

# ÉLABORATION, MISE EN PLACE ET ÉVALUATION D'UN OUTIL D'AIDE À LA DÉTECTION D'INTERACTIONS ENTRE PLANTES ET MÉDICAMENTS ANTICANCÉREUX.



B.Pourroy<sup>1</sup>, C.Letellier<sup>2</sup>, A.Helvig<sup>3</sup>, F.DeCrozals<sup>4</sup>, B.Chanet<sup>4</sup>, C.Alessandra<sup>5</sup>

<sup>1</sup>CHU Timone, <sup>2</sup>Hopital Clairval et <sup>3</sup>Institut Paoli Calmettes, Marseille; <sup>4</sup>Institut Sainte Catherine, Avignon; <sup>5</sup>Hôpital Sainte Musse, Toulon

## Introduction

- ❖ Automédication fréquente par les plantes
- ❖ Nombreuses interactions décrites avec les médicaments
- ❖ Demandes ponctuelles de la part des oncologues
- ❖ Analyse au coup par coup chronophage
  - ⇒ Connaissances des cliniciens?
  - ⇒ Besoins des cliniciens?
- ❖ Elaboration d'un questionnaire
- ❖ Diffusion dans 5 établissements
  - ⇒ CLCC
  - ⇒ Hôpital privé
  - ⇒ ESPIC
  - ⇒ CHG
  - ⇒ CHU
- ❖ 66 cliniciens interrogés (20% internes)
- ❖ 80% connaissent l'existence d'interactions potentielles
- ❖ 17% ont une connaissance réelle des interactions
- ❖ 90% souhaitent pouvoir disposer d'un outil pratique de détection

Herbal plants and food supplements interactions with anticancer drugs. Oncologists' point of view and development of a practical interactions-tool by pharmacists. ECOP2 2014, Cracovie

## Matériel et Méthodes

### 1/Analyse préalable

#### ❖ Recherche et évaluation des Interactions

- ⇒ Pharmacocinétiques
- ⇒ Eventuellement Pharmacodynamiques

#### ❖ Sources diverses

- ⇒ RCP
- ⇒ Revues
- ⇒ Articles et case report

#### ❖ Etudes chez l'homme, l'animal ou *in vitro*, sur anticancéreux ou autres médicaments, avec tout ou partie de la plante étudiée

#### ❖ Obtention de 2 matrices

- ⇒ 126 Médicaments (Classe ATC L01)
- Identification des voies de métabolisation et de transport majoritaires et minoritaires pour chacun d'eux.*
- ⇒ 11 Plantes (les plus décrites)
- Identification des effets sur les voies de métabolisation ou de transport chez l'homme, l'animal ou *in vitro* pour chacune d'elles.*

### 2/Compilation des données

	Voie Majoritaire	Voie Minoritaire	Sources contradictoires ou partielles
anastrozole			
axitinib	CYP 3A4/5	CYP 1A2 CYP 2C19 UGT 1A	
bévacizumab	catabolisme protéolytique		
bortézomib	CYP 3A4/5	CYP 1A2 CYP 2C9 CYP 2C19 CYP 2D6	
cyclophosphamide	CYP 2A6 CYP 2B6 CYP 2C8 CYP 2C9 CYP 3A4/5 CYP 3A7 Glutathion S-Transférase	CYP 2C19 MRP1 MRP2	
docétaxel	CYP 3A4/5 (3A5*1A)	CYP 2C8 Pgp MRP2 MRP3 DATP 1B3	
ifosfamide	CYP 3A4/5	CYP 2A6 CYP 2B6 CYP 2C8 CYP 2C9 CYP 2C19	
paclitaxel	CYP 3A4 Pgp	CYP 2C8	
topotécan		UGTs	MRP1 BCRP
topotécan (voie orale)	Pgp BCRP	UGTs	MRP1 BCRP
vincristine sulfate	CYP 3A4 Pgp	CYP 3A5	MRP1
vinflunine ditartrate	Estérases	CYP 3A4	
vinorelbine ditartrate	Carboxylestérases	CYP 3A4 CYP 2D6	

	Chez l'homme	Chez l'animal	In vitro	Sources contradictoires ou partielles
Allium sativum	CYP 3A4 Pgp CYP 2E1	CYP 3A4	CYP 3A4 Pgp BCRP MRP2 OATP	
Silybum marianum				CYP 2C9 UGT1A1 CYP 3A4
Curcuma longa	pompes( peros +++)		CYP5 UGT MRP1 MRP2 BCRP	
Echinacea purpurea	CYP 3A4 CYP 1A2		CYP 1A2 CYP 2D6 CYP 2C9 CYP 2D6 CYP 2C9 CYP 3A4	
Ginkgo Biloba	CYP 3A4 CYP 2C9		CYP 1A2 CYP 2D6 CYP 3A4 CYP 2C8 CYP 2C9	CYP 2C9 Pgp
Hypericum perforatum	CYP 3A4 Pgp CYP 2C9	CYP 3A4 Pgp	CYP 3A4 Pgp BCRP MRP2 OATP	
Panax ginseng	CYP 3A4		CYP 3A4 CYP 2C9 CYP 2D6 CYP Pgp BCRP MRP1	CYP 1A3 CYP 2C9 CYP 3A4

### 3/ Définition du risque

#### ❖ Croisement des matrices pour évaluer le risque d'interaction

En fonction des voies de métabolisation ou de transport impactées par la plante et le rôle de cette voie sur la pharmacocinétique du médicament, attribution d'un niveau de risque.

	Voie Majoritaire	Voie Minoritaire	Sources contradictoires ou partielles
Homme	Red	Red	Yellow
Animal	Red	Yellow	Yellow
In vitro	Yellow	Yellow	Yellow
Sources contradictoires ou partielles	Yellow	Yellow	Yellow

#### Exemple 1

**Axitinib et Millepertuis via CYP 3A4**  
CYP 3A4 voie de métabolisation principale de l'axitinib  
Inhibition chez l'homme du CYP 3A4 par le Millepertuis

#### Exemple 2

**Bortézomib et Chardon Marie via CYP 2C9**  
CYP 2C9 voie de métabolisation minoritaire du bortézomib  
Inhibition du CYP 2C9 *in vitro* par l'extrait sec de Chardon Marie

## Résultats

### 1/ Réalisation de l'outil

#### ❖ 4 niveaux de Risque

- ⇒ Pas d'interaction
- ⇒ Interaction possible
- ⇒ Interaction prouvée ou fort risque d'interaction
- ⇒ Absence de données

#### ❖ Réalisation d'un outil « pilote » dans excel

	Millepertuis (Hypericum perforatum)	Chardon Marie (Silybum marianum)	All (Allium sativum)	Ginkgo (Ginkgo biloba)	Echinacea ou Ruoheba (Echinacea purpurea)	Ginseng (Panax ginseng)	Curcuma (Curcuma longa)	Néglise (Glycyrrhiza glabra)
anastrozole								
axitinib	Red							
bévacizumab								
bortézomib	Red							
cyclophosphamide								
docétaxel								
ifosfamide								
paclitaxel								
topotécan								
Topotécan (Voie Orale)								
vincristine								
vinflunine								
vinorelbine								

### 2/Finalisation de l'outil

#### ❖ Transposition du pilote sous forme d'un dépliant 8 volets en format fiche posologique

### 3/Évaluation de l'outil

#### ❖ Élaboration d'un questionnaire

- ❖ 34 cliniciens (20% d'internes)
- ❖ Utilisation par les cliniciens
  - ⇒ 38.2% pour tous leurs patients
  - ⇒ 50% uniquement avec les patients qui déclarent prendre des plantes

#### ❖ Intérêt de l'outil

- ⇒ 100% des cliniciens jugent l'outil utile à leur pratique quotidienne
- ⇒ 100 % le trouvent satisfaisant sur la forme
- ⇒ 97% le trouvent satisfaisant sur le fond

#### ❖ Évolution de l'outil

- ⇒ 4 cliniciens souhaiteraient pouvoir disposer d'un outil en ligne
- ⇒ 5 cliniciens souhaiteraient que l'outil présente le sens attendu de l'interaction (↓ d'efficacité ou ↑ de toxicité)

## Discussion-Conclusion

#### ❖ Outil très bien accueilli

#### ❖ Utilisation au-delà des cliniciens

#### ❖ Problématique du sens des interactions

Très difficile à prévoir car multifactoriel (plusieurs voies de métabolisation et/ou de transport touchées, etc...)

#### ❖ Evolution de l'outil

- ⇒ Mise à disposition en anglais
- ⇒ Sur la forme : Poster à afficher, outil internet
- ⇒ Sur le fond : Multiplication des demandes avec plantes inconnues

#### ❖ Problématique des mises à jour

#### ❖ Projets

- ⇒ Inclure dans notre groupe un pharmacien « herboriste »
- ⇒ Développer un document de sensibilisation en direction des patients