

Introduction

Beaucoup de patients traités pour un cancer consomment des plantes à des fins curatives, préventives ou de support. Cet usage est souvent conseillé par des sites internet à la rigueur scientifique douteuse et plusieurs médecins et patients nous ont demandé si des risques d'interactions avec leur traitement anticancéreux existaient. A ce jour, seules quelques plantes ont fait l'objet d'études à ce sujet. Le but de notre travail a donc été de recenser de la façon la plus exhaustive possible les plantes conseillées sur internet en automédication du cancer et de tenter de déterminer leurs effets sur les chimiothérapies.

➡ **OBJECTIF** : émettre des recommandations quant à la co-administration de ces plantes avec les anticancéreux

Matériel et Méthodes

- Identification de 20 sites français « tout public » d'automédication par les plantes destinés aux patients cancéreux => principales plantes conseillées répertoriées
 - Pour chaque plante : recherche bibliographique approfondie (Pubmed) ↔ Interactions éventuelles avec anticancéreux? Propriétés pharmacocinétiques pouvant donner lieu à des interactions?

Résultats

- 97 extraits de plantes recensés
 - 3 écartées d'emblée car toxiques : grande ciguë, if, thuya => 94 plantes restantes
 - 94 plantes : seulement 4 cas rapportés d'interactions avec des anticancéreux : *Allium sativum* et docétaxel, *Hypericum perforatum* et imatinib, *Hypericum perforatum* et irinotecan, *Panax ginseng* et imatinib

➡ afin d'émettre des recommandations, les plantes ont été classées en 3 groupes ↔ **NIVEAU DE PREUVE BIBLIOGRAPHIQUE SUR LEUR RISQUE D'INTERACTION** :

- **Groupe 1** : effet bien documenté chez l'homme => recommandations définitives : 12 plantes
- **Groupe 2** : uniquement données chez l'animal ou *in vitro* => hypothèses d'interaction (IM) : 25 plantes
- **Groupe 3** : aucune donnée => utilisation proscrite avec les anticancéreux : 58 plantes

GROUPES	Effet sur les enzymes de phase I et II et les transporteurs chez l'homme	Recommandations : co-administration avec les anticancéreux?
GROUPES 1 12 plantes		
<i>Actea racemosa</i> 	Pas d'effet cliniquement significatif	Pas d'IM attendues avec les anticancéreux Prudence avec substrats des CYP2D6 et 3A4 (ex: tamoxifène, imatinib, trabectedine, gefitinib, bortezomib, vincristine) car effet <i>in vitro</i>
<i>Allium sativum</i> 	Inhibition CYP2E1 Effet contradictoire mais documenté sur CYP3A4 et pgp	IM documentée avec docétaxel ssi allèle 3A5*1A Contre indiqué avec substrats du 2E1 : dacarbazine, etoposide, trabectedine Contre-indiqué avec substrats des pgp (ex : daunorubicine, doxorubicine, imatinib, paclitaxel, topotecan, trabectedine) et CYP3A4 (ex : paclitaxel, cyclophosphamide, etoposide, tamoxifène) Prudence car données incomplètes (effet <i>in vitro</i> , pas de données chez l'homme) pour substrats des CYP2C9, 2C19, 1A, 1B, 3A5, 3A7
<i>Curcuma longa</i> 	Inhibition pgp, MRP1 et 2 Pas d'effet documenté sur CYP3A4 aux concentrations rencontrées habituellement	Contre indiqué avec substrats des pgp (ex : actinomycine, docetaxel, etoposide, imatinib, irinotecan, mitomycine C, topotecan, vincristine, vinblastine, trabectedine) Prudence avec substrats de UGT1A1 et 1A6 (effets <i>in vitro</i> et chez l'animal) : tipifarnib, etoposide Prudence avec substrats des CYP1A2 (ex : etoposide), 2C9 (ex : tamoxifène), 2B6 (ex : cyclophosphamide) : effets <i>in vitro</i> NB : éviter avec cyclophosphamide (risque de compromission de son effet antitumoral)
<i>Echinacea purpurea</i> 	Induction CYP3A4 Inhibition CYP2C9, 1A2	Contre indication avec les substrats du 3A4 (ex : camptothécine, ifosfamide, tamoxifène), 2C9 (ex : bortezomib, cyclophosphamide) et 2C19 (ex : tamoxifène, teniposide) Prudence avec substrats des pgp et de OATP1B1(ex : SN38, MTX) : effet <i>in vitro</i> NB : hépatotoxicité de la plante => ne pas associer à chimio hépatotoxique (ex :MTX)
<i>Ginkgo biloba</i> 	Effet antioxydant Effet sur les pgp Résultats contradictoires mais effet documenté sur CYP 3A4 et 2C19 (inhibition)	Eviter avec chimiothérapies oxydantes : alkylants, anthracyclines, épipodophylotoxines, taxanes, analogues de platine Contre indiqué avec les substrats des pgp, CYP2C19 (ex : bortezomib, tamoxifène, thalidomide) et 3A4 (ex : ifosfamide etoposide, tamoxifène, irinotecan, vinblastine) Prudence avec substrats des CYP2B (ex : irinotecan), 2C9 (cyclophosphamide), 1A1 (ex : tamoxifène) et 1A2 (ex : dacarbazine) : effet <i>in vitro</i> et chez l'animal
<i>Glycine max</i> 	Effet sur les pgp	Prudence avec substrats des CYP1A, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4, 3A7, UGT1A1 et 2B15, ppg => tous les anticancéreux NB : éviter avec tamoxifène (effet antitumoral amoindri) NB : CI si cancers oestrogène-dépendants (sein, endomètre) : stimule la croissance tumorale
<i>Hypericum perforatum</i> 	Induction puissante du CYP3A4 et des pgp	IM documentée avec Imatinib et Irinotecan (exposition diminuée : AUC, t _{1/2}) Contre indiqué avec toutes les chimiothérapies car induction CYP3A4 et ppg + effets <i>in vitro</i> et chez l'animal sur CYP2B6, 2C9, 2C19, 1A2
<i>Panax ginseng</i> 	Effet inhibiteur du CYP3A4 mais résultats contradictoires	IM avec imatinib (toxicité hépatique) Contre indiqué si substrats du 3A4 (ex : paclitaxel, docetaxel, vinorelbine) Prudence avec tous les anticancéreux car grande variabilité de composition des extraits commercialisés + effet inhibiteur <i>in vitro</i> sur CYP1A1, 1A2, 1B1, 2D6, 2C9, 2C19, 2E1 et pgp NB : CI si cancers oestrogène-dépendants (sein, endomètre) : stimule la croissance tumorale
<i>Piper methysticum</i> 	Pas d'effet chez l'homme	Prudence avec substrats des CYP1A2, 2E1, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4++ : puissant effet inhibiteur <i>in vitro</i> NB : éviter chez les patients avec lésions hépatiques préexistantes (toxicité induite par la plante) et/ou en asso avec chimio hépatotoxique
<i>Serenoa repens</i> 	Pas d'effet chez l'homme	Pas d'IM recensée, ni attendue avec anticancéreux Prudence avec substrats des CYP2C9, 2D6, 3A4 (effet inhibiteur <i>in vitro</i>)
<i>Silybum marianum</i> 	Aux concentrations habituellement rencontrées : pas d'effet sur CYP3A4 et pgp (mais possible induction si concentrations augmentées)	Prudence avec tous les anticancéreux : pas d'effet chez l'homme aux concentrations usuelles MAIS <i>in vitro</i> : inhibition CYP1A2, 3A4, 2D6, 2C9 et UGT 1A6/9, pgp, MRP1 Prudence avec l'irinotecan (études chez l'homme à des concentrations faibles de <i>silybum marianum</i>)
<i>Valeriana officinalis</i> 	Faible effet inhibiteur sur CYP2C9 et 2C19, très faible sur le CYP3A4	Risque d'IM peu probable MAIS prudence avec substrats des CYP2C9 (ex: bortezomib, idarubicine, imatinib) et 2C19 (ex: tamoxifène, bortezomib), peu de risque pour le 3A4

GROUPES 2 : 25 plantes : hypothèses d'IM avec les anticancéreux

Aloe arborescens, Andropogon, Arctium, Astragalus membranaceus, Brassica oleracea, Cannabis sativa, Camellia sinensis, Centella asiatica, Eleutherococcus senticosus, Ferula asa-foetida, Foeniculum vulgare, Ganoderma lucidum, Matriarca recutita, Oenothera biennis, Piper nigrum, Poria cocos, Punica granatum, Salvia miltiorrhiza, Solanum dulcamara, Tabebuia impetiginosa, Uncaria tomentosa, Urtica urens, Viscum album, Vitis vinifera, Zingiber officinale
 Ex : **Foeniculum vulgare** (inhibiteur du 3A4) et **cyclophosphamide** (Substrat de ce CYP)
 Ex : **Vitis vinifera** (inhibiteur du 3A4) et **paclitaxel** (Substrat de ce CYP)
 Ex : **Curcuma longa** et **irinotecan** (Substrats de UGT1A1)
 Ex : **Piper nigrum** (inhibiteur du 2D6) et **idarubicine** (Substrat de ce CYP)
 Ex : **Matriarca recutita** (inhibiteur du 1A2) et **etoposide** (Substrat de ce CYP)

GROUPES 3 : 58 plantes : Ne pas associer avec les anticancéreux FAUTE DE DONNEES

Allium cepa, Angelica archangelica, Annonaceae, Avena sativa, Betula, Borrigo, Brassica rapa, Brucea javanica, Calotropis procera, Camptotheca acuminata, Cantharanthus roseus, Cetraria islandica, Chelidonium majus, Cynoglossum, Desmodium ascendens, Draconaea angustifolia, Echium, Eschscholtzia californica, Eucommia ulmoides, Eupatorium cannabinum, Gentiana, Glycyrrhiza glabra, Daphne genkwa, Gomphrena globosa, Graviola, Griffola frondosa, Heliotropium larae divaricata, Lotus corniculatus, Malus pumila, Malva sylvestris, Melissa officinalis, Morinda citrifolia, Nigella sativa, Ochrosia borbonica, Pao pareira, Papaver rhoeas, Passiflora incarnata, Plumbago auriculata, Podophyllum peltatum, Rosmarinus officinalis, Rubus fruticosus, Sanguinaria canadensis, Secale cereale, Sedum acre, Sempervivum tectorum, Solanum lycopersicum, Sphenophyta, Spirulina maxima, Triticum aestivum, Vaccinium myrtillus, Wooderfolia fructifera, Xanthorhiza simplicissima

Discussion/Conclusion

- Seuls 13% des plantes répertoriées sont suffisamment bien étudiées à l'heure actuelle pour que leurs interactions avec les anticancéreux puissent être appréhendées avec confiance. Quelques plantes ont fait l'objet d'études *in vitro* et chez l'animal, ce qui nous a permis de proposer des hypothèses d'interaction, qui devront être vérifiées chez l'homme. Cependant, pour la majorité des plantes recensées, aucune donnée n'est disponible : leur effet sur la cinétique des anticancéreux, et donc le risque d'interaction, ne peut pas être anticipé à l'heure actuelle.

➡ De nouvelles études cliniques semblent indispensables pour valider nos recommandations et surtout sécuriser ces pratiques en plein essor.

- Le pharmacien, du fait de sa connaissance conjointe des plantes et du médicament, a un rôle clé à jouer dans la prise en charge de cette problématique.