

# **THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 5 octobre 2022  
Par Mme Elise POUTRAIN**

---

## **Interactions entre phytothérapie et chimiothérapies injectables : revue systématique de la littérature**

---

### **Membres du jury :**

#### **Président :**

Monsieur le Professeur Bertrand DECAUDIN  
Professeur des Universités, Faculté de Pharmacie, Lille ; Praticien  
Hospitalier, CHU, Lille

#### **Directeur, conseiller de thèse :**

Madame le Docteur Julie FULCRAND  
Praticien Hospitalier, CH de Valenciennes

#### **Assesseur(s) :**

Madame le Docteur Laurie FERRET  
Praticien Hospitalier, CH de Valenciennes

Monsieur le Professeur Thierry DINE  
Professeur des Universités, Faculté de Pharmacie, Lille ; Praticien  
Hospitalier, CH Loos-Haubourdin



**Faculté de Pharmacie de Lille**  
**3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille**  
**03 20 96 40 40**  
**<https://pharmacie.univ-lille.fr>**

### Université de Lille

Président  
Premier Vice-président  
Vice-présidente Formation  
Vice-président Recherche  
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens  
Vice-président Ressources humaines  
Directrice Générale des Services

Régis BORDET  
Etienne PEYRAT  
Christel BEAUCOURT  
Olivier COLOT  
Kathleen O'CONNOR  
Jérôme FONCEL  
Marie-Dominique SAVINA

### UFR3S

Doyen  
Premier Vice-Doyen  
Vice-Doyen Recherche  
Vice-Doyen Finances et Patrimoine  
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires  
Vice-Doyen RH, SI et Qualité  
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie  
Vice-Doyen Territoires-Partenariats  
Vice-Doyenne Vie de Campus  
Vice-Doyen International et Communication  
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX  
Guillaume PENEL  
Éric BOULANGER  
Damien CUNY  
Sébastien D'HARANCY  
Hervé HUBERT  
Caroline LANIER  
Thomas MORGENROTH  
Claire PINÇON  
Vincent SOBANSKI  
Dorian QUINZAIN

### Faculté de Pharmacie

Doyen  
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études  
Assesseur aux Ressources et Personnels  
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement  
Assesseur à la Vie de la Faculté  
Responsable des Services  
Représentant étudiant

Delphine ALLORGE  
Benjamin BERTIN  
Stéphanie DELBAERE  
Anne GARAT  
Emmanuelle LIPKA  
Cyrille PORTA  
Honoré GUISE

### Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

### Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87

M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

### Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80

Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82
-----	------	-----------------	---------------------------	----

**Maîtres de Conférences des Universités (MCU)**

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86

M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87

M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

#### Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

#### Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

#### Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86

M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

### Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

### Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

### Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

## Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille

03 20 96 40 40

<https://pharmacie.univ-lille.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

# Remerciements

**A mon jury de thèse,**

**Monsieur le Professeur Bertrand DECAUDIN, mon Président de jury,**

Pour me faire l'honneur de présider ce jury. Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et l'assurance de mon profond respect.

**Monsieur le Professeur Thierry DINE,**

Pour avoir accepté de juger mon travail. Soyez assuré de toute mon estime.

**Madame le Docteur Laurie FERRET,**

Tu as accepté avec un grand intérêt de juger ce travail.

Merci pour ta disponibilité, ton aide précieuse dans la réalisation de ce travail, et les compétences particulières que tu as mises à disposition en constituant ce jury.

**Madame le Docteur Julie FULCRAND, mon Directeur de thèse,**

Tu m'as fait l'honneur de diriger cette thèse.

Merci pour l'intérêt que tu as porté à mon travail, tes conseils avisés et ton esprit critique qui ont permis son aboutissement.



# **TABLE DES MATIERES**

I.	LISTE DES ABREVIATIONS ET ACRONYMES .....	15
II.	INTRODUCTION .....	19
A.	CONTEXTE .....	19
1.	L'utilisation des plantes en France : définition et réglementation .....	20
a)	Médecine complémentaire .....	20
b)	La phytothérapie .....	20
(1)	Les plantes médicinales.....	21
(2)	Les médicaments à base de plantes.....	22
(3)	Les compléments alimentaires.....	23
(4)	Les huiles essentielles .....	24
(5)	Les tisanes .....	25
2.	Les risques liés à l'utilisation des plantes.....	26
a)	Toxicité .....	26
b)	Interactions.....	27
(1)	Les interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques .....	27
(2)	Modification d'activité des enzymes du CYP450 .....	27
(3)	Modifications d'activité de la Glycoprotéine P .....	29
3.	Pharmacie clinique .....	29
a)	Définition .....	29
b)	Au Centre Hospitalier de Valenciennes.....	30
c)	Sources disponibles .....	33
(1)	Sites et outils pour informations.....	33
d)	Revue de littérature existant sur le sujet.....	36
B.	OBJECTIF .....	37
III.	METHODE .....	39
A.	PROTOCOLE DE REVUE .....	39
B.	DEFINITION DE LA QUESTION DE RECHERCHE.....	39
C.	CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION.....	40
1.	Concernant les chimiothérapies.....	41
2.	Concernant les phytothérapies .....	42
D.	SELECTION DES ARTICLES .....	43
1.	Bases de données .....	43
2.	Étape d'identification des références .....	43
3.	Étape de sélection des références .....	43

a)	Suppression des doublons.....	43
b)	Sélection des articles à inclure dans la revue.....	43
E.	ETUDE DES ARTICLES INCLUS .....	44
IV.	RESULTATS.....	47
A.	DIAGRAMME DE FLUX.....	47
B.	ANALYSE DES ARTICLES.....	47
1.	Curcuma .....	50
2.	Gui .....	52
3.	Ail.....	53
4.	Échinacées .....	54
5.	Jus de pamplemousse .....	55
6.	Millepertuis .....	56
V.	DISCUSSION .....	59
A.	SYNTHESE DES RESULTATS .....	59
B.	FORCES ET LIMITES.....	61
1.	Forces .....	61
2.	Limites .....	62
C.	CONCORDANCE DES DONNEES.....	63
VI.	CONCLUSION/PERSPECTIVES.....	67
VII.	BIBLIOGRAPHIE .....	69
VIII.	ANNEXES.....	77

# I. LISTE DES ABREVIATIONS ET ACRONYMES

---

5-FU : 5-Fluorouracile

Ac : Anticorps

AFSOS : Association Francophone des Soins Oncologiques de Support

AMM : Autorisation Mise sur le Marché

ANSES : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'Environnement et du travail

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ASC : Aire Sous la Courbe

BCRP : Breast Cancer Resistance Protein

CAM : Médecine Complémentaire Alternative, Complementary Alternative Medicine

CHV : Centre Hospitalier de Valenciennes

CNOP : Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens

CSP : Code de la Santé Publique

CYP : Cytochrome

CYP450 : Cytochrome P450

DGCCRF : Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes

DLT : Dose Limitante Toxique

DMT : Dose Maximale Tolérée

EFSA : European Food Safety Authority

EI : Effets Indésirables

EORTC : European Organisation for Research and Treatment of Cancer

HUG : Hôpitaux Universitaire de Genève

IC95 : Intervalle de confiance à 95%

IM : Interaction médicamenteuse

INESS : Institut National d'Excellence en Santé et en service Sociaux

INCa : Institut National du Cancer

IV : Intraveineuse

MSKCC : Mémorial Sloan Kettering Cancer Center

NCIH : National Center for Complementary and Integrative Health

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

P-gp : Glycoprotéine P

PICO : Patient, Intervention, Comparateur, Outcome

PPP : Plan Pharmaceutique Personnalisé

PNN: Polynucléaires Neutrophiles

PRISMA : Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses

RCP : Résumé Caractéristique Produit

QLQ-C30 : Quality of Life Questionnaire – Core 30 items

SFPC : Société Française de Pharmacie Clinique

TRC : Current Therapeutic Research

UGT : Uridine diphosphate-glucuronosyltransférase

## LISTE DES FIGURES

FIGURE 1 : Familles de produits de phytothérapie, le pharmacien et les plantes (15).....	21
FIGURE 2 : Diagramme de flux.....	47
FIGURE 3 : Métabolisme de l'Irinotécan décrit dans l'étude de Ron H. J. Mathijssen (90) .....	57

## LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 1 : Sites informatifs et outils sur la recherche d'interactions entres les phytothérapies et les chimiothérapies.....	33
TABLEAU 2 : Les phytothérapies du livret AFSOS (Français, Anglais, Latin)	42
TABLEAU 3 : Synthèse études sélectionnées .....	48
TABLEAU 4 : Comparaison des données de la littérature avec celles d'HEDRINE et du RCP .....	63
TABLEAU 5 : Conclusion des auteurs, intensité de l'effet, limites des études	78

## II. INTRODUCTION

---

### A. CONTEXTE

Le nombre de cancers augmente mondialement chaque année et est un véritable enjeu de santé publique (1). Un rapport de santé de l'agence nationale de santé publique France sur l'estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine rapporte qu'entre 1990 et 2018, le nombre de nouveaux cas a augmenté de 65% chez l'homme et 93% chez la femme (2).

En 2018, l'institut National du Cancer (INCa) recensait 3,8 millions de personnes de 15 ans et plus ayant eu un cancer au cours de leur vie en France métropolitaine (3).

La prise en charge de ces patients s'est fortement améliorée au fil des années, notamment grâce à la chimiothérapie, les thérapies ciblées ou encore l'immunothérapie (4).

Nombreux sont les patients atteints de cancer utilisant les médecines complémentaires alternatives (Complementary Alternative Medicine, CAM), en particulier la phytothérapie (5).

L'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) a établi qu'environ 80% de la population mondiale utilise des plantes pour se soigner, principalement dans le cadre d'une médecine traditionnelle car elle est la seule accessible dans les pays en développement (6).

Le terme « médecine traditionnelle » se définit comme la somme totale des connaissances, des compétences et des pratiques que des cultures autochtones et différentes ont utilisées au fil du temps pour préserver la santé, ainsi que prévenir, diagnostiquer et traiter les maladies physiques et mentales. Elle englobe des pratiques anciennes, comme l'acupuncture, la médecine ayurvédique et les mélanges à base de plantes, ainsi que les médecines modernes (7).

En France, on estime que 4 français sur 10 ont recours aux thérapeutiques alternatives ou complémentaires, dont 60% parmi la population de patients atteints de cancer (8). En effet, l'importance de la qualité et du confort de vie, associée à un mouvement de « retour au naturel » poussent de plus en plus ces patients vers les CAM et en

particulier la phytothérapie. Les patients évoquent un « réconfort psychologique » apporté par les médecines complémentaires (9). De plus, une adaptation de l'approche des soignants est constatée : de plus en plus de professionnels de la santé intègrent des thérapies complémentaires dans leur pratique, s'y forment, et conseillent leur patientèle (10).

Selon une étude effectuée dans un service d'oncologie en France en 2007, les auteurs estimaient que sur 207 patients suivis dans un service d'oncologie, 27 % d'entre eux avaient recours à l'utilisation de plantes médicinales dans un objectif principal de soulager les effets secondaires des traitements par chimiothérapie (11).

## **1. L'utilisation des plantes en France : définition et réglementation**

### **a) Médecine complémentaire**

L'OMS définit une médecine complémentaire comme « une médecine non habituellement considérée comme faisant partie de la médecine conventionnelle » (6).

Deux grandes catégories de médecine complémentaires sont différenciées :

- Celles utilisant des « substances » : phytothérapie, aromathérapie, homéopathie, vitamines... (11)

- Celles utilisant des « techniques » : acupuncture, ostéopathie... (12)

L'utilisation la plus courante de ces médecines complémentaires concerne les compléments alimentaires, tels que les vitamines, les minéraux et les plantes (13).

### **b) La phytothérapie**

La phytothérapie est définie comme l'usage de plantes végétales dans un but thérapeutique. Étymologiquement, le terme « phytothérapie » provient du grec « phyto, phuton » les plantes, le végétal, et « therapia » remède, guérison (14).

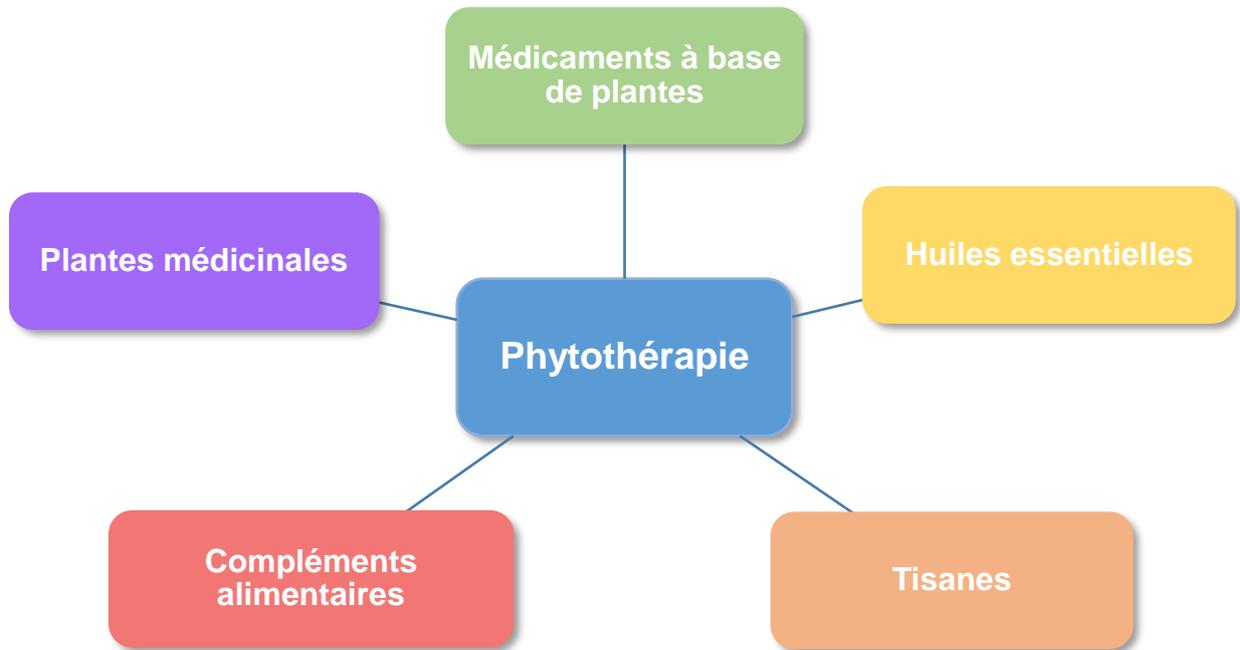


FIGURE 1 : Familles de produits de phytothérapie, le pharmacien et les plantes (15)

## (1) Les plantes médicinales

### (a) Définition

Les plantes médicinales sont des drogues végétales au sens de la Pharmacopée Européenne dont au moins une partie possède des propriétés médicamenteuses. Ces plantes médicinales peuvent aussi avoir des usages alimentaires, condimentaires ou hygiéniques (16).

Une plante médicinale, contrairement à une plante « classique » possède donc des principes actifs responsables d'une action thérapeutique mais aussi responsables d'effets indésirables appelés toxicité, comme les médicaments classiques (17).

### (b) Législation et encadrement

Les plantes médicinales sont soumises à une inscription à la Pharmacopée Française (ou Européenne), qui permettent d'encadrer leur préparation et leur vente en apportant un support réglementaire précis et de qualité. Pour être reconnue comme « médicinale » une plante doit être inscrite soit à la Pharmacopée Européenne (8<sup>ème</sup> édition), soit à la Pharmacopée Française (11<sup>ème</sup> édition) (16).

Elles sont classées selon 2 listes :

- Liste A : Plantes médicinales utilisées traditionnellement. Certaines sont explicitement désignées comme toxiques et ne sont employées qu'en usage local, ou exclusivement sous forme de dilutions homéopathiques (18).
- Liste B : Plantes médicinales utilisées traditionnellement en l'état ou sous forme de préparation dont les effets indésirables (EI) potentiels sont supérieurs au bénéfice thérapeutique attendu. En revanche, en dilution, elles peuvent servir à la préparation de médicaments homéopathiques et sont vendues exclusivement par les pharmaciens (19).

Le code de la santé publique (CSP) précise que « la vente des plantes médicinales inscrites à la Pharmacopée sous réserve des dérogations établies par décret » est réservée aux pharmaciens. Les plantes médicinales font partie du monopole pharmaceutique : elles ne peuvent être vendues et associées entre elles que par les pharmaciens (20).

Cependant, le décret n°2008-841 du 22 août 2008 a libéralisé la vente de 148 plantes par des non pharmaciens (21). Il existe une distinction entre les drogues d'un usage médical exclusif de celles pouvant avoir un autre usage notamment alimentaire, cosmétique, ou comme complément alimentaire. Bien que possédant des vertus médicinales, elles sont utilisées quotidiennement dans des produits cosmétiques, alimentaires ou en tant que condiment (22).

## (2) Les médicaments à base de plantes

### (a) Définition

Un médicament à base de plantes est un médicament dont la substance active est exclusivement issue d'une ou plusieurs substances végétales ou préparation à base de plantes ou une association de plusieurs substances végétales ou une préparation à base de plantes (23).

Il peut se présenter sous la forme d'une spécialité pharmaceutique, d'une préparation pharmaceutique (magistrale ou officinale), ou de drogues végétales.

## **(b) Législation et encadrement**

Les médicaments à base de plantes ne peuvent être commercialisés sans une autorisation délivrée par l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). L'autorisation garantit leur qualité, leur innocuité (sécurité) et leur intérêt thérapeutique (efficacité) dans les indications revendiquées (20).

Les monographies de l'Union Européenne publiées par l'Agence européenne du médicament facilitent et harmonisent le processus d'autorisation entre les différents états membres.

Un résumé caractéristique du produit (RCP) qui décrit une plante médicinale et ses préparations se réfère à une monographie de la Pharmacopée sur le plan de la qualité, et cite les principaux constituants qui pourraient contribuer à l'effet réclamé (24).

## **(3) Les compléments alimentaires**

### **(a) Définition**

Les compléments alimentaires sont définis comme « des denrées alimentaires dont le but est de compléter un régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique » (25). Ces produits sont destinés à être pris par voie orale et sont conditionnés en doses principalement sous forme de comprimés, gélules, pastilles, ampoules.

Les compléments alimentaires ne sont pas des médicaments, ils ne peuvent donc revendiquer aucun effet thérapeutique. Ils ne constituent en aucun cas une alternative aux médicaments prescrits par un médecin et/ou délivrés par un pharmacien (26).

### **(b) Législation et encadrement**

Les compléments alimentaires sont régis par une réglementation européenne concernant leur fabrication et leur commercialisation (26).

Les préparations de plantes issues des matières premières végétales utilisées dans les compléments alimentaires le sont à des fins nutritionnelles ou physiologiques selon les conditions d'emploi (26).

Depuis que l'emploi de plantes médicinales inscrites à la Pharmacopée a été autorisé dans les compléments alimentaires en application du décret n° 2006-352 du 20 mars 2006, ils peuvent être vendus par des personnes autres que des pharmaciens (27).

Les compléments alimentaires ne sont pas soumis aux mêmes procédures de mise sur le marché que les médicaments, ce sont des denrées alimentaires placées sous la tutelle de l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'Environnement et du travail (ANSES) et de la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF), de même leur distribution n'est pas réservée au monopole pharmaceutique.

C'est l'ANSES qui rend un avis sur l'innocuité des substances entrant dans leur composition (28). L'ANSES contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire humaine dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation. Elle a pour mission de réaliser l'évaluation des risques et peut fournir aux autorités compétentes les informations sur ces risques. Elle assure également des missions de veille, d'alerte, de vigilance et de référence (29).

La DGCCRF est une autorité qui intervient sur tous les produits, alimentaires et industriels et à tous les niveaux (production, importation, distribution). Elle a pour mission de garantir la sécurité physique et la santé des consommateurs. Elle a un pouvoir de contrôle de la répression des fraudes via des enquêtes et un pouvoir de sanction (30).

L'EFSA (European Food Safety Authority) est une agence de l'Union Européenne chargée de l'évaluation des risques concernant les denrées alimentaires. Elle donne des conseils scientifiques sur les risques existants dans ce domaine et publie des avis. Elle informe la commission européenne, le parlement européen et les États membres de l'UE afin que chacun puisse prendre des décisions éclairées en matière de gestion des risques (31).

#### **(4) Les huiles essentielles**

##### **(a) Définition**

Les huiles essentielles sont considérées comme des "préparations" à base de plantes. Ce sont des "produits odorants, généralement de composition complexe, obtenus à partir d'une matière première végétale botaniquement définie, soit par entraînement

par la vapeur d'eau, soit par distillation sèche, ou par un procédé mécanique approprié sans chauffage" (23).

En pharmacie, les huiles essentielles peuvent être délivrées sous forme de préparations magistrales ou telles quelles (24).

## **(b) Législation et encadrement**

Leur réglementation dépend de leur utilisation et leur revendication : produits cosmétiques, biocides (sprays assainissants), arômes, ou médicaments à base de plantes. Si une huile essentielle est présentée comme ayant des propriétés pour soigner ou prévenir des maladies humaines ou lorsqu'elle a une action pharmacologique, immunologique ou métabolique, elle est considérée comme un médicament (32).

Quinze huiles essentielles font partie du monopole pharmaceutique car identifiées comme ayant un rapport bénéfice/risque négatif en raison de leurs propriétés neurotoxiques (absinthe, thuya, sauge officinale), irritante (sabine, moutarde), phototoxique (rue) ou cancérigène (sassafras) (33).

Celles qui ne relèvent pas du monopole pharmaceutique sont en vente libre et distribuées par différents circuits (pharmacien, magasins spécialisés, etc.) et ne doivent pas revendiquer d'indications thérapeutiques (32).

Si les huiles essentielles sont utilisées comme substances actives de médicaments, alors le CSP précise qu'elles seront dispensées via une autorisation de mise sur le marché (AMM) et seront soumises à une obligation d'enregistrement auprès de l'ANSM (34).

Les huiles essentielles à usage alimentaire sont soumises à une réglementation encadrée par la DGCCRF, avec une obligation de déclaration auprès de cet organisme (34).

## **(5) Les tisanes**

### **(a) Définition**

La tisane est une préparation aqueuse buvable, obtenue à partir d'une ou plusieurs drogues végétales.

Les drogues végétales satisfont à la monographie plantes pour tisanes et plantes médicinales de la Pharmacopée Française. L'eau pour tisane répond aux exigences de l'eau pour la consommation humaine (35).

## **(b) Législation et encadrement**

Les tisanes sont réglementairement classées en deux catégories (36):

- Les plantes à tisanes alimentaires n'étant pas associées à un usage thérapeutique.
- Les tisanes contenant des plantes à usages médicaux. Elles sont soumises au monopole pharmaceutique, et donc interdites à la vente en dehors des pharmacies.

Les plantes à tisanes alimentaires sont réglementées par la DGCCRF. Celles-ci ont par ailleurs été la cible de contrôles de la part de la DGCCRF. Une enquête de 2015 avait mis en évidence que sur l'ensemble des échantillons prélevés sur le marché français, 16% des tisanes contenaient des alcaloïdes pyrrolizidiniques (37). Parmi elles, certaines présentaient des propriétés toxiques (cancérogènes et génotoxiques). Elles peuvent donc présenter des risques pour la santé (38).

Dernièrement, la Commission Européenne a publié un nouveau règlement, le règlement 2021/1408 définissant des teneurs maximales de certaines denrées alimentaires en alcaloïdes tropaniques y compris les infusions. Ces limites prendront effet à partir du 1er septembre 2022 (39).

Les tisanes contenant des plantes à visée médicale sont soumises au monopole pharmaceutique et sont inscrites à la Pharmacopée. Elles sont donc interdites à la vente en dehors des pharmacies, exceptées les 148 plantes sorties du monopole depuis le décret n°2008-841 du 22 août 2008 (36).

## **2. Les risques liés à l'utilisation des plantes**

### **a) Toxicité**

Les plantes médicinales produisent de nombreuses molécules susceptibles d'interagir avec le vivant, ce qui explique leurs effets biologiques (activités thérapeutiques et toxiques). Elles peuvent donc s'avérer toxiques ou interagir avec les médicaments : il

est alors nécessaire d'évaluer le rapport bénéfice-risque de cette consommation de phytothérapie (40).

Peu de données sont recensées concernant l'impact de la phytothérapie avec le traitement concomitant par chimiothérapie (41).

## **b) Interactions**

### **(1) Les interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques**

L'IM (interaction médicamenteuse) pharmacocinétique est une interaction au cours de laquelle un médicament ou une autre substance va modifier la pharmacocinétique d'un autre médicament. Ces IM suivent le devenir d'un médicament dans l'organisme : absorption intestinale, diffusion, métabolisme et excrétion. Les IM pharmacocinétiques qui ont une conséquence clinique sont celles qui intéressent la pharmacocinétique d'un médicament à index thérapeutique étroit, c'est à dire dont les seuils de toxicité par surdosage et d'inefficacité par sous-dosage sont proches (ex anticancéreux, immunosuppresseur, anti arythmiques...) (42).

L'IM pharmacodynamique est une interaction au cours de laquelle l'activité pharmacodynamique d'un médicament va amplifier (« synergie additive ou potentialisatrice »), ou au contraire, s'opposer (« antagonisme ») à l'activité pharmacodynamique d'un autre médicament. On peut distinguer les interactions par addition d'un même effet et celles dont la pharmacodynamie d'un médicament va potentialiser celle d'un autre (42).

### **(2) Modification d'activité des enzymes du CYP450**

Les cytochromes P450 (CYP450) sont des enzymes ubiquitaires intervenant dans le métabolisme de substrats endogènes ou exogènes, notamment médicamenteux. Ils se répartissent en familles (CYP 1-2-3) et sous-familles (CYP 1A - 2C - 2D - 3A).

Parmi ces sous-familles, les principaux cytochromes (CYP) impliqués dans le métabolisme des médicaments sont les suivants : CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A4 (43).

Le métabolisme des médicaments, essentiellement hépatique, fait le plus souvent intervenir plusieurs CYP. Il peut plus rarement faire intervenir un seul CYP (ou CYP préférentiel) : c'est dans ces circonstances que le risque d'interaction est le plus élevé.

Les mécanismes d'absorption, distribution et excrétion des médicaments font également intervenir plusieurs transporteurs transmembranaires. Ceux-ci permettent de véhiculer les molécules au travers des différents compartiments de l'organisme, et favorisent l'entrée dans un compartiment (appelé influx), ou la sortie vers un autre compartiment (appelé efflux). Parmi ces transporteurs, nous pouvons citer la Glycoprotéine P (P-gp), l'UGT (Uridine diphosphate-glucuronosyltransférase), la BCRP (Breast cancer resistance protein) (44).

### **(a) L'induction enzymatique**

Les médicaments fortement métabolisés par les systèmes enzymatiques de l'organisme, notamment le cytochrome P450 peuvent en présence d'un inducteur enzymatique avoir une accélération de leur métabolisme, ainsi qu'une diminution de leur demi-vie d'élimination plasmatique (45).

L'induction enzymatique (ou augmentation de l'activité enzymatique) est le fait de substances inductrices (médicaments, plantes comme le millepertuis, tabac, alcool) pouvant majorer la synthèse et l'activité des CYP.

L'augmentation de la quantité d'enzymes augmente le métabolisme, et donc l'élimination des médicaments, ce qui réduit leur temps de présence dans l'organisme.

### **(b) L'inhibition enzymatique**

Les médicaments fortement métabolisés par le système enzymatique peuvent, en présence d'un inhibiteur enzymatique, avoir une diminution de leur métabolisme ainsi qu'une augmentation de leur demi-vie d'élimination plasmatique et de leurs effets. Ces effets peuvent être opposés si la formation du métabolite du médicament dépend d'une iso-enzyme du cytochrome P450 (45).

L'inhibition enzymatique (ou diminution de l'activité enzymatique) est le fait de substances inhibitrices (médicaments, plantes comme le pamplemousse).

Elle s'exerce le plus souvent au niveau d'un seul CYP (43).

Elle peut être liée à :

- Une inactivation irréversible du CYP par l'inhibiteur
- Une compétition au niveau d'un même CYP entre deux substances administrées simultanément, fixées et métabolisées par le même CYP.

Ce deuxième mécanisme, plus fréquent, résulte d'une affinité de la substance inhibitrice, pour l'enzyme considérée qui est supérieure à celle de la substance inhibée.

En fonction de leur degré d'affinité pour une enzyme, certains médicaments vont inhiber le métabolisme des médicaments moins affins, et de la même façon, voir leur métabolisme inhibé par des médicaments plus affins qu'eux sur cette enzyme (46).

### (3) Modifications d'activité de la Glycoprotéine P

L'efficacité du médicament, ainsi que sa toxicité, dépendent de ses caractéristiques pharmacocinétiques : absorption, distribution, métabolisation, élimination. A tous ces niveaux, la P-gp intervient et peut ainsi modifier le devenir d'une molécule dans l'organisme. La P-gp est responsable de l'efflux de nombreux médicaments dont de nombreuses chimiothérapies. La P-gp agit donc comme une pompe capable d'effluer hors des cellules un grand nombre de substances aux propriétés différentes (47).

Les substrats de la P-gp sont le plus souvent des composés lipophiles également substrats du CYP 3A4, c'est pourquoi un lien est suspecté entre le CYP 3A4 et la P-gp. On suppose que l'induction de ces gènes est liée : une induction de l'expression du CYP 3A4 entraîne une augmentation de l'expression de la P-gp (48).

De plus, les conséquences sur l'organisme d'une inhibition de la P-gp sont similaires à l'inhibition enzymatique du CYP 3A4 : les substrats de la P-gp sont mieux absorbés, moins rapidement éliminés, provoquant une accumulation et ainsi une augmentation des taux plasmatiques (47).

## **3. Pharmacie clinique**

### **a) Définition**

La Pharmacie clinique est définie selon la Société française de pharmacie clinique (SFPC) comme une discipline de santé centrée sur le patient dont l'exercice a pour objectif d'optimiser la prise en charge thérapeutique à chaque étape du parcours de soins. Pour cela, les actes de pharmacie clinique contribuent à la sécurisation, à la pertinence et à l'efficacité du recours aux produits de santé. Le pharmacien exerce en collaboration avec les autres professionnels impliqués, le patient et ses aidants (49).

## b) Au Centre Hospitalier de Valenciennes

La pharmacie clinique au Centre Hospitalier de Valenciennes (CHV) est actuellement déployée au sein de plusieurs pôles médicaux-chirurgicaux : pôle de Cancérologie et Spécialités médicales (regroupant les services du Centre d'Évaluation et Traitement de la Douleur, l'Équipe Mobile de Soins de Support et Palliatifs, de gastro-entérologie, d'hématologie, d'oncologie et de rhumatologie), le pôle de réanimation, le pôle de gériatrie, le pôle mère-enfant, et la pharmacie clinique appliquée aux dispositifs médicaux en activité transversale.

Dans les services d'oncologie et d'hématologie, deux pharmaciens cliniciens font partie intégrante du service et réalisent différentes activités de pharmacie clinique, notamment :

- La participation aux transmissions et aux tours médicaux,
- L'expertise pharmaceutique clinique des prescriptions,
- L'élaboration de la stratégie thérapeutique permettant d'assurer la pertinence et l'efficacité des prescriptions et d'améliorer l'administration des médicaments,
- La réalisation de conciliations médicamenteuses d'entrée et de sortie,
- La réalisation d'entretiens pharmaceutiques (primo prescription de chimiothérapie orale, patient avec schéma de chimiothérapie intraveineuse complexe, évaluation des interactions médicamenteuses chez des patients polymédiqués, goutte, ostéoporose, ...),
- La réalisation des consultations douleur et cancer en binôme médecin-pharmacien clinicien avec un suivi téléphonique des patients et l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance des traitements antalgiques et consultations cannabis médical,
- L'élaboration de Plan Pharmaceutique Personnalisé (PPP) (50). Des PPP sont réalisés dans le cadre des chimiothérapies orales, des soins oncologiques de support lors d'hospitalisations de jour et des patients suivis pour douleurs réfractaires en hospitalisation ou en consultation.

Les pharmaciens cliniciens ont fait le constat lors de leurs différentes activités et notamment lors des entretiens pharmaceutiques d'une consommation croissante, signalée par les patients, de phytothérapie sous forme de compléments alimentaires. Les objectifs évoqués étant principalement pour soulager les symptômes ou EI des chimiothérapies, ainsi que pour suppléer au traitement de leurs cancers.

Cette observation est par ailleurs confirmée dans l'étude de *Masson E. and al*, mettant en évidence que le recours à la phytothérapie en hémato-oncologie est de plus en plus fréquente (51). En effet, selon l'auteur, celle-ci est accessible à tous et naturelle, souvent recherchée chez ces patients traités en parallèle par des chimiothérapies agressives.

Le pharmacien clinicien se présente comme un acteur privilégié pour évaluer le risque d'interaction entre la phytothérapie et la chimiothérapie. Dans notre pratique, il peut identifier la prise de phytothérapie lors des conciliations médicamenteuses ou des entretiens pharmaceutiques. Il est également régulièrement sollicité par les oncologues qui lors de leurs consultations suivent des patients indiquant prendre ou vouloir prendre une phytothérapie.

Les patients ont accès aux compléments alimentaires soit dans le cadre d'une démarche individuelle : ils les achètent en pharmacie ou sur internet, soit lors d'un suivi par un naturopathe ou par un médecin spécialisé en phyto-aromathérapie.



### c) Sources disponibles

Lors d'une recherche d'IM, il est nécessaire d'utiliser plusieurs outils. Il est ainsi possible de déceler des informations sur ces IM en effectuant des recherches sur des bases de données, des fiches informatives effectuées par des groupes de travail, des ouvrages bibliographiques, ou encore des sites dédiés sur internet. Le tableau suivant reprend les sources consultées dans notre pratique.

#### (1) Sites et outils pour informations

**TABLEAU 1 : Sites informatifs et outils sur la recherche d'interactions entre les phytothérapies et les chimiothérapies**

NOM	ORGANISME	LIEN
<b>Thésaurus des interactions de l'ANSM (43)</b>	ANSM	<a href="https://ansm.sante.fr/documents/referenc/thesaurus-des-interactions-medicamenteuses-1">https://ansm.sante.fr/documents/referenc/thesaurus-des-interactions-medicamenteuses-1</a>
<ul style="list-style-type: none"> <li>→ L'ANSM met à la disposition l'ensemble des interactions médicamenteuses identifiées par le Groupe de Travail dans ce référentiel opposable</li> <li>→ Accessible gratuitement sur internet via le lien ci-dessus</li> </ul>		
<b>HEDRINE (52)</b>	Université de Grenoble	<a href="https://hedrine.univ-grenoble-alpes.fr/">https://hedrine.univ-grenoble-alpes.fr/</a>
<ul style="list-style-type: none"> <li>→ Recense études cliniques et cas rapportés d'interactions entre des plantes médicinales et des médicaments allopathiques.</li> <li>→ Inscription gratuite</li> </ul>		
<b>Effets indésirables liés à la consommation de compléments alimentaires (53)</b>	ANSES	<a href="https://www.anses.fr/fr">https://www.anses.fr/fr</a>
<ul style="list-style-type: none"> <li>→ Groupe d'experts qui alertent sur les risques d'effets indésirables liés à la consommation de compléments alimentaires</li> <li>→ Alertes accessibles gratuitement</li> </ul>		
<b>Monographies Complementary and Alternative Medicine (54)</b>	National Cancer Institute	<a href="https://www.cancer.gov/aboutcancer/treatment/com">https://www.cancer.gov/aboutcancer/treatment/com</a>
<ul style="list-style-type: none"> <li>→ Ressources sur les médecines alternatives proposées par l'Université de caroline du nord</li> <li>→ Accessible gratuitement</li> </ul>		
<b>Herbs at a Glance (55)</b>	NCIH	<a href="https://www.nccih.nih.gov/health/herbsataglance">https://www.nccih.nih.gov/health/herbsataglance</a>
<ul style="list-style-type: none"> <li>→ Fiches d'informations sur les plantes : nom commun, IM, mise en gardes, ressources</li> <li>→ Accessibles gratuitement sur le site</li> </ul>		
<b>Encyclopédie en phytothérapie, aromathérapie et gemmothérapie (56)</b>	Wikiphyto	<a href="http://www.wikiphyto.org/wiki/Accueil">http://www.wikiphyto.org/wiki/Accueil</a>
<ul style="list-style-type: none"> <li>→ Ce site permet de déceler plusieurs informations concernant les plantes, notamment les effets indésirables éventuels et interactions recensées</li> <li>→ Accessible gratuitement</li> </ul>		
<b>Guide des compléments alimentaires (57)</b>	Fondation contre le cancer	<a href="https://www.cancer.be/complementsalimentaires/all/3933">https://www.cancer.be/complementsalimentaires/all/3933</a>
<ul style="list-style-type: none"> <li>→ Ce guide fournit des informations sur les 20 compléments les plus fréquemment utilisés ainsi que sur les précautions, avantages et inconvénients liés à leur usage.</li> <li>→ Accessible gratuitement</li> </ul>		



NOM	ORGANISME	LIEN
<b>Centre Régional de Pharmacovigilance de Lille (58)</b>	<b>CRPV</b>	<a href="https://pharmacovigilance-npdc.fr/">https://pharmacovigilance-npdc.fr/</a>
<ul style="list-style-type: none"> <li>➔ Le CRPV recueille les effets indésirables médicamenteux et apporte des réponses aux questions relatives au bon usage des médicaments</li> </ul>		
<b>Livret AFSOS « question phytothérapie : répondre aux patients atteints de cancer » (59)</b>	<b>AFSOS</b>	<a href="https://www.afsos.org/wp-content/uploads/2019/10/Livret_compressed_compressed.pdf">https://www.afsos.org/wp-content/uploads/2019/10/Livret_compressed_compressed.pdf</a>
<ul style="list-style-type: none"> <li>➔ Ce livret proposé gratuitement en version PDF sur internet, mentionne un tableau résumant les interactions avec les cytochromes des principaux traitements utilisés en oncologie-hématologie</li> </ul>		
<b>About Herbs (60)</b>	<b>MSKCC</b>	<a href="https://www.mskcc.org/cancer-care/diagnosis-treatment/symptom-management/integrative-medicine/herbs">https://www.mskcc.org/cancer-care/diagnosis-treatment/symptom-management/integrative-medicine/herbs</a>
<ul style="list-style-type: none"> <li>➔ Ressources sur les plantes et interactions recensées avec d'autres médicaments</li> <li>➔ Accessible gratuitement via le site Web, application sur smartphone disponible</li> </ul>		
<b>Interaction checker-Natural Medicine Comprehensive Database (61)</b>	<b>TRC</b>	<a href="https://naturalmedicines.therapeuticresearch.com/">https://naturalmedicines.therapeuticresearch.com/</a>
<ul style="list-style-type: none"> <li>➔ Ressource recensant des données sur les médecines complémentaires</li> <li>➔ Inscription payante pour effectuer des recherches d'interactions</li> </ul>		
<b>Drug interaction checker (62)</b>	<b>MEDSCAPE</b>	<a href="https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker">https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker</a>
<ul style="list-style-type: none"> <li>➔ Ce site permet de détailler les interactions et mesures à prendre en entrant les plantes et médicaments dans une barre de recherche.</li> <li>➔ Accessible gratuitement</li> </ul>		
<b>Cancer Drug Interaction (63)</b>	<b>Université Liverpool</b>	<a href="https://cancer-druginteractions.org/">https://cancer-druginteractions.org/</a>
<ul style="list-style-type: none"> <li>➔ Ce site permet de détailler les interactions et mesures à prendre en entrant les plantes et médicaments dans une barre de recherche.</li> <li>➔ Accessible gratuitement</li> </ul>		
<b>Drug Interaction checker (64)</b>	<b>WebMD</b>	<a href="https://www.webmd.com/vitamins/index">https://www.webmd.com/vitamins/index</a>
<ul style="list-style-type: none"> <li>➔ Ce site permet de détailler les interactions et mesures à prendre en entrant les plantes et médicaments dans une barre de recherche.</li> <li>➔ Accessible gratuitement</li> </ul>		
<b>Guideline for the gene-drug interaction (65)</b>	<b>PharmGKB</b>	<a href="https://www.pharmgkb.org/">https://www.pharmgkb.org/</a>
<ul style="list-style-type: none"> <li>➔ Elaboration de directives pharmacogénétiques sur trois anticancéreux : 5-Fluorouracile, Capécitabine, Tégafur permettant d'optimiser la dose à administrer</li> <li>➔ Accessible gratuitement</li> </ul>		
<b>Common Herbal Dietary Supplement-Drug Interactions (66)</b>	<b>PUBMED</b>	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28762712/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28762712/</a>
<ul style="list-style-type: none"> <li>➔ Article émettant des recommandations concernant des interactions médicamenteuses avec les plantes</li> <li>➔ Accessible gratuitement via PUBMED</li> </ul>		

- NCIH : National Center for Complementary and Integrative Health
- MSKCC : Memorial Sloan Kettering Cancer Center
- TRC : Current Therapeutic Research

## Ouvrages :

- *Stockley's Herbal Medicines Interactions – A Guide to the Interactions of Herbal Medicines* - Second Edition - E.Williamson and al.
- *Herbal contraindications and drugs interactions plus herbal adjuncts with medicines* - F.Brinker

### **d) Revues de littérature existant sur le sujet**

Dans la littérature, nous retrouvons plusieurs études concernant les plantes et les interactions médicamenteuses, mais la plupart sont réalisées in vitro ou chez l'animal. La significativité de l'impact clinique chez l'homme de ce type d'interaction est donc souvent peu documentée.

Une revue de littérature de 2014 identifiant plusieurs études in vitro et chez l'animal a permis d'établir certaines interactions médicamenteuses potentielles entre quelques phytothérapies (ail, ginkgo, ginseng, échinacées, millepertuis) et des traitements conventionnels de patients, dont certaines chimiothérapie (67).

Une publication de *Jeannine S. McCune et al.*, a recensé les études sur les interactions entre phytothérapies et chimiothérapies réalisées in vitro et chez l'animal. Les auteurs ont ensuite interrogé leurs patients sous chimiothérapie sur leur éventuelle consommation en phytothérapie afin de quantifier les situations à risque d'interaction. Ils ont également interrogé les patients sur la survenue éventuelle d'EI décrits pour les interactions phytothérapie-chimiothérapie, sans mettre en évidence d'effets cliniques (68).

Une même étude a été réalisée en France dans l'objectif de créer un outil permettant de mettre en exergue des interactions entre phytothérapies et chimiothérapies IV et per os en se basant également sur des modèles animaux et in vitro (69).

*Vanille Laurent et al.* a effectué le même travail que dans l'étude précédente, mais cette fois-ci avec uniquement des anticancéreux per os (70).

Certains études évaluent le risque d'interaction entre une seule chimiothérapie et phytothérapie, entre l'Irinotécan et le millepertuis (71), entre le Docétaxel et le curcuma (72), uniquement basées sur des études in vitro et chez l'animal.

Nous ne retrouvons pas de revue de la littérature récente ciblant les effets cliniques des interactions médicamenteuses entre chimiothérapies intraveineuses et phytothérapies observées chez l'Homme.

## **B. OBJECTIF**

Les études permettant d'anticiper les interactions médicamenteuses potentielles chez les patients atteints de cancer sont majoritairement réalisées in vitro ou chez l'animal. Le modèle in vitro est séparé des autres fonctions de l'organisme, le comportement du corps humain est complexe et difficilement prévisible. Concernant le modèle animal, il est plus proche de la complexité du corps humain. Toutefois, il existe des variations dans la réponse des molécules entre l'animal et l'humain qui ont des fonctions physiologiques différentes. L'extrapolation à l'homme est donc toujours à envisager avec précaution.

Afin de nous aider dans notre pratique quotidienne et devant des données limitées sur les revues de la littérature actuelles, nous avons souhaité réaliser une revue de la littérature sur les interactions entre les plantes et les chimiothérapies injectables observées chez l'Homme.



### III. METHODE

---

#### A. PROTOCOLE DE REVUE

La construction de la méthodologie s'est appuyée sur des guides méthodologiques pour les revues systématiques de littérature tels que celui de l'INESS (L'Institut National d'excellence en Santé et en service Sociaux) (73).

Les critères PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) (74) ont été utilisés tout au long de la construction de ce travail de revue systématique, à la manière d'un guide méthodologique, ainsi que pour sa restitution. Les critères PRISMA sont des recommandations destinées à rendre compte d'une revue de littérature ou d'une méta-analyse de la manière la plus précise, qualitative et reproductible possible. Il s'agit d'une liste d'éléments qu'il est recommandé de préciser dans un article décrivant une revue de littérature ou une méta-analyse. Elle permet in fine au lecteur de juger de la qualité de l'étude et de vérifier sa reproductibilité.

#### B. DEFINITION DE LA QUESTION DE RECHERCHE

Tout d'abord, la question de recherche a été posée à l'aide des critères PICO (Patient, Intervention, Comparateur, Outcome) (75).

Cette approche est utilisée pour énoncer de façon explicite une question clinique ou de recherche documentaire (par exemple pour une revue systématique).

Les éléments essentiels de la question sont les suivants :

- **Patient, population cible**

Nous avons décidé de nous intéresser aux interactions observées chez l'humain (homme ou femme). Nous excluons donc les expérimentations in vitro ou animales largement explorées mais ne permettant pas systématiquement de prédire un effet chez l'Homme.

- **Intervention de l'étude**

Quels renseignements cherche-t-on sur un traitement médicamenteux, un traitement physique, une action d'éducation à la santé ?

L'intervention recherchée concerne les interactions entre les chimiothérapies injectables et la phytothérapie.

Les chimiothérapies étudiées ont été restreintes à la liste de celles les plus fréquemment administrées au CHV sur les années 2019-2020-2021. Les phytothérapies sélectionnées sont celles citées dans le livret AFSOS « question phytothérapie : répondre aux patients atteints de cancer » (Association Francophone des Soins Oncologiques de Support) (59).

- **Comparaison**

A quoi éventuellement doit être comparée l'intervention décrite ci-avant ?

Nous avons souhaité inclure dans cette revue des études de design différents, sans nécessairement de groupe comparateur. Les essais cliniques et études cas-témoin comportent des groupes comparateurs. Pour les études rapportant des observations en dehors du cadre d'un essai clinique tel que les case reports ou les séries de cas, l'imputabilité de l'effet observé à la phytothérapie a été relevée. Lorsqu'elle n'était pas étudiée dans la publication, elle a été évaluée dans le cadre de ce travail de thèse, au moyen de l'algorithme de NARANJO qui est présenté dans l'annexe 1 (76).

- **Outcome**

Quels sont les résultats, l'issue clinique, la pratique recherchée ?

Nous recherchons l'observation d'un effet clinique et/ou biologique potentiellement lié à l'interaction entre la phytothérapie et la chimiothérapie.

## **C. CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION**

Les critères d'inclusion et exclusion sont les suivants :

Critères d'inclusion :

- Chez l'humain

Critères d'exclusion :

- Données évaluées in vitro
- Données évaluées chez l'animal
- Revue de littérature et méta-analyses
- Chimiothérapies per os
- Immunothérapie
- Thérapie ciblée

## 1. Concernant les chimiothérapies

Nous avons choisi de travailler sur les 30 chimiothérapies injectables les plus fréquemment utilisées au Centre Hospitalier de Valenciennes, par dénomination commune internationale. Nous les avons sélectionnées sur les 3 dernières années : 2019, 2020, 2021.

- Azacitidine (VIDAZA)
- Bendamustine (BENDAMUSTINE)
- Bléomycine (BLEOMYCINE)
- Bortezomib (VELCADE)
- Carboplatine (CARBOPLATINE)
- Carfilzomib (KYPROLIS)
- Cisplatine (CISPLATINE)
- Cyclophosphamide (ENDOXAN)
- Cytarabine (ARACYTINE)
- Dacarbazine (DACARBAZINE)
- Docetaxel trihydrate (TAXOTERE)
- Doxorubicine (ADRIAMYCIN)
- Doxorubicine liposomale pégylée (CAELYX)
- Epirubicine (EPIRUBICINE)
- Eribuline (HALAVEN)
- Etoposide Phosphate (ETOPOPHOS)
- Fluorouracil (5-FLUOROURACILE)
- Gemcitabine (GEMZAR)
- Idarubicine (ZAVEDOS)
- Irinotecan (CAMPTO)
- Melphalan (ALKERAN)
- Methotrexate (METHOTREXATE)
- Mitomycine C (AMETYCINE)
- Oxaliplatine (OXALIPLATINE)
- Paclitaxel (TAXOL)
- Pemetrexed (ALIMTA)
- Topotécane (HYCAMTIN)
- Vinblastine (VELBE)
- Vincristine (ONCOVIN)
- Vinorelbine (NAVELBINE)

## 2. Concernant les phytothérapies

Nous avons choisi les 20 phytothérapies recensées dans le livret AFSOS « question phytothérapie : répondre aux patients atteints de cancer » (59). L'AFSOS s'est investie avec la création d'un groupe d'experts sur l'étude des pratiques non conventionnelles à visée thérapeutique (77). Ce livret comprend notamment des données sur le métabolisme de certains cytotoxiques et thérapies ciblées, ainsi que l'effet inhibiteur, inducteur ou substrat des cytochromes de certaines phytothérapies.

**TABLEAU 2 : Les phytothérapies du livret AFSOS (Français, Anglais, Latin)**

<b>Français</b>	<b>Anglais</b>	<b>Latin</b>
Ail	Garlic	Allium sativum L
Aloe Vera	Aloe Vera	Aloe vera L
Baie de Goji	Goji Berry	Lycium barbarum
Chardon Marie	Milk Thistle	Silybum marianum
Curcuma	Turmeric	Curcuma longa L.
Desmodium	Desmodium	Desmodium adscendens
Echinacées	Echinacea	Echinacea purpurea
Gingembre	Ginger	Zingiber Officinale Roscoe
Ginseng	Ginseng	Panax ginseng
Graviola ou Corossol	Graviola	Annona muricata
Guarana	Guarana	Paullinia cupana
Gui	Mistletoe	Viscum album
Millepertuis	St John's Wort	Hypericum perforatum
Pamplemousse	Grappefruit	Citrus maxi Citrus paradisi
Réglisse	Licorice	Glycyrrhiza glabra L.
Sauge	Sage	Salvia officinalis
Soja	Soy	Glycine max
Spiruline	Spirulina	Spirulina maxima
Thé vert	Green Tea	Camellia sinensis
Valériane	Valerian	Valeriana officinalis

## **D. SELECTION DES ARTICLES**

### **1. Bases de données**

Pour effectuer cette recherche, nous avons utilisé les bases de données Pubmed et Web of science.

### **2. Étape d'identification des références**

Nous avons défini les termes de recherche. Pour débiter, nous avons choisi les mots-clés suivants : « cytotoxic » AND « interaction » AND « phytotherapy » sur les bases de recherche Pubmed et Web of science.

Par la suite, les mots « phytotherapy » et « cytotoxic » ont été respectivement remplacés par chacune des 20 phytothérapies du livret AFSOS, recherchée individuellement avec chacune des 30 chimiothérapies prescrites au Centre Hospitalier de Valenciennes.

Les phytothérapies ont également été recherchées par nom latin.

La recherche a été réalisée sans limitation de date.

### **3. Étape de sélection des références**

Les étapes suivantes ont été réalisées avec l'aide du logiciel de gestion bibliographique Zotero, ainsi que celle du logiciel Rayyan, qui est spécifiquement conçu pour faciliter les revues systématiques en permettant l'importation de références, le dédoublement, l'annotation des références et la revue par de multiples examinateurs.

#### **a) Suppression des doublons**

L'interrogation de différentes bases de données peut mener à l'identification de mêmes références plusieurs fois. Les doublons ont donc été éliminés de manière à ne conserver qu'une référence pour chaque article.

#### **b) Sélection des articles à inclure dans la revue**

La sélection des articles en regard des critères d'inclusion et d'exclusion a été réalisée par une double revue en 2 étapes : d'abord sur la base des titres et abstracts puis sur

la base de la lecture des articles complets. La double revue a été réalisée par un pharmacien et une interne en pharmacie, en aveugle l'un de l'autre.

Lorsque les choix étaient divergents, une troisième personne (en l'occurrence, un deuxième pharmacien) intervenait pour inclure ou non la sélection.

## **E. ETUDE DES ARTICLES INCLUS**

Les éléments suivants ont été relevés dans les articles inclus dans cette revue, à l'issue des étapes de sélection :

- Nom de l'étude, du premier auteur et date de publication
- Type d'étude
- Limites méthodologiques de l'étude
- Nombre de sujets inclus
- Type de cancer
- Informations sur le suivi
- Nom de la chimiothérapie IV, si seule ou associée, si associée quel protocole
- Nom de la phytothérapie, forme galénique et posologie, et si utilisées seule ou associée
- Nom des éventuels médicaments associés
- Méthode
- Effet clinique et biologique observés
- Intensité de l'effet
- Imputabilité de la phytothérapie, score éventuel utilisé dans l'article, calcul du score NARANJO
- Conclusion

L'intensité de l'effet observé était classée de la façon suivante :

- Faible : effet uniquement biologique
- Moyenne : effet biologique et clinique non grave
- Élevée : effet biologique et/ou effet indésirable grave

Un EI grave est défini par le CSP comme « tout effet indésirable qui entraîne la mort, qui est susceptible de mettre la vie en danger, qui provoque des symptômes permanents ou prolongés, qui se traduit par une anomalie ou une malformation

congénitale ou provoque un handicap ou une incapacité importants chez l'animal traité » (78).

Pour calculer le score d'imputabilité de l'effet de la phytothérapie, nous avons utilisé l'algorithme de NARANJO, qui est présenté en annexe 1 (76). Celui-ci est basé sur un questionnaire comprenant dix questions qui renseignent sur la séquence chronologique, l'arrêt du médicament et sa ré-administration, les étiologies alternatives, la réponse à une prise de placebo, la relation dose-réponse, l'expérience antérieure du patient avec le médicament et la confirmation par des éléments objectifs. Pour chaque question, 3 réponses sont possibles : « oui », « non » et « inconnu » ou « non testé ».

Un système de score permet, après addition, d'obtenir un résultat entre -2 et +12. La probabilité que la survenue de l'EI médicamenteux soit liée à la prise du médicament est définie comme « hautement probable » si le score final est supérieur à 9, « probable » s'il se situe entre 5 et 8, « possible » entre 1 et 4 et « douteux » si inférieur à 0.

Cet algorithme permet donc de déterminer si la probabilité d'une survenue de réaction indésirable à un médicament est réellement imputable au médicament plutôt qu'à d'autres facteurs.

Il est cependant uniquement utilisable pour les études de cas. En effet, pour les essais cliniques, l'imputabilité des traitements est déjà déterminée pour l'étude. Une recherche de l'imputabilité du traitement serait donc biaisée.



## IV. RESULTATS

### A. DIAGRAMME DE FLUX

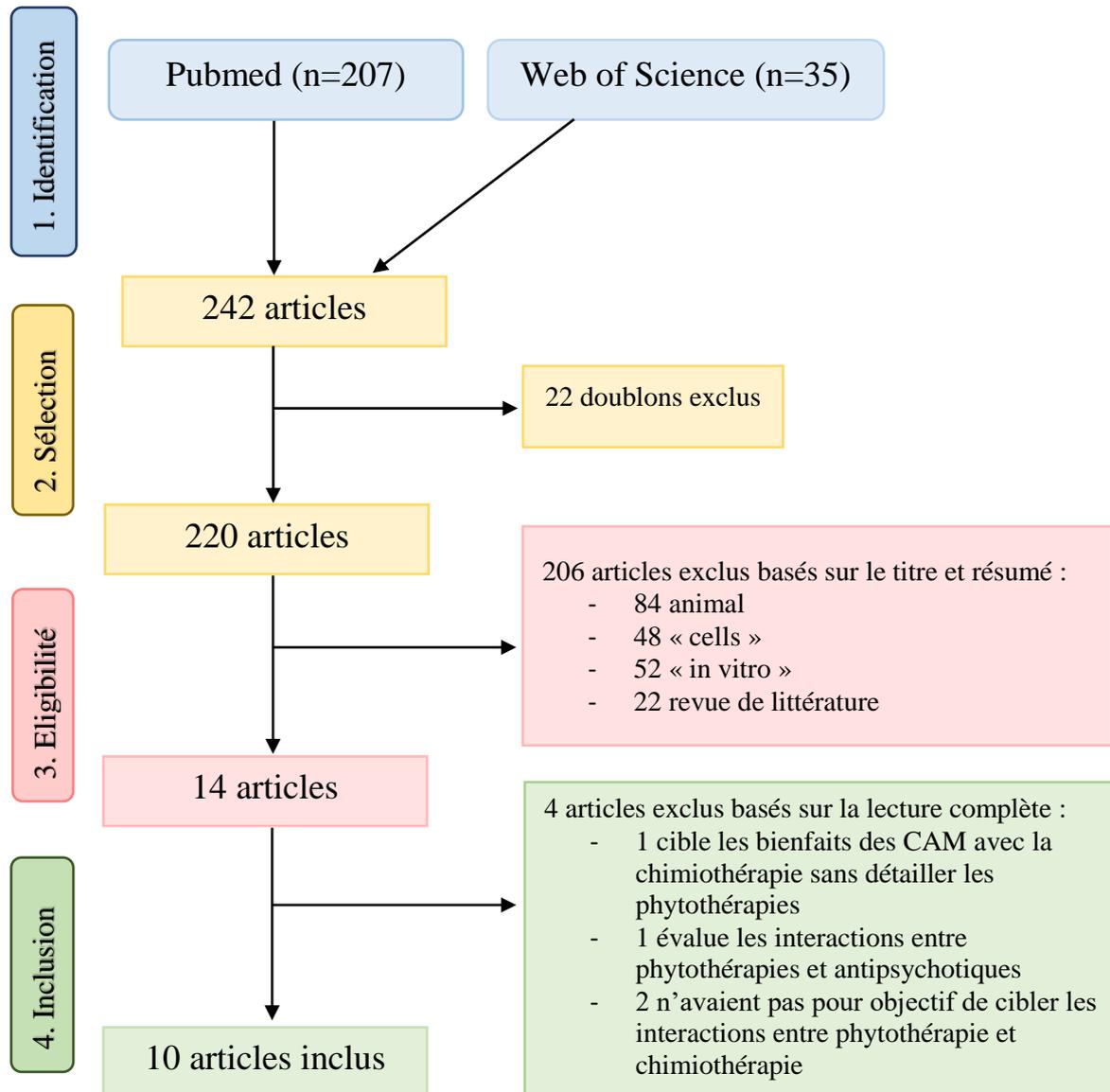


FIGURE 2 : Diagramme de flux

### B. ANALYSE DES ARTICLES

Nous avons construit un tableau permettant de rassembler les informations des 10 études incluses.

TABLEAU 3 : Synthèse études sélectionnées

Étude	Design	Type de cancer	Phytothérapie	Chimio	Résultats
<i>Hindu Kalluru</i> 2022 (79)	Étude prospective longitudinale (pharmacocinétique) sur 60 femmes	Cancer sein stade 3	Curcuma	Paclitaxel	Baisse statistiquement significative de la concentration en Paclitaxel de 7,7% et diminution statistiquement significative de la concentration maximale du Paclitaxel de 12,1% après administration du curcuma.
<i>Maria Luisa Costaa</i> 2018 (80)	Case report concernant 1 homme	Cancer poumon	Curcuma	Paclitaxel	Hépatotoxicité chez un patient sous Paclitaxel, chloroquine et curcuma. Imputabilité possible au curcuma qui était surdosé et pouvait avoir augmenté les concentrations de Paclitaxel. Probable imputabilité d'une cyanotoxine contaminant la chloroquine.
<i>Hindu Kalluru</i> 2020 (81)	Série de cas sur 60 femmes	Cancer sein triple négatif stade 3	Curcuma	Paclitaxel	Amélioration de la qualité de vie et de l'état de santé global chez les patients sous Paclitaxel après ajout de curcuma. Modification de paramètres biologiques après ajout de curcuma.
<i>Florian Pelzer</i> 2018 (82)	Essai clinique randomisé contrôlé monocentrique sur 95 femmes	Cancer du sein	Gui	Cyclophosphamide, Adriamycine, 5-FU	Absence de différence significative sur la fièvre, la probabilité de rechute ou de métastases du groupe gui par rapport au groupe témoin. Pour le groupe gui : moins de neutropénie, état physique amélioré, baisse douleur et perte d'appétit.
<i>Patrick J.Mansky</i> 2013 (83)	Étude clinique de phase 1 sur 44 patients	Cancer pancréas, poumon non à petites cellules, colorectal, sein	Gui	Gemcitabine	EI observés en atteignant la dose limite toxique (DLT) avec le gui : neutropénie, thrombocytopénie, insuffisance rénale aiguë, cellulite. Dose maximale tolérée (DMT): Gemcitabine 1380 mg/m <sup>2</sup> , gui 250mg. La pharmacocinétique de la Gemcitabine n'a pas été affectée par le gui. Tous les patients ont développé des Anticorps anti-lectine du gui.
<i>Michael C.Cox</i> 2006 (84)	Étude prospective pharmacocinétique sur 11 femmes	Cancer du sein métastatique localisé	Ail	Docétaxel	L'administration simultanée d'ail a réduit la clairance moyenne du Docétaxel, de façon non significative. La concentration maximale, l'aire sous la courbe (ASC), le volume de distribution et la demi-vie du Docétaxel n'étaient pas statistiquement différentes.
<i>John B.Bossaer</i> 2012 (85)	Case report concernant 1 homme	Cancer poumon non à petites cellules	Echinacées	Etoposide	Thrombocytopénie ayant nécessité une transfusion chez un patient sous Cisplatine et échinacées. Le cycle suivant a été réalisé sans échinacées : la chute des plaquettes a été moins importante et n'a pas nécessité de transfusion. Imputabilité des échinacées : possible.
<i>Stefanie Reif</i> 2002 (86)	Étude randomisée en cross-over 6 patients	Cancer poumon à petites cellules	Jus de pamplemousse	Etoposide	La prise de jus de pamplemousse a entraîné une diminution de l'ASC et de la biodisponibilité de l'Etoposide.
<i>Belén Valenzuela</i> 2011 (87)	Case report concernant 1 femme	Cancer œsophage	Jus de pamplemousse	Docétaxel	Baisse de la clairance plasmatique, du taux d'élimination et hausse de l'ASC des concentrations plasmatiques et de la demi-vie d'élimination du Docétaxel en présence de jus de pamplemousse. Imputabilité jus de pamplemousse : probable.
<i>Ron H. J. Mathijssen</i> 2002 (88)	Étude randomisée en cross-over 5 patients	Cancer colorectal, poumon, sarcome	Millepertuis	Irinotécan	Baisse des taux plasmatiques du métabolite actif SN-38 et du métabolite inactif APC de l'Irinotécan avec la prise concomitante de Millepertuis. Induit la formation d'un métabolite inconnu inactif préférentiellement à la formation du métabolite actif SN-38

Les conclusions des auteurs, l'intensité de l'effet et les limites des études sont présentées en annexe 2.

Au cours de ce travail, nous avons sélectionné un nombre total de 10 études répondant aux critères d'inclusion. Ces articles concernent 7 chimiothérapies sur les 30 incluses initialement et 6 phytothérapies sur les 20 incluses initialement.

Parmi ces articles, plusieurs retrouvent des études concernant les mêmes chimiothérapies et phytothérapies ; 3 concernent l'interaction entre le Paclitaxel et le curcuma, 2 entre l'interaction de l'Etoposide avec le jus de pamplemousse ou les échinacées.

Sur ces 10 publications, 5 ne mettent pas en évidence de risque d'interaction cliniquement significative entre phytothérapies et chimiothérapies injectables. Parmi celles-ci, 2 études mettent en avant un effet bénéfique de l'association du curcuma et du gui avec la chimiothérapie. Les 2 autres portant également sur le curcuma et le gui ne mettent pas en évidence d'effet sur la chimiothérapie aux doses usuelles recommandées. La dernière étude incluant l'ail ne montre pas d'effet sur la chimiothérapie, sauf pour les porteurs d'un allèle particulier.

Les 5 autres études montrent une éventuelle toxicité liée aux interactions entre phytothérapies et chimiothérapies. Parmi celles-ci, une étude concerne le curcuma et met en exergue un effet potentiellement toxique de celui-ci sur la chimiothérapie, mais pouvant être lié à la présence d'une cyanotoxine contaminant la phytothérapie. Une autre étude impliquant les échinacées met en avant une toxicité pouvant également être provoquée par une autre vitamine consommée par le patient. Les études restantes concernent le pamplemousse et le millepertuis.

Les différents designs des études sont les suivants : 3 case-report, 1 étude prospective longitudinale pharmacocinétique, 1 série de cas, 1 essai clinique randomisé contrôlé monocentrique, 1 étude clinique de phase 1, 1 étude prospective pharmacocinétique, 2 études randomisées en cross-over.

Hormis les case-report rapportant des données chez un seul patient, le nombre de sujets inclus dans les études était compris entre 5 et 95 patients.

La recherche d'imputabilité des phytothérapies concernant les interactions détectées a été réalisée pour certaines études. Les auteurs mettent en avant un rôle probable

des phytothérapies dans la survenue d'interactions avec la chimiothérapie, mais non établi. En effet, les données suggèrent qu'une prise en charge globale de l'environnement, de la génétique, de la variabilité inter- et intra-individuelle des patients est à prendre en compte.

Certaines études peuvent révéler des effets cliniquement et biologiquement contradictoires concernant les mêmes chimiothérapies et phytothérapies.

## 1. Curcuma

Les 3 études retrouvées sur le curcuma concernent uniquement des interactions avec le Paclitaxel. Une étude clinique sur 60 patients, met en évidence une potentielle interaction entre le Paclitaxel et le curcuma (79). Un case-report concernant un patient, ne rapporte pas d'effet significatif, avec une absence d'interaction identifiée entre le Paclitaxel et le curcuma aux posologies usuelles, mais une interaction probablement liée à la présence d'une cyanotoxine (80). La dernière concerne une série de cas sur 60 patients et restitue un effet plutôt bénéfique sur la qualité de vie des patients du curcuma sur le Paclitaxel (81).

L'étude de *Hindu Kalluru et al.* (79) révèle une interaction probable entre le Curcuma et le Paclitaxel. Des échantillons sanguins ont été prélevés chez des patients afin de déterminer la pharmacocinétique du Paclitaxel. 4 échantillons ont été prélevés aléatoirement d'abord lors du premier cycle sans prise de curcuma, puis lors du deuxième cycle après administration concomitante pendant 21 jours de 2g/jour de curcuma. Ces dosages mettent en évidence une baisse des concentrations du Paclitaxel après administration de curcuma. En effet, les résultats montrent une baisse des concentrations de Paclitaxel de 7,7% (P-value<0,05) et une diminution de la concentration maximale de Paclitaxel de 12,1% (P-value<0,05). Cette réduction s'est avérée statistiquement significative.

L'interaction entre le curcuma et le Paclitaxel serait causée par une possible induction du cytochrome CYP2C8 et CYP3A4 par le curcuma, avec pour conséquence une augmentation du métabolisme du Paclitaxel.

Les auteurs ont conclu qu'une association de curcuma et de Paclitaxel aux doses recommandées était sans risque. En effet, bien que la supplémentation en curcuma pendant 21 jours ait entraîné des changements statistiquement significatifs, les auteurs estimaient que cette réduction n'était pas suffisamment importante pour avoir une répercussion clinique.

Un case-report, mené par *Maria Luísa Costaa et al.* (80), révèle une hépatotoxicité chez un patient apparue lors du deuxième cycle de chimiothérapie par Paclitaxel. Ce patient prenait en parallèle 15g/jour de curcuma, débutant 5 jours après le premier cycle de chimiothérapie. Les auteurs ont conclu à une potentielle augmentation des concentrations en Paclitaxel (qui est substrat du CYP3A4) causée par le curcuma (qui est inhibiteur du CYP3A4).

Cependant, en approfondissant les recherches, ils ont mis en évidence une consommation concomitante de 520 mg/jour de chlorella. Une analyse de 10 capsules de chlorella a été effectuée, mettant en évidence une contamination par des cyanotoxines appelées microcystines (cyanobactéries toxiques). Celles-ci sont des inhibiteurs puissants des phosphatases 1 et 2A, pouvant être responsables d'une modification des microfilaments au niveau des hépatocytes pouvant causer une potentielle hépatotoxicité.

De plus, le patient consommait du curcuma à une dose de 15g/jour, la dose maximale toxique étant de 8g/jour (89).

Afin de déterminer l'imputabilité des traitements et phytothérapies concernant l'hépatotoxicité, les auteurs ont utilisé l'échelle CIOMS/RUCAM (Council for International Organizations of Medical Sciences/Roussel Uclaf Causality Assessment Method). Cette échelle permet, via le calcul de scores, de déterminer la causalité d'un traitement lors de la découverte de lésions hépatiques. Ils ont calculé un score de 9/10 pour le Paclitaxel (hautement probable), et de 8/10 pour chlorella (probable).

Nous avons également déterminé l'imputabilité de l'effet aux phytothérapies via le score NARANJO : il était de 2 « possible » pour le curcuma, et de 6 « probable » pour la chlorella.

La dernière étude inclut 60 femmes traitées par Paclitaxel et consommant 2 gélules de curcuma de 500mg deux fois par jour (81). L'amélioration de la qualité de vie des patientes a été évaluée par un questionnaire spécifique du cancer, composé de 30 questions et développé par l'EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) : le QLQ-C30 (Quality of Life Questionnaire – core 30 items). Les paramètres biologiques des patientes ont également été suivis par des dosages sanguins. L'étude met en évidence une amélioration de la qualité de vie et de l'état de santé chez ces femmes, avec une différence significative dans les scores des symptômes liés au cancer tels que : fatigue, vomissements, douleurs, insomnie, appétit, constipation et diarrhées avant et après l'ajout de curcuma.

On observe également un impact sur les paramètres biologiques des patientes, avec une différence significative au niveau des taux moyens d'hémoglobine ( $p = 0,001$ ), de globules blancs totaux ( $p = 0,001$ ) et de neutrophiles ( $p = 0,03$ ) qui ont été augmentés avec la prise de curcuma. Le nombre de globules rouges ( $p = 0,35$ ) a augmenté et le nombre de plaquettes ( $p = 0,35$ ) a diminué après la prise de curcuma. Cependant, ces changements n'étaient cette fois-ci pas statistiquement significatifs.

Ces résultats permettent aux auteurs de conclure à une amélioration de la qualité de vie avec la prise concomitante du curcuma. Celle-ci serait liée à l'effet anti-inflammatoire du curcuma.

## 2. Gui

La recherche effectuée sur le gui recense 2 études : l'une concerne l'interaction potentielle avec la trithérapie par Cyclophosphamide, Adriamycine et 5-Fluorouracile (5-FU) (82) et la seconde avec la Gemcitabine (83). Ces 2 études concluent à une absence cliniquement significative d'interactions du gui avec ces chimiothérapies.

La première étude a été menée sur 95 femmes suivies pendant 5 ans. Elles étaient atteintes d'un cancer du sein, et incluses dans 3 groupes : un groupe sans gui, le second avec gui Iscador® et le troisième avec gui Helixor A® (82).

Les deux groupes de patientes recevant différents traitements complémentaires par le gui ont été intégrés dans un seul groupe pour cette analyse. Les deux extraits de gui ont été injectés trois fois par semaine pendant 18 semaines de chimiothérapie. Les doses ont été augmentées par pallier jusqu'à atteindre une dose de 50mg.

Les auteurs ont déterminé la qualité de vie des patientes via l'échelle QLQ-C30 de l'EORTC. Ils ont également effectué un suivi de température, ainsi que des dosages des PNN. Le groupe gui a montré une tendance à une moindre neutropénie ( $p = 0,178$ ) et une amélioration des scores de douleur et de perte d'appétit ( $p < 0,0001$  et  $p = 0,047$ , respectivement) tout en ayant un impact positif, mais non significatif, sur les autres scores EORTC QLQ-C30. Les auteurs n'ont pas mis en évidence d'interactions entre le gui et la trithérapie anticancéreuse par Cyclophosphamide, Adriamycine et 5-FU. Certains effets secondaires ont diminué avec l'ajout de gui.

Un étude clinique de phase 1 incluait 44 patients séparés en 2 groupes : le premier avec escalade de dose de Gui Helixor A® par administration sous-cutanée de 1mg/jour à 250mg/jour et Gemcitabine fixe, et le deuxième avec escalade de dose de

Gemcitabine et dose de gui fixe (83). L'objectif était d'évaluer la dose maximale tolérée (DMT), la dose limite toxique (DLT), les paramètres biologiques, la réponse clinique et la formation d'anticorps dirigés contre la lectine de gui. La DLT était déterminée par un évènement de grade 3 non hématologique ou de grade 4 hématologique. Si 3 patients recevant une dose déterminée n'atteignaient pas de DLT, les 3 patients suivant recevaient une dose plus élevée. Si au moins 1 patient atteignait la DLT : 3 patients étaient ajoutés à la cohorte de la dose concernée (avec un maximum de 6 patients par cohorte). La DMT était atteinte par 2 DLT pour une même dose.

5 DLT ont été mises en évidence : une neutropénie de grade 4 (gui 250mg, Gemcitabine 900mg/m<sup>2</sup>), une thrombocytopénie de grade 4 (gui 250mg, Gemcitabine 1180mg/m<sup>2</sup>), une cellulite de grade 3, une insuffisance rénale aigue de grade 4 et une neutropénie de grade 4 (gui 250mg, Gemcitabine 1560mg/m<sup>2</sup>). La DMT définie était de 1380mg/m<sup>2</sup> de Gemcitabine et 250mg de gui. Le gui n'a pas entraîné de modification des paramètres pharmacocinétiques de la Gemcitabine. Tous les patients ont développé des anticorps anti-lectine de gui.

Les auteurs ont conclu qu'une addition de gui à la Gemcitabine n'exacerbe pas la toxicité de la Gemcitabine seule.

### 3. Ail

Une seule étude a été recensée concernant l'ail et met en évidence une interaction avec le Docétaxel liée au polymorphisme pharmacogénétique chez certains patients porteurs d'un allèle particulier.

Les auteurs ont suivi pendant un an 11 femmes traitées par Docétaxel et prenant des gélules contenant de l'ail 3 jours après la dose initiale de chimiothérapie, à une dose de 600mg 2 fois par jour (84). Ils ont déterminé la pharmacocinétique du Docétaxel. La clairance du Docétaxel seul était de 30,8mL/h/m<sup>2</sup> (Intervalle confiance 95% (IC95) [16,7-44,9]). La clairance du Docétaxel avec l'ail le 8<sup>ème</sup> jour et le 15<sup>ème</sup> jour étaient de 23,7 mL/h/m<sup>2</sup> (IC95 [15,5-31,8]) et 20,0 mL/h/m<sup>2</sup> (IC95 [13,3-26,7]) respectivement. Ces différences n'étaient pas statistiquement significatives (P=0,17).

Les résultats d'ASC et de concentrations maximales du Docétaxel ne mettaient également pas en évidence de différences significatives entre les résultats avec prise d'ail et sans.

Le ratio de l'ASC du Docétaxel au jour 15 sur celui du jour 1 était de 3,74 (IC95 [7,31-14,8]) chez 3 individus génotypés CYP3A5\*1A/\*1A (afro-américains) et de 1,02 (IC95

[0,788-1,25]) chez 6 individus génotypés CYP3A5\*3C/\*3C (caucasiens). Cette différence n'était pas significative (P=0,38).

L'étude ne met pas évidence d'effet pharmacocinétique de l'ail sur le Docétaxel pendant une courte durée (4 jours) ou une longue durée (12 jours). Cependant, 3 patientes étaient porteuses d'un type d'allèle muté (CYP3A5\*1A/\*1A), et ont eu une concentration en Docétaxel augmentée, bien que la différence ne soit pas significative. Chez ces patientes, l'expression de la protéine CYP3A5 peut être augmentée (jusqu'à 50 % par rapport à l'expression normale de la protéine CYP3A) dans le foie. L'affinité du CYP3A5 pour le Docétaxel est normalement nettement inférieure à celle du CYP3A4 : les auteurs rapportent qu'il est donc plausible que la capacité de métabolisation du CYP3A4 soit plus rapidement saturée par inhibition chronique chez les individus qui expriment le CYP3A5 fonctionnel.

#### 4. Échinacées

Une seule étude concernant les échinacées a été rapportée, mettant en évidence une probable interaction avec la Cisplatine.

Il s'agit d'un case-report d'un homme de 61 ans, hospitalisé pour thrombocytopénie à 16 G/L (normes : 150-450 G/L) nécessitant une transfusion au cours du 8<sup>ème</sup> jour de son premier cycle d'Etoposide et Cisplatine (85). Après recherches dans la littérature, les auteurs ont mise en évidence la prise d'échinacées, qui pourrait causer un possible effet inhibiteur du CYP3A4 sur l'Etoposide (substrat du CYP 3A4) : la myélosuppression aurait probablement été potentialisée. Il a par la suite reçu son prochain cycle de chimiothérapie sans prise d'échinacées. Sa numération plaquettaire a diminué jusqu'à un nadir de 44 G/L, mais il n'a pas eu besoin de transfusions plaquettaires.

Les auteurs en ont alors conclu que les échinacées ont probablement contribué à la thrombocytopénie profonde de ce patient et doivent être évitées chez les patients recevant de l'Etoposide, ou d'autres chimiothérapies qui sont substrats du CYP 3A4. Ils n'ont pas retrouvé de données dans la littérature permettant d'incriminer les autres médicaments et vitamines dans l'interaction avec l'Etoposide ou le Cisplatine.

En outre, le patient achetait également sur le net de la vitamine B17, contenant de l'amygdaline. Cette dernière peut libérer du cyanure, qui est potentiellement toxique. Le cyanure n'a cependant pas été dosé par les auteurs, estimant que le résultat n'aurait pas changé le plan de soin du patient.

Une étude parue en 2016 par Santé Canada concernant le complément pris par le patient déconseille fortement la prise de ce complément alimentaire. En effet, il contient des extraits d'amande d'abricot contenant de l'amygdaline. Cette dernière peut libérer du cyanure lorsqu'elle est ingérée par les humains. (90).

Le score NARANJO calculé pour les échinacées est de 2 (interaction possible), et de 5 pour la vitamine B17 (réaction probable).

## 5. Jus de pamplemousse

Deux études mettent en évidence des modifications de concentrations plasmatiques opposées avec le jus de pamplemousse : l'une avec l'Etoposide dont les concentrations plasmatiques ont diminué (86), la seconde avec le Docétaxel dont les concentrations plasmatiques ont augmenté (87).

En effet, le jus de pamplemousse est connu pour être un puissant inhibiteur du CYP3A4 intestinal et augmente la biodisponibilité d'une variété de médicaments (91).

Pourtant, l'étude de S.Reif et al. effectuée sur 6 patients montre une diminution de concentration en Etoposide de 26,2% avec une prise concomitante de jus de pamplemousse (86). Ces patients étaient sous Etoposide 50mg en IV le premier jour, 50 mg per os seul le quatrième jour, et 50 mg per os 15 minutes après la prise de 100 mL de jus de pamplemousse le huitième jour d'un cycle de 14 jours. Les auteurs ont constaté une baisse moyenne de 26,2% de l'ASC de l'Etoposide avec le jus de pamplemousse. De plus, la biodisponibilité de l'Etoposide avec le jus de pamplemousse était de 52,4% (IC95 [34,4%-64,8%]), contre 73,2% (IC95 [58,5-75,5%]) sans jus de pamplemousse. Les auteurs mettent en avant l'effet inattendu du jus de pamplemousse dans cette étude qui semble réduire plutôt qu'augmenter la biodisponibilité orale de l'Etoposide, ce qui risque d'engendrer un sous-dosage et une inefficacité du traitement.

Des études effectuées sur des cellules Caco-2 de hamster étaient en parallèle citées dans l'article. Celles-ci montrent, un effet inhibiteur de l'efflux de la P-gp lors de l'administration d'une forte dose de jus de pamplemousse. A contrario, une faible concentration en jus de pamplemousse créé un effet inducteur sur l'efflux de la pompe P-gp. Ceci indique qu'une composition différente du jus de pamplemousse, ainsi que la quantité absorbée, pourraient contribuer aux résultats contraires concernant son

effet. Cette activité inhibitrice serait donc dose-dépendante et, en cas de forte consommation, une inhibition au niveau hépatique est donc possible (92).

Les résultats suggèrent que la co-administration de pamplemousse peut provoquer une diminution de la biodisponibilité de l'Etoposide.

Une seconde étude présente le cas d'une femme atteinte de carcinome cellulaire œsophagien et traitée par Docétaxel, Gemcitabine et Doxorubicine (87). Les auteurs ont effectué un suivi des paramètres pharmacocinétiques du Docétaxel pendant ses cures afin de faire une éventuelle adaptation thérapeutique de la dose.

Ils ont alors remarqué une baisse de la clairance plasmatique du Docétaxel à 13,2mL/h, au lieu d'une valeur habituelle de 36,7mL/h. Après recherche de cause, le seul facteur pouvant affecter l'élimination du Docétaxel était le jus de pamplemousse. Le patient a déclaré avoir pris un verre (environ 250 mL) de jus par jour pendant plus de 3 mois et n'a pas pris d'autre médicament concomitant susceptible d'inhiber le CYP 3A4. Celui-ci a arrêté la consommation de jus de pamplemousse. Deux semaines plus tard, le Docétaxel a été administré à nouveau pour le deuxième cycle et les auteurs ont constaté une augmentation de la clairance d'élimination de 36% et une demi-vie d'élimination diminuée de 30% par rapport au premier cycle. De plus, l'ASC de la concentration plasmatique du Docétaxel a été réduite de 60% lors du deuxième cycle. Le score de NARANJO a été calculé et était de 7 « probable » pour le jus de pamplemousse.

Les auteurs émettent l'hypothèse que la toxicité et l'efficacité du Docétaxel seraient en partie liées à une grande variabilité interindividuelle de sa pharmacocinétique. Par conséquent, l'exposition au médicament serait différente pour chaque patient. Des réductions de doses sont également préconisées s'il doit être administré en même temps que de grandes quantités de jus de pamplemousse.

## **6. Millepertuis**

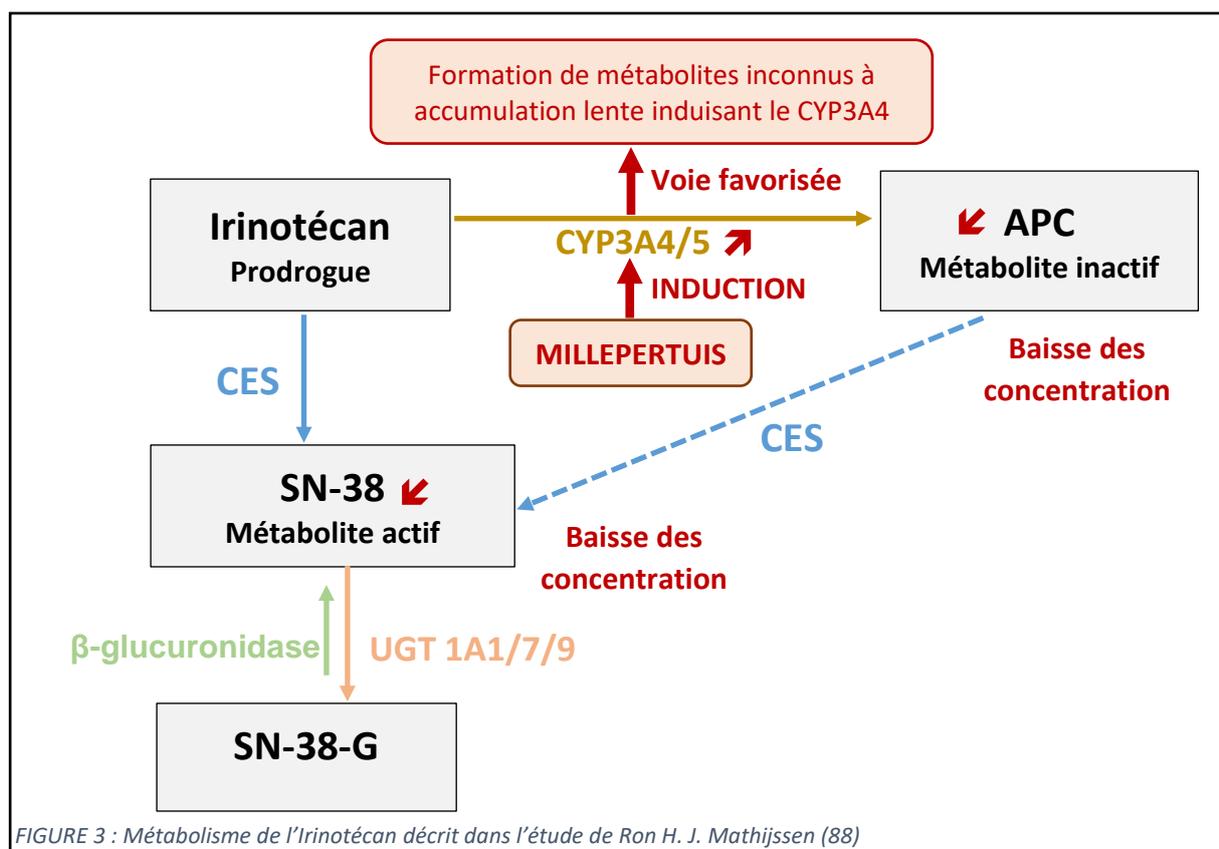
Une étude clinique de Ron H. J. Mathijssen et al. incluait des patients traités par Irinotecan IV continue pendant 90 minutes à 350mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines (88). Quatorze jours avant le début de la première ou deuxième administration d'Irinotecan, les patients ont pris un comprimé de 300 mg de millepertuis 3 fois par jour, puis l'ont arrêté 4 jours après la dose d'Irinotecan. L'intérêt était de déterminer l'ASC avec et sans millepertuis : de l'Irinotecan, de son métabolite actif (SN-38), et de son métabolite inactif (APC), ce dernier étant métabolisé par le CYP3A4.

Les auteurs ont mis en évidence une diminution de 42%, IC95 [14-70%] du métabolite actif de l'Irinotecan quand il était pris en association avec le millepertuis. Ils ont constaté une baisse de l'ASC du ratio APC/Irinotecan de 28%, IC95 [0-80%] avec millepertuis. L'absence d'effet sur l'APC pourrait être attribué au fait que les patients recevaient de la Dexaméthasone, un autre inducteur connu du CYP3A4 qui pourrait déjà stimuler la formation d'APC. Cela pourrait également être causé par la formation de métabolites inconnus à accumulation lente induits par le CYP3A4.

Ils ont constaté une diminution des PNN de 63%, IC95 [48-78%] et des leucocytes de 56%, IC95 [32-80%] avec l'Irinotecan seul, versus 4,3%, IC95 [0-20%] et 8,6%, IC95 [0-29%] respectivement avec l'association Irinotecan et millepertuis.

On constate une baisse de la myélosuppression avec l'association du millepertuis, et donc éventuellement une diminution de l'effet de la chimiothérapie.

Les auteurs précisent que certaines études ont montré que l'effet était observable au bout de 8 jours. On peut donc justifier ici l'effet plus marqué lors de la deuxième prise de l'Irinotecan. Ceci pourrait être expliqué par la présence de métabolites inconnus à accumulation lente ayant un effet inducteur sur le CYP3A4.



- **APC** : 7-éthyl-10-[4-N-(acid 5-aminopentanoïque)-1-piperidino]- carbonyloxy-camptothécine
- **CES** : carboxylesterases
- **SN-38 G** : SN-38 Glucuronidé
- **UGT** : Uridine Diphosphate Glucuronosyltransferase



## V. DISCUSSION

---

### A. SYNTHÈSE DES RESULTATS

Globalement, nous avons récolté assez peu de données chez l'Homme, avec seulement 10 études concernant 6 phytothérapies. Les niveaux de preuve sont variables : en effet, nous observons beaucoup de case reports, des études de cinétique, et seules quelques études sont randomisées. De plus, le nombre de patients inclus dans les échantillons est parfois faible, ce qui ne permet pas une forte puissance statistique.

Dans la plupart des études, les paramètres biologiques sont modifiés mais peu d'études retrouvent un impact clinique significatif de l'interaction.

Les études recensées mettent en évidence des interactions pour uniquement 6 des 20 phytothérapies citées dans le livret de l'AFSOS avec 7 des 30 chimiothérapies IV sélectionnées.

Certaines études présentent des résultats contradictoires, notamment celles concernant les interactions avec le curcuma. En effet, les articles de Maria Luísa Costaa et al. et Hindu Kalluru et al. parus en 2018 et 2022 respectivement mettent en évidence une probable interaction entre le Paclitaxel et le curcuma, tandis qu'une autre étude de Hindu Kalluru et al. parue en 2020 rapporte qu'une association du curcuma au Paclitaxel serait bénéfique sur l'état de santé. Cette dernière était néanmoins représentée par une série de cas à un seul bras, ne permettant pas de comprendre si l'amélioration clinique était liée à la chimiothérapie ou à la phytothérapie. Les deux autres études semblent apporter un niveau de preuve scientifique plus important.

Les effets des médicaments et de leurs interactions peuvent être multifactoriels, une prise en compte de l'environnement, des variabilités inter- et intra-individuelle du patient est indispensable, mais tous ces éléments ne sont pas systématiquement connus.

Par exemple, une étude a mis en évidence pour le jus de pamplemousse que les quantités à consommer pour observer une interaction cliniquement significative par inhibition des CYP3A4 étaient mal définies (92). Une consommation quotidienne importante de jus de pamplemousse peut aboutir à des modifications importantes de

biodisponibilité, mais de telles modifications sont également décrites après la consommation d'un seul verre de jus de pamplemousse ou d'un seul fruit par jour pendant quelques jours. On ne peut donc pas conseiller à un patient une simple diminution des consommations quotidiennes de pamplemousse pour éviter une interaction.

Parfois, une phytothérapie peut avoir présenté un danger, mais celui-ci n'est pas directement lié à la phytothérapie mais à la qualité du produit.

Par exemple, dans l'étude de Maria Luísa Costa et al., une hépatotoxicité est survenue chez un patient. Plusieurs causes possibles ont été évoquées, mais la plus probable serait liée à la présence de cyanotoxines ayant contaminé la chlorella consommée par le patient.

L'étude de cas de John B. Bossaer et al. met en évidence des crises convulsives et une thrombopénie chez un patient sous automédication par échinacées et vitamine B17. Cette dernière contenait de l'amygdaline, pouvant libérer du cyanure qui est toxique. Lors de l'entretien, le patient a déclaré avoir acheté de l'amygdaline sur internet.

Il semble indispensable d'être attentif aux risques de contamination. L'académie nationale de médecine recommande d'informer les patients de l'importance d'un approvisionnement via un circuit authentifié. Les produits à base de plantes, en particulier ceux vendus sur internet, ne sont pas dénués de risques. Ces derniers peuvent contenir des métaux lourds, des micro-organismes, des mycotoxines, des pesticides, et parfois même des substances illicites et potentiellement dangereuses introduites délibérément pour donner au consommateur une impression d'efficacité (93). Par ailleurs, il est possible de trouver sur internet des plantes interdites à la vente en France ou en Europe pour des raisons de sécurité ou parce qu'elles ne font pas partie de notre tradition, entraînant un risque potentiel pour les consommateurs. Il convient donc de choisir son circuit en fonction des garanties obtenues sur l'origine et la qualité des plantes, tout en sachant que rien ne remplace le dialogue avec un spécialiste (94).

Les compléments alimentaires sont toutefois prescrits dans 55 % des cas par des médecins.

Pour surveiller leurs effets indésirables, l'ANSES a mis en place un dispositif de nutrivigilance entre début 2009 et le 31 décembre 2016. Depuis sa création, 2 389

signalements d'effets indésirables liés à la consommation des compléments alimentaires ont été réalisés (26).

L'engouement croissant pour les médecines naturelles ainsi que la détresse de patients parfois insuffisamment soulagés par la médecine traditionnelle peut également entraîner des dérives (15). Les patients s'orientent de plus en plus vers des pratiques de soins non conventionnelles pouvant entraîner des risques: mésusage, arrêt des traitements conventionnels, effets indésirables, interactions et une perte de chance de guérison ou d'amélioration dans certains cas (95). Il est donc nécessaire d'être vigilant concernant les mésusages et achats de phytothérapies.

## **B. FORCES ET LIMITES**

### **1. Forces**

Nous avons construit une revue systématique de la littérature selon un guide méthodologique et effectué la restitution selon les recommandations PRISMA. Ceci a permis d'apporter une certaine rigueur concernant les critères de sélection.

La consommation de plantes a fortement augmenté depuis quelques années : elle a triplé en 30 ans (8). Les informations concernant les interactions sont difficiles à trouver et incomplètes (96). Il semble ainsi indispensable de pouvoir déceler des informations scientifiques et des études de haut niveau de preuve concernant les phytothérapies.

Nous avons effectué au préalable un travail de recherche de revues de littératures afin de mettre en évidence le caractère pertinent de ce travail.

Les études proposées chez le modèle animal et cellulaire ne sont pas strictement applicables chez l'humain. Il est difficile d'extrapoler à l'Homme les résultats obtenus dans celles qui concernent les animaux. Les effets biologiques observés chez l'animal sont obtenus dans des conditions expérimentales très spécifiques (97).

Le livret AFSOS est l'une des sources d'informations disponibles dans la pratique quotidienne, sur les risques liés aux interactions des phytothérapies avec les chimiothérapies. Cependant, il ne précise pas le cadre dans lequel les effets sont décrits : in vitro, chez l'animal ou chez l'Homme. Par ailleurs, la dernière version de ce

livret datant de 2019, il était également intéressant de compléter par une bibliographie récente sur le sujet.

Les études décrites dans cette revue systématique vont permettre de mieux aborder les risques chez nos patients, en ayant une vision plus précise des effets effectivement observés chez l'Homme.

## **2. Limites**

Dans ce travail, nous avons utilisé les bases de données suivantes : Pubmed, et Web of Science, accessibles gratuitement via la plateforme de la faculté de pharmacie de Lille. De plus, ces bases de données sont fiables. Nous n'avons pas eu recours aux autres bases de données, car celles-ci sont payantes ou non accessibles.

Nous avons tenté de répondre le plus exhaustivement possible aux différents critères cités dans la méthodologie PRISMA. Cependant, nous avons été confrontés à certaines limites. Notamment le risque de biais qui a été déterminé mais non calculé pour chaque article. Il aurait été intéressant de le calculer au moyen de scores ou de l'évaluer en regard de référentiels, ceci pourrait être effectué dans un second temps.

Nous n'avons pas de données internes au service oncologique du CHV permettant de recenser les phytothérapies les plus utilisées par les patients du service. Nous avons donc choisi de nous référer aux phytothérapies mentionnées dans le livret AFSOS (59). Cette liste de phytothérapies n'est pas exhaustive mais représente les phytothérapies régulièrement utilisées en France par les patients d'onco-hématologie. Nous avons donc choisi de cibler notre revue sur cette liste réduite pour éviter d'explorer un panel trop large de phytothérapies qui aurait remis en cause la faisabilité de la revue systématique.

Cette étude est ciblée sur un nombre limité de chimiothérapies. Nous avons fait ce choix pour des raisons de faisabilité de la revue systématique. Par ailleurs, les données de la littérature sur les chimiothérapies orales étant plus nombreuses et plus récentes, nous avons, pour la réalisation de cette thèse, réduit le sujet de recherche aux chimiothérapies intraveineuses.

Concernant le choix des chimiothérapies, nous avons contacté l'INCa afin d'obtenir des données nationales récentes concernant les chimiothérapies IV les plus administrées en France. Cependant, l'INCA n'a pas pu nous transmettre ces chiffres. C'est la raison pour laquelle nous avons choisi de nous baser sur les chimiothérapies les plus prescrites au CHV.

La littérature comprend beaucoup de données in vitro et in vivo sur le jus de pamplemousse et le millepertuis. Ces données sont connues, et dans la pratique il peut sembler moins nécessaire d'obtenir des données supplémentaires sur ces phytothérapies. Toutefois, peu d'articles ont été retrouvés sur ces phytothérapies chez l'Homme et les résultats étaient parfois contradictoires avec ceux connus.

Les articles mettent en évidence des interactions entre les phytothérapies et différentes chimiothérapies injectables. Cependant, il est rarement possible de conclure à une imputabilité probable de la phytothérapie lorsqu'un EI est observé. Le calcul du score de NARANJO, quand il a été possible, était le plus souvent faible.

### C. CONCORDANCE DES DONNEES

Nous avons comparé les données retrouvées dans notre revue de littérature avec celles retrouvées sur la base de données HEDRINE, et dans le RCP des chimiothérapies. Nous avons synthétisé ces résultats sous forme de tableau.

TABLEAU 4 : Comparaison des données de la littérature avec celles d'HEDRINE et du RCP

Données retrouvées dans notre revue de littérature	HEDRINE	RCP
<b>CURCUMA</b>		
Avec le Paclitaxel : possible induction du CYP2C8 et CYP3A4 par le curcuma	Curcuma entraîne une possible inhibition du CYP3A4, pas de notion d'induction décrite (98)	Paclitaxel catalysé en partie par les CYP2C8 et 3A4 (99)
<b>GUI</b>		
Avec la trithérapie Cyclophosphamide, Adriamycine et 5-FU : pas d'interaction décrites	L'utilisation concomitante du gui avec Méthotrexate, 5-FU et Gemcitabine serait favorable au traitement (100)	Pas d'interactions mentionnées
Avec la Gemcitabine : pas d'interactions décrites	Etude de phase 1 montrant que le gui n'a pas influencé les concentrations de gemcitabine (101)	Pas d'interactions mentionnées

Données retrouvées dans notre revue de littérature	HEDRINE	RCP
<b>AIL</b>		
Pas d'influence de l'ail sur le Docétaxel, sauf pour les porteurs de l'allèle CYP3A5*1A	Une étude clinique effectuée sur 10 sujets pendant 12 jours ne met en évidence aucun effet de l'ail sur la pharmacocinétique du Docétaxel et aucun effet sur le CYP3A4 (84).	Des études in vitro montrent que le métabolisme du Docétaxel peut être modifié par l'administration d'inducteurs, inhibiteurs du CYP P450-3A (102)
<b>ECHINACEES</b>		
Les échinacées peuvent par leurs effets inhibiteurs du CYP3A4 provoquer un risque d'augmentation de la toxicité de l'Etoposide qui est substrat du CYP3A4	Un case report rapporte une thrombocytopénie chez un homme par inhibition du métabolisme de l'Etoposide via le CYP3A4 (85)	La biotransformation de l'Etoposide inclut une voie impliquant le CYP450 3A4 (103)
<b>JUS DE PAMPLEMOUSSE</b>		
Le jus de pamplemousse est un inhibiteur du CYP 3A4 pouvant augmenter les concentrations plasmatiques de l'Etoposide, substrat du CYP3A4 et majorer sa toxicité. Le jus de pamplemousse peut inhiber ou induire la P-Gp.	Le jus de pamplemousse est un inhibiteur puissant du CYP3A4 et de la P-Gp (104). Il peut augmenter l'ASC de médicaments métabolisés par CYP3A4(105).	La biotransformation de l'Etoposide inclut une voie impliquant le CYP450 3A4 (103)
Le jus de pamplemousse est un inhibiteur du CYP3A4 et de la P-gp pouvant majorer la toxicité du Docétaxel, substrat du CYP3A4	Le jus de pamplemousse est un puissant inhibiteur du CYP3A4 avec plusieurs cas d'augmentation d'AUC de substrats du CYP3A4 (105) et inhibiteur fort de la P-gp par les furanocoumarines (104)	Des études in vitro ont montré que le métabolisme du Docétaxel pouvait être modifié par l'administration de composés inducteurs, inhibiteurs, ou métabolisés par le CYP P450-3A (102)
<b>MILLEPERTUIS</b>		
Le millepertuis est un inducteur du CYP3A4 et de la P-gp. L'Irinotécan est un substrat : une réduction des concentrations en chimiothérapies est possible. Une diminution des concentrations en SN-38 et en APC est constatée.	Une étude clinique portant sur 5 patients sous millepertuis rapporte une diminution des concentrations plasmatiques du métabolite SN-38 et une possible diminution de l'efficacité de l'Irinotécan (71)	L'Irinotécan est un substrat du CYP P450 3A4. Il ne doit pas être administré de façon concomitante à des inducteurs du CYP3A comme le millepertuis (106)

Les données retrouvées dans ces différentes sources indiquent les cytochromes ou P-gp responsables du métabolisme des chimiothérapies et phytothérapies étudiées. Les données permettant d'établir l'impact clinique ou biologique de l'interaction ne sont évoquées que dans les sources Hedrine et dans notre revue de la littérature. Toutefois, certaines données sont divergentes, notamment pour le millepertuis et le jus de pamplemousse.

La plupart des données de la littérature rapportent un effet inhibiteur du jus de pamplemousse, mais dans l'étude de S.Reif et al. (86), un effet inducteur a été

observé, attribué par les auteurs à une faible consommation en jus de pamplemousse créant un effet inducteur sur l'efflux de la pompe P-gp.

Concernant le millepertuis, l'effet sur le métabolite actif de l'Irinotécan signalé dans la base Hedrine était le même que celui retrouvé dans la littérature. Cependant, les données observées dans l'étude de Ron H. J. Mathijssen (88) avec l'hypothèse d'une accumulation de métabolites inconnus à accumulation lente ayant un effet inducteur sur le CYP3A4 ne sont pas évoquées dans la base Hedrine.

Certaines publications dans notre travail sont également citées sur le site HEDRINE. C'est le cas pour la publication de Michael C. Cox and al. (84), l'étude de John B. Bossaer (85), et l'étude de Ron H. J. Mathijssen (88).



## VI. CONCLUSION/PERSPECTIVES

---

Les outils méthodologiques et les recommandations PRISMA ont permis de construire une revue systématique de la littérature avec des bases de données fiables. Cependant, les données obtenues sont peu nombreuses chez l'Homme, et peu sont issues d'études cliniques robustes. Certaines études anciennes sont retrouvées dans les RCP.

Le pharmacien clinicien a un rôle majeur dans l'accompagnement du patient, notamment pour encadrer et sécuriser l'utilisation de la phytothérapie tout en sécurisant son utilisation. Pour évaluer le risque d'interactions, il doit prendre en compte un grand nombre d'informations relatives à l'environnement du patient, à son profil pathologique et médicamenteux et aux données connues de la littérature.

En pratique, le pharmacien clinicien ne peut pas s'appuyer uniquement sur des données de la littérature mais sur plusieurs outils combinés.

Le domaine de la phytothérapie et l'aromathérapie prenant une place importante chez les patients atteints de cancer, une formation des professionnels et notamment des pharmaciens semble indispensable. L'objectif étant de pouvoir proposer des alternatives en phyto-aromathérapie, chez les patients pour lesquels une interaction a été identifiée et qui souhaitent poursuivre cette démarche.

Plusieurs perspectives s'offrent à nous dans ce travail. La construction de la même revue de littérature pourrait être réalisée notamment avec les autres traitements anticancéreux oraux (dont la chimiothérapie orale, les thérapies ciblées, l'hormonothérapie).

De plus, une évaluation des consommations de phytothérapies par les patients traités dans les services d'onco-hémato au CHV pourrait être réalisée.



## VII. BIBLIOGRAPHIE

---

1. Centre Internationale de Recherche sur le Cancer - Organisation Mondiale de la Santé. Dernières statistiques mondiales sur le cancer En augmentation à 14,1 millions de nouveaux cas en 2012 : L'augmentation marquée du cancer du sein demande des réponses. 2013.
2. Defossez G., Le Guyader-Peyrou S., Uhry Z., Grosclaude P., Colonna M., Dantony E., et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Juillet 2019. Santé publique France. :372.
3. Institut National du Cancer. Les cancers en France l'essentiel des faits et chiffres/Édition 2019. févr 2019;28.
4. Basch E, Deal AM, Dueck AC, Scher HI, Kris MG, Hudis C, et al. Overall Survival Results of a Trial Assessing Patient-Reported Outcomes for Symptom Monitoring During Routine Cancer Treatment. JAMA. 11 juill 2017;318(2):197-8.
5. Huet M. Les plantes médicinales chez les malades atteints de cancers : pratiques courantes et éléments de leur évaluation. Bull Cancer (Paris). 1 mai 2013;100(5):485-95.
6. Organisation Mondiale de la Santé. Stratégie de l'OMS pour la médecine traditionnelle pour 2014-2023. Organisation mondiale de la santé 2013. 2013;
7. L'OMS crée le Centre mondial de médecine traditionnelle en Inde [Internet]. [cité 1 août 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/25-03-2022-who-establishes-the-global-centre-for-traditional-medicine-in-india>
8. G.Fenech. Guide santé et dérives sectaires. 2018. 201 p. (La documentation Française).
9. Helyer LK, Chin S, Chui BK, Fitzgerald B, Verma S, Rakovitch E, et al. The use of complementary and alternative medicines among patients with locally advanced breast cancer--a descriptive study. BMC Cancer. 21 févr 2006;6:39.
10. Khiari IE. Que sont les approches complémentaires en soins ? Pô Gériatrique L'Essonne GHUHM AP-HP. 2018;5.
11. Träger-Maury S., Tournigand C., Maindrault-Goebel F., Afchain P., De Gramont A., Garcia-Larnicol ML., et al. Utilisation de médecine complémentaire chez les patients atteints de cancer dans un service de cancérologie français. nov 2007;94(11):1017-25.
12. Institut National du Cancer. Plan cancer 2014-2019 : Guérir et prévenir les cancers : donnons les mêmes chances à tous, partout en France. Deuxième Edition. 2014.
13. Saquib J, Parker BA, Natarajan L, Madlensky L, Saquib N, Patterson RE, et al. Prognosis following the use of complementary and alternative medicine in women diagnosed with breast cancer. Complement Ther Med. oct 2012;20(5):283-90.
14. Lambert V. Étude critique de la phytothérapie dans les soins de support en oncologie. déc 2020;1(03043581):151.
15. Ordre National des Pharmaciens. LE PHARMACIEN ET LES PLANTES. 2014. 32 p. (Les cahiers de l'ordre national des pharmaciens; vol. 5).
16. Phytothérapie – Guide stage officinal d'initiation [Internet]. [cité 28 juill 2022]. Disponible sur: <https://cpcms.fr/guide-stage-initiation/knowledge-base/phytotherapie/>
17. Organisme national Agence Nationale Sécurité Médicament et produits de santé. Pharmacopée Française 11è édition - Les plantes médicinales. 2012.

18. ANSM. LISTE A DES PLANTES MÉDICINALES UTILISEES TRADITIONNELLEMENT. janv 2021;
19. ANSM. LISTE B DES PLANTES MÉDICINALES UTILISEES TRADITIONNELLEMENT EN L'ETAT OU SOUS FORME DE PREPARATION DONT LES EFFETS INDÉSIRABLES POTENTIELS SONT SUPÉRIEURS AU BÉNÉFICE THÉRAPEUTIQUE ATTENDU. janv 2021;
20. Article L4211-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 28 juill 2022]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000006689006/2010-07-14](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006689006/2010-07-14)
21. Décret n° 2008-841 du 22 août 2008 relatif à la vente au public des plantes médicinales inscrites à la Pharmacopée et modifiant l'article D. 4211-11 du code de la santé publique. 2008-841 août 22, 2008.
22. Limonier AS. La phytothérapie de demain: les plantes médicinales au cœur de la pharmacie. :100.
23. Article L5121-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 28 juill 2022]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000037950971/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000037950971/)
24. Nos missions - Médicaments à base de plantes et huiles essentielles - ANSM [Internet]. [cité 28 juill 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/notre-perimetre/les-medicaments/p/medicaments-a-base-de-plantes-et-huiles-essentielles>
25. Article 2 - Décret n°2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires. - Légifrance [Internet]. [cité 22 août 2022]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/loda/article\\_lc/LEGIARTI000006290521](https://www.legifrance.gouv.fr/loda/article_lc/LEGIARTI000006290521)
26. Compléments alimentaires contenant des plantes : quels dangers ? [Internet]. Plantes et Santé. [cité 3 août 2022]. Disponible sur: <https://www.plantes-et-sante.fr/articles/on-en-parle/2813-complements-alimentaires-a-base-de-plantes-quels-dangers>
27. Décret n°2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires. 2006-352 mars 20, 2006.
28. Ordre National des Pharmaciens. MÉDICAMENTS, DISPOSITIFS MÉDICAUX, COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES: QUELLES SONT LES RÈGLES APPLICABLES? Le journal. Aout 2014;15.
29. ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) - Ministère de la Santé et de la Prévention [Internet]. [cité 2 août 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/ministere/acteurs/agences-et-operateurs/article/anses-agence-nationale-de-securite-sanitaire-de-l-alimentation-de-l>
30. La DGCCRF, au service des consommateurs et des entreprises [Internet]. [cité 2 août 2022]. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/la-dgccrf-au-service-des-consommateurs-et-des-entreprises>
31. EFSA [Internet]. [cité 2 août 2022]. Disponible sur: [https://european-union.europa.eu/institutions-law-budget/institutions-and-bodies/institutions-and-bodies-profiles/efsa\\_fr](https://european-union.europa.eu/institutions-law-budget/institutions-and-bodies/institutions-and-bodies-profiles/efsa_fr)
32. Les huiles essentielles - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 1 août 2022]. Disponible sur: [https://archiveansm.integra.fr/Activites/Medicaments-a-base-de-plantes/Les-huiles-essentielles/\(offset\)/3](https://archiveansm.integra.fr/Activites/Medicaments-a-base-de-plantes/Les-huiles-essentielles/(offset)/3)
33. Aromathérapie – Guide stage officinal d'initiation [Internet]. [cité 1 août 2022]. Disponible sur: <https://cpcms.fr/guide-stage-initiation/knowledge-base/aromatherapie/>
34. Economie.gouv. Les huiles essentielles [Internet]. 2018 [cité 28 juill 2022]. Disponible sur:

<https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/Publications/Vie-pratique/Fiches-pratiques/Huiles-essentielles>

35. Agence Nationale de Sécurité du médicament et des produits de santé. TISANES - Ptisanae. Pharmacopée Française 11e édition. juill 2012;
36. Les plantes médicinales et l'herboristerie : à la croisée de savoirs ancestraux et d'enjeux d'avenir [Internet]. [cité 3 août 2022]. Disponible sur: <https://www.senat.fr/rap/r17-727/r17-7277.html>
37. Surveillance de la contamination des thés et tisanes par les alcaloïdes pyrrolizidiniques [Internet]. [cité 28 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/surveillance-contamination-des-thes-et-tisanes-par-alcaloïdes-pyrrolizidiniques>
38. Les alcaloïdes pyrrolizidiniques contenus dans le thé, les infusions à base de plantes et les compléments alimentaires | EFSA [Internet]. [cité 28 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.efsa.europa.eu/fr/press/news/170727>
39. Commission européenne. RÈGLEMENT (UE) 2021/1408 DE LA COMMISSION du 27 août 2021 modifiant le règlement (CE) n o 1881/2006 en ce qui concerne les teneurs maximales de certaines denrées alimentaires en alcaloïdes tropaniques. août 2021;
40. S. Jorite. La phytothérapie, une discipline entre passé et futur: de l'herboristerie aux pharmacies dédiées au naturel [Thèse d'exercice]. Bordeaux; 2015.
41. V. Pelagatti-Charrade. Anticancéreux et phytothérapie : quelles sont les précautions à prendre. Institut Universitaire du Cancer de Toulouse. 9 oct 2019;
42. Interactions médicamenteuses [Internet]. [cité 29 juill 2022]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/risque-des-medicaments/50-interactions-medicamenteuses>
43. Thésaurus des interactions médicamenteuses - ANSM [Internet]. [cité 26 juill 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/referance/thesaurus-des-interactions-medicamenteuses-1>
44. Berthier J. Transport membranaire des médicaments utilisés en transplantation: étude du transporteur MRP4. 2020;120.
45. Le cytochrome P450 - Société Française des Infirmier(e)s Anesthésistes [Internet]. [cité 14 sept 2022]. Disponible sur: <https://sofia.medicalistes.fr/spip/spip.php?article465>
46. Interactions médicamenteuses et cytochromes - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 14 sept 2022]. Disponible sur: [https://archiveansm.integra.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/\(offset\)/1](https://archiveansm.integra.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/(offset)/1)
47. Feaz L. Rôle de la glycoprotéine P dans les interactions médicamenteuses au niveau de la barrière hémato-encéphalique: données de la pharmacovigilance française. :144.
48. Mei Q, Richards K, Strong-Basalyga K, Fauty SE, Taylor A, Yamazaki M, et al. Using real-time quantitative TaqMan RT-PCR to evaluate the role of dexamethasone in gene regulation of rat P-glycoproteins mdr1a/1b and cytochrome P450 3A1/2. J Pharm Sci. 1 oct 2004;93(10):2488-96.
49. Ordre National des Pharmaciens. LA PHARMACIE CLINIQUE : État des lieux et perspectives d'une discipline en développement. 2018. (Les cahiers de l'ordre national des pharmaciens; vol. n°13).
50. B. Allenet, C.Roux-Marson, M.Juste, S.Honoré. Lexique de la Pharmacie Clinique 2021 Clinical Pharmacy Lexicon 2021. Le pharmacien hospitalier et clinicien. 2021;
51. Masson E. Évaluation du recours aux médecines alternatives et complémentaires orales dans un service d'onco-hématologie pédiatrique [Internet]. EM-Consulte. [cité 21 juill 2022]. Disponible

sur: <https://www.em-consulte.com/article/1009661/evaluation-du-recours-aux-medecines-alternatives-e>

52. Hedrine : Herb Drug Interaction Database: Enter [Internet]. [cité 26 juill 2022]. Disponible sur: <https://hedrine.univ-grenoble-alpes.fr/>
53. ANSES. ANSES interactions : effets indésirables liés à la consommation de compléments alimentaires [Internet]. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. [cité 26 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/accueil>
54. Complementary and Alternative Medicine (CAM) - NCI [Internet]. 1980 [cité 26 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/cam>
55. National Center for Complementary and Integrative Health. Herbs at a Glance [Internet]. NCCIH. [cité 26 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.nccih.nih.gov/health/herbsataglance>
56. WikiPhyto, l'encyclopédie de la phytothérapie [Internet]. [cité 26 juill 2022]. Disponible sur: <http://www.wikiphyto.org/wiki/Accueil>
57. Fondation contre le Cancer [Internet]. [cité 29 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.cancer.be/>
58. admin. Centre Régional de Pharmacovigilance du Nord-Pas-de-Calais [Internet]. Centre Régional de Pharmacovigilance du Nord-Pas-de-Calais. [cité 1 août 2022]. Disponible sur: <https://pharmacovigilance-npdc.fr/>
59. Groupe Expert de l'AFSOS. Question phytothérapie : Répondre aux patients atteints de cancer. Vol. 2. 2019.
60. About Herbs, Botanicals & Other Products | Memorial Sloan Kettering Cancer Center [Internet]. [cité 26 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.mskcc.org/cancer-care/diagnosis-treatment/symptom-management/integrative-medicine/herbs>
61. Therapeutic Research Center. Welcome to the Natural Medicines Research Collaboration - Interaction checker [Internet]. [cité 26 juill 2022]. Disponible sur: <https://naturalmedicines.therapeuticresearch.com/>
62. Drug Interactions Checker - Medscape Drug Reference Database [Internet]. [cité 26 juill 2022]. Disponible sur: <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>
63. Cancer Drug Interactions from Radboud UMC and University of Liverpool [Internet]. [cité 26 juill 2022]. Disponible sur: <https://cancer-druginteractions.org/>
64. WebMD WebMD Doctors Blog [Internet]. WebMD. [cité 26 juill 2022]. Disponible sur: <https://blogs.webmd.com/webmd-doctors/default.htm>
65. PharmGKB. Guideline for the gene-drug interaction [Internet]. PharmGKB. [cité 26 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.pharmgkb.org/>
66. Asher GN, Corbett AH, Hawke RL. Common Herbal Dietary Supplement-Drug Interactions. *Am Fam Physician*. 15 juill 2017;96(2):101-7.
67. Haefeli WE, Carls A. Drug interactions with phytotherapeutics in oncology. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. mars 2014;10(3):359-77.
68. McCune JS, Hatfield AJ, Blackburn AAR, Leith PO, Livingston RB, Ellis GK. Potential of chemotherapy-herb interactions in adult cancer patients. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. juin 2004;12(6):454-62.
69. Pourroy B, Letellier C, Helvig A, Chanet B, De Crozals F, Alessandra C. Development of a

rapid risk evaluation tool for herbs/drugs interactions in cancer patients: a multicentric experience in south of France. *Eur J Cancer Care (Engl)*. nov 2017;26(6).

70. Laurent V, Saillard J, Thierry M, Lepelletier A, Fronteau C, Huon JF. Anticancer agents and phytotherapy: Interactions that are often unrecognized. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract*. mars 2021;27(2):322-8.
71. Hu ZP, Yang XX, Chen X, Cao J, Chan E, Duan W, et al. A mechanistic study on altered pharmacokinetics of irinotecan by St. John's wort. *Curr Drug Metab*. févr 2007;8(2):157-71.
72. Yin H, Guo R, Xu Y, Zheng Y, Hou Z, Dai X, et al. Synergistic antitumor efficiency of docetaxel and curcumin against lung cancer. *Acta Biochim Biophys Sin*. févr 2012;44(2):147-53.
73. Renaud J, Martin V, Dagenais P. Les normes de production des revues systématiques: guide méthodologique. Montréal: Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS); 2013.
74. Mateo S. Procédure pour conduire avec succès une revue de littérature selon la méthode PRISMA. *Kinesither Rev*. mai 2020;20(226):29-37.
75. Eya Znaidi, Lynda Tamine, Chiraz Latiri. Répondre à des requêtes cliniques PICO. mars 2017;
76. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. août 1981;30(2):239-45.
77. Question phytothérapie - Volume 2 [Internet]. Association Francophone des Soins Oncologiques de Support. [cité 4 août 2022]. Disponible sur: <https://www.afsos.org/ressource-doc/question-phytotherapie-volume-2/>
78. Code de la santé publique. Dispositions générales ( Articles R5141-89 à R5141-93) [Internet]. 2008 [cité 15 juill 2022]. Disponible sur: [https://cat.cahpp.fr/Dispo/cladimed\\_search.aspx?REF=%27M8275058%2f10.S%27&IDFour=12606&N1=F&N2=51&N3=B&N4=H&N5=98](https://cat.cahpp.fr/Dispo/cladimed_search.aspx?REF=%27M8275058%2f10.S%27&IDFour=12606&N1=F&N2=51&N3=B&N4=H&N5=98)
79. Kalluru H, Mallayamy SR, Kondaveeti SS, Chandrasekhar V, Kalachaveedu M. Effect of turmeric supplementation on the pharmacokinetics of paclitaxel in breast cancer patients: A study with population pharmacokinetics approach. *Phytother Res [Internet]*. [cité 28 févr 2022];n/a(n/a). Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ptr.7412>
80. Costa ML, Rodrigues JA, Azevedo J, Vasconcelos V, Eiras E, Campos MG. Hepatotoxicity induced by paclitaxel interaction with turmeric in association with a microcystin from a contaminated dietary supplement. *Toxicol Off J Int Soc Toxicology*. août 2018;150:207-11.
81. Kalluru H, Kondaveeti SS, Telapolu S, Kalachaveedu M. Turmeric supplementation improves the quality of life and hematological parameters in breast cancer patients on paclitaxel chemotherapy: A case series. *Complement Ther Clin Pract*. nov 2020;41:101247.
82. Pelzer F, Tröger W, Nat DR. Complementary Treatment with Mistletoe Extracts During Chemotherapy: Safety, Neutropenia, Fever, and Quality of Life Assessed in a Randomized Study. *J Altern Complement Med N Y N*. oct 2018;24(9-10):954-61.
83. Mansky PJ, Wallerstedt DB, Sannes TS, Stagl J, Johnson LL, Blackman MR, et al. NCCAM/NCI Phase 1 Study of Mistletoe Extract and Gemcitabine in Patients with Advanced Solid Tumors. *Evid-Based Complement Altern Med ECAM*. 2013;2013:964592.
84. Cox MC, Low J, Lee J, Walshe J, Denduluri N, Berman A, et al. Influence of Garlic (*Allium sativum*) on the Pharmacokinetics of Docetaxel. *Clin Cancer Res*. 9 août 2006;12(15):4636-40.
85. Bossaer JB, Odle BL. Probable etoposide interaction with Echinacea. *J Diet Suppl*. juin 2012;9(2):90-5.

86. Reif S, Nicolson MC, Bisset D, Reid M, Kloft C, Jaehde U, et al. Effect of grapefruit juice intake on etoposide bioavailability. *Eur J Clin Pharmacol.* 1 oct 2002;58(7):491-4.
87. Valenzuela B, Rebollo J, Pérez T, Brugarolas A, Pérez-Ruixo JJ. Effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics of docetaxel in cancer patients: a case report. *Br J Clin Pharmacol.* déc 2011;72(6):978-81.
88. Mathijssen RHJ, Verweij J, de Bruijn P, Loos WJ, Sparreboom A. Effects of St. John's wort on irinotecan metabolism. *J Natl Cancer Inst.* 21 août 2002;94(16):1247-9.
89. Hewlings SJ, Kalman DS. Curcumin: A Review of Its' Effects on Human Health. *Foods.* 22 oct 2017;6(10):92.
90. Le produit Novodaline B17/amygdaline vendu en ligne pose de graves risques pour la santé [Internet]. [cité 29 août 2022]. Disponible sur: [https://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2016/57260a-fra.php?\\_ga=1.158433340.788619120.1456390370](https://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2016/57260a-fra.php?_ga=1.158433340.788619120.1456390370)
91. G-Bailey D, Malcolm O, David Spence J. Grapefruit juice-drug interactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1998;46(101):110.
92. Gautier S, Béné J, Auffret M, Caron J. Interactions entre pamplemousse et médicaments. *Pharmacologie.* 2014;98(12):104.
93. Compléments alimentaires : l'Académie nationale de Médecine tire la sonnette d'alarme ! [Internet]. Compléments alimentaires : l'Académie nationale de Médecine tire la sonnette d'alarme ! | Univadis. [cité 14 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.univadis.fr/viewarticle/complements-alimentaires--lacademie-nationale-de-medecine-tire-la-sonnette-dalarme->
94. Où acheter des plantes et des produits de phytothérapie ? [Internet]. VIDAL. [cité 3 août 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/utilisation/bon-usage-phytotherapie-plantes/ou-acheter.html>
95. Pratiques de soins non conventionnelles [Internet]. [cité 14 sept 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/qualite-des-soins-et-pratiques/securite/article/les-pratiques-de-soins-non-conventionnelles>
96. Médicaments à base de plantes - Quels sont les risques? - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 29 juill 2022]. Disponible sur: [https://archiveansm.integra.fr/Activites/Medicaments-a-base-de-plantes/Medicaments-a-base-de-plantes-Quels-sont-les-risques/\(offset\)/2](https://archiveansm.integra.fr/Activites/Medicaments-a-base-de-plantes/Medicaments-a-base-de-plantes-Quels-sont-les-risques/(offset)/2)
97. Etudes in vivo (sur les animaux) [Internet]. BBEMG - Belgian BioElectroMagnetics Group. [cité 3 août 2022]. Disponible sur: <https://www.bbemg.uliege.be/fr/etudes-in-vivo-sur-les-animaux/>
98. Graber-Maier A, Büter KB, Aeschlimann J, Bittel C, Kreuter M, Drewe J, et al. Effects of Curcuma Extracts and Curcuminoids on Expression of P-glycoprotein and Cytochrome P450 3A4 in the Intestinal Cell Culture Model LS180. *Planta Med.* nov 2010;76(16):1866-70.
99. Résumé des Caractéristiques du Produit - Paclitaxel [Internet]. [cité 4 août 2022]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0254588.htm>
100. H. Matthes, W.E. Friedel, P.R. Bock, K.S. Zänker. Molecular Mistletoe Therapy: Friend or Foe in Established AntiTumor Protocols? A Multicenter, Controlled, Retrospective Pharmaco-Epidemiological Study in Pancreas Cancer. 2010;430.
101. Mansky PJ, Wallerstedt DB, Monahan BP, Lee C, Swain SM, Evande R, et al. Mistletoe extract/gemcitabine combination treatment: An interim report from the NCCAM/NCI phase I study in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol.* juin 2005;23(16\_suppl):3098-3098.
102. taxotere-epar-product-information\_fr.pdf [Internet]. [cité 5 août 2022]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/taxotere-epar-product->

information\_fr.pdf

103. ETOPOSIDE\_MYLAN\_PIS\_RCP\_AvisDef\_CT18568.pdf [Internet]. [cité 5 août 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18568\\_ETOPOSIDE\\_MYLAN\\_PIS\\_RCP\\_AvisDef\\_CT18568.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18568_ETOPOSIDE_MYLAN_PIS_RCP_AvisDef_CT18568.pdf)
104. Pamplemousse : interactions avec de nombreux médicaments [Internet]. [cité 5 août 2022]. Disponible sur: <https://www.prescrire.org/fr/3/31/47993/0/NewsDetails.aspx>
105. Nowack R. Review article: cytochrome P450 enzyme, and transport protein mediated herb-drug interactions in renal transplant patients: grapefruit juice, St John's Wort - and beyond! *Nephrol Carlton Vic.* juin 2008;13(4):337-47.
106. ANNEXE I - Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché - IRINOTECAN [Internet]. [cité 5 août 2022]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/irinotecan-except-liposomal-formulations-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments/00001783/202005\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/irinotecan-except-liposomal-formulations-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments/00001783/202005_fr.pdf)



## VIII. ANNEXES

---

### **Annexe 1 : Score de NARANJO**

1. Y a-t-il déjà eu des rapports concluants sur cette réaction ?

Oui (+1) Non (0) Inconnu ou non testé (0)

2. Les événements indésirables sont-ils apparus après l'administration du médicament suspecté ?

Oui (+2) Non (-1) Inconnu ou non testé (0)

3. La réaction négative s'est-elle améliorée après l'arrêt du médicament ou l'administration d'un antidote spécifique ?

Oui (+1) Non (0) Inconnu ou non testé (0)

4. La réaction négative est-elle réapparue lorsque le médicament a été administré de nouveau ?

Oui (+2) Non (-1) Inconnu ou non testé (0)

5. Y a-t-il d'autres causes qui pourraient avoir provoqué la réaction ?

Oui (-1) Non (+2) Inconnu ou non testé (0)

6. La réaction est-elle réapparue après l'administration d'un placebo ?

Oui (-1) Non (+1) Inconnu ou non testé (0)

7. Le médicament a-t-il été détecté dans un fluide corporel à une concentration toxique ?

Oui (+1) Non (0) Inconnu ou non testé (0)

8. La réaction s'est-elle aggravée en augmentant la dose, et améliorée en diminuant la dose ?

Oui (+1) Non (0) Inconnu ou non testé (0)

9. Le patient a-t-il eu une réaction similaire au même médicament ou à un médicament similaire lors d'une précédente exposition ?

Oui (+1) Non (0) Inconnu ou non testé (0)

10. L'événement indésirable a-t-il été confirmé par des données objectives ?

Oui (+1) Non (0) Inconnu ou non testé (0)

### **SCORE :**

- $\geq 9$  = réaction négative certaine
- 5 à 8 = réaction négative probable
- 1 à 4 = réaction négative possible
- 0 = réaction négative douteuse

## Annexe 2 : Conclusion des auteurs, intensité de l'effet et limites des études sélectionnées

TABLEAU 5 : Conclusion des auteurs, intensité de l'effet, limites des études

Étude	Intensité effet	Conclusion des auteurs	NARANJO Score entre -2 et +12	Limites
(79)	Faible	Changements statistiquement significatifs des paramètres pharmacocinétiques du Paclitaxel sous Curcuma, mais pertinence clinique non significative.	Non applicable	
(80)	Élevée	Curcuma inhibiteur CYP3A4 pourrait augmenter les concentrations du Paclitaxel. Curcuma toxique si > 8g/j (ici 15g/j). Probable hépatotoxicité liée à la présence d'une cyanotoxine contaminant la chlorella	Curcuma 2 « possible » Chlorella 6 « probable »	
(81)	Moyenne	Supplémentation en curcuma a entraîné une amélioration cliniquement et statistiquement significatives de l'état de santé global, des scores de symptômes et de la plupart des paramètres hématologiques	Non applicable	Pas de randomisation, 1 seul bras, pas de moyen de déterminer si l'amélioration est liée à la phytothérapie
(82)	Moyenne	Certains effets indésirables de la chimiothérapie ont diminué avec le Gui chez les patients. Mise en évidence d'un effet plutôt bénéfique du gui avec la chimiothérapie.	Non applicable	2 fabricants de phytothérapie différents. Monocentrique. En ouvert. Pas de calcul du nombre de sujets nécessaires mentionné
(83)	Moyenne	Toxicité combinée du gui avec Gemcitabine similaire à toxicité Gemcitabine seule, pas d'effet du gui sur la pharmacocinétique de la Gemcitabine	Non applicable	
(84)	Faible	L'ail n'affecte pas significativement la pharmacocinétique du Docétaxel. Cependant, l'ail pourrait diminuer la clairance du Docétaxel chez les patients porteurs de l'allèle CYP3A5*1A.	Non applicable	Faible nombre de sujets, toutefois le nombre de sujets nécessaires a été calculé et atteint
(85)	Élevée	Les échinacées (inhibiteurs CYP3A4) ont probablement contribué à la thrombocytopénie et doivent être évitées chez les patients sous Etoposide (substrat CYP3A4) et d'autres médicaments substrats du CYP 3A4.	Echinacées 2 « possible »	Pas de score d'imputabilité réalisé par les auteurs
(86)	Faible	Le jus de pamplemousse (inhibiteur CYP3A4) est connu pour provoquer une augmentation de la biodisponibilité des substrats du CYP3A4. Ici, il semble réduire plutôt qu'augmenter la biodisponibilité orale de l'Etoposide. Cela pourrait être causé par une altération du transport de la P-gp	Non applicable	Petit échantillon de patients
(87)	Faible	Les concentrations en Docétaxel sont augmentées en présence de jus de pamplemousse car le Docétaxel est substrat du CYP3A4 et le jus de pamplemousse inhibiteur du CYP3A4.	Jus de pamplemousse 7 « probable »	Pas de score d'imputabilité réalisé par les auteurs
(88)	Faible	Baisse des concentrations en métabolite actif de l'Irinotécan par le millepertuis, avec une baisse d'efficacité de la chimiothérapie. La réduction des concentrations du métabolite inactif peut être expliquée par l'accumulation de métabolites inactifs à accumulation lente.	Non applicable	Très petit échantillon de patients (n=5)

Université de Lille  
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2022/2023

**Nom : Poutrain**  
**Prénom : Elise**

**Titre de la thèse : Interactions entre phytothérapie et chimiothérapies injectables : revue systématique de la littérature**

**Mots-clés : Phytothérapie, effets indésirables, cancer, chimiothérapie**

---

**Résumé :** La phytothérapie est une méthode alternative très utilisée chez les patients atteints de cancer. Depuis quelques années son utilisation croissante sous forme de compléments alimentaires est observée chez ces patients. Leur association avec les anticancéreux par voie injectable peut avoir un effet délétère. Les données à disposition des pharmaciens cliniciens pour établir une recherche sur le risque d'interactions médicamenteuses sont généralement issues d'études in vitro ou chez l'animal, limitant l'impact clinique réel de cette interaction chez l'Homme. Une revue systématique de la littérature a été réalisée pour évaluer les études retrouvant un impact clinique chez l'Homme, lié aux interactions entre chimiothérapies et phytothérapies. Les 30 chimiothérapies injectables les plus utilisées au CH de Valenciennes ont été sélectionnées, ainsi que les 20 phytothérapies du livret AFSOS. Notre méthodologie s'est appuyée sur les guides méthodologiques de l'INESS et les critères PRISMA. Nous avons retrouvé 10 études concernant 6 phytothérapies. Cinq études ne mettent pas en évidence de risque d'interaction cliniquement significative entre phytothérapies et chimiothérapies. Les 5 autres montrent une éventuelle toxicité, dont 2 probablement en lien avec une contamination par des toxines. Les 3 études restantes concernent le pamplemousse et le millepertuis, connus pour leurs effets respectifs inhibiteur et inducteur des cytochromes P4503A4. Actuellement, les données de la littérature sur les interactions ayant un impact clinique chez l'homme sont limitées. Le pharmacien clinicien est un professionnel de santé privilégié pour aborder avec le patient et/ou son aidant l'utilisation des phytothérapies. La recherche qu'il doit réaliser pour sécuriser cette utilisation nécessite de combiner plusieurs outils, sites et recherche bibliographique. Il serait intéressant d'évaluer la consommation réelle des phytothérapies des patients d'oncologie pour identifier et adapter plus rapidement les conduites à tenir à proposer aux professionnels intégrés dans leur prise en charge. Une revue de la littérature sur les interactions identifiées entre phytothérapies et les autres traitements anticancéreux oraux serait également nécessaire.

**Membres du jury :**

**Président : Professeur Bertrand Decaudin**, Professeur des Universités, Faculté de Pharmacie, Lille ; Praticien Hospitalier, CHU, Lille

**Directeur, conseiller de thèse : Docteur Julie Fulcrand**, Praticien Hospitalier, CH de Valenciennes

**Assesseurs : Professeur Thierry Dine**, Professeur de pharmacie clinique à la faculté de pharmacie de Lille, praticien hospitalier au centre hospitalier Loos-Haubourdin

**Docteur Laurie Ferret**, Praticien Hospitalier, CH de Valenciennes