



HAL
open science

Hedrine: un nouvel outil d'aide à la décision pour les interactions plante-médicament

Florence Souard

► **To cite this version:**

Florence Souard. Hedrine: un nouvel outil d'aide à la décision pour les interactions plante-médicament. Sciences pharmaceutiques. 2013. dumas-00905032

HAL Id: dumas-00905032

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00905032v1>

Submitted on 19 Nov 2013

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année 2013

N°

H E D R I N E
UN NOUVEL OUTIL D'AIDE A LA DECISION POUR LES
INTERACTIONS PLANTE-MEDICAMENT

THESE

PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE
DIPLÔME D'ETAT

Par

Florence SOUARD

Née le 03/04/1975 à Bruges (33)

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE*

Le : 15 mars 2013

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Président du Jury : Pr. Christophe Ribuo, Professeur de Pharmacologie

Directeur : Dr Céline Villier, PH Pharmaco/toxicovigilance CRPV Grenoble

Membres : Pr. Anne-Marie Mariotte, Professeur honoraire de Pharmacognosie

Dr Benoit Allenet, MCU-PH Pharmacie Clinique

Pr. Jean Calop, PU-PH Pharmacie Clinique

*La Faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Liste des enseignants de l'UFR de Pharmacie de Grenoble

UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70



Doyen de la Faculté : **M. Christophe RIBUOT**
Vice-doyen et Directeur des Etudes : **Mme Delphine ALDEBERT**

Année 2012-2013

ENSEIGNANTS A L'UFR DE PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES (n=11)

BAKRI	Aziz	Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (TMC-IMAG)
BOUMENDJEL	Ahcène	Chimie Organique (D.P.M.)
BURMEISTER	Wim	Biophysique (U.V.H.C.I.)
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M.)
DROUET	Christian	Immunologie Médicale (TMC-IMAG)
DROUET	Emmanuel	Microbiologie (U.V.H.C.I.) -
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie-Pharmacologie (HP2)
LENORMAND	Jean Luc	Ingénierie Cellulaire, Biothérapies (THEREX, TMC, IMAG)
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
RIBUOT	Christophe	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
WOUESSIDJEWÉ	Denis	Pharmacotechnie (D.P.M.)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRACTICIEN HOSPITALIER (n=6)

CALOP	Jean	Pharmacie Clinique (TMC-IMAG, PU-PH)
CORNET	Murielle	Parasitologie – Mycologie Médicale (LAPM, PU-PH)
DANEL	Vincent	Toxicologie (SMUR SAMU / PU-PH)
FAURE	Patrice	Biochimie (HP2/PU-PH)
MOSSUZ	Pascal	Hématologie (PU-PH-THEREX-TMC)
SEVE	Michel	Biochimie – Biotechnologie (IAB, PU-PH)

PROFESSEUR EMERITE (n=1)

GRILLOT	Renée	Parasitologie – Mycologie Médicale (L.A.P.M.)
---------	-------	---

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (n=31)

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie-Mycologie (L.A.P.M.)
BATANDIER	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A)
BELAÏDI-CORSAT	Elise	Pharmacologie Physiologie –(HP2)
BOURGOIN	Sandrine	Biochimie – Biotechnologie (IAB)
BRETON	Jean	Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B – LAN)
BRIANCON-MARJOLLET	Ame	Physiologie Pharmacologie (HP2)
BUDAYOVA SPANO	Monika	Biophysique (I.B.S)

Dernière mise à jour : 24/10/2012

Rédacteur : LANTOU FAURE ; Secrétaire doyen Pharmacie

DOMAINE DE LA MERCI – 38706 LA TRONCHE CEDEX – France - TEL : +33 (0)4 75 63 71 00 – FAX : +33 (0)4 75 63 71 70

CAVAILLES	Pierre	Biologie Cellulaire et génétique (L.A.P.M)
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie (D.P.M)
DELETRAZ-DELPORTE	Martine	Droit Pharmaceutique (Equipe SIS « Santé, Individu, Société »-EAM 4128)
DEMEILLIERS	Christine	Biochimie (L.B.F.A)
DURMORT-MEUNIER	Claire	Biotechnologies (I.B.S)
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie (D.P.M)
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M)
GUEU	Valérie	Chimie Analytique (D.P.M)
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie (L.B.F.A)
JOYEUX-FAURE	Marie	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
KHALEF	Nawel	Pharmacie Galénique (TMC-IMAG)
KRIVOBOK	Serge	Biologie Végétale et Botanique (L.C.B.M)
MOUHAMADOU	Bello	Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)
MORAND	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
MELO DE LIMA	Christelle	Biostatistiques (L.E.C.A)
NICOLLE	Edwige	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
PERES	Basile	Pharmacognosie (D.P.M)
PEUCHMAUR	Marine	Chimie Organique (D.P.M)
RACHIDI	Walid	Biochimie (L.C.I.B)
RAVEL	Anne	Chimie Analytique (D.P.M)
RAVELET	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M)
SOUARD	Florence	Pharmacognosie (D.P.M)
TARBOURIECH	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I.)
VANHAVERBEKE	Cécile	Chimie (D.P.M)

MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES-PRATICIEN HOSPITALIER (n=3)

ALLENET	Benoît	Pharmacie Clinique (THEMAS TMC-IMAG/MCU-PH)
BUSSER	Benoît	Pharmacie (MCU-PH-IAB-INSERM)
GERMI	Raphaëlle	Microbiologie (U.V.H.C.I/MCU-PH)

PROFESSEUR CERTIFIE (PRCE) (n=2)

FITE	Andrée	P.R.C.E
GOUBIER	Laurence	P.R.C.E

PROFESSEURS ASSOCIES (PAST) (n=4)

BELLET	Béatrice	Pharmacie Clinique
RIEU	Isabelle	Qualitologie (Praticien Attaché – CHU)
TROUILLER	Patrice	Santé Publique (Praticien Hospitalier – CHU)
DON	Martin	Laboratoire TIMC-IMAG

PROFESSEUR AGREGE (PRAG) (n=1)

GAUCHARD	Pierre-Alexis	(D.P.M)
----------	---------------	---------

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES (AHU) (n=2)

SUEUR	Charlotte	Virologie (U.V.H.C.I)
VAN NOOLEN	Laetitia	Biochimie Toxicologie (HP2-DBTP-BGM)

ATER (n= 6)

DAYDE David	ATER	Parasitologie Mycologie (J.R)
FAVIER Mathieu	ATER	Pharmacologie - Laboratoire HP2 (JR)
HADDAD-AMAMOU Anis	ATER	Laboratoire de Pharmacie Galénique
HENRI Marion	ATER	Physiologie – Laboratoire HP2 (JR)
LEHMANN Sylvia	ATER	Biochimie Biotechnologie (JR)
REGENT-KLOEKNER Myriam	ATER	Biochimie (LECA-UJF)

MONITEUR ET DOCTORANTS CONTRACTUELS (n=9)

CAVAREC	Fanny	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2 (JR)
GRAS	Emmannelle	(01-10-2010 au 30-09-2013)	Laboratoire HP2 (JR)
LESART	Anne-Cécile	(01-10-2009 au 30-09-2013)	Laboratoire (TIMC-IMAG)
MELAINE	Feriel	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2(JR)
NASRALLAH	Chady	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2(JR)
THOMAS	Amandine	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2 (JR)
LECERF-SHMDIT	Florine	(01-10-2012 au 30-09-2015)	Pharmacochimie (DPM)
BERTHOIN	Lionel	(01-10-2012 au 30-09-2015)	Laboratoire (TIMC-IMAG-THEREX)
MORAND	Jessica	(01-10-2012 au 30-09-2015)	Laboratoire HP2 (JR)

CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
HP2 : Hyponie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogénèse et Ontogénèse »
IBS : Institut de Biologie Structurale
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogénèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Matériaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
LR : Laboratoire de Radio-pharmaceutiques
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de la Cognition
UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

Dernière mise à jour : 24/10/2012

Rédacteur : LANTOU FAURE ; Secrétaire doyen Pharmacie

DOMAINE DE LA MERCI – 38706 LA TRONCHE CEDEX – France - TEL : +33 (0)4 75 63 71 00 – FAX : +33 (0)4 75 63 71 70

A mes parents,

Remerciements

A mon jury de thèse

Je dois une fière chandelle à chacun d'entre vous. A un moment ou à un autre vous vous êtes impliqués avec moi avant/après l'obtention de ce concours passerelle. Je me suis divinement régalingée pendant ces dernières années d'étude et j'ai beaucoup appris à votre contact. L'histoire se termine bientôt, merci de votre présence dans ce jury. Mil esker

A mes collègues du DPM, de l'UFR

A ceux qui ont compris que la culture est toujours bonne à prendre. Merci

A ceux qui m'ont accueillie si généreusement dans cet univers hospitalier. Merci. C'est à votre contact qu'HEDRINE s'est dessinée.

Pierre Blunat, merci d'avoir accepté d'héberger HEDRINE.

A mes parents, à ma famille, à mes proches

Finalement l'escalade de la face est de la thèse bis se sera faite en douceur, non RM ? Sans en mettre des tonnes, merci à vous. Sans oublier le Pampero et le piment d'Espelette.

A mes amis qui ont eu le malheur d'être compétents en informatique

Philippe, Filou il n'a pas fait bon cette dernière année d'être des miens et savoir manipuler la souris. Merci pour votre aide, vos explications, vos compétences et le temps que vous m'avez consacré.

Mais c'est devant Antoine Fortuné que je m'incline le plus bas. Sans toi, HEDRINE ne serait qu'un vague projet bancal, tout tordu, riquiqui et sans allure ! Ce projet est le fruit de notre association, merci à ta musique d'jeuns, à ta patience, ta pertinence, à ton investissement et à ton TGV, à tes vendredis !

Liste des figures

Figure 1 : Tableau des acronymes proposés

Figure 2 : Portraits types des français et leurs médicaments (Source LEEM)

Figure 3 : Interactions médicamenteuses et cytochrome P450 (source : Centre d'information thérapeutique et de pharmacovigilance Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, Hôpitaux Universitaires, Genève)

Figure 4 : Evidences cliniques des interactions. Le niveau de qualité des preuves est proportionnel à la taille du cercle. (Adapté à partir de Colalto, 2010)

Principales abréviations

ATC : Anatomique, Thérapeutique et Chimique

CAM(s) : *Complementary and Alternative Medicine(s)*

CYP : CYtochrome P450

DCI : Dénomination Commune Internationale

GLP1 : *Glucagon Like Peptide-1*

INCa : Institut National du Cancer

LEEM : Les entreprises du Médicament

MAC(s) : Médecine(s) Alternative(s) et Complémentaire(s)

MRP: *Multidrug Resistance Protein*

NCI : *National Cancer institute*

NNCAM : *National Center for Complementary and Alternative Medicine*

NIH : *National Institutes of Health*

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PC : PharmacoCinétique

PD : PharmacoDynamique

PSN(s) : Produit(s) de Santé d'origine Naturelle

PgP : *P-glycoprotein*

TGR-5 : *Trans-membranar coupled with protein G Receptor 5*

UGT : *Uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase*

Table des matières

<u>LISTE DES ENSEIGNANTS DE L'UFR DE PHARMACIE DE GRENOBLE</u>	<u>2</u>
<u>REMERCIEMENTS</u>	<u>6</u>
<u>LISTE DES FIGURES</u>	<u>7</u>
<u>PRINCIPALES ABREVIATIONS</u>	<u>7</u>
<u>TABLE DES MATIERES</u>	<u>8</u>
<u>INTRODUCTION : HEDRINE - LE CONTEXTE</u>	<u>9</u>
<u>MATERIEL ET METHODES</u>	<u>9</u>
HEDRINE : LA BASE DE DONNEES	9
HEDRINE : LE NOM	11
HEDRINE : L'HEBERGEMENT	12
HEDRINE : LES PROFILS	12
HEDRINE : L'ARCHITECTURE	12
HEDRINE : LE DIDACTICIEL	13
<u>DISCUSSION</u>	<u>23</u>
PRIMUM NON NOCERE	23
ETHIQUE ET EPIDEMIOLOGIE	23
EFFICACITE	28
LES RAISONS DE L'ATTRAIT POUR LES MACs	30
POINT DE VUE REGLEMENTAIRE	31
INTERACTIONS DES PSN AVEC LES MEDICAMENTS ANTICANCEREUX	32
HEDRINE - LE FUTUR	38
<u>CONCLUSION</u>	<u>41</u>
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	<u>44</u>
<u>ANNEXE :</u>	<u>51</u>
<u>SERMENT DES APOTHICAIRES</u>	<u>53</u>
<u>RESUME</u>	<u>54</u>

Introduction : Hédrine - Le contexte

Cette thèse d'exercice se propose de fournir un nouvel outil disponible via internet, mais de manière sécurisée et restreinte. Cet outil compile un système d'exploitation pour une consultation fonctionnelle et intuitive ainsi qu'une base de données. Sont référencées les interactions possibles ou décrites cliniquement dans un *case report*, ou dans le meilleur des cas lors d'une étude clinique sur cohorte dans la littérature internationale entre les plantes médicinales (et quelques autres Produits de Santé Naturels : PSNs) et les médicaments d'oncologie. Les médicaments présents dans la base sont ceux répertoriés au jour d'aujourd'hui dans le système de classification ATC (Anatomique, Thérapeutique et Chimique) sous la lettre L : antinéoplasiques (selon l'OMS¹). Cette base se destine uniquement aux professionnels de santé et ne sera pas accessible en libre accès.

Elle se nomme HEDRINE pour *HErb DRug INteraction databasE* (pour base de données des interactions plante-médicament). Elle est hébergée par l'Université Joseph Fourier et est disponible à l'adresse suivante : <http://hedrine.ujf-grenoble.fr>

Un compte vous y a été créé afin que vous puissiez la consulter (à l'aide des codes fournis par ailleurs). Elle a l'ambition de se compléter ultérieurement en renseignant d'autres interactions possibles avec des médicaments allopathiques d'autres sphères thérapeutiques.

Matériel et méthodes

HEDRINE : la base de données

Au tout départ de cette histoire, mon expérience d'externe en 5^{ème} année hospitalo-universitaire, où de nombreuses de questions m'ont été posées pour documenter le versant clinique de la phytothérapie. Les pharmaciens cliniciens hospitaliers et autres internes en

¹ http://www.whooc.no/atc_ddd_index/

pharmacie dans les services cliniques ont pris l'habitude de me solliciter pour connaître quelles étaient les conséquences cliniques possibles des plantes médicinales chez leurs patients hospitalisés et poly-médicamentés. Des recherches bibliographiques m'ont notamment été demandées dès le premier mois d'exercice concernant une patiente diabétique de type 2 avec un syndrome métabolique et consommant quotidiennement des infusions de feuilles d'olivier (*Olea Europa* L.) dans le but de réduire sa tension artérielle et chez qui des crises d'hypoglycémie mal gérées avaient été constatées. Il se trouve que les feuilles d'olivier contiennent de l'acide oléanolique (Sato, 2007) qui a montré son activité *in vitro* sur le TGR-5 (Trans-membranar coupled with protein G Receptor 5) qui à son tour serait responsable en cascade de la libération de GLP-1 (Glucagon Like Peptide-1, Groen, 2006 et Watabe, 2006), hormone induisant une hypoglycémie. La potentielle interaction médicamenteuse serait donc démontrée mécaniquement, théoriquement, si ce n'est cliniquement. Pour rentabiliser ces recherches bibliographiques, il fallait donc une structure pour accueillir ces informations de type base de données. Mon premier choix s'est tourné vers le logiciel Access® disponible en option avec le pack office Pro de Microsoft®. Je ne connaissais pas l'outil, il ne m'a paru ni convivial ni facile d'accès et supposait que tous les utilisateurs, consultants de la base de données l'aient installé sur leur système d'exploitation et le maîtrisent. Ce n'était notamment pas mon cas. Ce choix a donc vite été éliminé. Face à ce problème, j'ai réalisé qu'il me fallait organiser une base de données qui soit accessible pour moi mais aussi consultable éventuellement par internet par d'autres utilisateurs tout en utilisant un outil libre de droit et gratuit dans la mesure du possible. Il me fallait créer un site internet. Les deux langages phares du Web et des sites internet en général sont Ruby et PHP. Mes faibles connaissances informatiques me poussèrent alors à questionner les informaticiens qui m'entourent. CakePHP s'est rapidement imposé. CakePHP est un *Framework* utilisant le langage de programmation PHP. Il est gratuit, open-source, de développement relativement rapide. C'est une structure basique pour créer des applications web, blog, site internet, base de données...²

² <http://book.cakephp.org/2.0/fr/index.html>

HEDRINE : le nom

Une fois l'outil choisi, un nom inédit devait être trouvé. Sur internet, un site m'avait été conseillé pour construire un acronyme : <http://acronymcreator.net/> (Figure 1). Les mots choisis pour construire l'acronyme ont été sélectionnés en anglais, plus accrocheurs. Ces mots étaient « Drug+Herb+Interaction ».

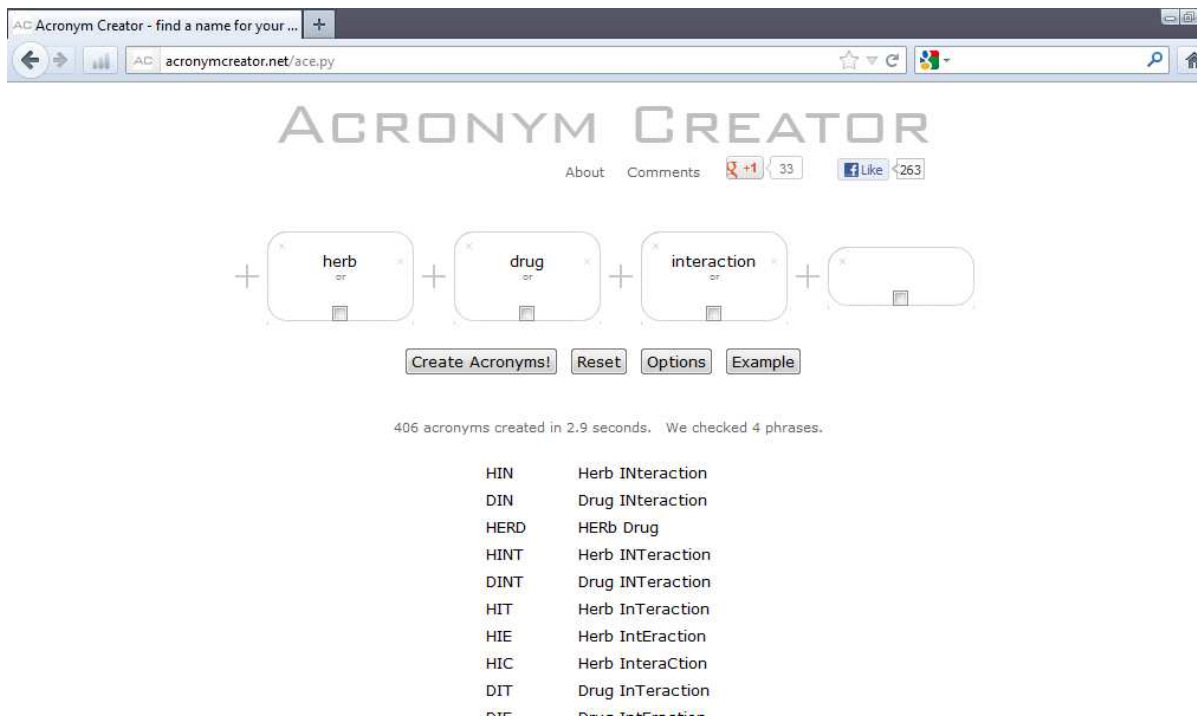


Figure 1 : Tableau des acronymes proposés

Si aucun des acronymes proposés ne me convenait, ils m'ont vite donné la piste vers le nom HE-DR-IN(E) (**HE**rb-**DR**ug-**IN**teraction (E de databas**E**= base de données) que j'ai choisi pour 2 raisons :

- ✓ son homologie, sa paronymie avec le mot éphédrine, l'alcaloïde sympathomimétique utilisé en thérapeutique extrait d'Ephedra sinica Stapf.
- ✓ sa quasi-absence sur internet le rendant original

HEDRINE : l'hébergement

Un site internet impose un hébergeur. Il existe des hébergeurs gratuits mais la sécurité et la maîtrise des informations me paraissaient difficiles au long cours. La rencontre avec Pierre Blunat, responsable du centre de ressources informatiques du pôle santé, a facilité cette recherche puisqu'il m'a immédiatement proposé d'héberger sur un serveur de l'UJF le site internet HEDRINE.

HEDRINE : les profils

Plusieurs niveaux/modes de consultation d'HEDRINE existent de manière à assurer la maîtrise de l'information qui y est stockée et qui y sera stockée :

- ✓ « lecteur » : peut uniquement consulter les informations existantes. Il ne peut modifier aucune information présente. Si malgré tout un lecteur constate une anomalie, une erreur, il peut tout de même adresser un email à **hedrine@ujf-grenoble.fr** qui est un alias de mon adresse email.
- ✓ « éditeur » : peut entrer des données. Ces données ne sont pas visibles par le « lecteur » tant qu'elles ne sont pas validées.
- ✓ « publisher » : peut entrer des données et valider des données saisies par lui-même ou un autre « publisher » ou par un « éditeur ». Une fois validées les données sont visibles par un « lecteur ». Deux personnes ont ces droits, ma directrice de thèse et moi-même.
- ✓ « administrateur » : a tous les droits, notamment d'attribuer les accès à la base.

HEDRINE : l'architecture

Cette base de données est constituée de 16 tables qui sont composées de listes. Les plus importantes sont :

- ✓ la liste des plantes
 - ✓ la liste des médicaments classés selon leur DCI
 - ✓ la liste des familles de médicaments
 - ✓ la liste des mécanismes et cas cliniques rapportés dans la littérature (case report)
 - ✓ la liste des interactions entre les plantes et un mécanisme ou cas clinique
 - ✓ la liste des interactions entre les DCI et un mécanisme ou cas clinique
 - ✓ la liste des références bibliographiques
 - ✓ la liste des potentiels d'interactions
 - ✓ la liste des actions (p. ex. activateur, inhibiteur, substrat...)
 - ✓ la liste des messages d'actualité
 - ✓ la liste des utilisateurs
 - ✓ la liste des niveaux d'accès des utilisateurs (p. ex. lecteur, éditeur, administrateur...)
- etc...

Lorsqu'un utilisateur souhaite faire une requête, HEDRINE interroge et connecte ces différentes tables pour restituer les informations qui ont été enregistrées par un éditeur.

Les quatre tables primordiales sont celles des « plantes », des « DCI » et des « mécanismes et cas cliniques rapportés » et des « références ». En fait le cœur de la base cherche à recenser quelles sont les interactions potentielles ou cliniquement décrites entre une plante donnée et une DCI donnée. Pour cela lorsqu'une requête est formulée, HEDRINE met en rapport les fiches des plantes et des DCIs via les mécanismes existants. Plus de détails seront donnés dans le didacticiel.

HEDRINE : le didacticiel

Pour pouvoir réaliser ces requêtes vous devez accéder à HEDRINE. Pour ceci vous devez saisir l'adresse <http://hedrine.ujf-grenoble.fr> dans la barre d'adresse URL de votre navigateur :

The screenshot shows the HEDRINE website homepage. At the top left is the logo, a green plant growing from a white and green capsule, with the text "HEDRINE Herb Drug Interaction Database". Below the logo, there is a paragraph describing the database's purpose: "HEDRINE recense les cas rapportés (case reports) d'interactions entre des plantes médicinales et des médicaments potentiels via des mécanismes pharmacodynamiques ou pharmacocinétiques." There are four main sections: "Sources" (scientific literature), "Acces" (limited to professionals), "Controles et validation" (validated by a pharmacist), and "Entrer" (login button). A navigation bar at the bottom contains "Pour ENTRER" and "Mentions Légales".

Cette légende (qui apparaîtra sur différentes pages) vous indique combien de plantes, DCI, interactions et références bibliographiques sont présentes et validées.

Mentions Légales

Pour ENTRER

Lorsque vous souhaitez entrer dans HEDRINE après avoir cliqué sur le bouton indiqué ci-dessus, vous accédez à la page suivante. Un *username* ainsi qu'un *password* vous ont été fournis.

The screenshot shows the login page of the HEDRINE website. The URL is "hedrine.ujf-grenoble.fr/users/login". The page has a navigation bar with "Déconnexion", "Chercher", "Gérer les données", and "Administrer". The main content area contains the text "Please enter your username and password" and two input fields: "Username*" and "Password*", followed by a "Login" button. A "Mentions Légales" link is at the bottom right.

Pour se DECONNECTER en fin de session

Réservé aux concepteurs de la base

Une fois que vous êtes entrés dans HEDRINE, vous pouvez accéder à la page suivante. Je vous conseille lors de votre première connexion de modifier votre mot de passe qui doit rester confidentiel. Pour ce faire cliquez sur votre nom au centre de la page :

Hedrine : Herb Drug Interaction Database

Déconnexion Chercher Gérer les données Administrer

John Doe (lector)

Session ouverte : bonjour lector Doe !

Mode d'Emploi

Chercher

Plante <-> DCI

Plante <-> Mécanisme

Listes

Plantes

DCI

Cas Rapportés et Mécanismes

Last news

Interaction médicaments et pampleousse - Point d'information de l'ANSM (Souard - 2012-12-04 10:58:54)
L'ANSM souhaite rappeler que le pampleousse est connu pour interagir avec quelques médicaments. Il ne s'agit pas d'une réduction de leur efficacité, mais d'une augmentation de la fréquence et de la gravité de leurs effets indésirables. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Interaction-medicaments-et-pampleousse-Point-d-information>

Actualité provenant du NCCAM au sujet du Millepertuis (Souard - 2012-11-28 20:23:18)
NCCAM publie un "clinical digest" concernant le millepertuis et son indication antidépressive. <http://nccam.org/clinical-digest>

Actualités du jour (Souard - 2012-11-05 17:36:26)
La revue prescrire - Pampleousses : des interactions avec les médicaments (Rev Prescrire 2012 ; 32)

Actualités du jour (Souard - 2012-11-05 17:36:03)
Le bulletin de l'ordre des pharmaciens a fait un communiqué de presse: Les plantes médicinales requièrent
[\http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Communiques-de-presse/Les-plantes-medicinales-requi

Page 1 of 1, showing 4 records out of 4 total, starting on record 1, ending on 4

previous next

Questions, remarques, suggestions : hedrine@ujf-grenoble.fr * Mentions Légales *

Après avoir cliqué sur votre nom, vous accédez alors à la page suivante. Pour modifier votre mot de passe personnel, merci de renseigner les 2 dernières cases.

Hedrine : Herb Drug Interaction Database

Déconnexion Chercher Gérer les données Administrer

John Doe (lector)

Actions

Retour

Edit User

Nom*
Doe

Prénom
John

Email*
john.doe@inconu.fr

Username*
jo

Changer le mot de passe (non obligatoire !)
.....

Re-saisir le mot de passe

Enregistrer

Cases à remplir et cliquer sur « Enregistrer »

Questions, remarques, suggestions : hedrine@ujf-grenoble.fr * Mentions Légales *

Une fois cette formalité faite, vous êtes de retour sur la page d'accueil où les boutons du menu de gauche vous permettront de naviguer dans la base et de l'interroger. Je vous conseille de commencer par parcourir le [Mode d'emploi].

The screenshot shows the Hedrine website interface. At the top, there is a navigation bar with buttons for 'Déconnexion', 'Chercher', 'Gérer les données', and 'Administrer'. Below this, a red banner displays 'Session ouverte : bonjour admin Souard !'. The main content area is divided into two columns. The left column contains a vertical menu with buttons for 'Mode d'Emploi', 'Chercher', 'Plante <-> DCI', 'Plante <-> Mécanisme', 'Listes', 'Plantes', 'DCI', and 'Cas Rapportés et Mécanismes'. The right column features a 'Last news' section with three news items, followed by a 'Mode d'emploi' section. A green arrow points from the 'Mode d'emploi' button in the left menu to the 'Mode d'emploi' section on the right. The 'Mode d'emploi' section includes a sub-section 'Architecture de la base' with a bulleted list of database features, a 'Menu vertical' section with three sub-sections ('Plante <-> DCI', 'Plante <-> Mécanisme', and 'Plantes'), and a 'Cas Rapportés et Mécanismes' section with a bulleted list of categories.

Mode d'emploi

Architecture de la base

Hedrine repose sur 3 listes principales :

- Une liste des **plantes**
- Une liste de médicaments sous leur **Dénomination Commune Internationale (DCI)**
- Une liste des interactions regroupant :
 - Les **mécanismes d'interaction envisageables**
 - Les **cas (Case Reports) et études cliniques effectivement rapportés**

Ces listes sont liées entre elles pour être croisées mais peuvent être accessibles individuellement via le Menu Vertical.
En haut à droite de chaque page figurent le nombre de plantes, le nombre de DCI, le nombre d'interactions et le nombre de références bibliographiques disponibles.

Menu vertical

Plante <-> DCI

Pour connaître les interactions médicamenteuses entre une plante donnée et un médicament donné.

Plante <-> Mécanisme

Pour connaître le profil d'interaction médicamenteuse d'une plante donnée.

Si vous ne donnez qu'un seul élément (plante ou DCI ou mécanisme) HEDRINE renvoie vers sa fiche détaillée. Vous pouvez également obtenir ces fiches à partir des listes suivantes :

Plantes

Cliquez sur le nom d'une plante pour avoir sa fiche détaillée.

DCI

Cliquez sur le nom d'une DCI pour avoir sa fiche détaillée.

Cas Rapportés et Mécanismes

Cliquez sur le nom d'un mécanisme ou cas rapporté pour avoir sa fiche détaillée. Cette fiche recense les plantes et DCI associées (potentiels ou cliniquement décrits), les effets et leur intensité.

Les cas rapportés et mécanismes sont classés en 3 catégories :

- **EC** : Etude Clinique.
- **CAS** : Cas Clinique Rapporté.
- **PC** : Pharmacocinétique.

Pour consulter HEDRINE plusieurs méthodes s'ouvrent à vous en fonction de votre requête.

- ✓ Si vous souhaitez connaître quels sont les études cliniques ou cas rapportés (*case report*) ou interactions potentielles entre une plante et un médicament donné, choisissez le bouton [Plante<->DCI], et veuillez utiliser les menus déroulants pour sélectionner la plante et la DCI de votre choix.

The screenshot displays the Hedrine web application interface. At the top, there is a navigation bar with options like 'Déconnexion', 'Chercher', 'Gérer les données', and 'Administrer'. Below this, a red banner indicates 'Session ouverte : bonjour admin Souard !'. The main content area is divided into sections: 'Last news', 'Interactions ...', and a legend for 'Intensité d'interaction'. The 'Interactions ...' section contains a search form with fields for 'Plante*' (choisir une plante ...) and 'DCI' (et/ou choisir une DCI ...), and a 'chercher ...' button. The legend shows five levels of interaction intensity: fort (red), moyen (orange), faible (yellow), aucun (green), and inconnu (purple). A green arrow points from a search button in the left sidebar to the search form. A text box with a green border contains the following text: 'Ce code couleur vous aide à quantifier l'interaction. Il se base sur les données bibliographiques et mon expérience. Il n'est pas transposable aux valeurs de référence en allopathie.'

Un code couleur aide à l'interprétation du risque d'interaction entre la plante et la DCI. Il va de fort en rouge à aucun effet en vert. Dans le cadre des anti-cancéreux une cotation OMS décrit les effets toxiques aigus et subaigus. Cette cotation a donc été ajoutée pour classer les éventuelles interactions pharmacodynamiques. Le classement de ces grades allant de G4 à G0 est décrit en annexe.

Si on prend l'exemple suivant, en interrogeant la base sur une éventuelle interaction entre la plante de phytothérapie **chardon-marie** et l'antineoplasique, inhibiteur de la topoisomérase 1, **l'irinotecan**, on peut voir qu'il existe une étude clinique publiée référant qu'il n'y a pas interaction. Il y a aussi des interactions potentielles via des mécanismes pharmacocinétiques (*ici le cytochrome 3A4, la P-g et UGT*).

Etudes et Cas Cliniques

Chardon-marie (*Silybum marianum* (L.) Gaertn.) + IRINOTECAN (injectable)

Etude clinique	Effet : pas de modification	Intensité : aucune
	200 mg de Chardon-Marie 3 fois par jour pendant 4 ou 12 jours n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique de l'irinotecan	
	2005, Clin Cancer Res 11: 7800-6	

Interactions Potentielles

Chardon-marie (<i>Silybum marianum</i> (L.) Gaertn.)			IRINOTECAN (injectable)	
Effets	Intensité		Effets	Intensité
ni inducteur ni inhibiteur	inconnue	CYP3A4	substrat	--
Des études cliniques contradictoires suggèrent que le chardon-marie doit ou pas provoquer des interactions au niveau clinique avec les substrats du CYP3A4 chez l'homme. Les études pharmacocinétiques avec 200 mg 3 fois par jour de chardon-marie montrent que le profil de l'irinotecan (substrat du CYP3A4) n'est pas affecté significativement				
2011, Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, Hôpitaux Universitaires, 1211 Genève 14 2010, Expert Opin Drug Saf 9(1): 79-124 2005, Clin Cancer Res 11: 7800-6 2004, Clin Pharmacol Ther 76(5): 428-40 2000, Drug Metab Dispos 28: 1270-3				
ni inducteur ni inhibiteur	aucune	P-gp	substrat	--
En comparaison avec la rifampicine et la clarithromycine, la supplémentation avec du chardon-Marie ne semble pas avoir modifié les paramètres pharmacocinétiques de digoxine, ce qui suggère que le chardon-Marie n'est pas modulateur puissant de la P-gp in vivo				
2010, Expert Opin Drug Metab Toxicol 6(10): 1195-1213 2006, Drug Metab Dispos 34(1): 69-74				
ni inducteur ni inhibiteur, inhibiteur	inconnue	UGT	inducteur	forte
Théoriquement, le chardon-Marie pourrait affecter la clairance des médicaments qui font l'objet glucuronidation. Certaines études préliminaires suggèrent que la silymarine pourrait inhiber la hba-glucuronidase. Théoriquement, cela pourrait augmenter ou diminuer les niveaux de				
			2012, Int J Clin Pract 2012; 66: 1019-20 2010, Expert Opin Drug Metab Toxicol 6(10): 1195-1213 2005, Lancet Oncol 6(10): 780-789 2000, Clin Cancer Res 6(5): 2012-20	2011, Poster 2010, Recent Pat Food Nutr Agric 2(1): 12-55 2008, Xenobiotica 38(7-8): 802-32

Selon les sources l'effet du chardon-marie sur le 3A4 est différent et donc le code couleur est mauve.

Ce lien permet d'accéder à la fiche HEDRINE de la référence bibliographique.

Ce lien permet d'accéder directement au site internet de l'éditeur de la publication.

- ✓ Si vous souhaitez connaître si une plante est sujette à un mécanisme d'interaction particulier. Choisissez le bouton [Plante<->Mécanisme], et utilisez les menus déroulants pour sélectionner la plante et le mécanisme de votre choix.

Hedrine - Herb Drug Interaction Database

Chercher Florence Suard (admin)

Session ouverte : bonjour admin Suard !

Mode d'Emploi

Chercher

Plante <-> DCI

Plante <-> Mécanisme

Listes

Plantes

DCI

Cas Rapportés et Mécanismes

Last news

Actualités du jour (Suard - 2012-11-05 17:36:26)
La revue prescrire - Pamplémousses : des interactions avec les médicaments (Rev Prescrire 2012 ; 32 (347) : 674-679).

Actualités du jour (Suard - 2012-11-05 17:36:03)
Le Bulletin de l'Association Française de Pharmacologie Clinique

Mode d'Emploi

HEDRINE vous propose

Page 1

Chercher

Plante <-> DCI

Plante <-> Mécanisme

Listes

Plantes

DCI

Cas Rapportés et Mécanismes

Interactions ...

Plante*

Choisir une plante ...

Mécanisme*

et/ou choisir un mécanisme ...

chercher ...

Intensité d'interaction

fort

moyen

faible

aucun

inconnu

En prenant un autre exemple et en interrogeant la base sur une éventuelle interaction entre la plante de phytothérapie **bourrache** et l'enzyme de métabolisation le **cytochrome P450 3A4**, on peut voir qu'il existe des interactions potentielles via ce mécanisme pharmacocinétique.

The screenshot shows the HEDRINE Herb Drug Interaction Database interface. The search criteria are: Plante: Bourrache, Mécanisme: CYP3A4. The results section, titled 'Interactions Potentielles', contains a table with the following data:

Plantes	Mécanismes	Effets	Potentiel	Notes
Bourrache	CYP3A4 (PC)	substrat	--	Les alcaloïdes pyrrolizidiniques sont substrats du cytochrome P450 3A4

Below the table, a reference is listed: 2005, Toxicol. Lett. 155: 411-20.

Cette ligne est sans code couleur (blanc). En effet, lorsque une plante médicinale ou une DCI est substrat d'un cytochrome, il n'y a pas lieu de préciser l'intensité (potentielle) de l'interaction. Il s'agit d'un substrat ou pas. Dans ce cas, l'intensité est notée [--].

- ✓ Vous pouvez aussi choisir de consulter quelles sont les informations déposées sur HEDRINE pour une plante donnée. Dans ce cas, il vous suffira de cliquer sur le bouton de gauche [Plantes] et de cliquer sur le [Nom commun](#) de la plante de votre choix.

The screenshot shows the HEDRINE website interface. The main content area is titled 'Plantes' and contains a table with two columns: 'Nom' and 'Nom Scientifique'. The table lists various plants such as Actée à grappes, Ail, Aloès, Ananas, Anis vert, Arnica, Aubépine, Avoine, Bala, Bardane, Boldo, Bourdaine, Bourrache, Café, Cannabier, Cannelle, Carvi, Cascara, Cassis, Chanvre (Marijuana), Chardon-marie, and Chélidoine. The left sidebar has a 'Chercher' section with buttons for 'Plante <-> DCI' and 'Plante <-> Mécanisme', and a 'Listes' section with buttons for 'Plantes', 'DCI', and 'Cas Rapportés et Mécanismes'. The 'Plantes' button is highlighted.

Nom	Nom Scientifique
Actée à grappes	Actaea racemosa
Ail	Allium sativum
Aloès	Aloe Capensis
Ananas	Ananas comosus
Anis vert	Pimpinella anisatum
Arnica	Arnica montana
Aubépine	Crataegus oxyacantha
Avoine	Avena sativa
Bala	Sida cordifolia
Bardane	Ardium lappa
Boldo	Peumus boldus
Bourdaine	Rhamnus frangula
Bourrache	Borago officinalis
Café	Coffea arabica
Cannabier	Vaccinium macrocarpon
Cannelle	Cinnamomum aromaticum
Carvi	Carum carvi
Cascara	Rhamnus purshiana
Cassis	Ribes nigrum
Chanvre (Marijuana)	Cannabis sativa
Chardon-marie	Silybum marianum
Chélidoine	Chelidonium majus

- ✓ Vous pouvez choisir de consulter quelles sont les informations accessibles sur HEDRINE pour un médicament donné. Dans ce cas, il vous suffira de cliquer sur le bouton de gauche [DCI] et de cliquer sur la [DCI](#) de votre choix.

The screenshot shows the HEDRINE website interface with the 'DCI' section selected. The main content area is titled 'DCI' and contains a table with two columns: 'Nom' and 'Famille'. The table lists various DCI such as ACENOCUMAROL (per os), ALEMTUZUMAB (injectable), AMSACRINE (injectable), ANAGRELIDE (per os), ANASTROZOLE (per os), ASPARAGINASE (injectable), AXITINIB (per os), AZACITIDINE (injectable), BENDAMUSTINE (injectable), BEVACIZUMAB (injectable), BICALUTAMIDE (per os), BLEOMYCINE (injectable), BORTEZOMIB (injectable), BUSERELINE (injectable), BUSULFAN (per os), BUSULFAN (injectable), CAPECITABINE (per os), CARBOPLATINE (injectable), CARMUSTINE (injectable), CATUMAXOMAB (injectable), CETUXIMAB (injectable), and CHLORAMBUCIL (injectable). The left sidebar has the 'DCI' button highlighted.

Nom	Famille
ACENOCUMAROL (per os)	ANTITHROMBOTIQUES
ALEMTUZUMAB (injectable)	ANTICANCEREUX
AMSACRINE (injectable)	ANTICANCEREUX
ANAGRELIDE (per os)	ANTICANCEREUX
ANASTROZOLE (per os)	ANTICANCEREUX
ASPARAGINASE (injectable)	ANTICANCEREUX
AXITINIB (per os)	ANTICANCEREUX
AZACITIDINE (injectable)	ANTICANCEREUX
BENDAMUSTINE (injectable)	ANTICANCEREUX
BEVACIZUMAB (injectable)	ANTICANCEREUX
BICALUTAMIDE (per os)	ANTICANCEREUX
BLEOMYCINE (injectable)	ANTICANCEREUX
BORTEZOMIB (injectable)	ANTICANCEREUX
BUSERELINE (injectable)	ANTICANCEREUX
BUSULFAN (per os)	ANTICANCEREUX
BUSULFAN (injectable)	ANTICANCEREUX
CAPECITABINE (per os)	ANTICANCEREUX
CARBOPLATINE (injectable)	ANTICANCEREUX
CARMUSTINE (injectable)	ANTICANCEREUX
CATUMAXOMAB (injectable)	ANTICANCEREUX
CETUXIMAB (injectable)	ANTICANCEREUX
CHLORAMBUCIL (injectable)	ANTICANCEREUX

- ✓ Enfin, vous pouvez consulter quelles sont les informations stockées dans HEDRINE dans la liste des Cas Rapportés et Mécanismes. Dans ce cas, il vous suffira de cliquer sur le bouton de gauche correspondant et de cliquer sur le cas ou mécanisme de votre choix.

- Mode d'Emploi
- Chercher
- Plante <-> DCI
- Plante <-> Mécanisme
- Listes
- Plantes
- DCI
- Cas Rapportés et Mécanismes

Cas Rapportés et Mécanismes

Type	Nom	Nom Long	Notes
EC	Etude clinique (Actee+Tamox)	Etude clinique (Actee+Tamox)	Des patientes sous tamoxifène + actée ont souffert de saignements vaginaux et d'hyperplasie endométriale. Ces effets sont plus particulièrement attribués au tamoxifène qu'à l'actée.
EC	Etude Clinique (Ail+docetaxel)	Etude Clinique (Ail+docetaxel)	IM documentée ssi 3A5*1A sinon pas de modification du CYP 3A5
EC	Etude Clinique (gui+5-FU, doxifuridine)	Etude Clinique (gui+5-FU, doxifuridine)	Étude sur 32 patients avec un cancer gastrique (stage Ib or II) après évérésie et durant le traitement par 5-FU et doxifuridine. Le gui a été administré du jour 7 à la semaine 24 en augmentant les doses. Pas d'interaction médicamenteuse. Etude clinique (Registration number NCT01401075)
EC	Etude clinique (Hypericum + imatinib)	Etude clinique (Hypericum + imatinib)	Une étude chez 12 sujets sains recevant de l'imatinib de manière concomitante (400mg par jour aux jours 1 et 15) au millepertuis (900 mg par jour les jours 4 à 17) a montré qu'il y avait une diminution des concentrations plasmatiques d'imatinib de 30%. Cette interaction est probablement due au millepertuis en tant que inducteur du cytochrome P450 3A4
EC	Etude clinique (Hypericum + SN-38 ou irinotecan)	Etude clinique (Hypericum + SN-38 ou irinotecan)	L'utilisation concomitante avec le millepertuis peut diminuer les concentrations sériques de l'irinotecan d'au moins 50%. La clairance du métabolite actif de l'irinotecan, le SN-38, est augmentée, entraînant une diminution de 42% de l'aire sous la courbe.
EC	Etude clinique (hypericum+ fexofenadine)	Etude clinique (hypericum+fexofenadine)	Etude sur volontaires sains avec une dose unitaire sur 15 jours
EC	Etude clinique (hypericum+medroxyprogestérone)	Etude clinique (hypericum+medroxyprogestérone)	Dans les études cliniques de patientes atteints d'un cancer du sein, aminoglutéthimide, un inducteur du CYP3A4, a fait diminuer les niveaux sériques de médroxyprogestérone de plus de 50%, accompagnés d'une augmentation de la taux de cortisol sérique.
EC	Etude Clinique (hypericum+répaglind)	Etude Clinique (hypericum+répaglind)	Étude Clinique sur 4 semaines avec 325 mg de millepertuis en pré-traitement sur 15 volontaires sains tous OATP1B1. La prise de millepertuis pendant 14j n'a pas d'activité sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie du répaglind.
EC	Etude clinique (pampleousse+nilotinib)	Etude clinique (pampleousse+nilotinib)	La jus de pampleousse inhibe le métabolisme et augmente l'absorption du nilotinib. Le jus de pampleousse augmente les niveaux de 29% et la concentration maximale de 60%
EC	Etude clinique multicentrique (Gui + MTX, 5FU, Gemcitabine)	Etude clinique multicentrique (Gui + MTX, 5FU, Gemcitabine)	L'utilisation concomitante de gui serait favorable au traitement
EC	Etude clinique pilote (Pampleousse+etoposide)	Etude clinique pilote sur 6 patients (Pampleousse+etoposide)	Diminution de l'AUC jusqu'à 26% de l'étoposide
EC	Etude clinique sur patient en stade IV (Gui + Gemcitabine), étude en phase I	Etude clinique sur patient en stade IV (Gui + Gemcitabine), étude en phase I	observation l'influence d'une thérapie gui (sc) sur la concentration plasmatique de gemcitabine durant le traitement. Le gui n'a pas influencé les concentrations de gemcitabine.
EC	Etude en phase II (Ginkgo + 5-FU)	Etude en phase II (Ginkgo + 5-FU)	Dans un cas clinique une augmentation AUC du 5-FU a été décrite. Des études cliniques suggèrent que des extraits de ginkgo (EG 761, Tanakan, Ipson) co-administrés avec 5-fluorouracile pourraient être bénéfiques dans le cas d'un cancer du colon métastatique?
EC	Etude sur volontaires sains (ginkgo + omeprazole)	Etude sur volontaires sains (ginkgo + omeprazole)	Étude clinique sur 18 volontaires sains sur 12 jours (140 mg/j). Le ginkgo induit l'hydroxylation de l'omeprazole par le 2C19 et réduit sa clairance rénale.
EC	Etude Clinique (chardon + irinotecan)	Etude Clinique sur 6 patients(chardon + irinotecan)	200 mg de Chardon-Marie 3 fois par j pendant 4 ou 12 jours n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique de l'irinotecan.
CAS	Case report (Ail + Vinblastine)	Case report (Ail + Vinblastine)	
CAS	Case report (Chanvre+Irinotecan+docetaxel)	Case report (Chanvre+Irinotecan+docetaxel)	L'administration concomitante de cannabis, en tisane, chez les patients traités par de l'irinotecan ou le docetaxel n'influence pas significativement la pharmacocinétique de ces médicaments.

Dans cette fenêtre, le classement suit l'ordre suivant :

Les études cliniques sont précédées d'une case « EC » bleue marine.

Les Case report sont précédées d'une case « CAS » bleue.

Les interactions pharmacocinétiques sont précédées d'une case « PC » jaune.

Les interactions pharmacodynamiques sont précédées d'une case « PD » rose.

Code	Nom	Description	Notes
EC	Etude Clinique (Chardon + Irinotecan)	Etude Clinique sur 6 patients (Chardon + Irinotecan)	200 mg de Chardon-Marie 3 fois par j pendant 4 ou 12 jours n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique de l'irinotecan.
CAS	Case report (Ail + Vinblastine)	Case report (Ail + Vinblastine)	
CAS	Case report (Chanvre + Irinotecan + Docetaxel)	Case report (Chanvre + Irinotecan + Docetaxel)	L'administration concomitante de cannabis, en tisane, chez les patients traités par de l'irinotecan ou le docetaxel n'influence pas significativement la pharmacocinétique de ces médicaments.
CAS	Case report (Echinacée + Etoposide)	Case report (Echinacée + Etoposide)	Tremblement possible observé chez un patient de 63 ans.
CAS	Case report (Ginkgo + Etoposide)	Case report (Ginkgo + Etoposide)	Il y a un seul cas où la charge vésicale et les concentrations d'étoposide ont augmenté chez un patient atteint du ginkgo biloba. Un homme s'étoit-il à connu une diminution de plus de 50% des niveaux d'étoposide au cours de 34 jours total en prenant la dose.
CAS	Case report (Hypericum + Imatinib)	Case report (Hypericum + Imatinib)	Case report avec addition de la toxicité hépatique.
CAS	Case report (Hypericum + Irinotecan)	Case report (Hypericum + Irinotecan)	Les concentrations plasmatiques de la cyclosporine sont légèrement sub-therapeutiques.
CAS	Case report (Hypericum + Topotecan)	Case report (Hypericum + Topotecan)	Un cas d'une femme de 39 ans a été rapporté avec la déclaration d'une neuropathie ischémique après 60 injections de millepertuis (1000 mg) pendant 4 semaines), lors de la compléto élimination du millepertuis. Les symptômes ont disparus. On peut se féliciter rapporté des effets indésirables comme agitation, douleur, insomnie, nervosité, somnolence, tremblements et vertiges dans des études cliniques.
CAS	Case Report (Orange/pampleousse + Vincristine)	Case Report (Orange/pampleousse + Vincristine)	Case report relatant une modification de l'absorption de la vincristine.
CAS	Case report (Pampleousse + Docetaxel)	Case report (Pampleousse + Docetaxel)	Case report : 250 ml de jus) pour réduire la corréance postérieure du docetaxel de 63%.
CAS	Case report (Panax ginseng + Imatinib)	Case report (Panax ginseng + Imatinib)	Case report avec addition de la toxicité hépatique.
PC	CYP2A6	Cytidine Deaminase	
PC	CYP2A7	Cytidine Deaminase	
PC	CYP2B6	Cytocrome P450 isozyme 2B6	
PC	CYP2C8	Cytocrome P450 isozyme 2C8	
PC	CYP2C9	Cytocrome P450 isozyme 2C9	
PC	CYP2C19	Cytocrome P450 isozyme 2C19	
PC	CYP2D6	Cytocrome P450 isozyme 2D6	
PC	CYP2E1	Cytocrome P450 isozyme 2E1	
PC	CYP2E2	Cytocrome P450 isozyme 2E2	
PC	CYP2E3	Cytocrome P450 isozyme 2E3	
PC	CYP3A4	Cytocrome P450 isozyme 3A4	
PC	CYP3A5	Cytocrome P450 isozyme 3A5	
PC	CYP3A7	Cytocrome P450 isozyme 3A7	
PC	Etude sur modèle murin (Chardon Marie + Tamoxifène)	Etude sur modèle murin (Chardon Marie + Tamoxifène)	
PC	Pathologie du système hépatique		
PC	MRE-1	Multidrug Resistance Protein 1	
PC	MRE-2	Multidrug Resistance Protein 2	
PC	MRE-3	Multidrug Resistance Protein 3	
PC	MRE-4	Multidrug Resistance Protein 4	
PC	MRE-5	Multidrug Resistance Protein 5	
PC	MRE-6	Multidrug Resistance Protein 6	
PC	MRE-7	Multidrug Resistance Protein 7	
PC	OAT	Organic Anion Transporter	
PC	MATE	Organic Anion Transporting Polypeptide	
PC	DCI	Organic Cation Transporter	
PC	ESR	11-Glycoprotein II	
PC	ESR1	Progesterone Receptor	
PC	UGT	UDP Glucuronyl Transferase	
PD	Allopathisme de respiration	Risque accru de prostration de l'espace QT théorique.	
PD	Autolyse/ant	L'association d'un médicament anti-oxidant et d'une source anti-oxidante est déconseillée.	
PD	Caution	Risque accru de malabsorption par augmentation de la mobilité gastro-intestinale.	
PD	Etude in vitro (Gui + doc)	Etude in vitro (Gui + doc) Evaluation de la cytoactivité observée sur la lignée cellulaire humaine Jurkat (T lymphocyte).	Evaluation de la cytoactivité
PD	Etude in vitro (Thu + irinotecan)	Etude in vitro (Thu + irinotecan)	

Vous aurez compris que vous pouvez accéder aux mêmes données archivées par différents parcours.

En tant que consultant/lecteur, vous avez uniquement l'accès à l'onglet « Chercher » (en haut à gauche) et il vous est théoriquement impossible de modifier des données. Les autres onglets sont réservés à la mise à jour de la base et à sa maintenance. HEDRINE a pour ambition de se développer. C'est une base évolutive qui se focalise pour l'instant uniquement sur les interactions avec les médicaments anticancéreux et quelques plantes de phytothérapie, mais qui a vocation à s'élargir dans un avenir proche... Merci de votre patience et bonne visite !

Discussion

Primum non nocere

Si la bienfaisance, la non-malfaisance (*Primum non nocere*), l'autonomie du patient sont les piliers de l'éthique médicale et pharmaceutique ; ces principes s'appliquent bien évidemment également à la médecine dite naturelle (Kemper et Cohen, 2004). Les données sur l'utilisation des plantes médicinales, la pharmacologie, l'innocuité, l'efficacité évoluent rapidement et sont âprement discutées, tout comme les conditions dans lesquelles des plantes médicinales peuvent être utilisées comme méthodes alternatives ou complémentaires à un traitement quel qu'il soit. Les questions d'interactions entre la médecine traditionnelle et les Médecines Alternatives et Complémentaires (MACs) suscitent aussi du débat. Plus de 2100 publications sont référencées sur le moteur de recherche « pubmed » rien que pour l'année 2012 avec les mots clés « complementary alternative medicine AND 2012 ». Les plantes médicinales étant généralement utilisées soit sous forme de poudres sèches, soit sous forme d'extraits, sont constituées de mélanges complexes de plus d'un principe potentiellement actif avec évidemment une augmentation de la probabilité d'interaction plante-médicament (Izzo, 2005). Et ces principes actifs sont susceptibles d'agir soit en synergie soit de manière antagoniste entre eux et avec un traitement allopathique. De grandes lacunes documentaires ont été identifiées dès le début de ce travail pour renseigner le prescripteur ou le dispensateur sur d'éventuelles interactions même si des tentatives existent (Yap, 2012). La plus-value de la base de données HEDRINE réside dans le recueil d'informations en français et ciblé uniquement sur les interactions plante-médicament et accessible à tous les professionnels de santé qui le souhaiteront.

Ethique et épidémiologie

Les principes éthiques (comme bienfaisance, non-malfaisance, autonomie du patient, la justice et la responsabilité publique) sont essentiels dans la pratique de la médecine

conventionnelle, allopathique, car ils guident les relations des cliniciens avec leurs patients. En même temps, l'utilisation des MAC, dont l'utilisation de plantes médicinales, devient de plus en plus populaire dans le monde occidental et se constate notamment au vu des chiffres de vente en constante augmentation ces dernières décennies (Roberti di Sarsina, 2011). Un autre moyen de jauger les us et coutumes thérapeutiques des français est possible en consultant l'observatoire sociétal du médicament publié en 2011³ par le LEEM (syndicat regroupant les entreprises du médicament - Figure 2). Ce document propose un état des lieux du rapport de l'opinion française au médicament. En association avec l'institut de sondage TNS-Sofres, une enquête a été entreprise sur un échantillon national de 2023 personnes, représentatif de l'ensemble de la population âgée de plus de 18 ans. L'analyse typologique⁴ décrit un nombre de 26% de patients français comme « alternatifs »⁵ et 12% « d'improvisateurs » dont un peu moins d'un sur deux déclare y avoir recours.

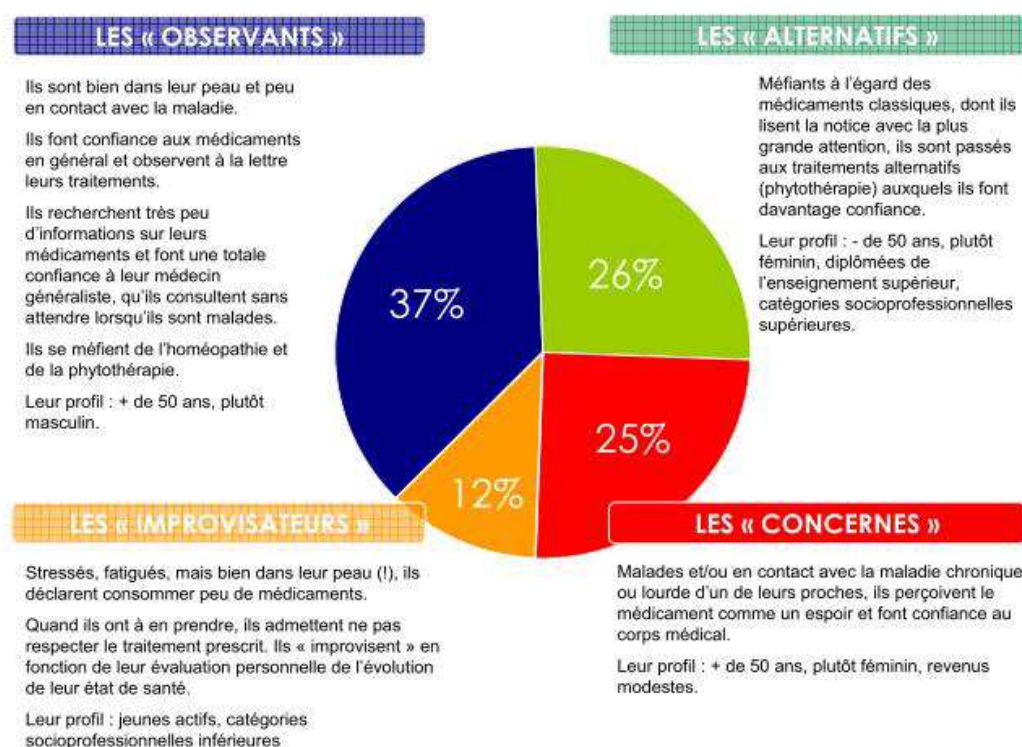


Figure 2 : Portraits types des français et leurs médicaments (Source LEEM)

³ http://www.leem.org/sites/default/files/1525_0.pdf

⁴ Méthode statistique ayant pour objet de rassembler des individus similaires - dont les opinions, les représentations et les comportements déclarés sont très proches

⁵ Méfiant à l'égard des médicaments « classiques », privilégiant les traitements alternatifs : phytothérapie, homéopathie ; auxquels ils font davantage confiance

Toutes les tranches d'âge utilisent des PSNs, les enfants, les jeunes adultes et les personnes d'âge mûr, ou les personnes âgées (Kelly, 2005 ; Stasio, 2008 ; Barnes, Bloom et Nahin, 2009). Mais les utilisateurs préférentiels dans le monde occidental sont de loin des femmes, (Kelly, 2005), à hauts revenus (Tanaka, 2008), avec un niveau d'étude élevé (Kelly, 2005) et de race blanche (Kelly, 2005).

Il y a diverses raisons pour expliquer la popularité croissante des PSN chez ces consommateurs. Les utilisateurs indiquent des motifs variés, notamment pour préserver leur bonne santé⁶ (Wheaton, 2005), pour traiter la maladie (Wheaton, 2005), pour atténuer les effets secondaires d'un autre médicament (Yeh, 2000), et parce que les médicaments conventionnels ne fonctionnent pas ou sont trop chers notamment dans les pays où la couverture sociale n'est pas optimale comme aux USA (Kennedy 2005).

Cette réalité de terrain pousse théoriquement les cliniciens à une prise en charge globale et spécifique du patient. Or en 2002, une étude américaine (Tasaki, 2002) se basant sur des entrevues semi-dirigées sur 143 patients atteints de cancer a relevé leurs difficultés de communication sur ce thème avec leurs soignants. Les auteurs ont répertorié 93 utilisateurs de MACs décrivant des problèmes de communication soit 65% des patients adeptes de médecine « douce ». Trois problématiques ont émergé : indifférence des médecins ou leur opposition à l'utilisation des MAC, l'accent mis par les médecins sur le manque de preuves scientifiques et l'anticipation faite par les patients d'une réponse négative de leur médecin. Il paraît nécessaire d'augmenter l'intéressement des personnels de santé sur les MAC mais aussi de faire une évaluation régulière de l'utilisation de la MAC pour aider les médecins à prendre conscience de la problématique, afin d'avoir une approche dite holistique. Le terme « holistique » est utilisé par les adeptes de médecines parallèles et résonne comme un reproche fait à la médecine conventionnelle de s'attacher à traiter un organe, un symptôme ou une fonction précise et non le patient dans sa globalité.

⁶ Ce qui pourrait notamment expliquer l'engouement pour les compléments alimentaires

En France, la situation est comparable. Lors de travaux de thèse en médecine ou pharmacie, trois études intéressantes ont été réalisées dans des centres de cancérologie français.

S. Trager (Trager, 2005) a fait une enquête sur Paris et sa banlieue en 2005 sur 207 patients à l'aide d'un questionnaire anonyme adressé des patients atteints de cancer. L'auteur recense 34% d'utilisateurs de médecines complémentaires. L'homéopathie (42%), les plantes (27%) et les vitamines (18%) sont les substances les plus utilisées. Aucun profil type d'utilisateur de médecines complémentaires n'a été mis clairement en évidence. La principale raison de cette utilisation n'est pas de guérir le cancer mais de soulager les effets secondaires des traitements conventionnels (66%). Plus de la moitié des utilisateurs (57%) ne signalent pas cette utilisation au cancérologue.

L. Simon (Simon, 2005) a lui aussi interrogé en 2005, 244 malades cancéreux en cours de chimiothérapie dans deux centres publics (pour adultes et en pédiatrie) et une consultation privée en région strasbourgeoise. Près de 28% utilisent au moins une forme de médecines complémentaires. Il s'agit essentiellement de l'homéopathie (60%), des régimes diététiques et compléments alimentaires (44%), de la phytothérapie (37,5%), des injections d'extraits de Gui (40%) en *s.c.* et, moins fréquemment, l'acupuncture ou l'hypnose.

Lors d'un travail de thèse de médecine dans notre université une étude comparable a été menée ; les résultats sont semblables (Morandini, 2010). L'auteur a réalisé en 2010 une enquête sur 291 patients traités en Rhône-Alpes (sur les hôpitaux de Grenoble, Saint Etienne, Annecy et Chambéry) atteints d'un cancer solide ayant une chimiothérapie révélant que près de 40% des patients traités utilisaient aussi une médecine complémentaire. Ces utilisateurs se sont notamment tournés vers l'homéopathie (69,8%), la phytothérapie (43,9%) et les compléments alimentaires (5,1%). Lors de cette étude, il a été également démontré que 81% des patients n'ont pas évoqué leur recours aux médecines complémentaires car la question ne leur a pas été posée, ou qu'ils n'ont pas pensé à l'évoquer. Indirectement, ces résultats montrent que la majorité des patients n'est pas consciente des effets secondaires des plantes médicinales et d'éventuelles interactions entre le traitement allopathique et les traitements

complémentaires. Trager a posé ces questions lors de son étude : 52% des utilisateurs pensent qu'il n'y a pas d'interaction. 64% des utilisateurs pensent que les médecines complémentaires n'ont pas d'effets secondaires.

Ces médecines complémentaires sont prises en moyenne 4 à 5 mois après le début du traitement anticancéreux. Selon les patients, le but est essentiellement de renforcer les défenses de l'organisme (78,5%), de mieux supporter le traitement anticancéreux (85%) et pour 27,5% des patients de traiter la maladie cancéreuse elle-même.

En plus de ces notions de communication, l'autonomie du patient est, selon moi, la pierre angulaire de la problématique concernant l'utilisation des MAC. Dans la plupart des pays du monde, l'utilisation des plantes médicinales existe sans discontinuité depuis des millénaires (Halberstein 2005) notamment chez certaines cultures africaines et asiatiques et repart à la hausse de manière spectaculaire dans le monde occidental. L'accès des consommateurs à ces produits ne fait pas souvent suite à une prescription médicale *ad hoc*, engendrant une utilisation à très grande échelle, en auto-prescription. Alors que « l'autogestion » est une composante de l'autonomie du patient, un autre élément clé implique que le patient ait à disposition suffisamment d'informations pour prendre une décision éclairée concernant son traitement (Ernst et Cohen, 2001). Régulièrement, les études montrent que les patients obtiennent les informations sur les MAC par des membres de la famille, des amis, des magazines de vulgarisations et d'internet... (Gardiner et Riley, 2007 ; Khader, 2008 ; Low, 2009). Ces moyens d'informations sont considérés comme plutôt peu fiables (De Bruyn, 2001) même si des tentatives émergent pour assurer la robustesse de l'information notamment sur internet (HON@code⁷). Dans ce contexte, les cliniciens ont la responsabilité de trouver cette information de qualité pour ensuite la diffuser auprès des consommateurs de MACs, tout en sachant que l'attention doit être d'autant plus grande concernant le patient atteint d'un cancer. Il est affaibli par sa maladie et le risque d'interaction médicamenteuse est grand avec les traitements chimiothérapeutiques.

⁷ <http://www.hon.ch/HONcode/French/>

Efficacité

Les PSNs peuvent être tout aussi variés que les produits pharmaceutiques conventionnels dans leurs effets physiologiques, en rapport avec une prétendue efficacité sur :

- ✓ le système immunitaire (p. ex., le ginseng ; Predy, 2005),
 - ✓ le système cardiovasculaire (p. ex., l'aubépine ; Pittler, Guo et Ernst 2008)
 - ✓ ou l'appareil digestif (p. ex., la menthe poivrée ; May, Kohler et Schneider, 2000)
- etc....

Dans la prise en charge d'un patient atteint d'un cancer aucune étude solide ne montre qu'un PSN améliore la qualité de vie, exception faite du gui (*viscum album* L.) utilisé en sous cutané et pour lequel quelques études cliniques publiées tout récemment relatent une amélioration de la qualité de vie des patients atteints d'un cancer du poumon dans les stades précoces (Troger, 2012), ou des carcinomes gastriques (Kim, 2012). Ces études restent âprement discutées (Kienle, 2010).

Pour les autres PSNs les études solides décrivent quasi exclusivement leurs utilisations dans la prévention des cancers ou le traitement des effets indésirables d'un traitement chimiothérapique (avec p. ex. le traitement des nausées par le gingembre).

Dans la littérature, les publications décrivant des PSNs comme acteur de prévention dans les pathologies telles que le cancer ont un angle d'approche alimentaire. Les exemples sont nombreux :

- ✓ L'**ail** et la prévention des cancers **colorectaux et gastriques** : plusieurs études épidémiologiques indiquent que la consommation alimentaire accrue d'ail peut diminuer le risque de développer un cancer colorectal et gastrique (Fleischauer AT, 2000, Steinmetz KA, 1994, Witte JS, 1996, Le Marchand L, 1997, Takezaki T. 1999). Même si aucun complément alimentaire à base d'ail n'a montré d'effet bénéfique (Dorant E, 1996).

- ✓ L'**orge** et l'**avoine** (pour leurs apports en fibres) et la prévention des cancers **gastrique** : Des données épidémiologiques suggèrent que les fibres alimentaires pourraient réduire l'incidence du cancer de l'estomac (Terry P, 2001)
- ✓ Le **thé** et la prévention des cancers **ovariens** : Les femmes qui consomment régulièrement du thé (noir ou vert), semblent avoir un risque significativement plus faible de développer un cancer des ovaires par rapport aux femmes qui n'en consomment jamais ou rarement (Zhang M, 2002, Larsson SC, 2005). Dans une autre étude, les femmes qui consomment quotidiennement 2 tasses d'infusion (ou plus) verraient une diminution du risque de développer un cancer ovarien de 46% par rapport aux femmes qui n'en consomment pas (Larsson SC, 2005).
- ✓ Le **café** et la prévention des cancers **colorectaux** : Les données épidémiologiques suggèrent que boire plus de 3 tasses de café par jour peut réduire le risque de cancer du rectum (Inoue M, 1998).
- ✓ L'**olive** et la prévention des cancers du **sein** et **colorectaux**. Les personnes ayant des apports alimentaires plus élevés d'huile d'olive semblent avoir un plus faible risque de développer un cancer du sein (Martin-Moreno JM, 1994, la Vecchia C, 1995, Trichopoulou A, 1995). Parallèlement, l'apport de l'huile d'olive semble également réduire les changements des muqueuses colorectales et la formation de polypes, qui sont deux facteurs impliqués dans développement du cancer colorectal (Stoneham M, 2000).

Si les aspects éducatifs du personnel soignant est un paramètre, l'autonomie du patient, la peur de la mort, l'effet de mode, *etc...* sont d'autres paramètres à prendre en compte dans l'engouement des patients pour les PSNs. On peut aussi se poser la question de savoir s'il n'y a pas une confusion des patients entre les PSNs et la prévention du cancer et les PSNs et le traitement du cancer.

Les raisons de l'attrait pour les MACs

En effet, on peut imaginer l'existence d'un amalgame entre l'alimentation et ses corrélations dans la prévention des cancers et l'utilisation des PSN comme source de phytothérapie pendant le traitement chimiothérapeutique. Ces données médiatisées et vulgarisées encouragent peut-être les patients en situation de stress à l'utilisation des PSNs dans une optique « cancer » au sens large, soit pendant le traitement chimiothérapeutique comme décrit dans le chapitre précédent.

D'autres raisons ont été avancées pour expliquer l'attraction des patients et de leurs familles pour les MACs (Dilhuydy, 2005). Les notions de « recherche de sens », de prise en charge globale, holistique, de « retour aux sources », ou de confiance apportée à des remèdes populaires qui existent “depuis toujours” sont évoquées. La recherche d'une participation active dans le choix des traitements, dans le cadre d'une aspiration à l'autonomie, est aussi une explication (Sollner, 2000 ; Maskarinec, 2004). Certains traitements comme la chimiothérapie et, surtout, la radiothérapie ont des aspects techniques difficilement concevables pour le patient lambda ; ces traitements sont vécus comme des “techniques dures”, dangereuses, mal contrôlées, ou médiatisées comme mal contrôlées⁸, avec des effets secondaires, des complications. Les malades ont souvent des conceptions alternatives sur l'étiologie des cancers et, en particulier, sur une origine psychologique de leur cancer (aussi appelé psychogénèse ; Reynaert, 2000). Les patients (comme leurs familles) face au cancer ont l'image de leur vie en péril, désirent mettre « toutes les chances de leur côté ». Il s'agit pour eux d'une stratégie uniquement additionnelle (Alferi, 2001). La famille peut rechercher également une autonomie et une participation face à ce qu'elle dénomme le “pouvoir médical”. En cas d'évolution ultérieure péjorative, elle aura fait tout ce qu'elle devait faire, ce qui évite tous remords ou toutes culpabilisations (Saltel, 2001). Le prescripteur de MACs

⁸ <http://www.informationhospitaliere.com/actualite-8191-affaire-accident-radiotherapie-epinal.html>

quand il existe a sans doute une écoute plus attentive et plus longue, le même langage (Sparber, 2001) et surtout une notoriété populaire.

Quelles qu'en soient les raisons, il est maintenant bien établi et confirmé que nombre de patients cancéreux font appel aux MACs. S'il est complètement exclu dans ce travail de valider l'allégation pour tel ou tel PSN, HEDRINE propose de la documentation dans le but de sécuriser la prise concomitante d'un PSN et d'un traitement allopathique.

Point de vue réglementaire

L'accès des patients aux PSN dépend de la réglementation des états où ils résident. Dans le monde occidental les réglementations encadrant la vente des PSN sont globalement bonnes. Par contre, seuls les Etats-Unis encadrent l'usage des MACs. En effet, le *National Cancer Institute* (NCI) (qui dépend du *National Institutes of Health* -NIH) a créé en 1998 le *National Center for Complementary and Alternative Medicine* (NCCAM) qui travaille sur les problématiques des CAMs (en anglais) avec un budget de 128 millions de dollars en 2012.⁹ Un de leur cinq objectifs principaux mis en avant sur leur site¹⁰ évoque notamment que les soins impliquant des MACs doivent s'efforcer d'être complets et fondés sur des preuves et à ce titre ils financent nombre d'études cliniques.

Il est à regretter qu'aucun organisme ministériel français ou européen (même si des actions semblent se mettre en place au Portugal¹¹) ne prenne en charge, à ma connaissance, ces problématiques de médecines complémentaires avec leurs implications cliniques au niveau national ou communautaire. A ma connaissance, seuls des travaux de recherche ont été financés par l'Institut national du cancer (INCa) lors de l'appel à projets intitulé « Portées et enseignements de l'offre et de la demande de soins en médecine non-conventionnelle et médecines parallèles »

⁹ <http://nccam.nih.gov/about/budget/appropriations.htm>

¹⁰ <http://nccam.nih.gov/>

¹¹ <http://www.cienciahoje.pt/index.php?oid=48354&op=all>

En France, pays européen phare dans la législation des phyto-médicament, paradoxalement la réglementation de mise sur le marché des PSN se dispense souvent des études cliniques. La réglementation du médicament de phytothérapie était jusqu'à très récemment guidée par un groupe d'experts souvent universitaires mandaté par la Pharmacopée Française afin de pouvoir en assurer la qualité, la conformité et la sécurité d'emploi, avec un rapport bénéfice/risque optimal pour l'utilisateur français. Les conclusions de l'expertise ont abouti entre autre à la mise en place d'une AMM dite « allégée » pour les spécialités pharmaceutiques à base de plantes ou de préparations à base de plantes provenant d'une liste définie d'espèces médicinales, dont les indications thérapeutiques, liées à la tradition, ne touchent que des pathologies classées comme mineures (comme les nausées et les vomissements ou les asthénies...). Dès lors que l'industriel-demandeur respectera les limites fixées par le texte, aucune documentation, ni évaluation clinique ne sera exigée par les autorités sanitaires en prenant les arguments du recul d'utilisation traditionnel, du coût et de la complexité pour démontrer l'efficacité clinique dans ce type de pathologies. La situation concernant les implications cliniques est encore plus mauvaise dans le domaine des compléments alimentaires qui ne sont évidemment pas testés cliniquement mais pour qui la qualité des matières premières est non pharmaceutique puisqu'alimentaire (Pas de contrôle *a priori* des matières premières et du produit fini, pas de dosages en "principes actifs"...).

Ces données cliniques inexistantes se révèlent être des lacunes à l'heure de la prise en charge globale du patient français adepte de thérapeutiques « naturelles » complémentaires.

Interactions des PSN avec les médicaments anticancéreux

Les interactions pharmacocinétiques (PC) sont les interactions les plus susceptibles d'engendrer des variations d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'excrétion du médicament chimiothérapeutique. Presque toutes les interactions pharmacocinétiques au niveau du métabolisme des médicaments chimiothérapeutiques impliquent des enzymes du métabolisme

du cytochrome P450 (CYP) ou des enzymes de phase II, comme la transférase diphosphoglucuronosyluridine (UGT). Des enzymes CYP, le CYP3A4 est certainement l'enzyme la plus importante dans le métabolisme des médicaments anticancéreux. En outre, de nombreux médicaments anticancéreux sont des substrats de la famille des ATP binding cassette (ABC), des transporteurs de drogues comme la P-glycoprotéine (Pgp, DGCGBR-1), protéine de résistance (MRPs). Ces transporteurs sont impliqués dans la biodisponibilité orale et hépato-biliaire, l'excrétion urinaire et intestinale directe de chimiothérapie et leurs métabolites. L'augmentation de l'expression de ces transporteurs est aussi un des facteurs responsables de la résistance des cellules cancéreuses.

Ces interactions PC sont souvent étudiées car des tests relativement simples, rapides et peu coûteux ont été mis au point *in vitro* comme *in vivo*. Les interactions pharmacocinétiques entre médicaments et les PSNs se produisent lorsqu'un (des) constituant(s) du PSN, inhibe(nt) ou induise(nt) les enzymes métabolisant le principe actif du médicament ou un (des) transporteur(s) impliqué(s) dans la pharmacocinétique du médicament chimiothérapeutique. Ces interactions peuvent entraîner d'importants effets cliniques chez les patients atteints de cancer, comme une baisse de l'efficacité thérapeutique ou une plus grande toxicité du médicament chimiothérapeutique (McLeod, 1998 ; Beijnen, 2004 ; Meijerman, 2006).

Les interactions peuvent être aussi pharmacodynamiques (PD). Dans ce cas la réponse à un médicament est modifiée lorsqu'un PSN interagit au niveau des récepteurs, des systèmes effecteurs ou des fonctions physiologiques, sans modification de la métabolisation ou des concentrations plasmatiques du médicament.

Nombre de produits issus de PSN étant disponibles hors du circuit pharmaceutique, une différence majeure les distingue des produits pharmaceutiques allopathiques, il s'agit de l'hétérogénéité. Si on exclut les problèmes de contaminations ou de falsifications (pas si rares – Upton, 2011) et autres toxicités dues à des éléments étrangers, l'hétérogénéité des PSNs résulte de la combinaison de facteurs intrinsèques et extrinsèques (Chollet, 2010 et Delaporte, 2009) comme la température, le sol et les conditions de croissance, la période de récolte, les modes d'extractions, les types d'extraits utilisés... et il en résulte souvent des concentrations et une répartition en principes actifs différentes d'un lot à l'autre (Bent et Ko, 2004). Ces compositions aléatoires affectent les PSNs à un degré profond, posant un obstacle majeur à la recherche clinique en plus des arguments légaux précédemment cités car il peut être difficile de déterminer quel produit, quel extrait a été étudié et à quelle dose. Parce que la normalisation et la standardisation peuvent facilement échapper aux PSNs, au niveau international, les résultats des études peuvent paraître parfois contradictoires pour un œil non averti (Ernst, 2005). Ces résultats discordants amènent à des publications décrivant parfois tel ou tel PSN inducteur de tel ou tel cytochrome quand d'autres le décrivent comme inhibiteur ou substrat. Ces données étonnantes ne sont-elles pas tout simplement dues à des études sur des produits manufacturés différents ? Pour aider à la lecture des résultats, un code couleur a été apposé dans HEDRINE dans l'idée de quantifier l'intensité des interactions en considérant notamment ces données d'inhomogénéités (qui apparaîtront de couleur mauve) ou alors la force de l'interaction (de rouge à vert). A ce titre, le millepertuis et le poivre contiennent tous deux un métabolite inhibiteur du cytochrome P450 3A4 seulement les conséquences cliniques ne sont pas les mêmes du fait de deux raisons principales, les constantes d'association décrites *in vitro* sont différentes (Colalto, 2010) et les quantités ingérées lors de la prise sont certainement bien distinctes.

Un autre exemple qui illustre l'inhomogénéité des résultats est le cas de l'**orange amère**, ou bigarade, *Citrus x aurantium* L., hybride de *Citrus maxima* (pomélo) et *Citrus reticulata* (mandarine).

-Si on consulte le tableau émanant du centre de pharmacovigilance genevois largement répandu, on peut lire que l’orange amère est inhibitrice du cytochrome P450 3A4 (Figure 2).

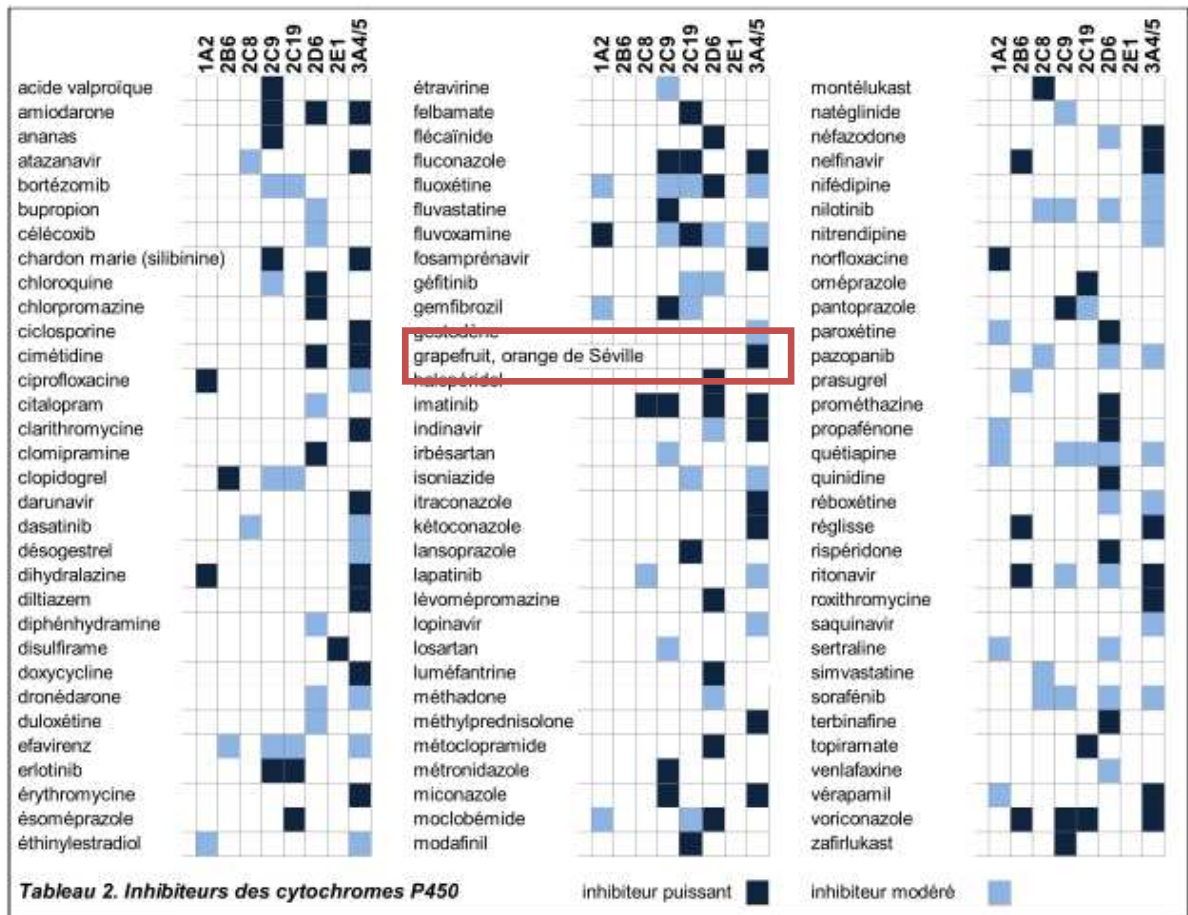


Figure 3 : Interactions médicamenteuses et cytochrome P450 (source : Centre d'information thérapeutique et de pharmacovigilance Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, Hôpitaux Universitaires, Genève)

-Alors que si l’on consulte les travaux de Gurley BJ, publiés dans Clinical Pharmacology and Therapeutics en 2004, on peut lire que lors d’une étude de supplémentation sur 12 volontaires sains avec un extrait de *C. aurantium* le risque interaction médicamenteuse via le CYP3A4 est minime (Gurley, 2004).

Si le nombre critique de patients inclus dans ces études n’est pas atteint, existe-t-il un problème de nomenclature, de confusion d’espèce, d’inhomogénéité de lot de matière première, d’extraits différents ? Maintenant si on peut aussi prendre en compte les paramètres d’extraction, on comprend aisément qu’un extrait réalisé à l’aide d’un solvant avec des propriétés physico-chimiques propres... extraira mathématiquement plus ou moins telles ou

telles molécules présentes dans le végétal. Tous ces paramètres rarement mentionnés dans les publications décrivant les résultats des études cliniques, des cases report ... peuvent être des explications possibles, plausibles des disparités de ces résultats signalés par la couleur mauve dans les tableaux d'HEDRINE.

Un schéma général a été publié dans *Pharmacological Research* résumant les mécanismes d'action et l'évaluation des risques cliniques. Le code couleur trouvé dans HEDRINE cherche en considérant ces différents points à orienter le consultant quant aux conséquences cliniques.

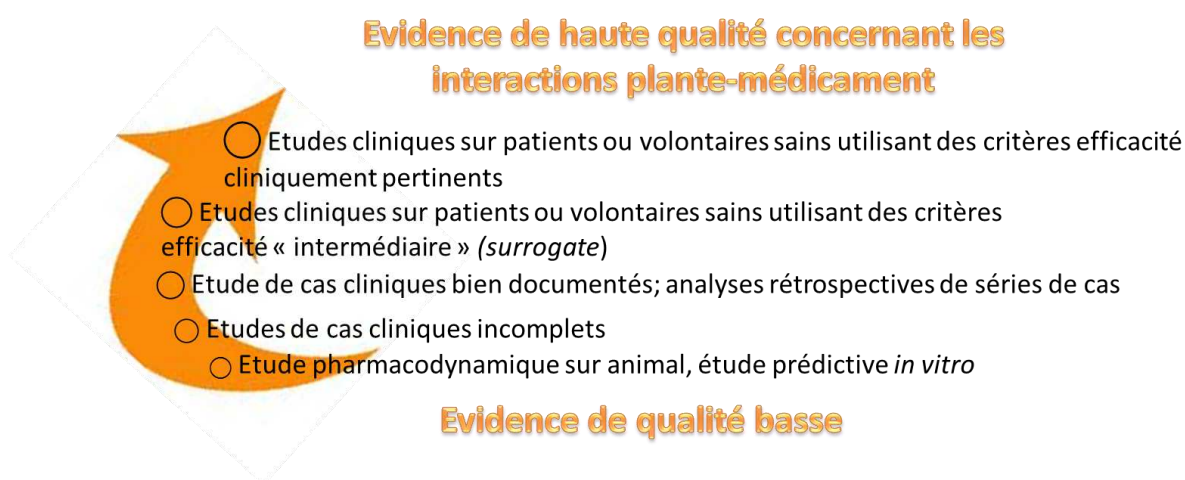


Figure 4 : Evidences cliniques des interactions. Le niveau de qualité des preuves est proportionnel à la taille du cercle. (Adapté à partir de Colalto, 2010)

Dans HEDRINE, un niveau de preuve supérieur a été bien évidemment accordé aux interactions décrites lors d'un cas rapporté (case report) ou dans les rares cas où des études cliniques ont été publiées. Lors d'une requête dans HEDRINE, ces interactions avérées cliniquement sont décrites en premier, puis viennent les interactions potentielles PC et/ou PD avec le plus souvent une note faisant un bref descriptif.

La littérature décrivant une interaction entre une plante et un médicament anticancéreux avec une conséquence clinique (*Case report*) est finalement peu abondante. Il s'agit essentiellement de cas où intervient le **millepertuis**, le **pamplemousse** ou le **chardon-marie** principalement ou quelques interactions avec le **ginkgo**, l'**ail**, les **échinacées**, ou le **gui** (cf HEDRINE).

Peut-on considérer que ces plantes sont plus à risque ? Rien n'est moins sûr. Après ces quelques mois de lecture, j'ai le sentiment qu'il existe un biais. Mises à part quelques exceptions, le nombre de publications est plutôt corrélé aux plantes médicinales les plus vendues ou plutôt au nombre d'études *in vitro* (économiquement plus accessibles) plus qu'au nombre de faits cliniques. Comment demander aux cliniciens, aux oncologues qui connaissent mal les PSNs de signaler leurs effets indésirables ? Difficile dans ces conditions de pointer les plantes qui présentent un danger plus grand.

Quant aux études cliniques chez l'homme publiées décrivant des interactions PD plante-médicament sont, elles, quasi inexistantes. On retrouvera plus facilement de la bibliographie relatant des expériences *in vitro* impliquant des mécanismes PC (Petitet, 2012). L'auteur le plus prolixe dans ce domaine avec la rédaction d'une quinzaine de publications en dix ans de *review article* est certainement SF Zhou (Zhou, 2003 ; Zhou, 2004 ; Yang, 2006 ; Li, 2007 ; Zhou, 2007 ; Zhou 2008 ; He, 2010 ; He, 2010 ; Chen, 2011 ; Chen, 2011 ; Chen, 2011 ; He, 2011 ; Chen, 2012). Ces travaux donnent les bases théoriques et parfois chimiques pour la compréhension des interactions potentielles plante-médicament et permettent de concevoir des alertes, à partir du moment où ces résultats *in vitro* sont éventuellement transposables *in vivo*. Les études cliniques *ad hoc* quant à elles, étudiant les interactions plante-médicament, sont relativement peu abondantes et sont focalisées sur un nombre encore modéré de plantes et de mécanismes pharmacocinétiques. Pour les plantes, sans aucun doute les jus de **pamplemousse** et les extraits **millepertuis** sont les plus étudiés, notamment pour leur effet sur les CYP 3A4 et la P-gp, et ce sont les deux seules plantes pour lesquelles des notions de doses pour telle ou telle conséquence pharmacocinétique sont parfois précisées.

Il convient de garder à l'esprit que l'automédication avec des produits de phytothérapie est fréquente et peu notifiée au clinicien. Dans les cas où les patients expriment/déclarent auprès des professionnels de santé leurs souhaits de thérapies complémentaires ou leurs thérapies complémentaires en cours, il serait intéressant de connaître ou de pouvoir accéder facilement

aux études démontrant l'existence ou la possibilité d'interactions délétères afin de pouvoir argumenter auprès du patient.

Quoiqu'il en soit, une vigilance plus particulière doit évidemment être apportée pour les personnes âgées ou particulièrement fragilisées par leur traitement de chimiothérapie ou autre, lorsque les patients sont traités avec des médicaments à hauts risques ou à marge thérapeutique étroite.

On peut formuler des critiques sur HEDRINE, les données ne sont probablement pas encore totalement exhaustives, la présentation des résultats n'est peut-être pas optimale, seuls les médicaments anticancéreux y figurent pour l'instant. Nous en sommes conscients et une de nos ambitions est d'y remédier dans le temps.

HEDRINE - Le futur

Le but de cette base de données rentre bien évidemment dans le cadre d'un travail dans l'objectif d'obtenir le diplôme de doctorat en sciences pharmaceutiques mais pas uniquement.

L'objectif final est plus ambitieux.

Vous aurez sûrement remarqué lors de la consultation du site que toutes les pages ne sont pas des plus ergonomiques et que certains tableaux ne sont pas tous bien rangés, alignés, que la mise en page, le choix des couleurs et l'esthétique n'est pas optimale. Nous avons l'ambition d'encore travailler en développant deux grands axes :

- ✓ la programmation pour améliorer ces aspects de mise en forme, pour rendre la consultation d'HEDRINE plus agréable et conviviale. Un autre objectif envisagé est de transformer cet outil en « système expert », soit capable de reproduire des mécanismes cognitifs d'un expert-pharmacien. HEDRINE sera et restera destinée à une population capable d'interpréter les données. En effet, un pharmacien, un

professionnel de santé est capable d'interpréter que lorsqu'il lit que l'ail est décrit comme **inhibiteur du CYP 3A4** ou alors comme n'ayant **pas d'effet sur ce cytochrome** suivant les publications et que la vinblastine, est-elle, décrite comme **substrat** de ce même cytochrome, la conséquence clinique avec la **possibilité d'une accumulation de la vinblastine** n'est pas certaine mais à envisager (avec une **majoration de la toxicité digestive et hématologique** qu'il faudra prendre en compte). Le code couleur et la cotation OMS (cf. annexe) aide à interpréter. Idéalement, lorsque HEDRINE sera optimisé en système expert, des indications telles que **contre-indication, précautions d'emploi, à déconseiller, à prendre en charge....** seront affichées pour aider à l'interprétation des résultats avec un commentaire standardisé associé.

- ✓ un deuxième axe pour faire évoluer la base de données, concerne la mise à jour et l'apport de données complémentaires pour les médicaments d'autres sphères thérapeutiques ainsi que l'ajout de nouvelles plantes, provisoirement écartées. Il semble évident que les données sur les deux plantes phares (millepertuis et pamplemousse) seront complétées prioritairement. Ce travail conséquent a été amorcé puisqu'au jour d'aujourd'hui, nous avons déjà rentré toutes les données pharmacocinétiques répertoriées dans le célèbre tableau édité par le centre d'information thérapeutique et de pharmacovigilance, Hôpitaux Universitaires, Genève (Figure 3). Ces données seront accessibles aux utilisateurs dans les jours qui suivent la présentation orale de cette thèse. Mais un travail conséquent est aussi parallèlement entrepris par d'autres étudiants actuellement en 5^{ème} et 6^{ème} année officine dans le cadre de leur propre thèse. Les sphères thérapeutiques qui nous ont semblées prioritaires à étudier sont les antalgiques et les médicaments de rhumatologie, les immunosuppresseurs et les médicaments du diabète. Les recherches bibliographiques de 3 étudiants sont déjà en cours.

Vous comprendrez que vous avez consulté une version pilote, un prototype d'HEDRINE. Pourquoi ne pas envisager de proposer à des professionnels du secteur, pharmacien clinicien, de tester HEDRINE en vue de son amélioration ?

Les premiers échos des quelques pharmaciens-cliniciens semblent montrer que ces derniers s'intéressent à ce projet et y voient une utilité dans la sécurisation de la prise en charge des patients nommés « alternatifs » par le LEEM. Une raison pourrait être l'absence d'enseignements de phytothérapie et de phytovigilance dans le cursus « internat » grenoblois. Une enquête à plus grande échelle via les sociétés savantes de pharmacognosie et de pharmacie clinique est peut être envisageable.

In fine HEDRINE a pour ambition de mieux faire connaître la phytothérapie auprès des cliniciens médecins et pharmaciens curieux des MACs. Car si l'attitude la plus pertinente à adopter repose sur l'écoute du vécu des malades, l'observation de leurs réactions psychologiques, il existe aussi un devoir d'information, d'explication pour tendre vers l'autonomie des patients pour ces produits naturels en libre accès ; ceci implique une stratégie d'éducation à encourager.

THESE présentée et soutenue par Florence SOUARD

TITRE :

**HEDRINE : Un nouvel outil d'aide à la décision pour les interactions
plante-médicament**

CONCLUSION

Pour bien comprendre la problématique des MAC (Médecines Alternatives et Complémentaires) dans le contexte particulier du patient atteint d'un cancer, il faut distinguer les deux pratiques médicales suivantes. La médecine, dite conventionnelle, qui repose sur l'*Evidence-Based Medicine* et les pratiques non conventionnelles avec les médecines complémentaires pour traiter, par exemple, les effets indésirables généralement non suffisamment pris en charge ou des pratiques alternatives supposées traiter le cancer. Si l'éthique et les données scientifiques actuelles peuvent nous pousser à penser que ces orientations exclusivement alternatives sont condamnables et relèvent parfois du charlatanisme ou de dérives sectaires, l'usage de traitements complémentaires, associés aux traitements standards éprouvés, est tout à fait propre à chaque individu et compréhensible dans la mesure où ces traitements peuvent rassurer ou mieux soulager les patients. Sollner a montré qu'il pouvait s'agir aussi d'un comportement positif de la part des patients pour mettre en route une véritable stratégie active additionnelle en réfutant une attitude passive. L'étude d'Eisenberg portant sur 831 adultes traités pour un cancer et consommateurs de MACs, est très explicite : 79% des patients pensent que la combinaison des deux traitements est supérieure à l'utilisation exclusive d'un seul. Le monde hospitalier ne semble plus se désintéresser de ces pratiques, à ce titre l'assistance publique et les hôpitaux de Paris ont fait paraître un rapport en mai 2012 sur l'usage des médecines complémentaires au sein de leurs

établissements.¹ Par ailleurs, si leur efficacité n'est pas prouvée par les méthodes scientifiques habituelles, on ne peut pas nier la possibilité d'un effet placebo et le soignant a, de fait, le devoir d'une prise en charge globale et de mise en sécurité de ses patients. Au-delà de cet effet placebo, la phytothérapie doit être considérée avec un regard particulier puisque les concentrations en principes potentiellement actifs administrés aux patients sont à des concentrations importantes (par opposition à l'homéopathie) et son corolaire d'effets indésirables doit être mathématiquement attendu. Si le concept d'éventuelle dangerosité des produits naturels est souvent méconnu des patients, les cliniciens, eux, par manque de temps et d'outils pêchent parfois dans leur prise en charge holistique.

Les traitements de phytothérapie complémentaires peuvent entraîner des complications d'autant plus dangereuses qu'elles ne seront pas contrôlées et gérées par le couple soignant/patient non averti et non éduqué. Dans cette optique une base de données a été créée. Elle se nomme HEDRINE pour *HErb Drug INteraction databasE* et se propose de délivrer, via un site internet sécurisé, de l'information sur les interactions entre les plantes et les médicaments entrant dans les protocoles de chimiothérapie. Ces données sont disponibles sur HEDRINE de manière fonctionnelle, en français et proviennent de la bibliographie internationale décrivant les interactions démontrées cliniquement ou supposées via des mécanismes pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques. L'architecture d'HEDRINE repose sur trois colonnes principales : une liste de plantes médicinales, une de médicaments allopathiques sous leur DCI (Dénomination Commune Internationale) appartenant au jour d'aujourd'hui aux médicaments anticancéreux et une dernière liste de mécanismes d'interactions et cas cliniques. Cette dernière permet le lien entre les 2 premières listes lorsqu'une requête est formulée pour étudier l'interaction entre telle plante médicinale et telle

¹ http://www.aphp.fr/wp-content/blogs.dir/11/files/2012/07/Rapport_Med_Compl_AP-HP-05-20122.pdf

DCI. Les résultats sont fournis sous forme de tableaux dont l'interprétation est facilitée par un code couleur classant l'intensité de l'interaction. A ces tableaux sont indexés des liens vers les pages internet des éditeurs qui publient ces données d'interaction plante-médicament.

Le fait de discuter avec les patients des problématiques autour des MACs et des limites actuelles de la médecine, a peu de chances d'inciter les malades à abandonner les traitements conventionnels. Il n'est donc pas interdit d'espérer contribuer modestement à un bénéfice pour les patients-consommateurs de produits naturels à dose allopathique et/ou pour les thérapeutes sensibles à une telle approche.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble le, 1 mars 2013

LE DOYEN

Professeur Christophe RIBUOT



LE PRESIDENT DE LA THESE

Professeur Christophe RIBUOT

A handwritten signature in black ink, appearing to read "C. Ribuot".

Bibliographie

Alferi SM, Antoni MH, Ironson G, Kilbourn KM, Carver CS. Factors predicting the use of complementary therapies in a multi-ethnic sample of early-stage breast cancer patients. *J Am Med Womens Assoc* 2001; 56: 120-123

Colalto C. Herbal interactions on absorption of drugs: Mechanisms of action and clinical risk assessment, *Pharmacological Research* 2010; 62(3): 207-227

Barnes PM, Bloom B, Nahin RL. Complementary and alternative medicine use among adults and children: United States, 2007; *Natl Health Stat Report*. 2008; (12): 1-23

Beijnen JH, Schellens JH. Drug interactions in oncology. *Lancet Oncol* 2004; 5: 489-496

Bent S, Ko R. Commonly used herbal medicines in the United States: A review. *Am J Med*. 2004; 116(7): 478-85

Chen XW, Serag ES, Sneed KB, Liang J, Chew H, Pan SY, Zhou SF. Clinical herbal interactions with conventional drugs: from molecules to maladies. *Curr Med Chem*. 2011; 18(31): 4836-50

Chen XW, Serag ES, Sneed KB, Zhou SF. Herbal bioactivation, molecular targets and the toxicity relevance. *Chem Biol Interact*. 2011; 192(3): 161-76

Chen XW, Sneed KB, Zhou SF. Pharmacokinetic profiles of anticancer herbal medicines in humans and the clinical implications. *Curr Med Chem*. 2011; 18(21): 3190-210

Chen XW, Sneed KB, Pan SY, Cao C, Kanwar JR, Chew H, Zhou SF. Herb-drug interactions and mechanistic and clinical considerations. *Curr Drug Metab*. 2012; 13(5): 640-51

Chollet S., Papet Y., Mura P., et Brunet B., Determination of atropine and scopolamine contents in wild and ornamental varieties of *Datura*. *Ann Toxicol Anal* 2010; 22(4): 173-179

de Bruyn T., Information et choix éclairé en ce qui concerne le recours aux approches complémentaires et parallèles en santé et l'utilisation de produits de santé naturels : Table ronde sur invitation Vancouver les 21-22 octobre 2001

Delaporte D., Botanique: les constituants chimiques de la racine et des autres parties de la plante en fonction du terrain. *Collection Phytothérapie pratique* 2009; 31-59

Dilhuydy J.-M. Les médecines complémentaires et alternatives en cancérologie : traitements inédits ou pratiques inédites 27es journées de la SFSPM, Deauville, novembre 2005

Dorant E, van den Brandt PA, Goldbohm RA. A prospective cohort study on the relationship between onion and leek consumption, garlic supplement use and the risk of colorectal carcinoma in The Netherlands. *Carcinogenesis* 1996; 17: 477-84

Eisenberg et al., Perceptions about complementary therapies relative to conventional therapies among adults who use both: results from a National Survey. *Ann Intern Med* 2001; 15: 344-51

Elsasser-Beile U, Leiber C, Wolf P, et al. Adjuvant intravesical treatment of superficial bladder cancer with a standardized mistletoe extract. *J Urol* 2005; 174: 76-9

Ernst E, Cohen M.H. Informed consent in complementary and alternative medicine. *Arch Intern Med.* 2001; 161(19): 2288-92

Ernst E. The efficacy of herbal medicine-an overview. *Fundam Clin Pharmacol.* 2005; 19(4): 405-9

Fleischauer AT, Poole C, Arab L. Garlic consumption and cancer prevention: meta-analyses of colorectal and stomach cancers. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 1047-52

Gardiner P, Riley D.S. Herbs to homeopathy-medicinal products for children. *Pediatr Clin North Am.* 2007; 54(6): 859-74

Groen, A.K. The emerging role of bile acids as integrators of intermediary metabolism. *Journal of Hepatology* 2006; 45: 337-338

Grossarth-Matichek R, Kiene H, Baumgartner SM, Ziegler R. Use of Iscador, an extract of European mistletoe (*Viscum album*), in cancer treatment: prospective nonrandomized and randomized matched-pair studies nested within a cohort study. *Altern Ther Health Med* 2001; 7: 57-66, 68-72, 74-6 passim.

Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, Williams DK, Gentry WB, Carrier J, Khan IA, Edwards DJ, Shah A. In vivo assessment of botanical supplementation on human cytochrome P450 phenotypes: *Citrus aurantium*, *Echinacea purpurea*, milk thistle, and saw palmetto. *Clin Pharmacol Ther.* 2004; 76(5): 428-40

Halberstein R.A. Medicinal plants: Historical and cross-cultural usage patterns. *Ann Epidemiol.* 2005; 15(9): 686-99.

He SM, Li CG, Liu JP, Chan E, Duan W, Zhou SF. Disposition pathways and pharmacokinetics of herbal medicines in humans. *Curr Med Chem*. 2010; 17(33): 4072-113

He SM, Yang AK, Li XT, Du YM, Zhou SF. Effects of herbal products on the metabolism and transport of anticancer agents. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2010; 6(10): 1195-213

He SM, Chan E, Zhou SF. ADME properties of herbal medicines in humans: evidence, challenges and strategies. *Curr Pharm Des*. 2011; 17(4): 357-407

Inoue M, Tajima K, Hirose K, et al. Tea and coffee consumption and the risk of digestive tract cancers: data from a comparative case-referent study in Japan. *Cancer Causes Control* 1998; 9: 209-16

Izzo AA., Herb-drug interactions: an overview of the clinical evidence, *Fundam Clin Pharmacol*. 2005; 19(1): 1-16

Kaegi E. Unconventional therapies for cancer: 3. Iscador. Task Force on Alternative Therapies of the Canadian Breast Cancer Research Initiative. *CMAJ* 1998; 158: 1157-9

Kelly J.P, Kaufman D.W, Kelley K, Rosenberg L, Anderson T.E, Mitchell A.A. Recent trends in use of herbal and other natural products. *Arch Intern Med*. 2005; 165(3): 281-6

Kemper K.J, Cohen M. Ethics meet complementary and alternative medicine: New light on old principles. *Contemp Pediatr*. 2004; 21(3): 61

Kennedy J. Herb and supplement use in the U.S. adult population. *Clin Ther*. 2005; 27(11): 1847-58

Khader Y, Sawair F.A, Ayoub A, Ayoub N, Burgan S.Z, Amarin Z. Knowledge and attitudes of lay public, pharmacists, and physicians toward the use of herbal products in north Jordan. *J Altern Complement Med*. 2008; 14(10): 1186-7

Kienle GS, Kiene H. Review article: Influence of *Viscum album* L (European mistletoe) extracts on quality of life in cancer patients: a systematic review of controlled clinical studies. *Integr Cancer Ther*. 2010; 9(2):142-57

Kim KC, Yook JH, Eisenbraun J, Kim BS, Huber R. Quality of life, immunomodulation and safety of adjuvant mistletoe treatment in patients with gastric carcinoma - a randomized, controlled pilot study. *BMC Complement Altern Med*. 2012; 12: 172

la Vecchia C, Negri E, Franceschi S, et al. Olive oil, other dietary fats, and the risk of breast cancer (Italy). *Cancer Causes Control* 1995; 6: 545-50

Larsson SC, Wolk A. Tea consumption and ovarian cancer risk in a population-based cohort. *Arch Intern Med* 2005; 165: 2683-6

Le Marchand L, Hankin JH, Wilkens LR, et al. Dietary fiber and colorectal cancer risk. *Epidemiology* 1997; 8: 658-65

Leduc J, Gagnon P, Morency EB (2001) Les médecines parallèles en oncologie et soins palliatifs : traitement, symptôme ou maladie ? *Les Cahiers de Soins Palliatifs* 2: 15-137

Li CG, Yang LP, Zhou SF. Interactions between Chinese herbal medicines and drugs. *Aust J Acupunct Chin Med* 2007; 2(1): 17-24

Low D.T. The use of botanicals during pregnancy and lactation. *Altern Ther Health Med*. 2009; 15(1): 54-8

Martin-Moreno JM, Willett WC, Gorgojo L, et al. Dietary fat, olive oil intake and breast cancer risk. *Int J Cancer* 1994; 58: 774-80

Maskarinec G, Shumay DM. Choosing complementary treatment as a sign of active participation: a qualitative study among breast cancer patients. *J Cancer Integrative Med* 2004; 2: 65-76

May B, Kohler S, Schneider B. Efficacy and tolerability of a fixed combination of peppermint oil and caraway oil in patients suffering from functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000; 14(12): 1671-7

McLeod HL. Clinically relevant drug-drug interactions in oncology. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 45: 539-544

Meijerman Irma, Beijnen Jos H., Schellens Jan H.M. *Clinical Pharmacology: Herb-Drug Interactions in Oncology: Focus on Mechanisms of Induction* *The Oncologist* 2006; 11: 742-752

Morandini, C., *La place des médecines complémentaires chez les patients sous chimiothérapie : étude prospective multicentrique réalisée auprès des patients et des professionnels de santé de cancérologie dans 4 hôpitaux de la région Rhône-Alpes*, ThD med. Grenoble ; 2010

Pittler M.H, Guo R, Ernst E. Hawthorn extract for treating chronic heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; 1: 1-30

Predy G.N, Goel V, Lovlin R, Donner A, Stitt L, Basu T.K. Efficacy of an extract of North American ginseng containing poly-furanosyl-pyranosyl-saccharides for preventing upper respiratory tract infections: A randomized controlled trial. *CMAJ*. 2005; 173(9): 1043-8

Reynaert C, Libert Y, Janne P. "Psychogenèse" du cancer : entre mythes, abus et réalité. *Bull Cancer* 2000; 87: 655-64

Saltel P, Gauvain-Piquard A, Landry-Dattee N. L'information de la famille d'un patient adulte atteint de cancer. *Bull Cancer* 2001; 88: 399-405

Sato, H. et al. Anti-hyperglycemic activity of a TGR5 agonist isolated from *Olea europaea*. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2007; 362: 793-798

Simon L., Place des médecines complémentaires et alternatives dans la qualité de vie des patients suivis en oncologie, ThD pharm. Strasbourg ; 2005

Sollner W, Maislinger S, DeVries A, Steixner E, Rumpold G, Lukas P. Use of complementary and alternative medicine by cancer patients is not associated with perceived distress or poor compliance with standard treatment but with active coping behavior: a survey. *Cancer* 2000; 89: 873-80

Sparber A, Wootton JC. Surveys of complementary and alternative medicine. Part II: Use of alternative and complementary cancer therapies. *J Altern Complement Med* 2001; 7: 281-7

Stasio MJ, Curry K, Sutton-Skinner K.M, Glassman D.M. Over-the-counter medication and herbal or dietary supplement use in college: Dose frequency and relationship to self-reported distress. *J Am Coll Health*. 2008; 56(5): 535-47

Steinmetz KA, Kushi LH, Bostick RM, et al. Vegetables, fruit, and colon cancer in the Iowa Women's Health Study. *Am J Epidemiol* 1994; 139: 1-15

Steuer-Vogt MK, Bonkowsky V, Ambrosch P, et al. The effect of an adjuvant mistletoe treatment programme in resected head and neck cancer patients: a randomised controlled clinical trial. *Eur J Cancer* 2001; 37: 23-31

Stoneham M, Goldacre M, Seagroatt V, Gill L. Olive oil, diet and colorectal cancer: an ecological study and a hypothesis. *J Epidemiol Community Health* 2000; 54: 756-60

Tanaka M.J, Gryzlak B.M, Zimmerman M.B, Nisly N.L, Wallace R.B. Patterns of natural herb use by Asian and Pacific Islanders. *Ethn Health*. 2008; 13(2): 93-108

Tasaki K, Maskarinec G, Shumay DM, Tatsumura Y, Kakai H. Communication between physicians and cancer patients about complementary and alternative medicine: exploring patients' perspectives. *Psychooncology*. 2002; 11(3): 212-20

Takezaki T, Gao CM, Ding JH, et al. Comparative study of lifestyles of residents in high and low risk areas for gastric cancer in Jiangsu Province, China; with special reference to allium vegetables. *J Epidemiol* 1999; 9: 297-305

Terry P, Lagergren J, Ye W, et al. Inverse association between intake of cereal fiber and risk of gastric cardia cancer. *Gastroenterology* 2001; 120: 387-91

Trager S. Etude de l'utilisation de médecines complémentaires chez les patients atteints de cancer dans un service de cancérologie. ThD med. Paris 7; 2005

Trichopoulou A, Katsouyanni K, Stuver S, et al. Consumption of olive oil and specific food groups in relation to breast cancer risk in Greece. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 110-6

Tröger W, Zdrale Z, Stanković N, Matijašević M. Five-year follow-up of patients with early stage breast cancer after a randomized study comparing additional treatment with viscum album (L.) extract to chemotherapy alone. *Breast Cancer (Auckl)*. 2012; 6: 173-80

Upton R., Graff A., Jolliffe G., Länger R., Williamson E., *American Herbal Pharmacopoeia® Botanical Pharmacognosy— Microscopic characterization of botanical medicines*, CRC Press, Taylor & Francis Group, 2011

Watanabe, M. et al. Bile acids induce energy expenditure by promoting intracellular thyroid hormone activation. *Nature* 2006; 439: 484-489

Wheaton A.G, Blanck H.M, Gizlice Z, Reyes M. Medicinal herb use in a population-based survey of adults: Prevalence and frequency of use, reasons for use, and use among their children. *Ann Epidemiol*. 2005; 15(9): 678-85

Witte JS, Longnecker MP, Bird CL, et al. Relation of vegetable, fruit, and grain consumption to colorectal adenomatous polyps. *Am J Epidemiol* 1996; 144: 1015-25

Yang XX, Hu ZP, Duan W, Zhu YZ, Zhou SF. Drug-herb interactions: eliminating toxicity with hard drug design. *Curr Pharm Des*. 2006; 12(35): 4649-64

Yap KY, See CS, Kuo EY, Chui WK, Chan A. Utilizing mobile networks for the detection of clinically relevant interactions between chemotherapy regimens and complementary and alternative medicines. *J Altern Complement Med*. 2012; 18(2): 165-74

Yeh C.H, Tsai J.L, Li W, Chen H.M, Lee S.C, Lin C.F, Yang C.P. Use of alternative therapy among pediatric oncology patients in Taiwan. *Pediatr Hematol Oncol.* 2000; 17(1): 55-65

Zhang M, Binns CW, Lee AH. Tea consumption and ovarian cancer risk: a case-control study in China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11: 713-8

Zhou S, Gao Y, Jiang W, Huang M, Xu A, Paxton JW. Interactions of herbs with cytochrome P450. *Drug Metab Rev.* 2003; 35(1): 35-98

Zhou S, Chan E, Pan SQ, Huang M, Lee EJ. Pharmacokinetic interactions of drugs with St John's wort. *J Psychopharmacol.* 2004; 18(2): 262-76

Zhou S, Koh HL, Gao Y, Gong ZY, Lee EJ. Herbal bioactivation: the good, the bad and the ugly. *Life Sci.* 2004; 74(8): 935-68

Zhou S, Lim LY, Chowbay B. Herbal modulation of P-glycoprotein. *Drug Metab Rev.* 2004; 36(1): 57-104

Zhou SF, Zhou ZW, Li CG, Chen X, Yu X, Xue CC, Herington A. Identification of drugs that interact with herbs in drug development. *Drug Discov Today.* 2007; 12(15-16): 64-73

Zhou SF, Lai X. An update on clinical drug interactions with the herbal antidepressant St. John's wort. *Curr Drug Metab.* 2008; 9(5): 394-409

Annexe :

Effets toxiques aigus et subaigus des anticancéreux : cotation OMS (source : Dossier du CNHIM, Anticancéreux : utilisation pratique 6^{ème} édition)

Annexe 5 Effets toxiques aigus et subaigus des anticancéreux : cotation OMS

	GRADE 0	GRADE 1	GRADE 2
Hématologique (adulte)			
Hémoglobine	> 11,0 g/100 ml (> 6,8 mmol/L)	9,5-10,9 g/100 ml (5,6-6,7 mmol/L)	8,0-9,4 g/100 ml (4,95-5,8 mmol/L)
Leucocytes	> 4,0 G/L	3,0-3,9 G/L	2,0-2,9
Poly-neutrophiles	> 2,0 G/L	1,5-1,9 G/L	1,0-1,4
Plaquette	> 100 G/L	75-99 G/L	50-74
Hémorragie	Absence	Pétéchies	Modérée
Gastro-intestinal			
Bilirubinémie	< 1,25 x N	1,26-2,5 x N	2,6-5 x N
Transaminases	< 1,25 x N	1,26-2,5 x N	2,6-5 x N
Phosphatase alcaline	< 1,25 x N	1,26-2,5 x N	2,6-5 x N
Muqueuse buccale	Sans changement	Douleur	Érythème
Nausées-vomissements	Absence	Nausées	Vomissements transitoires
Diarrhée	Absence	Transitoire, < 2 jours	Tolérable, > 2 jours
Urinaire			
Urémie ou Créatininémie	< 1,25 x N	1,26-2,5 x N	2,6-5 x N
Protéinurie	Sans changement	1+ ou < 3 g/L	2-3+ ou 3-10 g/L
Hématurie	Sans changement	Microscopique	Macroscopique
Pulmonaire	Sans changement	Léger symptôme	Dyspnée d'effort
Fièvre/Allergie			
Fièvre	Absence	< 38° C	38° C - 40° C
Réaction allergique	Sans changement	Œdème	Bronchospasme n'appelant pas une réanimation
Cutanée/Alopécie			
Cutanée	Sans changement	Érythème	Desquamation, vésicules, prurit
Effet alopeciant	Sans changement	Perte de cheveux	Alopécie modérée par plaques
Infection	Absence	Mineure	Modérée
Neurotoxicité			
Etat de conscience	Vigile	Assoupissements	Somnolence < 50 % des heures d'éveil
Périphérique	Absence	Paresthésies et/ou diminution des réflexes tendineux	Paresthésies sévères et/ou faiblesse modérée
Douleurs (non liées à la maladie)	Absence	Légère	Modérée

	GRADE 3	GRADE 4
Hématologique (adulte)		
Hémoglobine	6,5-7,9 g/100 ml (4,0-4,9 mmol/l)	< 6,5 g/100 ml (< 4,0 mmol/l)
Leucocytes	1,0-1,9	< 1
Poly-neutrophiles	0,5-0,9	< 0,5
Plaquette	25-49	< 25
Hémorragie	Moyenne	Importante
Gastro-intestinal		
Bilirubinémie	5,1-10 x N	> 10 x N
Transaminases	5,1-10 x N	5,1-10 x N
Phosphatase alcaline	5,1-10 x N	5,1-10 x N
Muqueuse buccale	Ulcération, alimentation liquide seulement	Alimentation impossible
Nausées-vomissements	Vomissements nécessitant un traitement antiémétique	Vomissements incoercibles
Diarrhée	Intolérable, demandant un traitement	Hémorragique Déshydratation
Urinaire		
Urémie ou Créatininémie	5-10 x N	> 10 x N
Protéinurie	4+ ou >10 g/l	Syndrome néphrotique
Hématurie	Macroscopique + caillots	Anurie
Pulmonaire	Dyspnée d'effort	Repos au lit complet
Fièvre/Allergie		
Fièvre	> 40° C	Fièvre avec hypotension
Réaction allergique	Bronchospasme n'appelant pas une réanimation	Choc anaphylactique
Cutanée/Alopécie		
Cutanée	Suintement, desquamation, ulcération	Fièvre avec hypotension
Effet alopeciant	Alopécie complète mais réversible	Alopécie irréversible
Infection	Majeure	Choc infectieux
Neurotoxicité		
Etat de conscience	Somnolence > 50 % des heures d'éveil	Coma
Périphérique	Paresthésies intolérables et/ou baisse importante de la force motrice Météorisme abdominal	Paralyse
Douleurs (non liées à la maladie)	Sévère	Météorisme et vomissements

Serment des apothicaires

*Faculté de Pharmacie,
Université Joseph Fourier Grenoble I.*



Serment de Galien



« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».

NOM : Souard Florence

TITRE : HEDRINE : Un nouvel outil d'aide à la décision pour les interactions plante-médicament

Résumé

Lors de ce travail de thèse un nouvel outil a été mis en place pour l'aide à la détection des interactions plante-médicament. Une base de données est dorénavant disponible sur le net à l'adresse <http://hedrine@ujf-grenoble.fr>. A ce jour, elle recense les interactions potentielles (via des interactions pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques) ou démontrées lors d'études cliniques ou de *case reports* entre des plantes médicinales et les médicaments anticancéreux listés dans la classe L du classement (ATC). Les interactions répertoriées sont toutes issues de la bibliographie internationale.

MOTS CLES

Médecine Complémentaire et Alternative, MAC, CAM, HEDRINE, base de données, interaction plante-médicament, cancer.