

Bulletin d'INFORMATION du MEDICAMENT et de PHARMACOVIGILANCE

CRIM Rennes - CRIM Rennes -

SEPT. - OCT. - 94 N° 55

CRIM Rennes - CRIM Rennes

ISSN N° 1169 - 8772

POUR UNE VRAIE PHYTOVIGILANCE

Contrairement aux thérapeutiques conventionnelles, les plantes médicinales bénéficient d'une réputation d'innocuité. Néanmoins, de nombreuses communications aux centres régionaux de pharmacovigilance, suggèrent que l'utilisation massive de certains produits phytothérapeutiques peut provoquer des intoxications. C'est ainsi que l'on a récemment vu disparaître du marché la germandrée petit-chêne (*Teucrium chamaedrys*) responsable de graves atteintes hépatiques (1).

Exemples d'accidents thérapeutiques liés à la phytothérapie

De nombreuses plantes ont une toxicité bien établie. On peut citer pour exemple :

- L'héliotrope (*Heliotropum europaeum*) utilisé traditionnellement dans le traitement des verrues et de l'ulcère gastro-duodéal, contient des alcaloïdes pyrrolizidiniques responsables d'atteintes hépatiques. Les préparations médicinales contenant de l'héliotrope ont été retirées du marché aux Etats Unis (2).

- Le Sénéçon (*Senecio longilolus*), régulièrement consommé pour ses vertus antispasmodiques, contient des alcaloïdes pyrrolizidiniques à pouvoir hépatotoxique responsables de maladie veino-occlusive du foie et de cancers primaires du foie lors d'utilisation à dose forte et prolongée (3).

- L'arrivée sur le marché de mélanges d'herbes chinoises contenant plusieurs plantes (*Stephania tetrandra*, *Magnolia officinalis*...) pour régime amaigrissant est responsable d'abus et d'accidents (néphrites interstitielles chroniques dues à la consommation d'alcaloïdes de type bis-benzylisoquinoline). Ceux-ci proviennent en fait d'une confusion entre *Stephania tetrandra* et *Aristolochia cingehi* qui est néphrotoxique (4).

- La Réglisse (*Glycyrrhiza glabra*) édulcorant, expectorant, antispasmodique, anti-inflammatoire, antiviral contient de la glycyrrhizine (saponoside triterpénique) et peut provoquer lors d'un usage abusif, une hypertension (5).

COMITE DE REDACTION :

- Michel LE DUFF, Patrick ZAMPARUTTI, Stéphanie JUTEAU, Anne BROUARD, Pascal ASSICOT,
Centre Régional d'Information du Médicament

- Hervé ALLAIN, Catherine BENETON, Jean BEUCHARD, Gaëlle MENARD, Centre Régional de Pharmacovigilance

Problème de la commercialisation du phytomédicament

Cette liste non exhaustive d'effets indésirables et toxiques, souligne l'absolue nécessité d'introduire une réglementation aussi stricte que pour l'allothérapie quant à la production, la commercialisation, la délivrance, et la consommation des produits à base de plantes.

Il faut souligner que les dossiers d'AMM des spécialités phytothérapeutiques sont souvent sans étude clinique, voire dans certains cas sans étude toxicologique. Ils sont basés sur la connaissance de l'utilisation traditionnelle de certaines drogues et de la forme d'utilisation de celles-ci. Certaines plantes, dont l'usage est banalisé, sont en vente libre, à la seule condition de ne pas porter d'indications thérapeutiques et de ne pas être présentées sous une forme pharmaceutique. Ceci laisse la possibilité à de nombreux abus et risques.

L'estimation de la quantité consommée de produits phytothérapeutiques ayant une "A.M.M. phytothérapie" ou un "visa grand public" ne peut être réalisée que par l'intermédiaire des circuits pharmaceutiques. On ne peut donc évaluer avec certitude l'incidence des problèmes liées à la phytothérapie. En effet, il faut rappeler qu'une bonne partie des produits phytothérapeutiques ne passe pas par le contrôle pharmaceutique et peut être vendue directement sur les marchés.

Facteurs de risque liés à la phytothérapie

- Depuis la production jusqu'à la délivrance, les produits phytothérapeutiques peuvent être contaminés par des insecticides, des fongicides, des métaux lourds, des radio-éléments, des champignons, des mycotoxines. Il est important que les conditions de contrôle et de conservation soient clairement définies et respectées, comme il en est au niveau des laboratoires de l'industrie pharmaceutique.

- Les indications, les instructions d'emploi, les posologies, les durées de conservation ainsi que les compositions exactes et complètes ne figurent que de manière imprécise sur les conditionnements issus de fabricants non pharmaceutiques. Ceci peut entraîner de nombreuses erreurs d'identification, des possibilités de substitution ou même de fraude.

- Une plante médicinale peut présenter une activité thérapeutique et une toxicité différente selon la drogue végétale consommée (racine, tige, fruits, feuilles...), sa provenance, la période de cueillette ou de récolte.

- L'augmentation de la consommation de produits d'origine naturelle, issus de circuits de distribution parallèles à ceux des circuits pharmaceutiques, devient importante, favorisée par la publicité, l'automédication, un souci écologique ou une recherche de procédé de sevrage médicamenteux. Elle vient s'ajouter, sans contrôle médical, à la thérapie dite conventionnelle. Des interactions médicamenteuses sont alors à craindre et l'on peut citer divers exemples :

- La potentialisation de la toxicité hépatique des alcaloïdes de type pyrrolizidine contenus dans certaines plantes appartenant principalement à trois espèces (*Heliotropum*, *Crotalaria*, *Senecio*) par les anticonvulsivants comme le phenobarbital (2).

- Des médicaments comme la méthyl-dopa, la spironalactone, associés à des extraits d'alcaloïdes de *Rauwolfia* ou du ginseng peuvent entraîner une gynécomastie d'origine médicamenteuse (6).

- Le Varech, utilisé dans le traitement de l'obésité, peut être responsable de thyrotoxicose. Il contient des taux élevés d'iodure de potassium qui interagissent avec les hormones thyroïdiennes circulantes ou les agents à visée thyroïdienne (6).

La Phytothérapie est fondée sur la connaissance scientifique et sur la valeur thérapeutique des constituants chimiques des plantes. L'usage des plantes dans un but thérapeutique est répandu dans toutes les sociétés, mais de nombreuses substances naturelles couramment utilisées en automédication sont mal connues. Ainsi, l'incidence des problèmes en phytothérapie est trop souvent sous-estimée par méconnaissance d'une consommation massive et par

l'absence de surveillance. En fait, il suffit de garder à l'esprit que les phytomédicaments, de quelque type que ce soit, ne doivent jamais être combinés sans précaution ni connaissance des risques d'interaction.

Jean BEUCHARD

Interne en Pharmacie

avec la collaboration du Pr. GIRRE

Faculté de Pharmacie - RENNES

REFERENCES

- 1 - ANON. Prescrire 1992 ; 12 : 417-418.
- 2 - RYON J. Ann Intern Med 1992 ; 117 : 165-6.
- 3 - MOSTEFAKARA N. et coll. Lancet 1992 ; 340 : 674.
- 4 - VANHERWEGHEM et coll. Lancet 1993 ; 341 : 387-91.
- 5 - MARTINDALE The Extra Pharmacopoeia. The Pharmaceutical Press ; 30eme Ed : 888.
- 6 - D'ARCY PF. Toxicol Rev 1993 ; 12 ((3) : 147-62.



Notre Bulletin d'Information se trouvait déjà agréé par ISDB en tant que membre correspondant depuis 1992. Il est dorénavant reconnu comme membre à part entière par cet organisme dont l'objectif est de promouvoir la qualité et l'indépendance des Informations sur les Médicaments et la Thérapeutique, et de les diffuser.

Tout comme les quelques quarante publications membres de ISDB sur le plan international, ce Bulletin s'attache à :

- Faire état des données validées, en faisant en particulier la part entre ce qui est établi de ce qui ne l'est pas.

- Fournir des informations pratiques destinées à optimiser les conduites thérapeutiques dans le souci de l'intérêt des patients.

VOLUME DE DEPLACEMENT DES POUDRES POUR USAGE PARENTERAL

Lors de l'administration de faibles doses d'antibiotiques par voie parentérale à des nourrissons ou à des enfants, il est important de tenir compte du volume de déplacement des poudres afin de réduire les risques d'erreurs.

Par exemple, pour reconstituer un flacon de 1 million d'Unités de Pénicilline G, il est recommandé d'ajouter à la poudre 2 ml d'eau pour préparation injectable. Néanmoins le volume reconstitué de l'injection n'est pas de 2 ml mais de 2,4 ml parce que la poudre a déplacé une partie du solvant.

Cela a peu de répercussion lorsque la dose préparée doit être injectée en totalité. Cependant, ceci peut conduire à des erreurs de posologie lorsque seule une fraction de la dose est administrée.

Le volume de déplacement de la poudre ne dépend pas du volume du solvant rajouté, mais de la quantité de poudre contenue dans le flacon. Par exemple :

Volume de déplacement	Volume du solvant ajouté	Volume reconstitué
0,4 ml / million d'Unités de Pénicilline G	2 ml	2,4 ml
	5 ml	5,4 ml

Quelques dosages cités dans le tableau 1 ne sont pas disponibles au CHR de Rennes. Certains volumes de solvant très précis sont donnés à titre indicatif car il peut s'avérer difficile en pratique de les mesurer.

REFERENCES :

- MULHOLLAND P. The Pharmaceutical Journal 1993 ; 251 :15.
- MULHOLLAND P. The Pharmaceutical Journal 1991 ; p: 24.

Tableau 1 : Liste non exhaustive de volume de déplacement d'antibiotiques (1,2).

ANTIBIOTIQUE	VOLUME DE DEPLACEMENT	VOLUME DE SOLVANT A AJOUTER	VOLUME RECONSTITUE	CONCENTRATION FINALE
AUGMENTIN® 550 mg ^a Amoxicilline/Ac. Clavulanique ; Smith Kline Beecham	0,45 ml / 550 mg	9,55 ml	10 ml	55 mg / ml
BAYPEN® 500 mg Mezlocilline ; Bayer Pharma	0,37 ml / 500 mg	4,63 ml	5 ml	100 mg / ml
CLAFORAN® 500 mg Cefotaxime ; Roussel	0,2 ml / 500 mg	1,8 ml	2 ml	250 mg / ml
CLAMOXYL® 500 mg Amoxicilline ; Smith Kline Beecham	0,4 ml / 500 mg	9,6 ml	10 ml	50 mg / ml
ERYTHROCINE® 500 mg ^b Erythromycine ; Abbott	---	10 ml	---	50 mg / ml
FORTUM® 250 mg Ceftazidime ; Glaxo	0,28 ml / 250 mg	0,72 ml	1 ml	250 mg / ml
ORBENINE 1000 mg Cloxacilline ; Smith Kline Beecham	0,8 ml / 1000 mg	15,2 ml	16 ml	62,5 mg / ml
PENICILLINE G 1 million UI ^a Sarbach	0,4 ml / million UI	1,6 ml	2 ml	500 000 UI / ml
PIPERILLINE® 1000 mg Piperacilline ; Lederle	0,73 ml / 1000 mg	1,27 ml	2 ml	500 mg / ml
RIFADINE® 600 mg Rifampicine ; Marion Merrell Dow	0,48 ml / 600 mg	9,52 ml	10 ml	60 mg / ml
ROCEPHINE® 250 mg Ceftriaxone ; Roche	0,19 ml / 250 mg	4,81 ml	5 ml	50 mg / ml
VANCOGINE® 125 mg Vancomycine ; Lilly	0,1 ml / 125 mg	9,9 ml	10 ml	12,5 mg / ml

^a études personnelles

^b le dosage tient compte du facteur de déplacement