

Médicaments chroniques,
thérapeutiques
complémentaires et cancer:
place centrale du pharmacien
d'officine

Alexis Le Tohic

UE 124

5^{ème} année filière Officine

université
PARIS-SACLAY

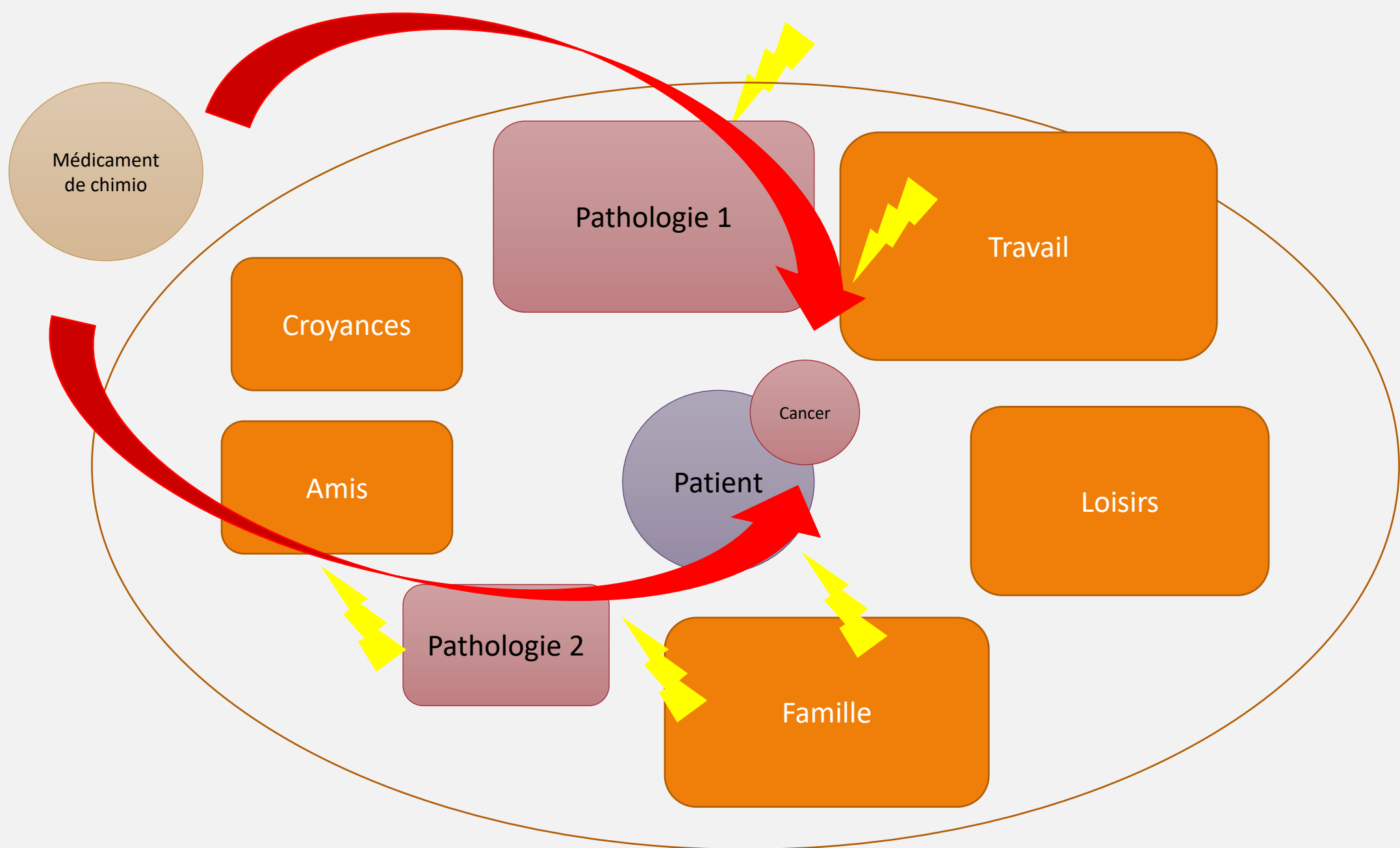
FACULTÉ DE
PHARMACIE

Objectifs

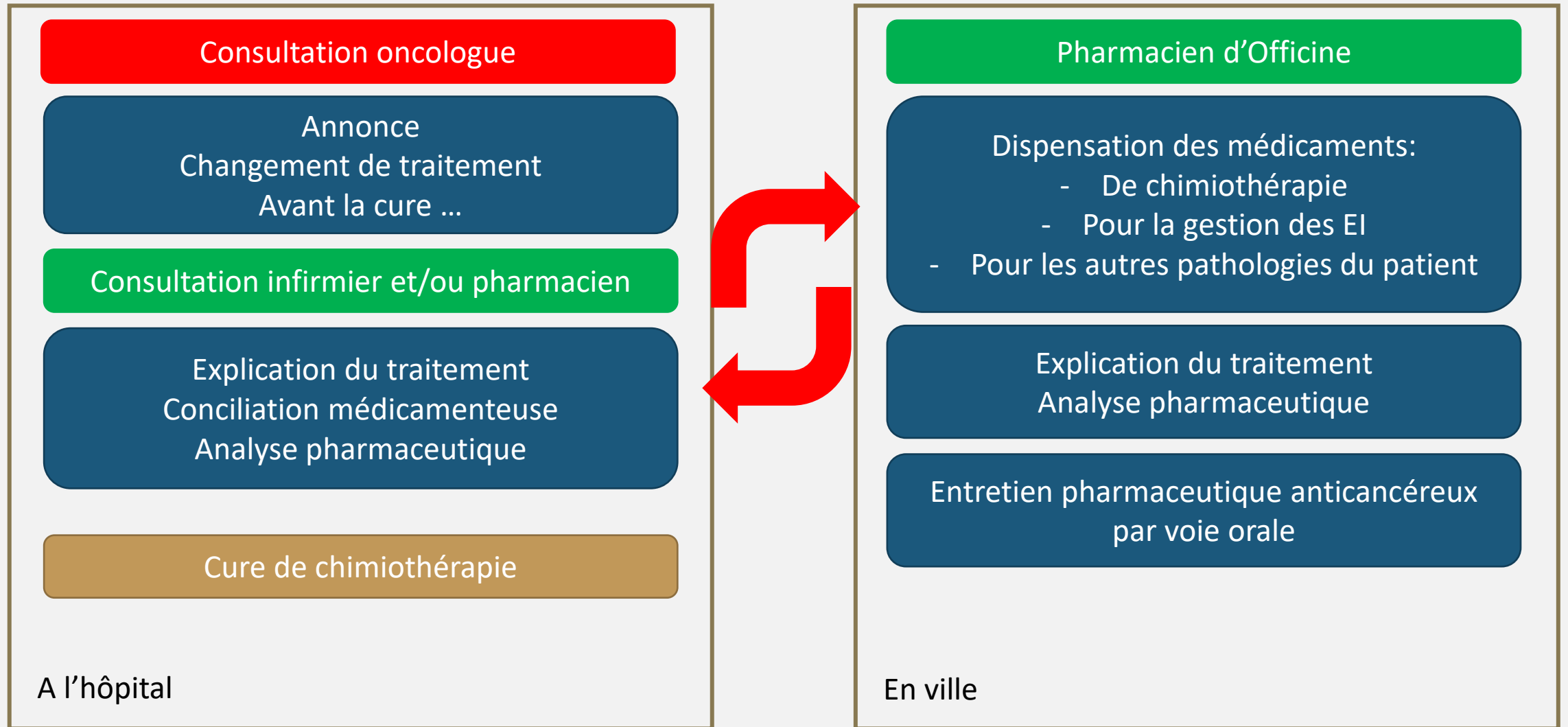
- Comprendre les enjeux de la conciliation médicamenteuse pour les patients atteints de cancer
- Connaître les principales interactions entre les médicaments d'usage courants dans les pathologies chroniques et les médicaments de chimiothérapie
- Appréhender les thérapeutiques complémentaires dans le cadre des cancers et savoir adopter la bonne posture pour répondre aux patients dans ce domaine
- Avoir en tête les principales thérapeutiques complémentaires pouvant donner lieu à des interactions avec les médicaments de chimiothérapie

Plan

- Introduction et généralités
- Analyse pharmaceutique
- Interactions médicamenteuses majeures
- Thérapeutiques complémentaires

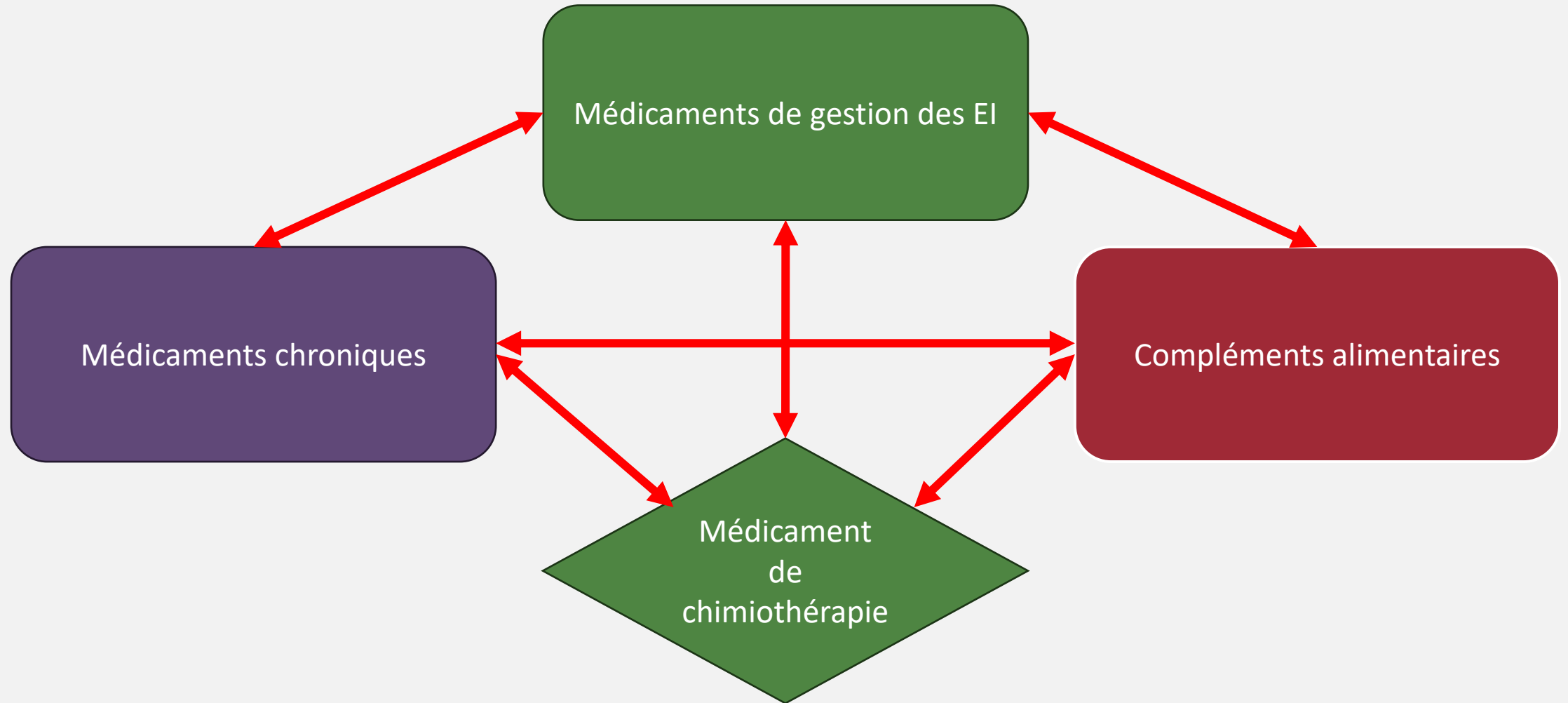


Le parcours du patient



Analyse pharmaceutique

Interactions



Types d'interaction

- **Pharmacodynamiques**
 - Action sur la même cible pharmacologique
- **Pharmacocinétiques**
 - Modification de **l'absorption**
 - Altération de la **distribution**
 - Augmentation ou diminution du **métabolisme**
 - Compétition au niveau de **l'élimination**

Grades d'interaction

- **A prendre en compte**
 - Modifications de biodisponibilités
- **Précaution d'emploi**
 - Potentialisation d'effets indésirables
- **Association déconseillée**
 - Si il existe une alternative plus sûre, on la préfèrera
- **Contre-indication**
 - Interdit la dispensation sans confirmation du médecin ... et même parfois avec

Analyse pharmaceutique

- A l'aide d'outils
 - **Vidal**[®]
 - **Thériaque**[®]
 - Liverpool[®]
 - DDI predictor[®] - <https://www.ddi-predictor.org/tools/cyp-contribution>
 - **Oncolien** (Société Française de Pharmacie Oncologique)
 - **Institut National du Cancer** (INCa)
 - **Omédit** Normandie, Bretagne, Pays de la Loire ...

- Mais il y a quand-même **quelques réflexes** à avoir ...

Interactions médicamenteuses majeures

Les cytochromes

- Enzymes impliquées dans le **métabolisme** de phase I des médicaments
- Les majoritaires
 - **CYP 1A2**
 - **CYP 2C8, 2C9, 2C19 et 2D6**
 - **CYP 3A4**
 - Le plus **important en quantité**, métabolise la **grande majorité des médicaments**
- Le métabolisme fait en général intervenir plusieurs cytochromes
 - Quand un médicament est **métabolisé par un cytochrome préférentiel**
→ **risque d'interaction élevé**

CYP 450 1A2

Inhibiteurs

Antidépresseurs:
fluvoxamine

Antibiotiques:
ciprofloxacine

Inducteurs

Tabac

CYP 450 2C8, 9, 19

Inhibiteurs

Antifongiques:
miconazole, voriconazole, terbinafine

Antiagrégants plaquettaires:
clopidogrel

Antibiotiques:
triméthoprime

Inducteurs

Millepertuis

Antibiotiques:
rifampicine, rifabutine

Antiépileptiques:
carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital

Antirétroviraux:
efavirenz, névirapine

Antifongiques:
griséofulvine

CYP 450 2D6

Inhibiteurs

Antidépresseurs:
fluoxétine, paroxétine

Inducteurs

CYP 450 3A4

Inhibiteurs

Antifongiques azolés:
fluconazole, itraconazole

Antibiotiques:
macrolides (érythromycine, clarithromycine)

Antiarythmiques:
Vérapamil, diltiazem, amiodarone

Inhibiteurs de protéase boostés par ritonavir

Pamplemousse

Inducteurs

Millepertuis

Antibiotiques:
rifampicine, rifabutine

Antiépileptiques:
carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital

Antirétroviraux:
efavirenz, névirapine

Antifongiques:
griséofulvine

La P-gp

- **Transporteur d'efflux** impliqué dans la **limitation de la biodisponibilité des médicaments** et dans la **résistance des tumeurs à ceux-ci**
- **Inducteurs** courants: **carbamazépine, millepertuis, névirapine, rifabutine, rifampicine, ...**
- **Inhibiteurs** courants: antiarythmiques (**amiodarone, vérapamil**), antifongiques azolés par voie orale (itraconazole), antidépresseurs (**fluoxétine, paroxétine**), ...

Métabolisme des médicaments de chimiothérapie

- Substrats du **CYP 3A4**

- Hormonothérapies: acétate d'abiratérone, anti-oestrogènes, anti-androgènes
- ITK: dasatinib, erlotinib, imatinib, lapatinib, nilotinib, régorafénib
- Cytotoxiques: cyclophosphamide, étoposide, everolimus, irinotécan, taxanes, temsirolimus, vincalcaloïdes
- Thérapies ciblées: anti-VEGF (sunitinib, sorafénib), palbociclib, panobinostat
- ...

Métabolisme des médicaments de chimiothérapie

- Substrat du **CYP 2D6**:
 - Inhibiteur du protéasome: bortézomib,
 - ITK: géfitinib, imatinib,
 - Tamoxifène

Métabolisme des médicaments de chimiothérapie

- Substrats de la **P-gp**:
 - ITK: crizotinib, erlotinib, lapatinib, nilotinib, ...
 - Cytotoxique: daunorubicine, doxorubicine, lénalidomide, vinblastine, vincristine

En bref

- **Trop de possibilités** pour se souvenir de tout
- Nécessité d'avoir une **méthode et une bonne connaissance de ses outils d'analyse**
- Mais aussi il faut avoir de **bons réflexes**:
 - Savoir que le patient est traité pour un cancer et par **quelle chimiothérapie**
 - Avez-vous des traitements en cours?
 - Avez-vous une pathologie en particulier?
 - Connaître les **médicaments courants les plus à risque**
 - Médicaments chroniques en début de chimiothérapie
 - Ordonnances ponctuelles en cours de chimiothérapie

Ordonnances à risque

Dr Z.
Psychiatre
75006

Madame V.
15/07/23

Fluoxétine 20 mg 1cp/j
Xanax 0,25 mg 1 à 3 cp/j

Dr Z.

Dr H.
Oncologie médicale
75010

Madame V.
11/06/23

ALD
Tamoxifène 20 mg 1cp/j
Hors ALD
Seresta 10 mg 1 à 3 par jour

Dr H.

Ordonnances à risque

Dr U.
Cardiologie
75006

Monsieur S.
15/07/23

Amiodarone 200 mg 1 cp/j
Coumadine 2 mg 1 cp/j le soir

Dr Z.

Dr L.
Oncologie médicale
75010

Monsieur S.
11/06/23

ALD
Zytiga 500 – 2 cp en une prise
Prednisone 5 mg – 1 cp le matin

QSP 3 cycles
Dr H.

Ordonnances à risque

- Traitements chroniques

- **Antiarythmiques**

- Amiodarone, vérapamil, diltiazem → action sur CYP 3A4 ET P-gp
 - Souvent associés à des anticoagulants
 - Certains traitements de chimiothérapie peuvent augmenter le risque de saignement ou encore ralentir la cicatrisation
 - On prescrit aussi parfois des anticoagulants aux patients à haut risque de thrombose liée à leur cancer → double prescription

Ordonnances à risque

- **Antirétroviraux**

- Attention au nomadisme pharmaceutique
- Il existe des traitements qui ne présentent aucun risque d'interaction
 - Outil d'analyse: Liverpool HIV - <https://www.hiv-druginteractions.org/checker>

- **Antidépresseurs**

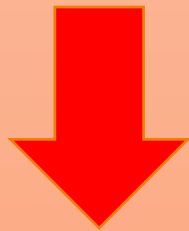
- Fluoxétine et paroxétine → action sur CYP 2D6 et P-gp
- Prise en charge de l'anxiété et de la dépression chez les patients atteints de cancer → double prescription et cumul d'effets indésirables

Ordonnances à risque

- Ordonnances ponctuelles
 - **Antibiotiques**
 - Classe des macrolides problématique → inhibition enzymatique
 - Existe des alternatives plus sûres dans les recommandations
 - Être en mesure de les proposer
 - Antibioclic : <https://antibioclic.com/>

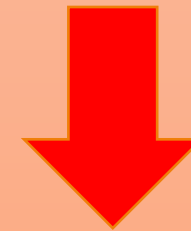
Réflexe iatrogène

Devant toute ordonnance
avec un médicament à fort
risque d'interaction
médicamenteuse



Demander si le patient a
d'autres traitements

Devant tout symptôme
présenté par un patient sans
étiologie évidente



Suspecter un médicament
jusqu'à preuve du contraire

Thérapies complémentaires

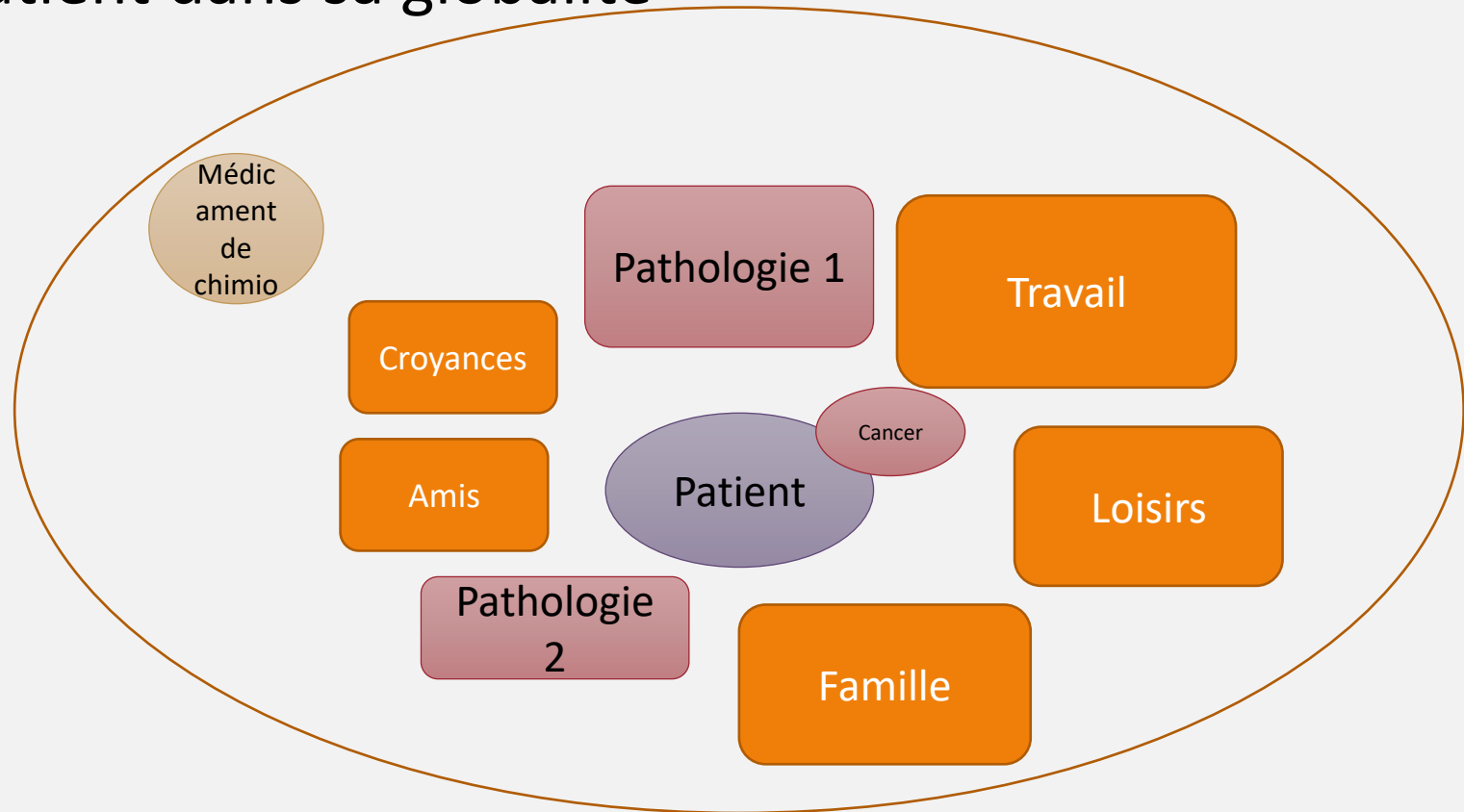
Approche holistique

Thérapeutiques complémentaires

- Plusieurs notions confuses: **thérapies alternatives, médecine douce, médecine naturelle ...**
- Désignent **toutes les méthodes thérapeutiques qui n'appartiennent pas à la médecine conventionnelle**
 - Elles viennent **en complément**
 - Elles ne doivent pas s'y opposer
 - **Pas « alternatives »**
- Séduisent par leur **approche holistique et intégrative**

Approche holistique

- Holistique vient du grec holos – la totalité
 - Prise en compte du patient dans sa globalité



Approche intégrative

- Utilise *toutes les méthodes thérapeutiques, conventionnelles ou non, pour prendre en charge le patient dans sa globalité*
- Met en valeur la **relation patient-soignant**
- Grande **compétence du pharmacien d'officine**
 - Accès au patient « comme il est »
 - Connaissance des traitements chroniques du patient ... mais aussi de son mode de vie
 - Rapport patient/client qui force un peu le rapprochement

Thérapeutiques complémentaires

Pratique du yoga

Activité physique
adaptée

Homéopathie

Méditation

Aromathérapie

Phytothérapie

Médecine
traditionnelle chinoise

Méthodes sans risque pour le patient

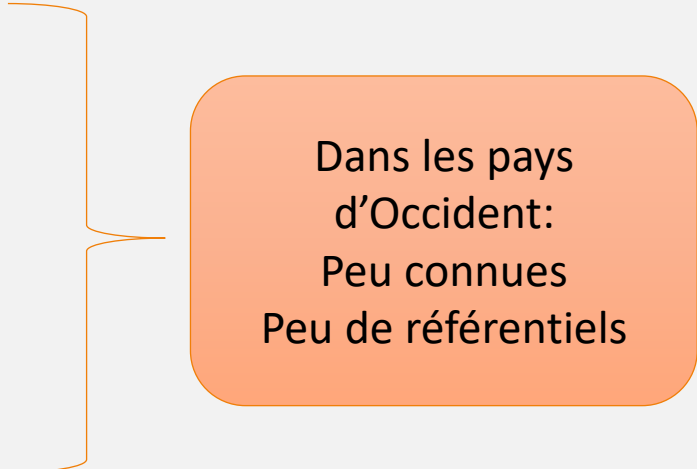
- **Méditation pleine conscience « mindfulness »**
 - Bénéficiaire d'études montrant son impact au niveau neurologique
 - Efficace sur le stress, les troubles du sommeil ...
 - Attention aux dérives sectaires
- **Acupuncture**
 - Technique de médecine traditionnelle chinoise
 - De plus en plus recommandée pour les douleurs chroniques
- **Activité physique adaptée**
 - Souvent proposée par les programmes d'Education Thérapeutique du Patient
 - Montre des résultats dans la réduction de l'asthénie

Les compléments alimentaires

- Sont la **source principale d'interaction** avec les médicaments
- Peuvent appartenir à **différentes catégories** : aromathérapie, phytothérapie, micronutrition, ...
- Leur statut réglementaire impose simplement d'être sûrs au regard d'une consommation alimentaire (ANSES)
- Selon leur provenance, ils peuvent être plus ou moins frelatés ...
 - Présence de contaminants
 - Absence du produit
 - ...

Focus sur la phytothérapie

- Trois « branches » de la phytothérapie
 - **Phytothérapie traditionnelle occidentale**
 - Celle enseignée dans les pays occidentaux
 - Bien connue
 - Le pharmacien d'officine en est un spécialiste
 - **Médecine traditionnelle chinoise**
 - Plantes différentes
 - Plantes identiques mais avec des noms différents ...
 - **Médecine ayurvédique**
 - Se base beaucoup sur l'alimentation
 - Utilise des plantes à usage alimentaire



Dans les pays
d'Occident:
Peu connues
Peu de référentiels

Phytothérapie traditionnelle

- Peut être à l'origine d'interaction avec les médicaments de chimiothérapie
 - Exemple le plus connu: Millepertuis → inducteur enzymatique du CYP 3A4
- Toujours demander au patient la raison pour laquelle il prend une plante médicinale
 - Même si cela paraît évident ...
 - Il y a parfois des surprises !

Principales plantes problématiques

Inhibiteurs	Inducteurs
<ul style="list-style-type: none">• Aloe vera (CYP3A4, 2D6)• Baie de Goli (CYP2C9)• Chardon Marie (CYP2C9, 2C19, 2D6)• Curcuma (CYP3A4)• Desmodium (CYP2E)• Echinacée (CYP3A, 1A2 et PgP)• Graviola (inhibiteur PgP)• Gui (CYP3A4)• Pamplemousse (CYP3A4 et PgP)• Réglisse (CYP3A, CYP 2D6)• Sauge (CYP2D6)• Spiruline (CYP1A2)• Thé vert (CYP3A4)• Valériane (CYP3A4, 2C9, 2C19, 2D6)	<ul style="list-style-type: none">• Chardon Marie (CYP3A4)• Ginseng (CYP3A4)• Millepertuis (CYP3A4, 2C9 et PgP)• Soja (CYP3A4 et PgP)

CYP 450 1A2

Inhibiteurs

Echinacée

Stimulation de l'immunité

Spiruline

Super-aliment

Inducteurs

CYP 450 2C8, 9, 19

Inhibiteurs

Baie de Goji
Anti-oxydant

Chardon-Marie
Détoxifiant hépatique, cholérétique,
cholagogue

Valériane
Trouble du sommeil

Inducteurs

Millepertuis
Troubles dépressifs

CYP 450 3A4

Inhibiteurs

Aloe Vera

Anti-inflammation, anticancer

Curcuma

Anti-inflammatoire, antioxydant

Gui

Anticancer

Thé vert

Anti-oxydant

Valériane

Trouble du sommeil

Inducteurs

Chardon-Marie

Détoxifiant hépatique, cholérétique,
cholagogue

Ginseng

Stimulant

P-gp

Inhibiteurs

Echinacée

Stimulation de l'immunité

Graviola

Anti-oxydant, anticancer

Pamplemousse

Inducteurs

Millepertuis

Troubles dépressifs

Outils et référentiels disponibles

- **Hédrine (version belge)**

- Base de données médicaments et phytothérapie
- Permet l'analyse d'interaction

- **MSKCC**

- About Herbs – <https://www.mskcc.org/cancer-care/diagnosis-treatment/symptom-management/integrative-medicine/herbs/search>

- **Livret de l'AFSOS**

- Cf bibliographie

Posture

- Devant une demande de conseil sur une thérapie complémentaire:
 - **Ne pas avoir de réaction de rejet**
 - « ne prenez pas ça » ... sans justifier
 - « ça ne m'intéresse pas » ... sans avoir même écouté
 - « vous vous mettez en danger » ... sans avoir vérifié
 - **Pratiquer l'écoute active**
 - Laisser le patient s'exprimer
 - Lui poser des questions ouvertes: « comment ? » « pourquoi ? »
 - Puis des questions fermées

Posture

- Devant une demande de conseil sur une thérapeutique complémentaire:
 - Se laisser le **temps de la réflexion**
 - Ne pas donner une réponse au patient de manière trop immédiate
 - Proposer au patient de repasser pour lui donner le résultat de votre analyse ou de le rappeler
 - Appliquer une méthode sûre de recherche avec des sources fiables
 - Donner une **réponse bienveillante**
 - Si il existe une interaction, expliquer les conséquences au patient
 - Lui proposer une alternative plus sûre si il en existe une
 - Rester à sa disposition pour d'autres questions

Autres professionnels impliqués

- Le médecin oncologue
 - Dans l'idéal essayer de lui envoyer un mail avec le compte-rendu de vos recherches
- Les infirmiers coordinateurs
 - Parfois plus disponibles que les médecins
 - Peuvent vous renseigner sur la chimiothérapie suivie par le patient
- Le naturopathe ou équivalent
 - Possibilité de se mettre en contact avec lui
 - Il a l'expertise sur les plantes et les autres compléments alimentaires
 - Vous avez l'expertise sur les médicaments et les interactions

Objectifs

- Comprendre les enjeux de la conciliation médicamenteuse pour les patients atteints de cancer
- Connaître les principales interactions entre les médicaments d'usage courants dans les pathologies chroniques et les médicaments de chimiothérapie
- Appréhender les thérapeutiques complémentaires dans le cadre des cancers et savoir adopter la bonne posture pour répondre aux patients dans ce domaine
- Avoir en tête les principales thérapeutiques complémentaires pouvant donner lieu à des interactions avec les médicaments de chimiothérapie

Bibliographie

- Centre d'informations thérapeutiques et de pharmacovigilance. Interactions médicamenteuses, cytochromes P450 et P-gp [Internet]. [cité 15 juill 2023]. Disponible sur: https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/a5_cytochromes_6_2.pdf
- AFSOS. Livret phytothérapie et cancer [Internet]. [cité 15 juill 2023]. Disponible sur: https://www.afsos.org/wp-content/uploads/2019/10/Livret_compressed_compressed.pdf
- Méditation dite de pleine conscience (mindfulness) en onco-hématologie - AFSOS [Internet]. Association Francophone des Soins Oncologiques de Support. [cité 27 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.afsos.org/fiche-referentiel/meditation-dite-de-pleine-conscience-mindfulness-en-onco-hematologie/>
- Anane S, Gass AE, Dhenin V, Giavagnoli S, Sergent C. Membres du groupe de travail.
- URPS. Outil d'aide à l'accompagnement pharmaceutique du patient traité par chimiothérapie anticancéreuse [Internet]. 2021 [cité 13 juill 2023]. Disponible sur: https://www.urps-pharmaciens-hdf.fr/adn/uploads/63063a794c53c_bat-version-novembre-2021.pdf
- Recommandations et outils d'aide à la pratique - Professionnels de santé [Internet]. [cité 13 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Recommandations-et-outils-d-aide-a-la-pratique>
- SFPO - Société Française de Pharmacie Oncologique [Internet]. [cité 13 juill 2023]. Disponible sur: <https://oncolien.sfpo.com/>
- Thériaque [Internet]. [cité 13 juill 2023]. Disponible sur: https://www.theriaque.org/apps/recherche/rch_simple.php
- Transport PgP [Internet]. [cité 15 juill 2023]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/les-sources-de-variabilite-de-la-reponse-au-medicament/45-variabilites-pharmacocinetiques/98-transport-pgp>
- VIDAL [Internet]. [cité 13 juill 2023]. VIDAL, L'intelligence médicale au service du soin. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>