PCSP
PROGRAMME CANADIEN DE SURVEILLANCE PÉDIATRIQUE

RESSOURCES

Les effets indésirables des produits de santé naturels chez les enfants

Un guide pratique de dépistage et de déclaration

Mano Murty, MD, CCFP, FCFP[1]
Kevin Bernardo, ND, B. Sc. S. (avec distinction)[1]
Ron Tam, MD, FRCPC[1, 2]
Stephanie Jack, M. Sc.[1]
Margaret Zimmerman[1]

[1] Direction des produits de santé commercialisés, Santé Canada
[2] Département de pédiatrie, Université d'Ottawa

Quelle est l'épidémiologie de la médecine complémentaire et parallèle en santé?

Les études épidémiologiques révèlent que le recours à la médecine complémentaire et parallèle en santé (MCPS) augmente dans l'ensemble de la population, y compris chez les enfants[1-5]. On estime que, dans certains pays, l'utilisation des produits de santé naturels (PSN) atteint les 33 % chez les enfants[6]. Plus de 9 % des Canadiens utilisent régulièrement une forme de MCPS[7]. La croyance selon laquelle les PSN sont sécuritaires et moins toxiques que les produits pharmaceutiques est largement répandue. Ce phénomène explique peut-être leur popularité pour le maintien de la santé générale (p. ex., les suppléments vitaminiques), ainsi que leur utilisation contre divers problèmes, tels que les troubles respiratoires, gastro-intestinaux et dermatologiques[8], souvent sans consulter un dispensateur de soins (DdS). Les PSN peuvent également avoir des effets indésirables indirects lorsqu'ils sont utilisés dans des situations où des soins médicaux d'urgence s'imposent et que le traitement est retardé. On signale que la divulgation des effets indésirables (EI) associés à l'utilisation des PSN est faible[9,10]. Souvent, le DdS n'est pas informé d'un EI avant qu'il devienne assez grave pour justifier une intervention clinique.

Qu'est-ce qu'un produit de santé naturel?

Les PSN sont offerts partout dans les épiceries, les pharmacies, les magasins d'aliments naturels, les communautés ethniques et dans Internet. La définition de PSN varie selon le pays. Au Canada, le terme « produit de santé naturel » inclut toute une série de substances (tableau 1).

Conformément au Règlement sur les PSN (tableau 2), tous les PSN doivent détenir une licence de produit avant d'être vendus en toute légalité au Canada. Après avoir été évalué et avoir obtenu une autorisation de mise en marché de la part de Santé Canada, le produit reçoit un numéro de licence à huit chiffres, précédé des lettres NPN (l'acronyme de numéro de produit naturel) ou DIN-HM (l'acronyme anglais de numéro de remède homéopathique). Le NPN ou le DIN-HM figurant sur l'étiquette du produit indique aux consommateurs que Santé Canada a examiné et approuvé la sécurité et l'efficacité du produit, pourvu qu'il soit utilisé conformément aux directives d'utilisation recommandées, inscrites sur l'étiquette. Certains PSN ont reçu un numéro d'exemption (EN), ce qui signifie que la vente légale du produit est autorisée au Canada en attendant son évaluation par Santé Canada.

Quels sont les problèmes de sécurité possibles liés aux PSN chez les enfants?

À l'instar des produits pharmaceutiques homologués au Canada, la majorité des PSN ne font pas l'objet d'essais au sein de la population pédiatrique. On en connaît donc relativement peu les effets cliniques et la toxicité au sein de ce groupe. À mesure que l'utilisation des PSN augmente, le potentiel d'effets secondaires, ou d'EI, augmente aussi. Dans bien des cas, on ne connaît pas les données d'exposition et de consommation des PSN. Il est donc difficile de quantifier les problèmes de sécurité. Les publicités fausses ou trompeuses peuvent également poser un problème de sécurité en raison de la mauvaise utilisation qu'elles suscitent de la part des parents ou des tuteurs, notamment auprès des enfants ayant une maladie grave ou une maladie chronique. Une étiquette inadéquate, qui peut ou non refléter les véritables ingrédients et indications en vue de l'usage convenable du produit, constitue un autre problème de sécurité potentiel. Même si le Canada a adopté des normes d'étiquetage à l'égard des PSN autorisés (ayant une licence), de nombreux PSN offerts aux consommateurs en importation ou par Internet peuvent être dotés d'une étiquette inadéquate ou trompeuse. De plus, il existe peu d'essais cliniques et de données de sécurité sur les PSN. Même lorsqu'on possède des études de sécurité sur des ingrédients particuliers, les effets de l'utilisation d'une association de multiples ingrédients n'ont généralement pas tellement fait l'objet d'études. L'adultération de certains PSN avec certains ingrédients pharmaceutiques et leur contamination par des microbes ou des métaux lourds constituent de graves problèmes de sécurité. La contrefaçon de produits constitue une autre préoccupation à l'égard des produits de santé, y compris les PSN, qui ne contiennent peut-être pas l'ingrédient actif contenu dans les produits autorisés ayant la même appellation.

Ces problèmes, ainsi que d'autres problèmes de sécurité émergents, font ressortir l'importance d'une surveillance et d'une déclaration attentives des événements liés aux PSN.

Comment les effets indésirables sont-ils déclarés au Canada?

Même si la plupart des PSN sont considérés comme des produits à faible risque, de graves EI associés à certains PSN continuent d'être déclarés. Santé Canada a mis sur pied le Programme Canada Vigilance (PCV), qui collige les EI de tous les produits de santé, y compris les PSN. Au Canada, les EI provenant des systèmes de surveillance passive et active peuvent être saisis dans la base de données du PCV. Le Programme canadien de surveillance pédiatrique (PCSP) est un exemple de système de surveillance active qui accumule les déclarations d'EI, qui sont ensuite transmises à Santé Canada et saisies dans la base de données du PCV. Les déclarations spontanées soumises volontairement par les consommateurs et les DdS sont également saisies dans la base de données du PCV. L'industrie doit déclarer à Santé Canada tous les EI graves observés au pays et tous les EI graves et inattendus observés à l'étranger associés à tous leurs produits de santé commercialisés.

Les effets indésirables des produits de santé naturels chez les enfants (suite)

Du 1er janvier 2004 (à l'entrée en vigueur du Règlement sur les PSN du Canada) au 31 octobre 2011, le PCV a reçu 2 148 rapports de cas d'EI associés aux PSN. Cent quatre-vingts (180) portaient sur des enfants (jusqu'à 18 ans). De ce nombre, 108 sont considérés comme graves[11]. On estime que moins de 10 % des EI imputables à des produits pharmaceutiques et moins de 1 % des EI attribuables à des PSN sont déclarés[12]. Ce phénomène peut être causé par plusieurs facteurs, tels que l'absence de sensibilisation à la possibilité d'EI liés aux PSN, l'absence d'accès aux données de toxicité et d'études de sécurité publiées sur les ingrédients contenus dans les PSN ainsi que le fait que les DdS et les consommateurs ne connaissent pas l'existence d'un système de déclaration volontaire. Une autre limite provient du fait que les déclarations d'EI contiennent de l'information manquante ou incomplète. Ces limites compliquent l'évaluation de la causalité et de la prévalence des problèmes de sécurité.

Que devraient savoir les dispensateurs de soins?

Puisqu'on vérifie la causalité d'après les données indiquées sur le formulaire de déclaration de l'EI, il est important que les DdS s'informent de la consommation de tous les produits de santé, y compris les PSN, pendant l'anamnèse habituelle. Les effets peuvent être classés en deux types :

- le type A (lié à la dose ou à une toxicité prévisible), tel que la toxicité associée à la consommation de produits de camphre ou d'eucalyptus chez les enfants,
- le type B (idiosyncrasique, non lié à la dose ou imprévisible), tel que l'anaphylaxie.

Les EI aigus associés aux PSN sont plus faciles à dépister que les symptômes chroniques qui s'aggravent ou se modifient au fil du temps. Il est important de prévenir les interactions avec des produits pharmaceutiques ou des PSN, notamment ceux ayant un spectre thérapeutique étroit (p. ex., la warfarine)[13]. Les réactions aux PSN peuvent également être mal interprétées et attribuées à un produit pharmaceutique ou à un processus pathologique, retardant ainsi la prise en charge pertinente. Un PSN peut contenir un large éventail d'ingrédients actifs, et ses composés peuvent être variables. Certains de ces composés peuvent également présenter une toxicité inhérente (p. ex., les acides aristolochiques, la thujone). Ainsi, un EI ne peut pas être attribué à un seul ingrédient du PSN, à moins que le produit présumé n'en contienne qu'un et qu'aucune variable confusionnelle n'entre en jeu. Au tableau 3 figurent les éléments cruciaux nécessaires pour procéder à une évaluation convenable de la causalité et à de la sécurité globale du produit.

Il faut encourager les parents et les tuteurs à divulguer à leur DdS tous les produits de santé qu'ils administrent à leurs enfants. L'information aidera le DdS à dépister le type d'EI, à établir s'il est attribuable à une toxicité inhérente, à la qualité du produit ou à une interaction avec d'autres produits pharmaceutiques, des PSN ou des aliments. Les DdS sont invités à déclarer au PCSP les EI liés aux produits de santé, même en présence d'une simple présomption.

Où les dispensateurs de soins peuvent-ils trouver des sources de données fiables sur les PSN?

Pour améliorer les soins aux patients, les DdS peuvent facilement consulter des sources de données fiables sur les PSN, telles que celles qui sont énumérées au tableau 2.

RESSOURCES

Comment Santé Canada utilise-t-elle l'information relative aux effets indésirables?

Santé Canada examine les cas graves et importants sur le plan médical (lignes directrices de l'*International Conference on Harmonisation*) afin de déterminer la probabilité que le(s) produit(s) présumé(s) ai(en)t un lien causal avec l'EI. Les évaluations de causalité sont ensuite examinées, conjointement avec une analyse scientifique des publications (rapports de cas, essais cliniques, données toxicologiques préexistantes) et de l'information supplémentaire susceptible d'avoir été publiée par des organismes de réglementation internationaux. De plus, l'information tirée d'autres bases de données (telles que l'Organisation mondiale de la santé) est également prise en considération. L'évaluation clinique et scientifique de la totalité des données probantes permet à Santé Canada de repérer les véritables dangers pour la sécurité. Si un échantillon du produit peut être fourni dans un cas où l'on soupçonne que l'adultération ou la contamination du produit a contribué à l'EI, Santé Canada peut effectuer une analyse de laboratoire pour dépister les adultérants ou les contaminants. Santé Canada peut exiger que l'entreprise fournisse des données supplémentaires sur la sécurité ou la qualité de son produit. L'information contribue à des activités de réglementation comme la révision ou la mise à jour de l'information sur l'étiquette, l'émission d'un rappel ou d'un arrêt des ventes (en cas de problème de santé publique grave) ou l'émission de communications sur les risques afin d'informer les cliniciens (p. ex., lettre « Cher[ère] professionnel[le] de la santé », Bulletin canadien des effets indésirables [BCEI]) ou les consommateurs (p. ex., avis au public, articles *Votre santé et vous*, alertes concernant les produits de l'étranger [APE]).

Faits saillants

- Déclarer un EI, même si on ne sait pas si le produit de santé a un lien causal avec l'EI. Santé Canada évalue la déclaration dans un contexte plus vaste et tient compte de la totalité des données probantes (bases de données, organismes de réglementation étrangers, publications).
- S'informer de l'utilisation de tous les produits de santé à chaque rencontre clinique. Des consommateurs de tout âge utilisent des PSN et les utilisent parfois conjointement avec d'autres produits de santé, ce qui accroît le risque d'interaction et de toxicité.
- Demander comment le patient s'est procuré le PSN. Il est difficile de déterminer le mode d'accès des consommateurs aux PSN, parce que de nouveaux produits et des produits étrangers pénètrent le marché canadien avec ou sans autorisation.
- Demeurer à l'affût des nouveaux produits qui sont mis en marché et qui contiennent de nouvelles associations d'ingrédients. Il est essentiel d'adopter un programme de vigilance rigoureux à l'égard des PSN pour assurer le bien-être des consommateurs canadiens.
- Continuer de participer au PCSP et au Programme Canada Vigilance de Santé Canada (PCV-SC), car il faut que les DdS et les autres intervenants pertinents collaborent afin d'accroître les déclarations d'EI.

La surveillance de la sécurité des produits de santé est un processus continu dont la responsabilité est partagée entre l'organisme de réglementation fédéral (Santé Canada), qui examine et surveille les produits de santé, le fabricant qui le fabrique et doit le surveiller, le PCSP et le PCV-SC qui colligent des données nationales en temps opportun, le DdS qui fournit des conseils au patient et le consommateur informé qui l'utilise[14].

***Divulgation** : Les auteurs déclarent que la préparation de cet article ne s'associait à aucun conflit d'intérêts.*

Les effets indésirables des produits de santé naturels chez les enfants (suite)

Tableau 1
Substances constituant des produits de santé naturels

1. Vitamines et minéraux
2. Probiotiques
3. Acides aminés et acides gras essentiels
4. Médecine traditionnelle et homéopathique
5. Duplicats synthétiques d'ingrédients naturels
6. Plantes, algues, bactéries, champignons, matières animales non humaines
7. Extraits ou isolats des produits figurant au numéro 6

Tableau 2
Sites Web à l'intention des cliniciens sur les produits de santé naturels (PSN)[15]

- Santé Canada
  - Toutes les déclarations d'EI qu'a reçues Santé Canada : www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php
  - Base de données de produits de santé naturels homologués : webprod3.hc-sc.gc.ca/lnhpd-bdpsnh/language-langage.do?url=t.search.recherche&lang=frah
  - Base de données sur les ingrédients des PSN dans le site Solution produits de santé naturels en direct, pour chercher les divers ingrédients et l'information relative aux licences des produits vendus au Canada : webprod.hc-sc.gc.ca/nhpid-bdipsn/search-rechercheReq.do?lang=fra
  - Recherche de produits pharmaceutiques en ligne : webprod3.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/language-langage.do?url=t.search.recherche&lang=fra
  - Base de données de PSN exemptés, pour chercher les PSN dotés d'un numéro d'exemption (EN) accordé par le ministre en vertu du Règlement sur les PSN (demandes de licence de mise en marché non traitées) : webprod3.hc-sc.gc.ca/product-produit/search-rechercheReq.do?lang=fra
  - Produits de santé naturels, pour accéder aux règlements et à l'information sur les licences et sur la sécurité : www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodnatur/legislation/docs/regula-regle_over-apercu-fra.php
- *National Centre for Complementary and Alternative Medicine :* nccam.nih.gov
- *Natural Standard Database :* www.naturalstandard.com
- *Natural Medicines Comprehensive Database :* www.naturaldatabase.com
- Medline Plus (de la *National Library of Medicine* des États-Unis), en anglais : www.nlm.nih.gov/medlineplus
- CAMline, en anglais : www.camline.ca/naturalhealthprod/naturalhealthprod.php
- Clinique Mayo, en anglais : www.mayoclinic.com

Tableau 3
Éléments de données essentiels dans un formulaire de déclaration au PCSP
www.cps.ca/Francais/surveillance/pcsp/Etudes/Questionnaire/EIM.pdf

Information principale	Effet indésirable, produit présumé, patient, déclarant
Information d'ordre médical	Âge, sexe, poids, antécédents de santé et état de santé actuel, médicaments consommés incluant la date de début et de fin, information détaillée sur le produit présumé, exposition au produit avant l'EI, information sur l'effet au retrait et à la reprise du produit, exploration de laboratoire, intervention médicale
Information au sujet du produit	Nom commercial (ainsi que les suffixes) et ingrédients (y compris le type d'extrait[s]), dose, durée d'utilisation, licence (NPN, DIN-HM, EN), numéro de lot, date d'expiration*
Information sur le détenteur de l'autorisation de mise en marché	Nom et adresse de la personne-ressource

* Certains PSN possèdent le même nom mais contiennent des formulations ou des ingrédients différents. Il est préférable de fournir une copie de l'étiquette

RESSOURCES

Références

1. Kovar MG. Use of medications and vitamin-mineral supplements by children and youths. *Public Health Rep* 1985;100(5):470-3.
2. Sawyer MG, Gannoni AF, Toogood IR, Antoniou G, Rice M. The use of alternative therapies by children with cancer. *Med J Aust* 1994;160:320-2.
3. Simpson N, Pearce A, Finlay F, Lenton S. The use of complementary medicine by children. *Ambulatory Child Care* 1998;3:351-6.
4. Spigelblatt L, LaneÂ-Ammara G, Pless B, Guyver A (1994) The use of alternative medicine by children. *Pediatrics* 1994;94:811-4.
5. Verhoef MJ, Russell ML, Love EJ. Alternative medicine use in rural Alberta. *Can J Public Health* 1994;85:308-9.
6. Brulotte J, Vohra S. Epidemiology of NHP-drug interactions: identification and evaluation. *Curr Drug Metab* 2008;9:1049-54.
7. Johnston DL, Nagel K, O'Halloran C, Spencer SF, Kelly KM, Friebert S, Hilden JM, Friedman DL. Complementary and alternative medicine in pediatric oncology: availability and institutional policies in Canada – a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47:955-8.
8. Millar WJ. Use of alternative health care practitioners by Canadians. *Can J Public Health* 1997;88:154-8.
9. Gillmour J, Harrison C, Asadi L, Cohen MH, Vohra S. Natural health product–drug interactions: evolving responsibilities to take complementary and alternative medicine into account. *Pediatrics* 2011 Nov;128 Suppl 4: S155-60.
10. Walji R, Boon H, Barnes J, Austin Z, Welsh S, Baker GR. Consumers of natural health products: natural-born pharmacovigilantes? *BMC Complement Altern Med* 2010 Feb 25;10:8.
11. Santé Canada. Document d'orientation à l'intention de l'industrie – Déclaration des effets indésirables des produits de santé commercialisés. <www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/pubs/medeff/_guide/2011-guidance-directrice_reporting-notification/index-fra.php> (consulté le 9 janvier 2012)
12. Woo JJY. Adverse event monitoring and multivitamin-multimineral dietary supplements. *Am J Clin Nutr* 2007;85(1):323S–324S.
13. Heck AM, DeWitt BA, Lukes AL. Potential interactions between alternative therapies and warfarin. *Am J Health Syst Pharm* 2000 Jul;57(13):1221-7.
14. Murty M. Postmarket surveillance of natural health products in Canada: clinical and regulatory perspectives. *Can J Physiol Pharmacol* 2007 Sept; 85(9):952-5.
15. Murty M, Bernardo K, Ingham A. Chapter 51: Vigilance of natural health products. *Cobert's Manual of Drug Safety and Pharmacovigilance*, 2011.

Lectures supplémentaires

- Comité de pharmacologie et des substances dangereuses, Société canadienne de pédiatrie. Les enfants et les produits de santé naturels : Ce que le clinicien devrait savoir. *Paediatr Child Health* 2005 Apr;10(4):236-41. <www.cps.ca/francais/enonces/DT/DT05-01.htm>
- Santé Canada. *Votre santé et vous*. Utilisation sans danger produits de santé naturels. <www.hc-sc.gc.ca/hl-vs/iyh-vsv/med/nat-prod-fra.php> (consulté le 9 janvier 2012)
- Cvijovic K, Boon H, Barnes J, Brulotte J, Jaeger W, Murty M, Vu D, Reid S, Vohra S. A tool for rapid identification of potential herbal medicine-drug interactions [article]. *Can Pharm J* 2009;142(5):224-7
  (a) [Drug-NHP paper] <www.cpjournal.ca/doi/pdf/10.3821/1913-701X-142.5.224>
  (b) [Drug-NHP grid] <www.cpjournal.ca/doi/pdf/10.3821/1913-701X-142.5.224a>
- Lanski SL, Greenwald M, Perkin A, Simon HK. Herbal therapy use in a pediatric emergency department population: expect the unexpected. *Pediatrics* 2003 May; 111(5Pt 1):981-5.
- Singh SR, Levine MA. Natural health product use in Canada: analysis of the National Population Health Survey. *Can J Clin Pharmacol* 2006 Summer; 13(2): e240-50. Epub 2006 Aug 21.
- Wilson K, Busse JW, Gilchrist A, Vohra S, Boon H, Mills E. Characteristics of pediatric and adolescent patients attending a naturopathic college clinic in Canada. *Pediatrics* 2005;115:e338-43.

PCSP
PROGRAMME CANADIEN DE SURVEILLANCE PÉDIATRIQUE

RESSOURCES

Questionnaire

1. La définition de produits de santé naturels (PSN) inclut quelles substances parmi les suivantes?

a) Les vitamines et les minéraux
b) Les antibiotiques et la prednisone
c) Les probiotiques
d) a et c
e) a et b

2. Le Canada s'est doté d'un programme de surveillance de la sécurité des PSN.

a) Vrai
b) Faux

3. Qui peut signaler un effet indésirable (EI) à un PSN?

a) Le patient ou le dispensateur de soins
b) Le fabricant ou le pharmacien
c) Le chercheur ou le participant au PCSP
d) Toutes ces réponses

4. Quelle(s) affirmation(s) reflète(nt) la déclaration des EI?

a) Le taux de déclaration est très faible.
b) Souvent, les détails cliniques des déclarations ne suffisent pas pour qu'on détermine la causalité.
c) On peut établir la prévalence d'un EI associé à un produit de santé donné au moyen des systèmes de déclaration spontanée des EI.
d) a et b
e) b et c

5. Lorsqu'un EI s'associe à un PSN, quel élément de déclaration est-il fortement recommandé d'inclure dans le rapport de cas?

a) Une copie de l'étiquette du produit
b) Le numéro de téléphone du patient
c) Des copies du dossier médical du patient
d) Le numéro de carte d'assurance-maladie du patient

6. Parmi les affirmations suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) un (des) problème(s) de sécurité courant(s) associé(s) à certains PSN au sein de la population pédiatrique?

a) Leurs effets cliniques et leur toxicité sont relativement inconnus.
b) Un étiquetage inadéquat des véritables ingrédients et indications à l'égard d'une utilisation convenable
c) Les effets d'une combinaison de multiples ingrédients n'ont généralement pas fait l'objet d'études approfondies.
d) L'adultération avec des ingrédients pharmaceutiques et la contamination par des microbes ou des métaux lourds
e) Toutes ces réponses

Réponses : 1-d, 2-a, 3-d, 4-d, 5-a, 6-e