

Bulletin d'information toxicologique



VOLUME 33, NUMÉRO 2

Juin 2017

Sommaire

Numéro thématique sur les produits de santé naturels	1
Produits de santé naturels : pas nécessairement sécuritaires	4
Toxicité suivant la consommation de remèdes traditionnels chinois	8
Extraits de thé vert et hépatotoxicité : un réel danger?	13
Surveillance de la qualité des produits de santé naturels	19
Réponses du toxiquiz	24

Éditorial

Numéro thématique sur les produits de santé naturels

Pierre-André Dubé, B. Pharm., M. Sc., C. Clin. Tox.
Pharmacien-toxicologue, Institut national de santé publique du Québec

Une enquête menée en 2010 rapportait que 73 % des Canadiens interrogés (n = 2 001) consommaient des produits de santé naturels (PSN), et, apparemment, 24 % (488/2 001) des répondants de cette enquête étaient des Québécois [1]. Les auteurs mentionnaient que les participants étaient incertains à propos de la classification d'un produit dans la catégorie des PSN. En particulier, une proportion importante de participants (69 %) estimaient que les aliments et les produits biologiques étaient des PSN, tandis que presque la moitié (43 %) pensaient que les médicaments traditionnels n'étaient pas des PSN. Malgré cette incertitude, près du tiers (32 %) des répondants mentionnaient en utiliser quotidiennement. De surcroît, une proportion importante de participants (71 %) indiquaient que les PSN étaient « [...] *meilleurs pour eux que les produits chimiques ou les médicaments* ». Environ quatre répondants sur dix (42 %) pensaient pour leur part que les PSN étaient sans danger « [...] *parce qu'ils [étaient] composés d'ingrédients naturels* ».

Au Canada, le terme PSN est « [...] utilisé pour désigner une gamme de produits de santé, notamment les suppléments de vitamines et de minéraux, les remèdes à base de plantes médicinales et d'herbes, les remèdes traditionnels (tels que les remèdes traditionnels chinois [et ayurvédiques]), les médicaments homéopathiques, les acides gras oméga et essentiels et les probiotiques. De plus, beaucoup de produits de consommation courants, tels que certains dentifrices, antisudorifiques, shampoings, produits pour le visage et rince-bouche sont également classés comme PSN au Canada en raison de leurs ingrédients médicinaux et de leurs usages prévus » [2].

La Direction des produits de santé naturels et sans ordonnance (DPSNSO), anciennement connue sous le nom de Direction des produits de santé naturels (DPSN), fait partie de la Direction générale des produits de santé et des aliments (DGPSA) de Santé Canada. Elle est l'autorité réglementant les produits de santé naturels vendus au Canada. Son rôle consiste à s'assurer que la population canadienne a rapidement accès à des produits de santé naturels sécuritaires, efficaces et de grande qualité, tout en respectant la liberté de choix ainsi que la diversité philosophique et culturelle [3].

Malgré la présence de cette autorité réglementaire, peu de gens connaissent le principe de la **responsabilité partagée** concernant la vigilance des produits. Selon le *Cadre de vigilance des produits de santé*, Santé Canada « [...] considère que le maintien et l'amélioration de la santé et de la sécurité sont une responsabilité partagée. Outre le gouvernement et l'industrie réglementée, les professionnels de la santé, les patients, les consommateurs et leurs associations respectives jouent un rôle important dans la notification des questions liées à l'innocuité des produits de santé. Santé Canada porte dorénavant son attention vers l'encouragement et la surveillance des bonnes pratiques de l'industrie en matière de vigilance des produits, reflétant en cela le fait que l'industrie est responsable de l'innocuité et de l'efficacité de ses produits. Parallèlement, les Canadiens s'attendent à ce que Santé Canada soit engagé dans l'atténuation au minimum des risques associés à ces produits. Par conséquent, il importe que le système de vigilance adopté soit solide quoique transparent, et qu'il fasse place au niveau approprié d'engagement de la part des participants et des intervenants » [4]. De plus, toujours selon ce cadre, la « [...] surveillance de la santé

publique ne remplace donc pas la pharmacovigilance réglementaire, mais la complète. » En conséquence, les professionnels de la santé peuvent jouer un rôle important en ce qui concerne de la vigilance des produits en recommandant ceux qui sont validés par des données probantes (cela ne concerne pas nécessairement tous les produits homologués par Santé Canada), et en déclarant toute problématique en lien avec les produits de santé (ex. : effets indésirables ou toxiques, inefficacité clinique, falsification, contamination, allégations trompeuses, etc.).

Les quatre articles du présent numéro porteront sur divers aspects toxicologiques des PSN. Le premier article décrit trois cas d'intoxication répertoriés par le Centre antipoison du Québec (solution d'argent, glycosides cardiaques, extraits de thé vert), alors que le deuxième se penche sur un cas de décès suivant la consommation d'un remède traditionnel chinois. Le troisième article critique pour sa part une étude qui associe l'hépatotoxicité avec la consommation d'extraits de thé vert. Enfin, le dernier s'intéresse plutôt aux recommandations émises à la suite de l'évaluation de la pertinence et du rendement du Programme des produits de santé naturels menée par Santé Canada et l'Agence de la santé publique du Canada pour la période 2010-2015.

Dans ce numéro, il faut par ailleurs noter l'emploi de l'abréviation PSN qui correspond à la terminologie actuellement utilisée par Santé Canada. Il serait toutefois souhaitable que le terme *produit de santé naturel* soit éventuellement remplacé par un autre plus juste et moins confondant. En effet, ce terme pourrait laisser croire aux consommateurs que ces types de produits sont tous bons pour la santé peu importe la dose, qu'ils sont pour n'importe qui et qu'ils sont naturels à 100 %, ce qui n'est généralement pas le cas.

Pour toute correspondance

Pierre-André Dubé
Institut national de santé publique du Québec
945, avenue Wolfe, 4^e étage
Québec (Québec) G1V 5B3
Courriel : toxicologie.clinique@inspq.qc.ca

Références

- 1) Ipsos Reid. Natural health product tracking survey 2010 – Final report [en ligne]. Santé Canada; 2011. Contrat N° : HT372-090020/001/CY [cité le 25 mai 2017]. Disponible : <http://epe.lac-bac.gc.ca/100/200/301/pwgsc-tpsgc/poref/health/2011/135-09/report.pdf>
- 2) Santé Canada [En ligne]. Santé Canada; c2009. Trousse d'information – Réglementation des produits de santé naturels [cité le 25 mai 2017]. Disponible : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/naturels-sans-ordonnance/reglement/trousse-information.html>
- 3) Santé Canada [En ligne]. Santé Canada; c2016. Direction des produits de santé naturels et sans ordonnance. [cité le 25 mai 2017]. Disponible : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/organisation/a-propos-sante-canada/directions-generales-agences/direction-generale-produits-sante-aliments/direction-produits-sante-naturels-sans-ordonnance.html>
- 4) Santé Canada [En ligne]. Santé Canada; c2012. Cadre de vigilance des produits de santé. [cité le 25 mai 2017]. Disponible : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/pubs/medeff/fs-if/2012-hpvf-cvps/index-fra.php>

Clinique

Produits de santé naturels : pas nécessairement sécuritaires

Marie-Pier Ferland, B. Sc. inf., CSPI
Infirmière clinicienne, Centre antipoison du Québec – CIUSSSCN

Olivier Jacques-Gagnon, B. Sc. inf., CSPI
Infirmier clinicien, Centre antipoison du Québec – CIUSSSCN

Résumé

Pour plusieurs personnes, les produits de santé naturels sont inoffensifs, alors que, pour d'autres, ils semblent simplement inefficaces. Diverses raisons motivent des individus à avoir recours à ces produits, entre autres, pour perdre du poids, améliorer les performances sexuelles, traiter une dépression, etc. Comme il est facile de s'en procurer sans devoir consulter un médecin ou un pharmacien, les risques reliés à leur consommation demeurent méconnus. En effet, les produits de santé naturels peuvent non seulement entrer en interaction avec des médicaments, mais ils peuvent aussi être dangereux dans la mesure où leur qualité est peu contrôlée et réglementée. La littérature scientifique décrit d'ailleurs de nombreux cas où les consommateurs de ces produits ont présenté des effets néfastes.

Introduction

La population est de plus en plus attirée par les méthodes de santé non traditionnelles et les produits naturels [1]. Les gens ont tendance à poser leur propre diagnostic et à vouloir traiter eux-mêmes divers problèmes de santé à l'aide de ces produits. Ceux-ci sont à la portée de tous dans les pharmacies et les boutiques spécialisées de même que sur Internet. Les personnes qui utilisent ces produits les croient inoffensifs, car ils sont dits « naturels ». Toutefois, ces produits peuvent engendrer différents effets néfastes sur la santé et potentiellement interagir avec la médication habituelle d'une personne [2,3]. Dans ce texte, trois cas de patients ayant présenté des effets indésirables importants suivant la consommation de produits de santé naturels sont rapportés. Le premier cas concerne une dame qui a souffert d'argyrisme après avoir consommé une solution d'argent, alors que le deuxième cas fait état d'un produit naturel contaminé avec des glycosides cardiaques. Quant au troisième cas, il décrit

le développement d'une hépatotoxicité après la prise d'extraits de thé vert.

Description de cas

Cas 1

Une dame de 36 ans, sans antécédent médical, consulte un médecin parce que sa peau prend progressivement une teinte bleutée. Apparemment, son problème s'est aggravé après une exposition au soleil. Elle consomme depuis environ 3 à 5 ans une solution d'argent qu'elle s'est procurée dans un magasin de produits de santé naturels. Elle ingère quotidiennement 10 ml de ce produit, ce qui correspondrait aux recommandations indiquées sur le contenant. Quand bien même le médecin n'a pas la bouteille en sa possession, il croit qu'il s'agit d'une concentration de 5 ppm. Afin de prendre la meilleure décision relativement au traitement à utiliser, le médecin traitant discute de ce cas avec le personnel infirmier du Centre antipoison du Québec (CAPQ). Le personnel infirmier recommande de cesser l'utilisation du produit, d'éviter l'exposition au soleil, d'appliquer un écran solaire total et de s'assurer que le bilan hépatique et la formule sanguine complète (FSC) sont normaux. Par la suite, le laboratoire de toxicologie de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) réalise un dosage d'argent sanguin, et le résultat de ce dosage est de 140 nmol/L, alors que la normale se situe entre 1,4 et 5 nmol/L. Le médecin traitant et le personnel infirmier du CAPQ ont également discuté de l'emploi d'un traitement par laser pour corriger la pigmentation bleutée de la peau. Malheureusement, il n'a pas été possible d'obtenir de détails supplémentaires sur le produit ou sur l'évolution clinique de la patiente.

Cas 2

Un homme de 50 ans, prenant quotidiennement de la sertraline et de la quétiapine, se présente à l'hôpital en raison d'une faiblesse généralisée. À son arrivée, sa fréquence cardiaque (FC) varie de 48 à 54 battements par minute (bpm), alors que sa pression artérielle systolique (PAS) varie de 70 à 80 mmHg. Le patient mentionne au médecin traitant prendre un produit naturel nommé Divya Swasari Ras. Selon l'information obtenue, il aurait consommé dix fois la dose thérapeutique recommandée sur l'emballage du produit. Le médecin traitant décide alors de contacter le CAPQ pour discuter des risques toxicologiques de ce produit. Celui-ci

semble vendu sur plusieurs sites Internet comme traitement des infections des voies respiratoires supérieures (IVRS). Malgré la revue d'une liste d'ingrédients de ce produit naturel trouvée sur l'un des sites de vente, le personnel du CAPQ n'a pas été en mesure d'identifier un agent causal particulier. Les recommandations du toxicologue de garde au CAPQ sont donc de réaliser un bilan sanguin complet et un électrocardiogramme (ECG), de prévoir une consultation en cardiologie, de revoir l'histoire complète de la maladie avec le patient afin de déterminer d'autres causes possibles et de traiter les symptômes en attendant les résultats. Le toxicologue a également recommandé un dosage plasmatique de la digoxine, puisque certains produits naturels peuvent être contaminés par des glycosides cardiaques. L'obtention d'une digoxinémie de 0,4 nmol/L l'a conduit à recommander l'administration d'anticorps spécifiques de la digoxine. Après l'administration de l'antidote, la fréquence cardiaque et la PAS du patient se sont maintenues respectivement à des niveaux > 60 bpm et > 100 mmHg. L'homme se disant complètement asymptomatique, il reçoit son congé du centre hospitalier après être resté en observation plus de 6 heures.

Cas 3

Une dame de 36 ans en bonne santé, prenant pour seul médicament un anovulant, se présente à un centre hospitalier en raison d'une fatigue généralisée, d'une douleur abdominale et d'une perte d'appétit. Les bilans montrent une aspartate aminotransférase (AST) de 767 unités internationales (u.i.)/L, une alanine aminotransférase (ALT) de 1 535 u.i./L et un rapport normalisé international (RNI) de 1,0. Il semble que cette femme aurait pris un seul comprimé d'un produit naturel facilitant la perte de poids, soit le *Perdiplus*, qui contient 300 mg de *Camellia sinensis* (thé vert). D'ailleurs, 5 mois auparavant, elle aurait souffert d'une hépatite suivant la consommation de ce même produit naturel qu'elle consommait depuis plusieurs mois, à raison de quatre fois par jour. À ce moment-là, elle a cessé sa consommation fréquente du produit. L'échographie du foie, le bilan infectieux et l'investigation auto-immune se sont révélés non concluants. Par la suite, la patiente a été prise en charge par l'équipe de gastroentérologie.

Discussion

Les produits de santé naturels sont parfois fortement publicisés en raison de leurs possibles effets positifs, mais les consommateurs ne sont pas nécessairement informés des effets néfastes notés à leur propos. Ces effets peuvent survenir de diverses manières. Par exemple, les produits peuvent avoir été mal étiquetés, mal fabriqués ou encore contaminés. De même, ils peuvent interagir avec les médicaments du patient ou tout simplement causer des problèmes de santé de par leur nature. Par ailleurs, certaines personnes vont augmenter leur fréquence d'usage du produit par rapport à l'usage recommandé en croyant en accroître l'effet. La littérature scientifique recense certes d'innombrables autres cas outre ceux présentés ici où des effets néfastes similaires sont observés lors de l'usage de centaines de produits différents [4]. Les cas présentés ici permettent toutefois de fournir un bref aperçu des effets de certains produits de santé naturels sur la santé de ceux qui les consomment et des risques engendrés par le faible contrôle de ces produits. Dans les paragraphes suivants, ces trois cas sont examinés de plus près.

Tout d'abord, le premier cas mentionné ici concerne la prise d'argent colloïdal, produit utilisé principalement pour ses propriétés antimicrobiennes et parfois dans le traitement de divers maux [5]. Cependant, l'ingestion de solutions d'argent colloïdal est la cause la plus fréquente de l'argyrisme généralisé [6]. Chez l'humain, environ 18 % des particules d'argent prises oralement sont absorbées et distribuées dans tous les organes. La peau de même que les autres régions atteintes prennent alors une teinte bleutée permanente. L'exposition au soleil accentue cette coloration cutanée, possiblement par la photoréduction des particules d'argent à l'intérieur de la peau [6,7]. Pour l'instant, excepté lors d'ingestions massives, il n'y a pas d'autre effet connu sur l'organisme que cette coloration de la peau et des organes, mais peu de recherches ont été menées sur le sujet [8,9]. En 2009, la U.S. Food and Drug Administration (FDA) a d'ailleurs émis un avertissement destiné aux consommateurs sur les risques d'argyrisme suivant la consommation de produits naturels contenant de l'argent [10].

Le deuxième cas discuté dans le présent article fait quant à lui état d'une surdose engendrée par la prise du produit de santé ayurvédique nommé *Divya Swasari Ras*. Ce produit, recommandé pour le traitement de

problèmes respiratoires, semble bien connu, et il est facile de s'en procurer sur Internet. Il s'agit d'un mélange d'une vingtaine d'extraits de plantes et de minéraux se vendant en poudre dans un sachet qui ne contient aucune méthode de quantification pour le dosage. Sur l'emballage du produit, les indications précisent que le produit se prend de deux à trois fois par jour à des doses de 500 mg à 1 g. Dans le présent cas, le patient aurait accidentellement consommé dix fois cette dose. Cette consommation excessive a amené le médecin traitant à contacter le CAPQ qui a recommandé le dosage de la digoxine. Le dosage réalisé a permis de déceler une contamination par des glycosides cardiaques. Plusieurs plantes en contiennent, mais ils varient grandement en termes de quantité et de composition moléculaire [11,12,13]. Le dosage plasmatique de la digoxine lorsqu'il y a ingestion d'une plante est utilisé de façon qualitative seulement parce que les glycosides cardiaques ne se dosent pas, mais causent souvent un faux positif à la digoxine [14]. Par contre, l'antidote de la digoxine peut être efficace et est normalement recommandé lorsque le dosage est positif et que le patient présente une symptomatologie compatible justifiant son utilisation, peu importe le résultat de la digoxinémie [12].

Enfin, le dernier cas mentionné traite de l'utilisation d'un produit contenant des extraits de thé vert. Le thé vert, ou *Camellia sinensis*, est connu depuis des millénaires en Occident. Cette plante est habituellement consommée sous forme d'infusion, mais différentes formulations à base d'extraits de celle-ci ont été récemment mises en marché. Ces formulations sont utilisées en raison de leurs bénéfices potentiels sur le système cardiovasculaire ainsi que de leurs possibles propriétés amaigrissantes. Néanmoins, plusieurs cas d'hépatotoxicité reliés à la consommation de produits naturels contenant des extraits de thé vert ont été rapportés [15,16,17,18]. L'atteinte hépatique semble idiosyncrasique et parfois possiblement reliée à des interactions avec d'autres substances [16]. Comme les produits naturels contenant des extraits de thé vert ne sont pas soumis à des évaluations relativement à leur sécurité et à leur efficacité, leurs effets nocifs ne sont constatés qu'après leur mise en marché. Par ailleurs, il ne faut pas exclure la possibilité d'une contamination (que ce soit par extraction ou d'une autre façon), les erreurs d'identification et le manque de qualité. Néanmoins, la plupart des personnes dont le cas a été

rapporté ont vu leur santé s'améliorer lorsqu'elles ont arrêté de prendre ce produit et reçu des soins de soutien, mais quelques-unes d'entre elles ont malgré tout dû subir une transplantation hépatique [16].

Conclusion

Les produits de santé naturels peuvent causer une toxicité, parfois par falsification ou par contamination, ou encore en raison d'un mauvais étiquetage, d'une utilisation inadéquate, ou simplement d'interactions avec d'autres médicaments. Malheureusement, ces produits sont peu contrôlés et souvent retirés du marché tardivement, alors que des effets toxiques sont déjà notés. De plus, vu que le public peut se les procurer aisément et qu'il y a peu d'informations à leur sujet, l'évaluation des risques pour la santé comparativement aux bénéfices réels n'est pas prise en considération. Toutefois, plusieurs fabricants font montre d'ouverture en ce qui a trait à de nouvelles mesures de contrôle de la qualité [19].

Remerciements

Les auteurs souhaitent exprimer leur gratitude envers la Dre Maude St-Onge pour la révision du présent document ainsi que pour ses précieux commentaires.

Toxiquiz

Question 1

Quel est le nom de la pathologie engendrée par l'ingestion de composés d'argent?

- A. Saturnisme.
- B. Argyrisme.
- C. Bérylliose.
- D. Argentose.

■ Vous voulez connaître la réponse? Voir la section *Réponses* située à la fin du bulletin.

Pour toute correspondance

Olivier Jacques-Gagnon
Pavillon Jeffery-Hale
Centre antipoison du Québec
1270, chemin Sainte-Foy, 4^e étage
Québec (Québec) G1S 2M4
Courriel : toxicologie.clinique@inspq.qc.ca

Références

- 1) Natural Products Association [En ligne]. Washington, DC : Natural Products Association; s.d. About the Natural Products Association [consulté le 3 mai 2017]. Disponible : <http://www.npainfo.org/NPA/AboutNPA/AbouttheNaturalProductsAssociation.aspx>
- 2) Santé Canada [En ligne]. Santé Canada; s.d. Au sujet des produits de santé naturels [consulté le 3 mai 2017]. Disponible : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodnatur/about-appropos/cons-eng.php>
- 3) Agbabiaka T, Wider B, Watson LK, Goodman C. Concurrent use of prescription drugs and herbal medicinal products in older adults: a systematic review protocol. *Syst Rev.* 2016;5:65.
- 4) Zeng ZP, Jiang JG. Analysis of the adverse reactions induced by natural product-derived drugs. *British Br J Pharmacol.* 2010;159(7):1374-91.
- 5) Maillard JY, Hartemann P. Silver as an antimicrobial: facts and gaps in knowledge. *Crit Rev Microbiol.* 2013;39(4):373-83.
- 6) Griffith RD, Simmons BJ, Bray FN, Falto-Aizpurua LA, Yazdani Abyaneh MA, Nouri K. 1064 nm Q-switched Nd: YAG laser for the treatment of Argryria: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(11):2100-03.
- 7) Sterling JP. Silver-resistance, allergy, and blue skin: truth or urban legend? *Burns.* 2014;40 Suppl 1: S19-23.
- 8) Silver. Dans : Micromedex [base de données en ligne]. Ann Arbor (MI) : Truven Health Analytics [cité le 3 mai 2017]. Disponible : <http://www.micromedexsolutions.com>. Inscription nécessaire pour consulter l'information.
- 9) Saluja SS, Bowen AR, Hull CM. Resident rounds: Part III - Case report: Argryria – A case of blue-gray skin. *J Drugs Dermatol.* 2015;14(7):760-1.
- 10) U.S. Food and Drug Administration [En ligne]. Silver Spring, MD : U.S. Food and Drug Administration; c2014. Consumer advisory: dietary supplements containing silver may cause permanent discoloration of skin and mucous membranes (argyria) [consulté le 3 mai 2017]. Disponible: <https://www.fda.gov/Food/RecallsOutbreaksEmergencies/SafetyAlertsAdvisories/ucm184087.htm>
- 11) Hollman A. Plants and cardiac glycosides. *Br Heart J.* 1985;54(3):258-61.
- 12) Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, Goldfrank LR. Goldfrank's toxicologic emergencies. 10e éd. McGraw-Hill Education; 2015; p. 610.
- 13) Hoffman RS, Howland MA, Lewin N., Nelson LN, Goldfrank L R. Goldfrank's toxicologic emergencies. 10e éd. McGraw-Hill Education; 2015; p 895.
- 14) Dasgupta A. Herbal supplements and therapeutic drug monitoring: focus on digoxin immunoassays and interactions with St. John's wort. *Ther Drug Monit.* 2008;30(2):212-7.
- 15) Sarma DN. Safety of green tea extracts: a systematic review by the US Pharmacopeia. *Drug Saf.* 2008;31(6):469-84.
- 16) Mazzanti G, Di Sotto A, Vitalone A. Hepatotoxicity of green tea: an update. *Arch Toxicol.* 2015;89(8):1175-91.
- 17) Lugg ST, Braganza Menezes D, Gompertz S. Chinese green tea and acute hepatitis: a rare yet recurring theme. *BMJ Case Rep.* 2015.
- 18) Pillukat MH, Bester C, Hensel A, Lechtenberg M, Peteret F, Beckebaum S, et collab. Concentrated green tea extract induces severe acute hepatitis in a 63-year-old woman—a case report with pharmaceutical analysis. *J Ethnopharmacol.* 2014;155(1):165-70.
- 19) CTV News [En ligne]. BellMedia; c2016. Herbal supplement maker agrees to quality control measures [consulté le 3 mai 2017]. Disponible : <http://www.ctvnews.ca/business/herbal-supplement-maker-agrees-to-quality-control-measures-1.3094069>

Décès

Toxicité suivant la consommation de remèdes traditionnels chinois

Guillaume Lacombe, M.D.

Médecin résident en médecine d'urgence spécialisée, Université Laval

Résumé

Depuis quelques années, les remèdes traditionnels chinois jouissent d'une popularité grandissante. Toutefois, peu d'études ont évalué les effets secondaires liés à l'utilisation de ces remèdes en Occident. Principalement, la littérature scientifique en matière de remèdes traditionnels chinois est constituée de rapports de cas et d'études rétrospectives asiatiques. De ces écrits il ressort que plusieurs complications peuvent survenir à la suite de l'utilisation de ces remèdes. Chez les patients qui présentent des effets secondaires graves, les troubles hépatiques sont les effets les plus fréquemment constatés. De même, certains remèdes traditionnels chinois peuvent être contaminés par des poussières, des insectes, des moisissures, des pesticides et des métaux lourds. Dans certains cas, le fabricant ou le vendeur peut aller jusqu'à y ajouter des produits médicamenteux afin d'accroître l'efficacité du produit ou de diminuer ses effets secondaires. Certaines substances engendrent plus souvent la toxicité en lien avec la consommation de remèdes traditionnels chinois que d'autres. Parmi ces substances figure l'aconitine. Les personnes intoxiquées par l'aconitine vont initialement présenter des symptômes neurologiques. Elles développent ensuite une cardiotoxicité similaire à celle apparaissant à la suite de l'exposition aux glycosides cardiaques. Lorsque ces personnes sont prises en charge, le personnel soignant effectue une reconnaissance rapide des symptômes et emploie un traitement de soutien. Pour permettre de prendre la meilleure décision possible en lien avec le traitement, il est suggéré au personnel médical d'appeler le Centre antipoison du Québec. Enfin, les professionnels de la santé devraient questionner systématiquement leurs patients sur leur consommation de produits de santé naturels.

Introduction

Au cours des dernières années, la popularité des remèdes traditionnels chinois n'a cessé de croître en Occident. On estime que le nombre de suppléments naturels en vente aux États-Unis est passé de 4 000 produits différents en 1994 à plus de 55 000 produits en 2012 [1]. Par ailleurs, dans ce pays, les ventes de produits de santé naturels totaliseront 14,8 milliards de dollars américains en 2017, soit près du tiers de la valeur des dépenses des ménages en médicaments d'ordonnance [1].

Au Canada, les remèdes traditionnels chinois sont considérés comme des produits de santé naturels et sont assujettis au Règlement sur les produits de santé naturels [2]. Ce règlement encadre la mise en marché de ces produits, de la fabrication et de l'importation jusqu'à la vente au détail.

Le processus d'homologation des produits de santé naturels est différent de celui nécessaire à la mise en marché d'un médicament. Quoique Santé Canada évalue les risques et les bénéfices associés à la consommation d'un produit naturel avant de permettre sa mise en marché, les preuves d'innocuité exigées sont inférieures à celles requises pour un médicament. C'est que le processus d'homologation de ces produits ne fait pas appel à des analyses toxicologiques de manière systématique. De plus, malgré les efforts de Santé Canada, plusieurs produits non homologués restent sur le marché. Par conséquent, il y a bel et bien présence de risques pour la population.

Rapports du coroner

Le rapport d'intérêt a trait au décès d'une dame dans la trentaine d'origine cambodgienne, qui était en excellente forme physique [3].

La veille de son décès, elle consulte un herboriste pour de la douleur aux mollets. L'herboriste la questionne, l'examine et lui prescrit un mélange d'herbes pour soulager ses symptômes.

Le lendemain matin, elle se prépare une infusion avec les herbes prescrites et en boit une demi-tasse. Quelques minutes plus tard, elle se plaint d'une perte de sensibilité aux extrémités et d'un œdème des lèvres.

La patiente est rapidement conduite à un centre hospitalier où son état se détériore. Elle présente de la faiblesse et des douleurs diffuses en plus d'avoir des vomissements ainsi que des troubles respiratoires. Le personnel soignant l'intube et entame la ventilation mécanique. Dans les heures qui suivent, elle présente des arythmies cardiaques réfractaires aux traitements standards. Quant aux électrochocs, ils s'avèrent inefficaces. Puis, elle décède en fin de journée, soit un peu plus de six heures après avoir bu son infusion.

À l'autopsie, l'examen externe ne révèle aucune anomalie ou trace de violence. L'examen interne fait pour sa part état d'un œdème pulmonaire et d'une stéatose hépatique accompagnée d'une nécrose centrilobulaire. Mis à part ces troubles, l'examen ne met en évidence aucune autre anomalie physique comme une thrombose ou une embolie. Par la suite, une analyse toxicologique des échantillons prélevés montre la présence de différentes substances utilisées pour réanimer la victime. Or, aucune des substances détectées ne peut expliquer la présentation clinique de la défunte; c'est que les analyses toxicologiques ne permettent pas de détecter l'ensemble des substances toxiques chez l'humain, puisque plusieurs toxines présentes dans la nature sont rarement recherchées.

Le coroner conclut donc à un décès par arythmie cardiaque, probablement précipité par l'ingestion d'une infusion d'herbes chinoises. Quoique les analyses toxicologiques se soient avérées négatives, la corrélation temporelle entre la consommation de la mixture et le décès foudroyant de la victime laisse croire à un lien de causalité, que ce soit en raison d'une réaction toxique ou allergique.

Discussion

Toxicité

Les effets néfastes liés à l'utilisation des remèdes traditionnels chinois sont variés. Les évidences actuelles se basent principalement sur des études rétrospectives asiatiques [4–10] et sur plusieurs rapports de cas. Néanmoins, peu d'études ont évalué l'impact de ces substances en Occident.

En se basant sur des données de pharmacovigilance recueillies à Singapour, Patel et collab. ont tenté d'analyser et de décrire les données démographiques et

la présentation clinique des patients s'étant intoxiqués avec des remèdes traditionnels chinois entre 1998 et 2009 [9]. Sur 627 patients symptomatiques répertoriés, la majorité (71,8 %; 450/627) a dû être hospitalisée, et 22 (3,5 %) patients sont décédés à la suite de leur exposition. Lors d'une réaction secondaire grave, le foie est l'organe le plus souvent touché. En effet, le quart (24,7 %) des patients répertoriés ont souffert de troubles hépatiques, et 10 (1,6 %) patients sont décédés à la suite d'une hépatite fulminante.

Outre les troubles hépatiques, plusieurs autres types de complications peuvent survenir chez les utilisateurs de remèdes traditionnels chinois. Des patients ont présenté des troubles endocriniens (ex. : hypoglycémie, syndrome de Cushing et insuffisance surrénalienne), des problèmes neurologiques (ex. : altération de l'état de conscience, paresthésies, faiblesse et coma), des symptômes cutanés (ex. : urticaire et syndrome de Stevens-Johnson), des désordres métaboliques (ex. : hypokaliémie et hyponatrémie) ou hématologiques (ex. : anémie, neutropénie et thrombopénie), une insuffisance rénale, des réactions allergiques, ou bien ils sont morts [8,9,11-14]. De même, des interactions médicamenteuses, notamment avec la warfarine, sont possibles [6,15]. Cela dit, l'hétérogénéité des symptômes et la grande variété des produits naturels ajoutent à la complexité des études rétrospectives; il est généralement impossible de conclure à un lien de causalité manifeste.

Contamination, falsification et mauvaise préparation

Plusieurs études ont montré un risque de contamination lié à la production des remèdes traditionnels chinois [6,11,16]. Cette contamination peut survenir à plusieurs étapes de la préparation des produits, c'est-à-dire de la culture à la transformation. Une revue systématique d'analyses toxicologiques de produits naturels a, de son côté, mis en évidence une grande variété de contaminants potentiels [11]. Certaines études ont pour leur part révélé la présence de poussières, de moisissures, d'insectes, de parasites, de pesticides, de métaux lourds et même de produits pharmaceutiques [11]. Dans ce contexte, les cliniciens se doivent de maintenir l'exposition aux contaminants dans leur diagnostic différentiel; ils pourront orienter leurs investigations et la prise en charge des patients en conséquence.

Contrairement à la contamination – qui concerne la présence de sous-produits de la culture agroalimentaire, de la transformation ou de la production dans les produits de santé – la falsification a plutôt trait à l'ajout intentionnel de substances pharmacologiques dans le but d'augmenter les effets bénéfiques d'un produit ou de diminuer ses effets secondaires. Tout comme pour les produits contaminés, la toxicité potentielle des produits falsifiés doit être soupçonnée chez tous les patients exposés aux remèdes traditionnels chinois. Par exemple, au cours des dernières années, plusieurs intoxications par la sibutramine ont été observées chez des patients qui consommaient des produits naturels amaigrissants [10,17]. Jusqu'en 2010, la sibutramine était vendue au Canada comme agent supprimeur de l'appétit. Cette année-là, son fabricant l'a retirée du marché canadien, puisque son utilisation était liée à une incidence accrue d'infarctus du myocarde et d'accidents vasculaires cérébraux [18,19].

Finalement, la mauvaise préparation des produits naturels par le consommateur est aussi fréquemment mise en cause dans les cas d'intoxication [6,16]. Souvent, les herbes ou les extraits végétaux doivent subir une préparation particulière avant d'être consommés en vue de diminuer leur toxicité. Par exemple, pour diminuer les risques d'intoxication par l'aconitine, les extraits de racines d'*Aconitum* devraient être trempés et bouillis avant d'être consommés [16]. C'est donc au vendeur que revient la responsabilité de bien informer le consommateur des risques associés à une mauvaise préparation. L'utilisateur quant à lui devrait aussi tenter de s'informer sur les dangers potentiels des remèdes qu'il utilise.

Toxicité de l'aconitine

Selon certaines études, l'aconitine serait l'une des substances qui entraînent le plus fréquemment des effets secondaires graves suivant la consommation d'herbes médicinales chinoises [6,7,16]. Son utilisation est risquée; certaines propriétés thérapeutiques sont attribuées à cette substance lorsqu'elle est consommée, mais seulement lorsque sa consommation se fait de manière contrôlée. En Chine, la population se sert des extraits d'*Aconitum* pour guérir une multitude de maux. Malheureusement, leur index thérapeutique serait très étroit [20].

L'aconitine est un alcaloïde végétal qui agit en favorisant l'ouverture de canaux sodiques et en augmentant l'excitabilité cellulaire [5,20–22]. Elle affecte principalement les cellules nerveuses et cardiaques, en ralentissant leur repolarisation. Cet alcaloïde est très bien absorbé par les muqueuses digestives; il commence à agir dans les minutes qui suivent son ingestion [20].

Rapidement, le patient intoxiqué par l'aconitine manifestera des symptômes neurologiques variés (paresthésies, faiblesses, altération de l'état de conscience, coma) ainsi que des symptômes gastro-intestinaux peu spécifiques (vomissements, diarrhées) [5,20,22]. La cardiotoxicité apparaîtra au cours des heures suivantes; les patients peuvent se trouver aux prises avec une panoplie de troubles du rythme, de la bradycardie à la fibrillation ventriculaire [5,20–23]. De manière similaire aux patients qui sont intoxiqués par les glycosides cardiaques, certaines victimes peuvent présenter une tachycardie ventriculaire bidirectionnelle [21,24].

Le traitement du patient intoxiqué par l'aconitine demeure toutefois un traitement de soutien [20]. Par ailleurs, si un patient hémodynamiquement instable a consommé des herbes de nature imprécise, le clinicien devrait aussi vérifier l'exposition potentielle aux glycosides cardiaques (digoxine, digitaline, etc.) [20]. Enfin, en cas de suspicion d'une intoxication par l'aconitine, il est recommandé d'appeler le Centre antipoison du Québec (CAPQ).

Conclusion

Au cours des dernières années, la popularité des herbes médicinales chinoises s'est accrue en Occident. Malheureusement, plusieurs études et revues de cas ont mis en évidence la toxicité intrinsèque potentielle de ces herbes en plus des risques liés à leur préparation, à leur falsification et à leur contamination. Il va de soi que les professionnels de la santé devraient questionner systématiquement leurs patients sur leur consommation de produits naturels comme ils le font pour la médication. En effet, plusieurs patients ne considèrent pas les produits de santé naturels comme des médicaments et ne soupçonnent donc pas leurs effets potentiels. Étant donné l'hétérogénéité de ces types de produits et la faible spécificité de leurs effets secondaires, il est probable que les événements

indésirables entourant leur consommation soient sous-déclarés. En conséquence, il incombe à Santé Canada d'assurer un contrôle systématique des produits vendus au pays et d'instaurer un processus de pharmacovigilance rigoureux.

Toxiquiz

Question 2

Veillez indiquer lequel des énoncés suivants est erroné.

- A. L'intoxication par l'aconitine se présente généralement par des symptômes neurologiques, suivis de symptômes cardiaques.
 - B. Le processus d'homologation des produits de santé naturels est identique à celui des produits médicamenteux.
 - C. Certains remèdes traditionnels chinois sont falsifiés par l'ajout d'autres substances toxiques comme des pesticides et des métaux lourds.
 - D. La toxicité hépatique est une présentation clinique classique des remèdes traditionnels chinois.
- Vous voulez connaître la réponse? Voir la section *Réponses* située à la fin du bulletin.

Pour toute correspondance

Guillaume Lacombe
Faculté de médecine
Pavillon Ferdinand-Vandry
Université Laval
1050, avenue de la Médecine, bureau 4633
Québec (Québec) G1V 0A6
Courriel : guillaume.lacombe.1@ulaval.ca

Références

- 1) Geller AI, Shehab N, Weidle NJ, Lovegrove MC, Wolpert BJ, Timbo BB, et collab. Emergency department visits for adverse events related to dietary supplements. *N Engl J Med.* 2015;373(16):1531-40.
- 2) Règlement sur les produits de santé naturels [En ligne], DORS/2003-196 (modifié le 1^{er} juin 2008; à jour le 23 mai 2017). Disponible : <http://laws-lois.justice.gc.ca/PDF/SOR-2003-196.pdf>
- 3) *Rapport d'investigation du coroner*. Bureau du coroner du Québec; 2004. Rapport n°A-147612.
- 4) Chen SS, Yu KK, Huang C, Li N, Zheng JM, Bao SX, et collab. The characteristics and clinical outcome of drug-induced liver injury in a Chinese hospital: a retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(34):e4683.
- 5) Li H, Liu L, Zhu S, Liu Q. Case reports of aconite poisoning in mainland China from 2004 to 2015: a retrospective analysis. *J Forensic Leg Med.* 2016;42:68-73.
- 6) Chan K, Zhang H, Lin Z-X. An overview on adverse drug reactions to traditional Chinese medicines. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;80(4):834-43.
- 7) Chan TY, Chan JC, Tomlinson B, Critchley JA. Chinese herbal medicines revisited: a Hong Kong perspective. *Lancet.* 1993;342(8886-8887):1532-4.
- 8) Cheng KL, Chan YC, Mak TW, Tse ML, Lau FL. Chinese herbal medicine-induced anticholinergic poisoning in Hong Kong. *Hong Kong Med J.* 2013;19(1):38-41.
- 9) Patel DN, Low WL, Tan LL, Tan MM, Zhang Q, Low MY, et collab. Adverse events associated with the use of complementary medicine and health supplements: an analysis of reports in the Singapore Pharmacovigilance database from 1998 to 2009. *Clin Toxicol (Phila).* 2012;50(6):481-9.
- 10) Chen SPL, Tang MHY, Ng SW, Poon WT, Chan AYW, Mak TWL. Psychosis associated with usage of herbal slimming products adulterated with sibutramine: a case series. *Clin Toxicol (Phila).* 2010;48(8):832-8.
- 11) Posadzki P, Watson L, Ernst E. Contamination and adulteration of herbal medicinal products (HMPs): an overview of systematic reviews. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013;69(3):295-307.
- 12) Tsai CH, Tsan YT, Hung DZ. Herbal preparation of realgar induces acute renal failure. *Clin Toxicol.* 2008;46(9):919-20.
- 13) Phua DH, Tsai WJ, Ger J, Deng JF, Yang CC. Human *Melia azedarach* poisoning. *Clin Toxicol (Phila.).* 2008;46(10):1067-70.

- 14) Wu ML, Deng JF. Toxic epidermal necrolysis after extensive dermal use of realgar-containing (arsenic sulfide) herbal ointment. *Clin Toxicol (Phila.)*. 2013;51(8):801-3.
- 15) Izzo AA. Herb-drug interactions: an overview of the clinical evidence. *Fundam Clin Pharmacol*. 2005;19(1):1-16.
- 16) Byard RW. A review of the potential forensic significance of traditional herbal medicines. *J Forensic Sci*. 2010;55(1):89-92.
- 17) Yim KM, Ng HW, Chan CK, Yip G, Lau FL. Sibutramine-induced acute myocardial infarction in a young lady. *Clin Toxicol (Phila)*. 2008;46(9):877-9.
- 18) Santé Canada [En ligne]. Gouvernement du Canada; c2010. Abbott Laboratories procède au rappel volontaire du médicament amaigrissant sibutramine (Meridia^{MD}) – Rappels et avis [cité le 28 avr 2017]. Disponible : <http://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2010/13438a-fra.php>
- 19) James WP, Caterson ID, Coutinho W, Finer N, Van Gaal LF, Maggioni AP, et collab. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. *N Engl J Med*. 2010;363(10):905-17.
- 20) Nelson LS, Goldfrank LR. Plants. Dans: Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, Goldfrank LR, rédacteurs. *Goldfrank's toxicologic emergencies*. 10e éd. [En ligne]. New York: McGraw-Hill Education; 2015. Disponible: <http://accesspharmacy.mhmedical.com/Book.aspx?bookid=1163>
- 21) Smith SW, Shah RR, Hunt JL, Herzog CA. Bidirectional ventricular tachycardia resulting from herbal aconite poisoning. *Ann Emerg Med*. 2005;45(1):100-1.
- 22) Liu Q, Zhuo L, Liu L, Zhu S, Sunnasse A, Liang M, et collab. Seven cases of fatal aconite poisoning: forensic experience in China. *Forensic Sci Int*. 2011; 212(1-3):e5-9.
- 23) Tai YT, But PP, Young K, Lau CP. Cardiotoxicity after accidental herb-induced aconite poisoning. *Lancet*. 1992;340(8830):1254-6.
- 24) Tai YT, Lau CP, But PP, Fong PC, Li JP. Bidirectional tachycardia induced by herbal aconite poisoning. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1992;15(5):831-9.

Critique

Extraits de thé vert et hépatotoxicité : un réel danger?

Arnaud Canneva, Pharm. D., M. Sc.
Pharmacien, Institut de cardiologie de Montréal

Éric Villeneuve, B. Pharm., M. Sc., Pharm. D., BCPS
Pharmacien d'urgence, Centre universitaire de santé McGill

Résumé

Le thé vert, souvent proposé en infusion, est aussi offert sous forme d'extraits concentrés dans des suppléments pour diverses indications. Même si cette substance est habituellement considérée comme anodine pour la santé, plusieurs cas d'hépatotoxicité reliés à la consommation de suppléments qui en contiennent ont mis en doute sa sécurité sans pour autant établir un lien de causalité direct. Dostal et collab. ont donc tenté de mieux décrire le profil d'innocuité des suppléments de thé vert dans le cadre d'une étude randomisée, contrôlée et à double insu d'un an, réalisée auprès de femmes postménopausées risquant de développer un cancer du sein. Au terme de l'étude, plus de patientes faisant partie du groupe recevant des suppléments de thé vert présentaient une élévation de l'enzyme hépatique alanine aminotransférase (ALT) que celles faisant partie du groupe recevant le placebo. Toutefois, la majorité des cas d'hépatotoxicité se sont avérés légers et autorésolutifs. Quoique l'étude présentée ici ait pu être influencée par certaines variables confondantes, il serait approprié de déconseiller au public la consommation de suppléments de thé vert en raison de leur profil d'innocuité et du manque de données prouvant leurs vertus. Enfin, vu les doses utilisées dans cette étude, il semble aussi possible que des cas d'hépatotoxicité puissent survenir lors d'une consommation massive et chronique de thé vert en infusion, même si cela reste à prouver.

Introduction

Le thé vert, provenant des feuilles de la plante *Camellia sinensis*, est une substance fort populaire à travers le monde et est souvent associé à plusieurs bienfaits potentiels pour la santé : il favoriserait la perte de poids, permettrait de traiter certains troubles gastro-intestinaux et préviendrait l'obésité, les maladies cardiovasculaires,

les maladies neurodégénératives de même que certains types de cancer [1,2,3]. Les bienfaits pour la santé de ce type de thé seraient reliés à sa forte teneur en catéchines. La plus importante de ces catéchines, l'épigallocatechine gallate (EGCG), constitue de 50 à 75 % du contenu total du thé vert en catéchines. Bien que le thé vert se présente habituellement en infusion, il se trouve également dans plusieurs suppléments sous forme d'extraits contenant des concentrations beaucoup plus élevées d'EGCG qu'une simple infusion [1]. Si les fabricants de produits contenant du thé vert veulent les commercialiser au Canada, ils doivent obtenir pour ces derniers un numéro de produit naturel (NPN). Néanmoins, l'obtention d'un NPN n'implique pas nécessairement l'évaluation des données concernant l'efficacité, l'innocuité ou les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques d'un produit [4].

Les produits de santé naturels sont souvent perçus comme étant sécuritaires, toutefois plusieurs d'entre eux peuvent engendrer des effets indésirables importants en plus d'interagir avec des médicaments d'ordonnance [5]. Certains de ces produits peuvent d'ailleurs causer des troubles hépatiques notables. En effet, les produits de santé naturels causeraient de 2 à 16 % des hépatotoxicités répertoriées dans les registres de pays occidentaux sur les dommages hépatiques induits par des médicaments [6]. De même, la prévalence des cas d'hépatotoxicité attribuables à des produits naturels serait également en hausse année après année aux États-Unis [6].

La publication depuis la fin des années 1990 de plusieurs rapports de cas d'hépatotoxicité associés aux extraits de thé vert a mené la US Pharmacopeia à réaliser en 2008 une revue systématique sur leur innocuité [7]. Sur les 216 cas de toxicité répertoriés, 34 avaient engendré des dommages hépatiques. L'organisme a jugé *probable* le lien de causalité entre la consommation d'extraits de thé vert et l'hépatotoxicité de 7 cas ayant présenté des dommages hépatiques, alors que, pour 27 autres, il a considéré ce lien comme *possible*. Or, de nombreuses variables confondantes étaient présentes dans ces rapports comme le fait que certains produits incriminés ne contenaient pas uniquement des extraits de thé vert et qu'il y avait peu de données concernant les antécédents médicaux, les facteurs de risque d'hépatotoxicité et les médicaments

pris de façon concomitante par les patients. La position du comité d'experts ayant effectué la revue est que les évidences tendent à montrer une possibilité de dommages hépatiques associés à la consommation d'extraits de thé vert concentrés. Il faut toutefois noter que cette revue portait uniquement sur les produits contenant des extraits de thé vert et non sur le thé vert en infusion, ce dernier étant généralement considéré comme sécuritaire [7].

En somme, les données probantes, employées dans la revue de la US Pharmacopeia, portant sur les risques associés à l'utilisation d'extraits de thé vert étaient de piètre qualité et reposaient principalement sur des rapports de cas. Dans ce contexte, Dostal et collab. [2] ont voulu clarifier le profil des effets secondaires associés aux extraits de thé vert et évaluer si celui-ci variait en fonction d'un polymorphisme génétique.

Méthode

Le Minnesota Green Tea Trial (MGTT) est une étude clinique randomisée, contrôlée et à double insu qui a été menée dans huit différents centres de la région de Minneapolis – St. Paul aux États-Unis. En tout, 1 075 femmes âgées de 50 à 70 ans, risquant potentiellement de développer un cancer du sein en raison de la haute densité de leurs tissus mammaires, ont été randomisées. Au cours de l'étude de 12 mois, les femmes ont été réparties en deux groupes : 538 patientes ont rejoint le groupe de traitement et devaient prendre un supplément contenant 1 315 +/- 116 mg de catéchines par jour (843 +/- 44 mg sous forme d'EGCG) tout en s'abstenant de consommer du thé vert en infusion, alors que les 537 autres patientes ont rejoint le groupe recevant un placebo. Selon les auteurs, la quantité journalière ingérée de catéchines et d'EGCG par les participantes du groupe expérimental équivalait à 4 tasses de 240 ml de thé vert en infusion. Les participantes étaient également classées selon le polymorphisme de leur enzyme catéchol-O-méthyltransférase (COMT) dont le niveau d'activité peut moduler l'exposition corporelle aux composants bioactifs du thé vert.

Quant aux données sur les effets secondaires, les chercheurs les ont obtenues au moyen d'un questionnaire rempli lors des visites de suivi des patientes, ou bien les patientes les ont elles-mêmes

rapportées par téléphone ou par courriel. Ces effets étaient classés de 1 à 5 selon leur gravité (1 = léger; 2 = modéré; 3 = grave; 4 = critique; 5 = mort), étaient évalués à savoir s'ils étaient reliés ou non au traitement à l'étude et faisaient l'objet d'un suivi médical jusqu'à leur disparition.

Le tableau 1 présente ci-dessous la classification de la gravité des élévations de l'alanine aminotransférase (ALT).

Tableau 1 Classification des élévations de l'ALT utilisée dans le MGTT, selon le degré d'élévation par rapport à la limite supérieure à la normale (LSN)

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Valeurs d'ALT	1,5 à 3 fois la LSN	> 3 à 5 fois la LSN	> 5 à 20 fois la LSN	> 20 fois la LSN

Note : Bien qu'elle ne soit pas mentionnée dans l'étude, la LSN de l'ALT est habituellement fixée entre 40 et 45 u.i./L.

Bien sûr, comme le principal objectif de cette étude était de déterminer l'efficacité des extraits de thé vert dans la prévention du cancer du sein, ce sont uniquement les résultats portant sur l'innocuité des produits testés qui sont présentés ici.

Résultats

Population à l'étude

Les participantes étaient en moyenne âgées de 60 ans, postménopausées depuis 10,8 ans et blanches en presque totalité (97,8 %). Parmi les 1 075 participantes, 59 ont arrêté le traitement en cours de route tout en complétant le suivi (39 dans le groupe prenant des extraits de thé vert). De ce nombre, 50 ont arrêté le traitement en raison de la survenue d'un effet indésirable. De même, 138 autres patientes ont arrêté de participer à l'étude sans compléter le suivi, dont 22 vu la présence de réactions indésirables (18 dans le groupe prenant des extraits de thé vert). Les auteurs n'ont toutefois pas précisé quels étaient les effets indésirables en cause.

Innocuité

En tout, les chercheurs ont répertorié 1 141 effets indésirables dans le groupe prenant des extraits de thé vert et 1 031 dans le groupe placebo. Ils n'ont toutefois pas noté de différence statistiquement significative entre les 2 groupes dans la majorité des systèmes physiologiques touchés. En dépit de ce résultat, quelques catégories d'effets secondaires ont fait exception. Par exemple, la proportion de patientes dont le niveau d'ALT a augmenté était plus grande dans le groupe prenant des extraits de thé vert que dans le groupe prenant des placebos (6,7 % comparativement à 0,7 % ; $p < 0,001$). Parmi les 53 cas d'élévation de l'ALT

observés dans le groupe expérimental, 39 étaient de grade 1, 7 de grade 2, 6 de grade 3 et 1 de grade 4 (la mesure de l'ALT la plus élevée était de 2 055 u.i./L). En ce qui concerne les 4 cas constatés dans le groupe prenant un placebo, l'élévation était de grade 1 pour tous ces cas. En moyenne, les épisodes d'effets duraient 30,2 jours, et tous les épisodes sauf un se sont résorbés lorsque les participantes ont arrêté de prendre les extraits de thé vert.

Pour ce qui est des autres catégories d'effets indésirables dans lesquelles des différences ont été constatées, il faut noter la catégorie *Désordres de la peau et des tissus mous*. Dans cette catégorie, le pourcentage de patientes ayant présenté un effet secondaire était plus élevé dans le groupe prenant des extraits de thé vert que dans le groupe prenant des placebos (3,4 % comparativement à 1,5 % ; $p = 0,05$). Aussi, un taux plus élevé de patientes du groupe prenant des extraits de thé vert que du groupe prenant des placebos ont rapporté avoir eu des nausées et au moins un épisode de diarrhée (nausées : 10,2 % dans le groupe prenant des extraits de thé vert comparativement à 4,8 % dans le groupe prenant des placebos ; $p < 0,001$; vomissements : 8,0 % dans le groupe prenant des extraits de thé vert comparativement à 4,5 % dans le groupe prenant des placebos ; $p < 0,02$). Finalement, les chercheurs n'ont observé aucune différence statistiquement significative sur l'incidence des effets secondaires selon le polymorphisme du COMT.

Discussion

Les extraits de thé vert figurent parmi les produits de santé naturels liés à des cas d'hépatotoxicité au même titre que l'acide linoléique, l'acide usnique, la vitamine A, le ma huang, le *Garcinia cambogia* (baie de Brindall) et plusieurs suppléments à ingrédients multiples utilisés pour perdre du poids ou gagner de la masse musculaire (culturisme) [6]. En France et en Espagne, le produit Exolise, préparé à partir d'un extrait hydroalcoolique fort de feuilles de thé vert, est d'ailleurs banni depuis 2003 suivant la publication de plusieurs rapports d'hépatotoxicité à son propos [8]. Toutefois, le mécanisme d'hépatotoxicité des extraits de thé vert demeure inconnu. L'hypothèse la plus avancée laisse croire que l'EGCG pourrait être une source de stress oxydatif et ainsi induire des dommages hépatiques, et ce, particulièrement lorsqu'elle est consommée à jeun [6]. Les données actuelles suggèrent une réaction de type idiosyncrasique pour expliquer les cas d'hépatotoxicité vu le manque de corrélations avec la dose ingérée [9,10].

Comme cela est observé avec le MGTT, la plupart des études concernant des cas publiés jusqu'à maintenant rapportaient des patients se présentant avec une élévation des enzymes hépatiques (jusqu'à 95 fois la limite supérieure à la LSN dans un des cas), ce qui suggère une hépatite aiguë. Les événements étaient généralement de grade léger et étaient autorésolutifs, mais, dans de rares cas, les gens ont dû subir une greffe de foie ou sont décédés [6,9]. Dans la plupart des cas, plusieurs ingrédients se trouvaient dans les suppléments, et les extraits de thé vert s'y trouvaient à des doses variables, ce qui n'était pas le cas lors du MGTT, où les participantes recevaient des doses uniformes. Même si la faible gravité des cas d'hépatotoxicité observés au cours du MGTT (seuls 7 cas où l'élévation de l'ALT > 5 fois la LSN) peut faire douter de la pertinence clinique de ces événements, il est possible que cet état de choses s'explique par la présence d'un suivi hépatique mensuel, permettant d'identifier rapidement les cas et, ainsi, de prévenir le déclenchement de réactions plus graves attribuables à des expositions prolongées. Sur le plan du temps, 72 % des cas d'hépatotoxicité répertoriés par le MGTT sont survenus dans les 4 premiers mois d'utilisation, ce qui corrèle bien avec les cas préalablement recensés [11]. Il importe néanmoins de noter que les résultats obtenus

par Dostal et collab. [2], ont pu être influencés par certaines variables confondantes, particulièrement en ce qui concerne les médicaments pris en concomitance par les participantes. En effet, d'autres médicaments (ex. : statines) pourraient avoir causé les enzymites hépatiques observées pendant l'étude ou avoir contribué à ces dernières.

Les taux d'hépatotoxicité obtenus dans le MGTT sont assez similaires à ceux obtenus dans une étude sur l'innocuité des extraits de thé vert n'incluant que des essais cliniques. Quoique cette étude n'ait pas fait ressortir une augmentation statistiquement significative du risque d'hépatotoxicité (RC = 2,1 ; IC 95 % : 0,5-9,8), elle rapportait 8 cas d'hépatotoxicité répertoriés chez 7 patients sur un nombre de 129 participants (5,4 %) [12]. Même si les auteurs de la méta-analyse estiment que les cas d'hépatotoxicité associés aux extraits de thé vert devraient être considérés comme rares, le faible nombre de patients inclus et la courte durée de suivi des études incluses (médiane de 12 semaines) limitent l'interprétation des résultats.

Le contenu en catéchines des différentes marques de thé vert en infusion offertes sur le marché est assez variable, allant de 52 à 216 mg (21 à 99 mg d'EGCG) par 100 ml [13]. Il faudrait donc consommer environ 840 ml par jour des thés verts les plus concentrés en catéchines et environ 4 L par jour de ceux étant les moins concentrés pour atteindre les doses étudiées dans le MGTT. Ce niveau de consommation de thé n'est certes pas commun, mais il demeure possible. À titre d'exemple, la consommation hebdomadaire de thé, tous types confondus, des buveurs de thé canadiens était estimée à 6,8 tasses par semaine en 2015 [14]. Il faut noter que l'absorption des extraits de thé vert sous forme de suppléments pourrait possiblement différer de celle du thé vert en infusion, bien qu'il n'existe pas de données à ce sujet, à la connaissance des auteurs du présent article. Vu les résultats de cette étude et les propriétés bénéfiques potentielles du thé vert à démontrer [15], il serait pertinent que les patients qui souhaitent commencer à prendre des suppléments de thé vert fassent l'objet d'un suivi de la fonction hépatique afin de cesser la prise du produit si une hépatite se développe.

Conclusion

En résumé, la consommation chronique d'une quantité importante d'extraits de thé vert semble augmenter le risque de subir des perturbations hépatiques, bien que les conséquences cliniques significatives soient rares. Plus d'études seront toutefois nécessaires pour déterminer quelles populations vulnérables se verraient déconseiller la consommation de ces suppléments. Même si une consommation abusive peut théoriquement induire des troubles hépatiques, une consommation occasionnelle et raisonnable de thé vert en infusion ne pose vraisemblablement aucun risque pour la santé.

Remerciements

Les auteurs souhaitent remercier la Dre Sophie Gosselin pour la révision du présent manuscrit.

Toxiquiz

Question 3

Parmi les énoncés suivants, lequel est faux?

- A. Les résultats de l'étude de Dostal et collab. indiquent une augmentation du risque d'hépatotoxicité associée à la consommation chronique de produits contenant des extraits de thé vert.
 - B. Même une consommation massive de thé vert en infusion ne pourrait permettre d'atteindre la quantité de catéchines étudiée dans le cadre du Minnesota Green Tea Trial.
 - C. Les cas d'hépatotoxicité répertoriés dans le Minnesota Green Tea Trial étaient rares (< 10 %) et majoritairement autorésolutifs et de faible gravité.
 - D. Les cas d'hépatotoxicité reliés à la consommation d'extraits de thé vert sont des réactions de type idiosyncrasique dont le mécanisme demeure inconnu.
- Vous voulez connaître la réponse? Voir la section *Réponses* située à la fin du bulletin.

Pour toute correspondance

Éric Villeneuve
Département de pharmacie
Centre universitaire de santé McGill
1001, boulevard Décarie
Montréal (Québec) H4A 3J1
Courriel : eric.villeneuve@muhc.mcgill.ca

Références

- 1) Natural Medicines Comprehensive Database. [En ligne]. Stockton, CA : Therapeutic Research Faculty; 1995-. Green tea; [cité le 1er mai 2017]. Disponible : <http://naturaldatabase.therapeuticresearch.com/nd/Search.aspx?cs=&s=ND&pt=100&id=960&ds=&name=GREEN+TEA&searchid=60868599>
- 2) Dostal AM, Samavat H, Bedell S, Torkelson C, Wang R, Swenson K, et collab. The safety of green tea extract supplementation in postmenopausal women at risk for breast cancer: results of the Minnesota Green Tea Trial. *Food Chem Toxicol.* 2015;83:26-35.
- 3) Jin X, Zheng RH, Li YM. Green tea consumption and liver disease: a systematic review. *Liver Int.* 2008;28(7):990-6.
- 4) Santé Canada. *Ligne directrice : monographies de produit* [En ligne]. Santé Canada; 2013 [entré en vigueur le 1er juin 2014 ; cité le 1er mai 2017]. Disponible : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/monograph/pm_mp_2013-fra.php#a36
- 5) Collège des médecins du Québec et Ordre des pharmaciens du Québec. Les produits de santé naturels – Pour mieux conseiller vos patients. [En ligne]. Montréal : Collègues des médecins du Québec et Ordre des pharmaciens du Québec; 2004 [cité le 1er mai 2017]. Disponible : <http://lymeaware.free.fr/lyme/Phytotherapie/Interactions%20plantes%20allopathie.pdf>
- 6) García-Cortés M, Robles-Díaz M, Ortega-Alonso A, Medina-Caliz I, Andrade RJ. Hepatotoxicity by dietary supplements: a tabular listing and clinical characteristics. *Int J Mol Sci.* 2016;17(4):537.

- 7) Sarma DN, Barrett ML, Chavez ML, Gardiner P, Ko R, Mahady GB, et collab. Safety of green tea extracts: a systematic review by the US Pharmacopeia. *Drug Saf.* 2008;31(6):469-84.
- 8) Organisation mondiale de la santé/World Health Organization. Pharmaceuticals: restrictions in use and availability. Mise à jour de la 8e édition [En ligne]. Organisation mondiale de la santé/World Health Organization; 2005 [cité le 6 mai 2017]. Disponible : http://www.who.int/medicines/publications/restricted_pharm2005.pdf
- 9) Navarro VJ, Khan I, Björnsson E, Seeff LB, Serrano J, Hoofnagle JH. Liver injury from herbal and dietary supplements. *Hepatology.* 2017;65(1):363-73.
- 10) Church RJ, Gatti DM, Urban TJ, Long N, Yang X, Shi Q, et collab. Sensitivity to hepatotoxicity due to epigallocatechin gallate is affected by genetic background in diversity outbred mice. *Food Chem Toxicol.* 2015;76:19-26.
- 11) Mazzanti G, Menniti-Ippolito F, Moro PA, Cassetti F, Raschetti R, Santuccio C, et collab. Hepatotoxicity from green tea: a review of the literature and two unpublished cases. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009;65(4):331-41.
- 12) Isomura T, Suzuki S, Origasa H, Hosono A, Suzuki M, Sawada T, et collab. Liver-related safety assessment of green tea extracts in humans: a systematic review of randomized controlled trials. *Eur J Clin Nutr.* 2016;70(11):1340.
- 13) Henning SM, Fajardo-Lira C, Lee HW, Youssefian AA, Go VL, Heber D, et collab. Catechin content of 18 teas and a green tea extract supplement correlates with the antioxidant capacity. *Nutr Cancer.* 2003;45(2):226-35.
- 14) Association du Thé et des Tisanes du Canada/Tea and Herbal Association of Canada [Internet]. Toronto : Association du Thé et des Tisanes du Canada/Tea and Herbal Association of Canada; 2016 [cité le 17 mai 2017]. Disponible : <http://www.tea.ca/fr>
- 15) Chacko SM, Thambi PT, Kuttan R, Nishigaki I. Beneficial effects of green tea: a literature review. *Chin Med.* 2010;5:13.

Rapport

Surveillance de la qualité des produits de santé naturels

Julien Vachon, M. Sc.

Agent de planification, de programmation et de recherche, Institut national de santé publique du Québec

Maude St-Onge, M.D., Ph. D., FRCPC

Directrice médicale du Centre antipoison du Québec

Résumé

Il existe une variété grandissante de produits de santé naturels sur le marché canadien, incluant les suppléments alimentaires, les produits à base de plantes et les remèdes traditionnels (chinois, ayurvédiques). La popularité de ces produits justifie l'importance d'une bonne gestion de ces derniers, en particulier quant à la surveillance de leur qualité. En effet, la consommation de produits de mauvaise qualité ou altérés représente un risque pour la santé des consommateurs (intoxications, interactions médicamenteuses). La littérature scientifique rapporte par ailleurs de nombreux cas de produits de santé naturels altérés avec des produits pharmaceutiques ou contaminés par des métaux lourds ou des plantes toxiques. De même, certaines données récentes laissent croire que la prévalence de produits de santé naturels altérés sur le marché pourrait être importante. À ce jour, la qualité de ces produits est assurée par des attestations de bonnes pratiques de fabrication remises aux industries lors d'une demande de licence d'exploitation. Toutefois, une des recommandations proposées dans l'évaluation du Programme des produits de santé naturels couvrant 2010-2015 est d'élargir les activités de surveillance de la conformité des produits de santé naturels, notamment en ayant recours aux analyses de laboratoire. Cette recommandation est bien accueillie, car il est maintenant possible d'effectuer une surveillance routinière de ces produits à des prix de plus en plus abordables, grâce à l'avancement des technologies analytiques. Ainsi, un échantillonnage routinier à des fins d'analyses permettrait de réduire les risques pour la santé, puisque les produits altérés seraient rapidement identifiés et retirés du marché, ou bien un retour à la conformité pourrait être exigé.

Introduction

Il existe une variété grandissante de produits de santé naturels (PSN) sur le marché canadien, incluant les suppléments alimentaires, les produits à base de plantes et les remèdes traditionnels (chinois, ayurvédiques). Ces produits jouissent d'une grande popularité chez les Canadiens : en 2010, plus de 70 % d'entre eux indiquaient en consommer de façon régulière [1]. Bien entendu, les données rapportées ici justifient l'importance d'une bonne gestion des PSN en territoire canadien, en particulier en ce qui a trait à la surveillance de leur qualité. En effet, la plupart des problèmes de santé associés aux PSN sont attribuables à une mauvaise fabrication de ces derniers [2].

En 2016, Santé Canada et l'Agence de la santé publique du Canada ont publié leur évaluation du Programme des produits de santé naturels pour la période de 2010 à 2015. Ce document fait état d'un certain nombre de défis et propose plusieurs recommandations [2]. Le présent article dresse un portrait sommaire de la surveillance postcommercialisation des PSN au Canada et encourage la mise en application de la recommandation no 2 tirée de ce document d'évaluation (c'est-à-dire élargir ses activités d'évaluation postcommercialisation) à la lumière des données scientifiques récentes.

Mise en contexte

Dangers reliés à l'altération des produits de santé naturels

Les PSN peuvent être altérés volontairement (falsification) ou accidentellement (contamination, erreur de fabrication). La consommation de produits qui sont de mauvaise qualité ou qui sont altérés représente un risque pour la santé des consommateurs. C'est que, sans le savoir, ces personnes absorbent peut-être des doses non négligeables de substances actives ou de substances toxiques non indiquées sur les étiquettes des produits. L'absorption de telles substances peut, entre autres, conduire à des intoxications aiguës ou chroniques et à des interactions avec des médicaments d'ordonnance ou avec d'autres PSN. De même, des patients peuvent prendre des produits inefficaces, car ils ne ne contiennent pas suffisamment d'ingrédients actifs.

La littérature scientifique dénombre de nombreux exemples de cas de PSN falsifiés ou contaminés, par exemple, par des métaux lourds (ex. : plomb, arsenic, mercure), des produits chimiques (résidus de solvants), des tissus d'espèces végétales toxiques ou d'espèces animales en voie d'extinction (dont le commerce est illégal), des médicaments d'ordonnance ou des drogues d'abus (ex. : antihistaminiques, anti-inflammatoires, benzodiazépines), des mycotoxines ou encore des microorganismes (*Escherichia coli*) [3–11].

D'ailleurs, au Québec, en juillet 2012, l'équipe de toxicologie clinique de l'Institut national de santé publique du Québec avait choisi aléatoirement, à des fins d'analyses, un produit issu de la médecine traditionnelle chinoise (Pollen Allergy) provenant d'une boutique du quartier chinois de Montréal [12]. Selon les analyses effectuées sur le produit, ce dernier contenait une concentration non négligeable de chlorphéniramine, un antihistaminique de synthèse, ne se trouvant pas dans la liste des ingrédients du produit. Sans doute que l'intention derrière cette falsification était d'augmenter l'efficacité du produit.

De surcroît, au Danemark, après l'hospitalisation en 2016 d'un bambin de 3 mois présentant des signes d'intoxication par la vitamine D, des analyses ont permis de découvrir qu'un supplément liquide de vitamine D contenait 75 fois la concentration indiquée sur la bouteille [13]. Suivant cette découverte, 150 enfants ont été soumis à des examens médicaux, et 87 d'entre eux ont été dirigés vers l'unité pédiatrique ou y ont été admis. Quoique ce genre d'incident soit rare, la gravité des conséquences possibles démontre l'importance de détecter le plus rapidement possible toute altération intentionnelle ou accidentelle de PSN.

Surveillance postcommercialisation des produits de santé naturels

À ce jour, même si le Programme des produits de santé naturels prévoit des activités reliées à la surveillance postcommercialisation des PSN, la responsabilité d'assurer la qualité de ces produits repose en grande partie sur les compagnies qui les fabriquent et les commercialisent [2,14]. En effet, la qualité des PSN est assurée par des attestations de bonnes pratiques de fabrication remises aux industries qui se conforment à certains critères lors d'une demande de licence d'exploitation. Bref, la qualité de ces produits est

assurée au moyen d'un exercice sur papier [2]. Quoique des discussions soient en cours à ce sujet, il n'existe pas non plus de programme d'inspection en entreprise pour vérifier l'application des bonnes pratiques de fabrication [2].

Des analyses d'échantillons de PSN sont parfois effectuées en laboratoire, mais les démarches de l'Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments (IDGPSA) sont généralement réactives plutôt que proactives [2]. L'IDGPSA intervient principalement lorsqu'il a de bonnes raisons de croire qu'un produit pourrait être non conforme ou pourrait présenter un risque pour la santé. Pour ce faire, il s'appuie, entre autres, sur les données indiquées dans la base de données des effets indésirables du Programme Canada Vigilance nommée *MedEffet* [14]. Cependant, déterminer des effets indésirables engendrés par l'utilisation de PSN peut être compliqué par le fait que ces effets sont généralement sous-rapportés par les consommateurs, les patients ou les professionnels de la santé [14].

Méthodes analytiques employées comme outils de surveillance des produits de santé naturels

Les méthodes analytiques (codage à barres de l'ADN, spectrométrie de masse) permettent aujourd'hui d'identifier rapidement un très grand nombre de substances et de molécules dans des échantillons de toutes sortes. Grâce à cette identification rapide, il est possible d'effectuer une surveillance routinière des PSN à des prix de plus en plus abordables. Maintenant, la teneur des PSN en métaux lourds, en substances toxiques (produits pharmaceutiques, contaminants chimiques) et en matières organiques (plantes toxiques, produits de substitution, espèces illégales ou en voie d'extinction) se mesure plus promptement [7,10].

Par exemple, Coghlan et collab. [7] ont échantillonné 26 produits de la médecine traditionnelle chinoise (offerts en magasin en Australie du Sud ou sur le marché mondial en ligne) afin d'identifier, à l'aide de méthodes analytiques, les substances détectées et de les comparer aux listes d'ingrédients. Leur étude rapporte la falsification de 92 % des échantillons : 50 % des échantillons analysés contenaient de l'ADN d'espèces végétales ou animales absentes des listes d'ingrédients ou encore des produits pharmaceutiques. L'étude de Newmaster et collab. [10] a, quant à elle, noté que 59 %

des 44 PSN échantillonnés (tous vendus au Canada) contenaient de l'ADN de plantes n'apparaissant pas sur l'étiquette des produits.

Recommandation n° 2 tirée de l'évaluation du Programme des produits de santé naturels

L'évaluation de la pertinence et du rendement du Programme des produits de santé naturels menée par Santé Canada et l'Agence de la santé publique du Canada, qui couvrait la période de 2010 à 2015, a permis à ces deux organismes de proposer quatre recommandations [2]. L'une des recommandations proposées dans l'évaluation, soit la recommandation n° 2, consiste à élargir les activités de surveillance de la conformité des produits de santé naturels offerts sur le marché canadien, notamment en ayant recours aux analyses de laboratoire. La recommandation complète est citée ci-dessous :

« Étant donné qu'il se fie aux attestations avant la mise en marché pour les produits de santé naturels et à l'approche réactive générale concernant les activités post-commercialisation, le PPSN devrait envisager d'élargir ses activités d'évaluation post-commercialisation, par exemple réaliser des inspections sur place, procéder à un plus grand nombre d'essais en laboratoire dans le cadre de la vérification de la conformité, et examiner le besoin de plus grands pouvoirs post-commercialisation dans le domaine des produits de santé naturels. » (p. 57) [2]

Bref, la recommandation n° 2 préconise une augmentation du nombre et de la portée des actions proactives du Programme des produits de santé naturels. D'ailleurs, il est encourageant de voir incluse dans cette recommandation la possibilité d'analyser en laboratoire un plus grand nombre d'échantillons de PSN proposés sur le marché canadien. Des enquêtes routinières comme celles présentées à la section *Méthodes analytiques employées comme outils de surveillance des produits de santé naturels*, même si elles ne permettent pas toujours de déterminer quantitativement le degré d'altération d'un produit, rendraient possibles l'établissement d'un portrait de la situation ainsi que le ciblage des produits présentant le plus de risques pour le consommateur et des fabricants problématiques. De cette façon, l'identification des produits altérés posant possiblement un risque pour la

santé et leur retrait du marché, ou la demande de retour à la conformité pourraient se faire plus rapidement. De surcroît, bien qu'il soit souhaitable que le Programme des produits de santé naturels prévoie un plus grand nombre d'analyses de laboratoire à des fins de surveillance postcommercialisation, un partage des responsabilités pourrait être envisagé. Par exemple, ce programme pourrait exiger que les fabricants fournissent (à leurs frais) des rapports périodiques provenant de laboratoires indépendants prouvant la conformité de leurs produits.

Conclusion

Les PSN sont généralement perçus comme des produits sécuritaires [15]. Cette perception peut s'avérer exacte pourvu que les consommateurs aient accès à des produits de bonne qualité. Au Canada, il n'existe pas à ce jour de mécanisme permettant d'assurer efficacement la conformité et la qualité des PSN après leur mise en marché. Vu l'apparente prévalence de PSN altérés sur le marché, cette situation augmente les risques d'intoxication chez les consommateurs. Des changements dans la gestion et la réglementation des PSN sont donc nécessaires afin de mieux protéger la population [15]. Notamment, plus de pouvoirs devraient être donnés aux autorités chargées d'assurer une surveillance de la conformité postcommercialisation et plus de ressources devraient leur être fournies. En ce sens, l'application de la recommandation n° 2 de l'évaluation du Programme des produits de santé naturels, qui inclut le recours plus fréquent aux analyses de laboratoire pour détecter les produits altérés ou contaminés, serait un pas dans la bonne direction. Encore faut-il que cette recommandation soit appliquée au moyen des ressources nécessaires à son exécution.

Toxiquiz

Question 4

Lequel des énoncés suivants est vrai?

- A. La qualité des produits de santé naturels est strictement réglementée et vérifiée.
 - B. Parce qu'ils sont naturels, les produits de santé naturels sont généralement sécuritaires.
 - C. Des inspections routinières des produits de santé naturels vendus au Québec et au Canada sont nécessaires.
 - D. Des inspections sont régulièrement effectuées dans les usines fabriquant des produits de santé naturels.
- Vous voulez connaître la réponse? Voir la section *Réponses* située à la fin du bulletin.

Pour toute correspondance

Julien Vachon
Institut national de santé publique du Québec
945, avenue Wolfe, 4^e étage
Québec (Québec) G1V 5B3
Courriel : toxicologie.clinique@inspq.qc.ca

Références

- 1) Ipsos Reid. Natural health product tracking survey – 2010 - Final report [En ligne]. Santé Canada; 2011. Disponible : <http://epe.lac-bac.gc.ca/100/200/301/pwgsc-tpsgc/por-ef/health/2011/135-09/report.pdf>
- 2) Bureau de l'audit et de l'évaluation. Évaluation du Programme des produits de santé naturels – 2010-2011 à 2014-2015 [En ligne]. Santé Canada et Agence de la santé publique du Canada; 2016 [cité le 5 mai 2017]. Disponible : <https://www.canada.ca/content/dam/canada/health-canada/migration/departement-ministere/health-sante/transparency-transparence/corporate-reporting-rapports-gestion/evaluation/2016-2017/natural-health-products-produits-sante-naturels/alt/nat-health-prod-fra.pdf>
- 3) Baker DA, Stevenson DW, Little DP. DNA barcode identification of black cohosh herbal dietary supplements. *J AOAC Int.* 2012;95(4):1023-34.
- 4) Budnik LT, Baur X, Harth V, Hahn A. Alternative drugs go global: possible lead and/or mercury intoxication from imported natural health products and a need for scientifically evaluated poisoning monitoring from environmental exposures. *J Occup Med Toxicol Lond Engl.* 2016;11:49.
- 5) Byard RW. A review of the potential forensic significance of traditional herbal medicines. *J Forensic Sci.* 2010;55(1):89-92.
- 6) Coghlan ML, Haile J, Houston J, Murray DC, White NE, Moolhuijzen P, et collab. Deep sequencing of plant and animal DNA contained within traditional Chinese medicines reveals legality issues and health safety concerns. *PLoS Genet.* 2012;8(4):e1002657.
- 7) Coghlan ML, Maker G, Crighton E, Haile J, Murray DC, White NE, et collab. Combined DNA, toxicological and heavy metal analyses provides an auditing toolkit to improve pharmacovigilance of traditional Chinese medicine (TCM). *Sci Rep.* 2015;5:17475.
- 8) Ernst E. Toxic heavy metals and undeclared drugs in Asian herbal medicines. *Trends Pharmacol Sci.* 2002;23(3):136-9.
- 9) Huang WF, Wen KC, Hsiao ML. Adulteration by synthetic therapeutic substances of traditional Chinese medicines in Taiwan. *J Clin Pharmacol.* 1997;37(4):344-50.
- 10) Newmaster SG, Grguric M, Shanmughanandhan D, Ramalingam S, Ragupathy S. DNA barcoding detects contamination and substitution in North American herbal products. *BMC Med.* 2013;11:222.
- 11) Breeher L, Mikulski MA, Czczok T, Leinenkugel K, Fuortes LJ. A cluster of lead poisoning among consumers of Ayurvedic medicine. *Int J Occup Environ Health.* 2015;21(4):303-7.
- 12) Dubé PA, Tremblay PY. Un remède traditionnel chinois adultéré avec de la chlorphéniramine. *BIT.* 2013;29(1):4-8.
- 13) Stafford N. Vitamin D supplements poison dozens of Danish children. *BMJ.* 2016;354:i4534.

- 14) Job KM, Kiang TK, Constance JE, Sherwin CM, Enioutina EY. Herbal medicines: challenges in the modern world. Part 4. Canada and United States. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2016;9(12):1597–609.
- 15) Enioutina EY, Salis ER, Job KM, Gubarev MI, Krepkova LV, Sherwin CM. Herbal medicines: challenges in the modern world. Part 5. Status and current directions of complementary and alternative herbal medicine worldwide. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2016;10(3)1-12.

Réponses du toxiquiz

Question 1

Réponse : B

Question 2

Réponse : B

Question 3

Réponse : B

Question 4

Réponse : C

COMITÉ DE RÉDACTION

Pierre-André Dubé, rédacteur en chef
Responsable de l'éditorial
Pharmacien-toxicologue, Institut national de santé publique du Québec

Olivier Jacques-Gagnon
Responsable de la chronique clinique
Infirmier clinicien, Centre antipoison du Québec

Guillaume Lacombe
Responsable de la chronique décès
Médecin résident en médecine d'urgence spécialisée, Université Laval

Katia Raby, secrétaire à la rédaction
Agente administrative, Institut national de santé publique du Québec

Maude St-Onge, rédactrice en chef adjointe
Directrice médicale, Centre antipoison du Québec

Julien Vachon
Responsable de la chronique rapport
Agent de recherche, Institut national de santé publique du Québec

Éric Villeneuve
Responsable de la chronique critique
Pharmacien d'urgence, Centre universitaire de santé McGill

Ce document est disponible intégralement en format électronique (PDF) sur le site Web de l'Institut national de santé publique du Québec au : <http://www.inspq.qc.ca>.

Les reproductions à des fins d'étude privée ou de recherche sont autorisées en vertu de l'article 29 de la Loi sur le droit d'auteur. Toute autre utilisation doit faire l'objet d'une autorisation du gouvernement du Québec qui détient les droits exclusifs de propriété intellectuelle sur ce document. Cette autorisation peut être obtenue en formulant une demande au guichet central du Service de la gestion des droits d'auteur des Publications du Québec à l'aide d'un formulaire en ligne accessible à l'adresse suivante : <http://www.droitauteur.gouv.qc.ca/autorisation.php>, ou en écrivant un courriel à : droit.auteur@cspq.gouv.qc.ca.

Les données contenues dans le document peuvent être citées, à condition d'en mentionner la source.

Bibliothèque et Archives nationales du Québec
Bibliothèque et Archives Canada
ISSN : 1927-0801 (en ligne)
©Gouvernement du Québec (2017)