

Folia

Pharmaco- therapeutica

Prophylaxie iodée en cas d'accident nucléaire

> **p. 28**

En bref: glucosamine dans l'arthrose

> **p. 30**

Informations récentes mars 2011

> **p. 31**

Les médicaments à base de plantes: quelques explications

> **p. 33**

Pharmacovigilance: hépatotoxicité du paracétamol à dose thérapeutique chez des patients à risque

> **p. 36**

Périodique mensuel
Avril 2011
Volume 38
Numéro 4

CE MOIS-CI DANS LES FOLIA

L'intérêt pour la prophylaxie iodée est particulièrement élevé en ce moment tant parmi les soignants que dans la population générale. Il est frappant de constater le nombre important de malentendus qui existent en ce qui concerne la nécessité et l'utilisation correcte des comprimés d'iode en prophylaxie en cas d'accident nucléaire. Les événements récents survenus au Japon nous apprennent qu'au moment d'une catastrophe nucléaire, il existe également un besoin important d'informations correctes. Cet article des Folia reprend brièvement les informations de base concernant l'usage rationnel des comprimés d'iode.

Il n'est pas toujours aisé de situer les médicaments à base de plantes dans l'arsenal thérapeutique. Des initiatives ont été prises ces dernières années pour harmoniser leur enregistrement dans les différents pays européens.

Les exigences appliquées aux médicaments à base de plantes diffèrent toutefois de celles appliquées aux médicaments contenant des dosages précis en l'un ou l'autre principe actif. C'est pourquoi ce numéro des Folia propose une discussion plus approfondie des caractéristiques spécifiques de ces médicaments, de leur procédure d'agrément et de ce que cela implique au niveau de leur positionnement dans l'arsenal thérapeutique.

VISITEZ NOTRE SITE WEB www.cbip.be ou www.bcfi.be

ADRESSES DE CORRESPONDANCE

Rédaction

(à propos du contenu des publications du C.B.I.P.)
C.B.I.P.
c/o Campus Heymans - Blok B, 1^{er} étage
De Pintelaan 185, 9000 Gent
E-mail: redaction@cbip.be

Administration et problèmes techniques

C.B.I.P.
c/o Agence Fédérale des Médicaments et
des Produits de Santé (AFMPS)
Eurostation, bloc II, 8^{ème} étage
Place Victor Horta 40, boîte 40, 1060 Bruxelles
Adresses e-mail:
specialites@cbip.be (à propos des spécialités reprises
dans le Répertoire Commenté des Médicaments)
administration@cbip.be (changements d'adresse
postale pour les pharmaciens, changements d'adresse
e-mail, demandes des Folia ou du Répertoire; en ce
qui concerne les médecins et les dentistes, les chan-
gements d'adresse postale se font automatiquement
par la Banque Carrefour de la Sécurité Sociale)
informatique@cbip.be (à propos des aspects
techniques concernant le site Web et les versions
électroniques du Répertoire)

COMITE DE REDACTION

T. Christiaens (Université Gent), G. De Loof (Domus Medica) et
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain), rédacteurs en chef

M.H. Antoine (Université Libre de Bruxelles), G. Beuken (Société Scientifique de
Médecine Générale), M. Bogaert, M.L. Bouffiuux (Agence Fédérale des
Médicaments et des Produits de Santé), E. Delmée, P. De Paepe (Université Gent),
N. Fierens, F. Froyman, G. Laekeman (Katholieke Universiteit Leuven), I. Latour,
T. Roisin (Centre Belge de Pharmacovigilance), J. Van Campen, R. Vander Stichele
(Université Gent), A. Van Ermen, L. Vansnick (Association Pharmaceutique Belge),
K. Vantiegheem.

Les Folia Pharmacotherapeutica sont publiés sous l'égide et la responsabilité du
Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (Belgisch Centrum voor Farma-
cotherapeutische Informatie), a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments
et des Produits de Santé (AFMPS)

Editeur responsable:
J.M. MALOTEAUX
Chaussée de Bruxelles, 633
6210 Les Bons Villers

Les informations publiées dans les FOLIA PHAR-
MACOTHERAPEUTICA ne peuvent pas être reprises
sans l'autorisation du Bureau de rédaction. Elles ne
peuvent en aucun cas servir à des fins publicitaires.

Un index récapitulatif des dernières années est inséré annuellement dans les Folia de décembre.

PROPHYLAXIE IODEE EN CAS D'ACCIDENT NUCLEAIRE

[Déjà paru dans la rubrique « Bon à savoir » sur notre site Web le 17/03/2011]

Un article sur la prophylaxie iodée en cas d'accident nucléaire a été publié dans les Folia de février 2003. A l'occasion de la nouvelle campagne d'information « Que faire en cas d'accident nucléaire ? » du Service Public Fédéral (SPF) Intérieur, et vu les événements récents au Japon, il nous paraît utile de revenir sur les modalités pratiques de la prophylaxie iodée en cas d'accident nucléaire.

En cas d'accident nucléaire, des radioisotopes peuvent être libérés dans l'atmosphère et absorbés par inhalation, par l'ingestion d'aliments ou de boissons contaminés, ou par contact avec la peau. Il s'agit entre autres d'iode radioactif qui, après absorption, se retrouve en quelques heures dans la glande thyroïde, avec un risque accru de développer un cancer thyroïdien, surtout chez les jeunes enfants.

Pour empêcher cette accumulation d'iode radioactif dans la glande thyroïde, on conseille de prendre à titre préventif de l'iode stable, de façon à saturer la thyroïde. La prise d'iode stable ne protège toutefois pas contre les risques liés aux autres radioisotopes et aux irradiations externes, et elle doit toujours s'accompagner d'autres mesures de protection telles que le confinement (rester à l'intérieur portes et fenêtres fermées).

Comment se procurer des comprimés d'iode?

Les comprimés disponibles en Belgique pour la prophylaxie iodée en cas d'accident nucléaire sont des comprimés de 65 mg d'iodure de potassium (équivalent à 50 mg d'iode). Simultanément à la nouvelle campagne d'information, de nouveaux comprimés d'iodure de potassium sont actuellement distribués, en rempla-

cement des anciens comprimés dont la date de péremption est dépassée. Le conditionnement contient 10 comprimés, et est prévu en principe pour une famille de 4 personnes. Les pharmacies se trouvant dans une zone à risque (c.-à-d. dans un périmètre de 20 km autour d'une centrale nucléaire; 10 km pour l'Institut National des Radioéléments de Fleurus) peuvent commander et délivrer des comprimés d'iodure de potassium. Les habitants des zones à risque peuvent retirer gratuitement des comprimés d'iodure de potassium auprès de ces officines locales. Les comprimés ne sont pas destinés aux personnes ne vivant pas dans une zone à risque. Les collectivités (écoles, sociétés, hôpitaux...) situées dans les zones à risque doivent également disposer d'un stock de comprimés d'iode. Par ailleurs, toutes les pharmacies belges doivent disposer de 500 g d'iodure de potassium afin de pouvoir préparer en état d'urgence des solutions d'iodure de potassium (voir www.afnps.be, communiqué du 11 mars 2011).

Posologie et mode d'emploi

En cas d'accident nucléaire, la prise d'iodure de potassium doit se faire dès qu'elle est recommandée par les autorités compétentes, et seulement alors. Il est préférable de dissoudre les comprimés dans un peu d'eau (et cette solution peut éventuellement être ajoutée à du lait ou du jus de fruits) de façon à obtenir une absorption plus rapide et une meilleure tolérance gastrique. La solution ne se conserve pas et doit être bue immédiatement.

L'iodure de potassium n'est en principe pris qu'une seule fois (durée de protection de 24 heures au moins); dans de rares cas d'exposition prolongée, l'administration peut toutefois être répétée suivant l'avis des autorités compétentes.

La posologie varie selon l'âge :

- jusqu'à 1 mois : ¼ comprimé;
- de 1 à 36 mois : ½ comprimé;
- de 3 à 12 ans : 1 comprimé;
- de 13 à 40 ans : 2 comprimés en 1 prise;
- chez les femmes enceintes ou allaitantes (même les femmes âgées de plus de 40 ans): 2 comprimés en 1 prise.

Chez les personnes de plus de 40 ans, la prise de comprimés d'iode reste l'objet de discussions: d'une part, le risque de développer un cancer de la thyroïde à la suite d'une exposition à l'iode radioactif diminue avec l'âge, mais d'autre part, la probabilité plus élevée de maladies thyroïdiennes méconnues augmente le risque d'effets indésirables liés à la prise des comprimés d'iode, tels qu'une hyperthyroïdie. Ce risque est plus important dans les régions de carence iodée, comme c'est le cas dans notre pays.

Grossesse et allaitement

Les fœtus (à partir de la 10-12^e semaine de grossesse) et les enfants (surtout les plus jeunes) sont les plus vulnérables en cas d'accident nucléaire. La prise de comprimés d'iode est donc primordiale chez les femmes enceintes et chez les femmes qui allaitent, même au-delà de 40 ans. Vu le risque d'hypothyroïdie chez le nouveau-né et le jeune enfant, on ne dépassera certainement pas chez ces femmes la dose de 2 comprimés en une seule prise.

La quantité d'iode présente dans les préparations multivitaminées n'est pas suffisante pour saturer la thyroïde et ne constitue donc pas une alternative.

Effets indésirables

Les effets indésirables survenant le plus fréquemment après la prise de comprimés d'iode consistent surtout en des troubles gastro-intestinaux et des éruptions cutanées. Les réactions d'hypersensibilité graves sont rares après

une prise d'iode par voie orale. L'hypothyroïdie chez les nouveau-nés et les très jeunes enfants, et l'hyperthyroïdie chez les personnes à risque sont rares, mais elles peuvent être graves.

Contre-indications

- Hypersensibilité à l'iode connue (rare: les réactions allergiques graves ne surviennent généralement qu'après une injection d'iode et rarement après une prise orale).

- Myotonie congénitale, vasculite hypocomplémentaire, certaines affections dermatologiques (dermatite herpétiforme, *Iododerma tuberosum*, pemphigus vulgaire).

- Certaines affections thyroïdiennes (maladie de Graves-Basedow, goître multinodulaire toxique, adénome autonome) sont des contre-indications formelles à la prise d'iode chez les personnes de plus de 40 ans.

Chez les enfants et les jeunes adultes, la prise unique d'iode n'est que rarement contre-indiquée. Il pourrait être utile de discuter avec les personnes vivant dans une zone à risque et chez lesquelles la prise d'iode pourrait être contre-indiquée, de l'attitude à adopter en cas d'accident nucléaire.

Conservation

La stabilité garantie des comprimés d'iodure de potassium est de 10 ans, mais conservés dans leur emballage d'origine, la stabilité est probablement plus longue. Une légère coloration jaune-brunâtre des comprimés peut être observée, mais cela ne modifie pas l'efficacité des comprimés.

Sites Web utiles

www.risquenucleaire.be (site Web publié par le Service public fédéral (SPF), en collaboration avec l'Agence Fédérale du Contrôle Nucléaire (AFCN)).

www.afcn.fgov.be (site Web de l'Agence Fédérale du Contrôle Nucléaire (AFCN)).

- Deux études ont paru récemment sur la **glucosamine dans l'arthrose**.

- La première étude est une méta-analyse d'études randomisées (dont la durée variait de 1 mois à 3 ans) chez des patients atteints d'arthrose du genou ou de la hanche [*Brit Med J* 2010;341:c4675]. Les résultats révèlent que la glucosamine (sous forme de sulfate ou de chlorhydrate; 1,5 g p.j.), éventuellement en association à de la chondroïtine (800 mg à 1,2 g p.j.), était associée à des améliorations statistiquement significatives mais minimales sur une échelle de la douleur. Ces améliorations étaient de plus nettement moins prononcées que le seuil minimal de pertinence clinique qui avait été fixé préalablement. Les études financées par une firme pharmaceutique montraient un effet plus marqué de la glucosamine que les études financées de manière indépendante. La méta-analyse a fait l'objet de critiques, entre autres en ce qui concerne les critères de sélection des études, la complexité des tests statistiques et le choix de la valeur seuil pour le critère « amélioration clini-

quement pertinente » (dans les études sur les AINS et le paracétamol, cette valeur seuil est aussi à peine atteinte) [*Brit Med J* 2010;341:c6328, c6338, c6335, avec une réponse des auteurs de la méta-analyse: c6340].

- La seconde étude est une étude randomisée en double aveugle chez des patients présentant des lombalgies et de l'arthrose lombaire. Les résultats ne révèlent pas de bénéfice en faveur de la glucosamine (sous forme de sulfate, 1,5 g p.j. pendant 6 mois) par rapport au placebo, en ce qui concerne « l'invalidité liée à la douleur » (le critère d'évaluation primaire) ou les autres critères d'évaluation tels que les douleurs de dos ou au niveau des jambes [*JAMA* 2010;304:45-52, avec un éditorial 93-4].

Une fois de plus, ces études ne sont pas en mesure de démontrer un effet positif avéré de la glucosamine par rapport au placebo chez les patients souffrant d'arthrose. On notera toutefois que dans les deux études, les effets indésirables de la glucosamine n'étaient pas plus prononcés que ceux liés au placebo.

▼: médicament à base d'un nouveau principe actif ou nouveau médicament biologique, pour lequel la notification d'effets indésirables au Centre Belge de Pharmacovigilance est encouragée

- L'**erdostéine** (**Mucodox**®▼, chapitre 4.2.2.1.) est un mucolytique dérivé de la cystéine disponible depuis peu en Belgique, mais commercialisé depuis déjà plus de 10 ans dans d'autres pays européens. L'erdostéine est proposée par voie orale dans le traitement des troubles de la sécrétion bronchique chez l'adulte. Il s'agit d'une prodrogue inactive qui est transformée en trois métabolites actifs. Il n'est pas prouvé que l'erdostéine soit plus efficace que les autres mucolytiques. Ses effets indésirables sont de même nature que ceux des autres mucolytiques, et consistent, surtout à doses élevées, en des troubles gastro-intestinaux. La place des mucolytiques, p.ex. en cas de toux avec des expectorations ou en prévention des exacerbations de BPCO n'est pas claire [voir Folia de mars 2003 et octobre 2005].

- Le **pazopanib** (**Votrient**®▼, chapitre 10.7.) est un nouvel inhibiteur des tyrosine kinases proposé dans le traitement du cancer du rein avancé. Ses principaux effets indésirables consistent en une hépatotoxicité, des troubles gastro-intestinaux, une hypertension artérielle, des hémorragies, un allongement de l'intervalle QT et la survenue d'accidents thrombotiques. Le pazopanib est métabolisé par l'isoenzyme CYP3A4.

- Le **fentanyl**, déjà disponible sous forme de système transdermique, existe maintenant aussi **sous forme de spray nasal** (**Instanyl**®, chapitre 5.4.1.). Il est proposé

dans le traitement des accès douloureux paroxystiques chez des patients déjà traités par des analgésiques morphiniques pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse. Une pulvérisation nasale (dans une seule narine) libère, selon le conditionnement utilisé, une dose fixe de 50, 100 ou 200 µg de fentanyl. Le fentanyl est rapidement absorbé par la muqueuse nasale, ce qui permet d'obtenir un soulagement rapide de la douleur (après 10 minutes), mais de courte durée (environ 60 minutes). En pratique, il n'est cependant pas exclu que l'absorption nasale varie en fonction de la position de la tête, et que la solution ne s'écoule en partie vers la gorge avec absorption digestive du fentanyl.

La posologie doit être déterminée individuellement. La posologie initiale doit être d'une pulvérisation de 50 µg dans une seule narine. En cas de soulagement insuffisant après 10 minutes, une deuxième pulvérisation au même dosage peut être administrée. Les patients doivent attendre au moins 4 heures avant de traiter un nouvel accès douloureux; maximum 4 accès douloureux peuvent être traités par jour. Si le patient présente régulièrement des accès douloureux aigus, il convient de revoir la posologie du traitement antalgique de fond. Outre les effets indésirables classiques des analgésiques morphiniques, des effets indésirables liés à la voie d'administration, tels que irritation de la gorge, épistaxis, rhinor-

rhée, ulcère nasal, peuvent survenir. Du fait de l'augmentation rapide du taux de fentanyl, des effets indésirables tels que nausées, vomissements, céphalées, somnolence et étourdissements peuvent également survenir. L'utilisation concomitante d'un vasoconstricteur nasal ou d'autres médicaments à usage nasal est à éviter. Bien que l'administration par voie nasale peut être plus appropriée chez certains patients (p. ex. en cas de nausées, vomissements, mucosité ou sécheresse de la bouche), il faut attirer l'attention sur le fait que ce conditionnement sous forme de flacon pulvérisateur multidoses est peu sécurisé, et peut donner lieu à une exposition accidentelle ou à un surdosage avec des effets indésirables graves voire mortels. Par ailleurs, il convient également de tenir compte de son coût élevé par ex. par rapport à la morphine par voie orale.

- Une nouvelle campagne d'information sur la **prophylaxie iodée en cas d'accident nucléaire** a débuté le 14 mars 2011, et des **nouveaux comprimés d'iodure de potassium** sont également disponibles dans les pharmacies des zones à risque; ceux-ci remplacent les anciens comprimés

dont la date de péremption est dépassée. Voir article "Prophylaxie iodée en cas d'accident nucléaire" à la page 28.

- Dans les informations récentes parues dans les Folia de janvier 2011, nous avons annoncé la mise sur le marché du **dénosumab (Prolia®)**, un anticorps monoclonal proposé dans le traitement de l'ostéoporose. Ce médicament est enregistré au niveau européen mais n'est pas encore disponible en Belgique.

A propos de ce médicament, nous avons écrit que « les données concernant l'efficacité du dénosumab sur le risque de fractures ostéoporotiques ne sont pas univoques ». Cette affirmation doit être nuancée étant donné que les données de la méta-analyse sur laquelle elle repose ne permettent pas d'évaluer l'effet du dénosumab sur le risque de fractures en raison du pouvoir insuffisant de cette étude (faible nombre de fractures rapportées). En l'absence de données comparatives avec d'autres traitements de l'ostéoporose et de données concernant l'innocuité à long terme, le CBIP reste cependant d'avis qu'il est difficile de situer la place du dénosumab dans la prise en charge de l'ostéoporose.

ERRATUM

L'article "Prise en charge de la pédiculose: quelques rappels" paru dans les Folia de février 2011 mentionnait entre autres l'application de **produits à base de diméticone**. Un seul produit à base de diméticone y est cité, alors que plusieurs produits sont disponibles en Belgique (ils

ne sont pas enregistrés en tant que « médicaments »): Item K.O.® gel crème, Ducray Itax® , Kill&n baume®, Oxykal®, Paranix® lotion et spray, Shampoux Film®, Silikom® [source: Farmacompendium.be (payant), situation au 22/03/2011].

MEDICAMENTS A BASE DE PLANTES : QUELQUES EXPLICATIONS

Les Folia d'octobre 2010 annonçaient la commercialisation en Belgique d'une préparation à base d'extraits de *Pelargonium sidoides* (géranium du Cap, nom de spécialité: Kaloban®). L'indication reprise dans le « Résumé des Caractéristiques du Produit » (RCP, anciennement la notice scientifique) est la suivante : « *Rhume. Cette indication est fondée uniquement sur l'usage traditionnel de ce médicament à base de plantes.* »

On mentionnait dans les Folia que « *ce médicament a été enregistré selon la procédure simplifiée liée à l'usage traditionnel de certaines plantes. Il n'existe pas de preuves quant à l'efficacité ou l'innocuité de cette préparation.* » Il s'agit de notre formulation standard pour les médicaments enregistrés sur base de l'usage traditionnel.

Un lecteur a attiré notre attention sur les procédures européennes concernant les préparations à base de plantes, et remettait en question notre formulation. La plante précitée fait actuellement l'objet d'une évaluation européenne par l'*European Medicines Agency* (EMA). Suite à cette discussion, il nous a semblé important de fournir quelques éclaircissements au sujet de la réglementation européenne actuelle et de son application dans le contexte belge, ainsi que sur le point de vue du CBIP.

La procédure européenne

Depuis 2004, le *Herbal Medicinal Product Committee* européen, l'une des commissions de l'EMA, travaille à la réalisation de monographies sur les plantes. Le cadre réglementaire se retrouve dans la Directive 2001/83/EC, complétée par les Directives 2002/98/EC, 2004/23/EC, 2004/24/EC et

2004/27/EC. L'objectif est d'harmoniser l'enregistrement des médicaments à base de plantes en Europe. Une telle monographie est en fait une sorte de RCP/notice, soutenue par un rapport scientifique ou *assessment report* reprenant une liste de références bibliographiques. Avant d'être approuvés, les textes de la monographie sont soumis aux parties concernées (*interested parties*), dont la Commission européenne de Pharmacopée, l'*Association of the European Self-medication Industry* (AESGP) et l'*European Scientific Cooperative on Phytotherapy* (ES COP). Les documents peuvent être consultés librement sur le site Web de l'EMA: www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/herbal_search.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001fa1d

L'évaluation des plantes (ou *herbal substances*) qui entrent en ligne de compte comme médicaments (ou *herbal medicinal products*) se penche sur leur **qualité, innocuité et efficacité**.

La qualité de la préparation doit être bien décrite en ce qui concerne les parties de la plante, séchées ou fraîches, utilisées. On vérifie également la façon dont ces parties de plante ont été traitées, par exemple si elles ont été pulvérisées ou réduites en poudre après le séchage, ou extraites dans un solvant (eau, solvants organiques ou mélanges des deux). Lorsque la plante ou la préparation en question a été bien décrite dans la Pharmacopée européenne (EP) quant à sa qualité, cela deviendra la référence qualitative. Les normes de qualité de l'EP sont également utilisées pour déterminer la durée de conservation. Lorsqu'il n'est

pas (encore) possible de renvoyer à l'EP, des pharmacopées nationales ou, à défaut, des monographies rédigées par le fabricant, peuvent être utilisées comme référence.

En ce qui concerne l'**innocuité** du produit, on doit disposer de suffisamment de données de pharmacovigilance. Pour le *well established use*, les principes actifs doivent être disponibles comme médicament enregistré depuis au moins 10 ans dans au moins un pays de l'Union européenne. L'innocuité doit être étayée par des données bibliographiques. Pour le *traditional use*, le produit doit être disponible (pas nécessairement comme médicament enregistré) pour un usage médical depuis au moins 30 ans (dont au moins 15 ans dans au moins un pays de l'Union européenne). La réglementation européenne estime donc que, pour le *traditional use*, un usage suffisamment long sans rapports de toxicité est un gage d'innocuité.

Lorsque les données de pharmacovigilance sont favorables, une monographie peut être rédigée. On y mentionne les données disponibles au sujet de la génotoxicité et de la reprotoxicité. Si les études de génotoxicité publiées sont négatives, les préparations de la monographie sont automatiquement reprises dans une liste de médicaments traditionnels à base de plantes, qui ne peuvent plus être refusés par les états membres sur base de leur profil d'innocuité. Ceci signifie que la monographie ne traite que de l'innocuité et de la qualité des produits à base de plantes.

L'évaluation de l'**efficacité** consiste à évaluer la valeur des études cliniques disponibles.

- S'il existe des études contrôlées publiées qui confirment l'efficacité et l'innocuité, on conclut qu'il s'agit d'un *well established use* dans les indications étayées par les études.
- Si les preuves cliniques dont on dispose sont insuffisantes ou inexistantes, on parle de *traditional use*: les indications proposées se limitent alors aux symptômes que le patient peut traiter sans trop de risques; il n'y a donc pas d'indications spécifiques (tableau clinique ou facteurs de risque). Voir par exemple la spécialité à base de *Pelargonium sidoides* (voir plus haut). Ces médicaments à usage traditionnel ne répondent donc pas aux principes de la médecine basée sur les preuves (*Evidence Based Medicine* ou EBM), et l'accent est mis sur la qualité et l'innocuité.

Que ce soit pour le *well established use* ou le *traditional use*, les fabricants procèdent selon les bonnes pratiques de fabrication (*Good Manufacturing Practices* ou GMP). Ils doivent en outre soumettre un système officiel de pharmacovigilance. Il faut signaler qu'une entreprise peut également faire la demande d'une procédure d'enregistrement classique.

Médicaments versus suppléments alimentaires

La réglementation européenne concernant les médicaments à base de plantes se distingue de la réglementation pour les suppléments alimentaires à base de plantes.

- (1) Les suppléments alimentaires ne peuvent pas proposer d'indications thérapeutiques mais peuvent toutefois porter des "allégations de santé" ou

health claims. Exemple: pour les suppléments à base de millepertuis (*Hypericum perforatum*), l'allégation est par exemple la suivante: "pour améliorer l'humeur". De telles allégations de santé sont aujourd'hui examinées par l'EFSA (*European Food Safety Authority*) pour en évaluer la valeur scientifique. Cette organisation devra se prononcer dans le courant de l'année 2011 sur les centaines de demandes d'allégations de santé qui ont été introduites.

- (2) Les suppléments alimentaires ne doivent pas répondre aux mêmes normes de qualité que les médicaments. La publicité pour les suppléments alimentaires n'est pas soumise à la réglementation appliquée aux médicaments en vente libre.
- (3) Les médicaments se distinguent par la notice, rédigée selon un schéma standard.
- (4) Pour les suppléments alimentaires, il n'y a pas de système de pharmacovigilance spécifique.

Ces arguments sont souvent avancés en pharmacie ou dans la pratique médicale pour préférer l'usage de médicaments enregistrés plutôt que de suppléments alimentaires, lorsqu'il est possible de faire un choix pour une plante spécifique.

La situation en Belgique

Les médicaments à base de plantes relèvent de la compétence de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS). La réglementation européenne a été transposée en Belgique dans l'Arrêté Royal du 14 décembre 2006. Dans les pharmacies belges, on trouve également, outre les médicaments à base de plantes, des suppléments alimentaires. Les drogueries et les grandes surfaces ne ven-

dent pas de médicaments. Pour le patient, la distinction est parfois difficile à faire, et même de nombreux médecins ne s'y retrouvent pas facilement (ainsi, certaines préparations à base de millepertuis sont enregistrées comme médicaments, d'autres sont disponibles comme suppléments alimentaires). Le Répertoire du CBIP ne reprend que les médicaments commercialisés.

Point de vue du CBIP

Le CBIP n'a pas d'approche spécifique en ce qui concerne l'évaluation des médicaments à base de plantes. Tout médicament, quelle que soit sa nature, doit être évalué quant à son efficacité, son innocuité, sa qualité, la facilité d'emploi et le prix. Dans le cas de nouveaux médicaments, le profil d'innocuité étant souvent encore en grande partie inconnu, on recommande généralement la prudence. Pour ce qui est des médicaments à base de plantes, l'EMA a jugé que, dans le cadre de l'usage traditionnel, après 30 ans d'utilisation, l'innocuité a été suffisamment prouvée, sauf si des rapports négatifs sont ressortis de la pharmacovigilance ou des tests de mutagénicité. Selon ce point de vue, on considère que la pharmacovigilance basée sur les rapports spontanés d'effets indésirables donne une estimation fiable de l'innocuité des médicaments; vu ses limites, un tel système ne suffit toutefois pas à prouver l'innocuité d'un médicament. Dans ce contexte, notre formulation standard concernant les médicaments enregistrés sur base d'un usage traditionnel devrait être plutôt "*L'efficacité de cette préparation n'a pas été prouvée. On suppose qu'elle est inoffensive mais son innocuité n'a pas été activement étudiée.*"

HEPATOTOXICITE DU PARACETAMOL A DOSE THERAPEUTIQUE CHEZ DES PATIENTS A RISQUE

Le paracétamol est bien toléré aux doses recommandées et constitue généralement le traitement de premier choix de la douleur et de la fièvre. Un surdosage important (à partir de 10 g chez l'adulte et de 150 mg/kg chez l'enfant), peut donner lieu à une hépatotoxicité grave avec ictère et parfois nécrose fatale. Cette hépatotoxicité ne survient souvent que 24 à 48h après l'ingestion. Le seuil d'hépatotoxicité diminue chez les patients à risque: en cas d'alcoolisme, de malnutrition chronique, d'insuffisance hépatique ou rénale et chez les adultes dénutris (< 50 kg). Il a été suggéré que le risque de toxicité hépatique du paracétamol est également accru en cas d'utilisation d'inducteurs enzymatiques tels que la carbamazépine, le phénobarbital ou la phénytoïne. L'importance clinique de cette interaction n'est cependant pas prouvée.

D'autre part, il est possible que le paracétamol soit moins efficace chez les patients sous inducteur enzymatique, et il semble prudent de ne certainement pas dépasser la dose maximale chez ces patients.

Le *British Medical Journal* [2010;341:C6764, avec courriers de lecteurs 2011;342:d625 et d628] a récemment attiré l'attention sur la survenue de deux cas d'hépatotoxicité grave suite à l'utilisation de paracétamol à la dose journalière maximale recommandée (4 g p.j.) chez des patients à risque.

- Le premier cas concernait un homme de 43 ans atteint de la maladie de Crohn qui a reçu une dose de 4 g par jour de paracétamol per os. Quatre jours après le début du traitement, le patient a présenté une insuffisance hépatique aiguë. Malgré une prise en charge rapide, le patient est décédé 8 jours plus tard. Il est probable que cette hépatotoxicité ait été favorisée par le poids extrêmement faible du patient (30 kg).
- Dans le second cas, il s'agit d'une femme de 32 ans, pesant 44 kg et ayant des antécédents d'alcoolisme. Trois jours après le début du traitement par le paracétamol (4 g p.j. per os) pour traiter une douleur abdominale due à une gastrite, la patiente a présenté une insuffisance hépatique grave. Un traitement par la N-acétylcystéine a permis une évolution favorable de la fonction hépatique.

L'article du *British Medical Journal* ne remet pas en cause la recommandation d'utiliser de préférence le paracétamol pour le traitement symptomatique de la douleur et de la fièvre, si nécessaire à des doses importantes (jusqu'à 4 g p.j.) pour obtenir une efficacité suffisante. On évitera néanmoins d'administrer une dose journalière supérieure à 3 g chez des adultes présentant des facteurs de risque tels que l'alcoolisme ou un poids inférieur à 50 kg.

