires judicieux et l'expertise reconnue de ces groupes de personnes ont été très utiles à la préparation de ce document.

Publication des organismes suivants

Collège des médecins du Québec

2170, boulevard René-Lévesque Ouest

Montréal (Québec) H3H 2T8

Téléphone : (514) 933-4441 ou 1 888 MÉDECIN

Télécopieur : (514) 933-3112

Courriel : info@cmq.org

collegedesmedecins.qc.ca

Ordre des pharmaciens du Québec

266, rue Notre-Dame Ouest, bureau 301

Montréal (Québec) H2Y 1T6

Téléphone : (514) 284-9588 ou 1 800 363-0324

Télécopieur : (514) 284-3420

Courriel : ordrepharm@opq.org

www.opq.org

Production

Direction des affaires publiques et des communications

Collège des médecins du Québec

Révision et correction d'épreuves

Françoise Turcotte

Graphisme

Bronx Communications

Impression

Integria

La reproduction est autorisée à condition
que la source soit mentionnée.

Dépôt légal : 4^e trimestre 2004

Bibliothèque nationale du Québec

Bibliothèque nationale du Canada

ISBN 2-922539-18-2 (Collège des médecins du Québec)

ISBN 2-922438-09-0 (Ordre des pharmaciens)

© Collège des médecins du Québec et
Ordre des pharmaciens du Québec, 2004

Note : Dans cette publication, le masculin est utilisé
sans préjudice et seulement pour faciliter la lecture.