

Vendredi 24 novembre 2023

Risques d'interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques entre la phytothérapie et les thérapies anti-cancéreuses

Dr Anne-Laure CLAIRET,
CHU de Besançon (25)

Pr Antonin SCHMITT,
Centre Georges-François Leclerc (21)

Liens d'intérêt

● A-L. Clairet

- Boards : Novartis, MSD

● A. Schmitt

- Congrès : Lilly, AMGEN, AstraZeneca
- Essais cliniques : Eisai
- Boards : Pierre Fabre, GSK, Lilly, Accord Healthcare, Novartis, MundiPharma, Seagen, MSD, Astellas

Objectifs de la présentation

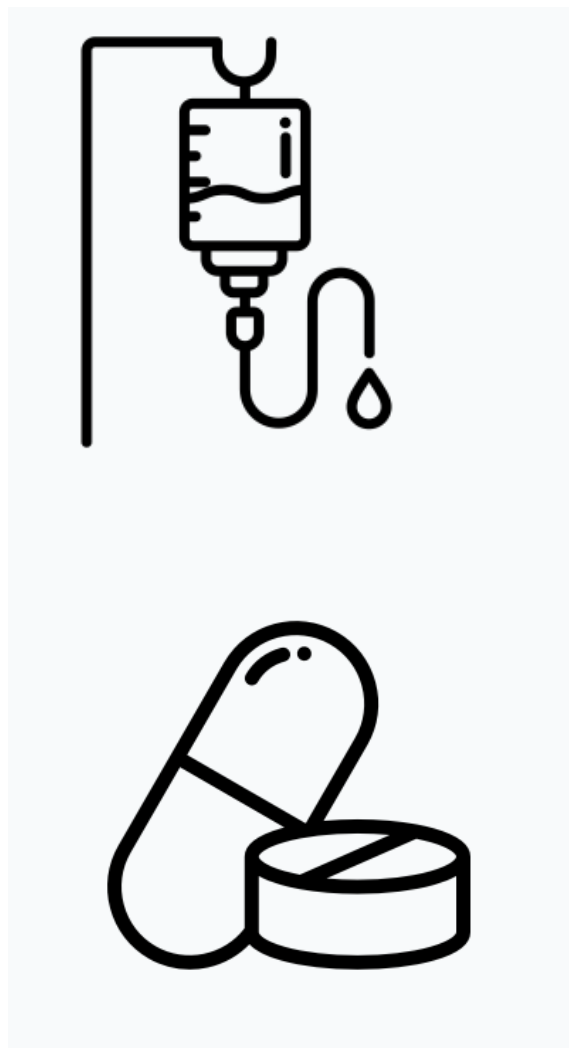
Risques interactions
Plantes –
médicaments

Mécanismes
pharmacocinétiques

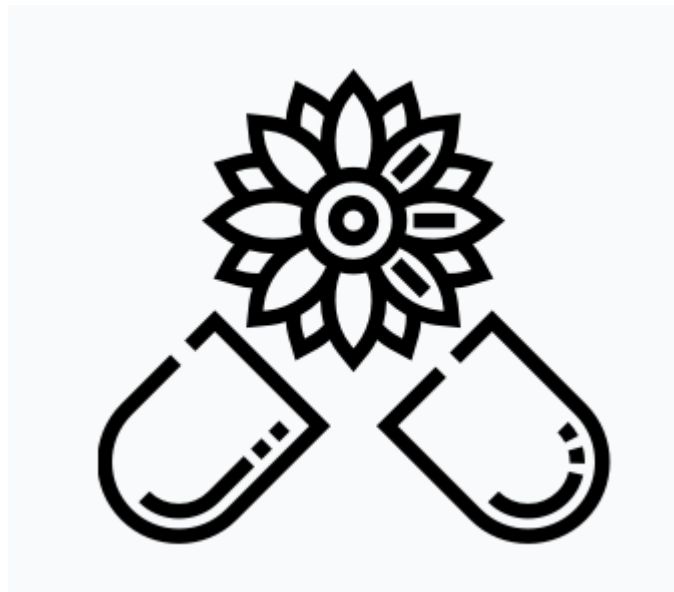
Réalité clinique ?

Intérêt du dosage

Vendredi 24 novembre 2023



+



=

?

Qu'est-ce qu'une interaction médicamenteuse ?

Interaction médicamenteuse d'ordre Pharmacocinétique (PK)

- Modification de l'absorption par modification du pH gastrique
- Inhibition du métabolisme ou du transport
- Induction du métabolisme ou du transport

Interaction médicamenteuse d'ordre pharmacodynamique (PD)

- Addition de 2 effets indésirables
- Opposition de 2 effets qui vont donc s'annuler

Le métabolisme

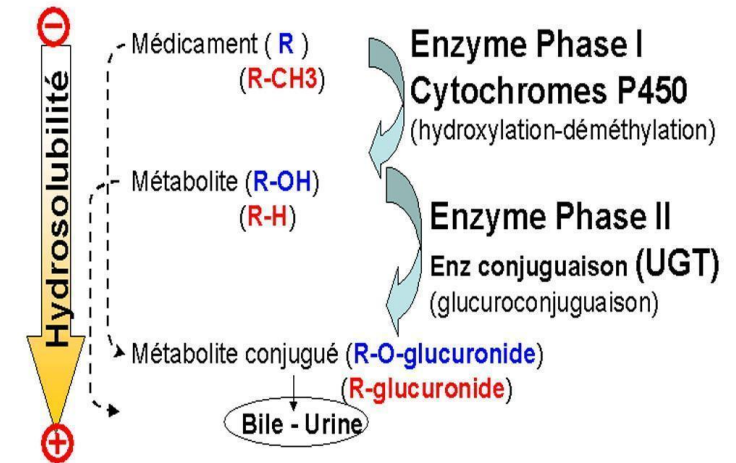
Pour le grand public

- Ensemble des réactions chimiques au sein de l'organisme

En pharmacologie

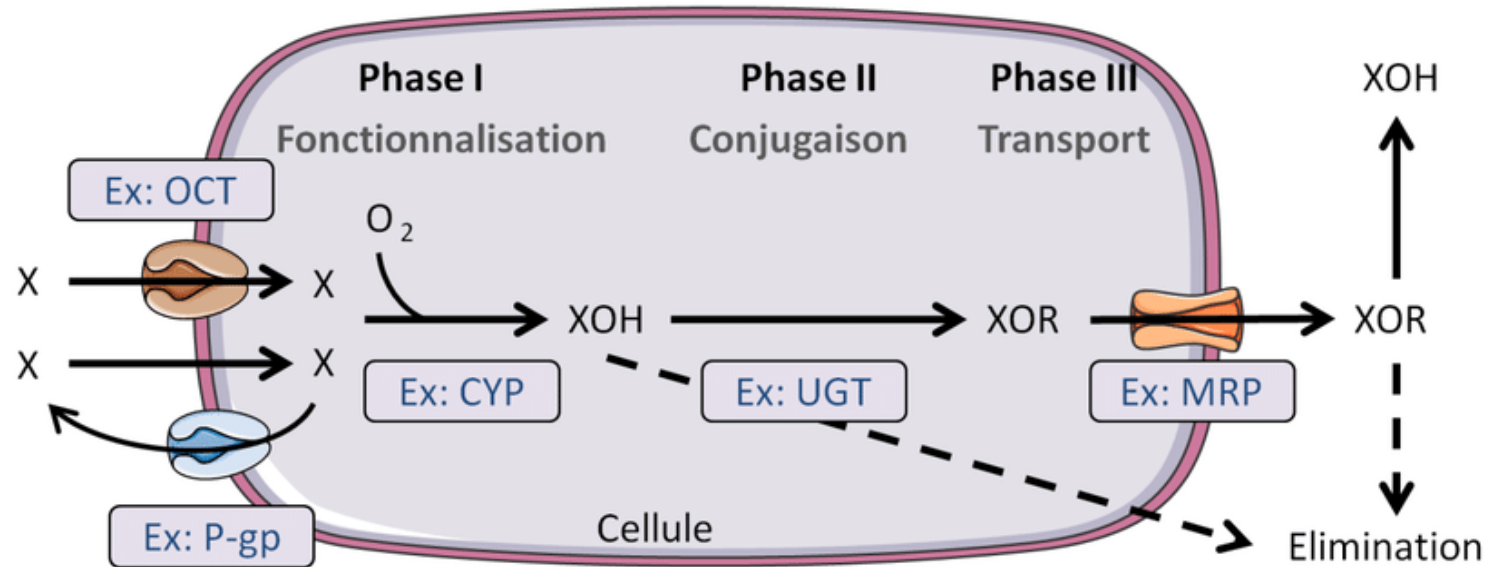
- Transformation par des systèmes enzymatiques d'une molécule en une molécule plus polaire (un métabolite) pour faciliter son élimination
- Métaboliser ne signifie pas rendre inactif

Métabolisme des médicaments



Pourquoi métaboliser ?

- Système de protection contre les xénobiotiques potentiellement dangereux pour l'organisme
- Dans l'intestin et le foie
- Existent depuis > 400 MA
- Protègent des toxines, mais métabolisent les médicaments
- CYP3A4 est le plus



important, mais il en existe d'autres (CYP2D6, CYP1A2, UGT...)

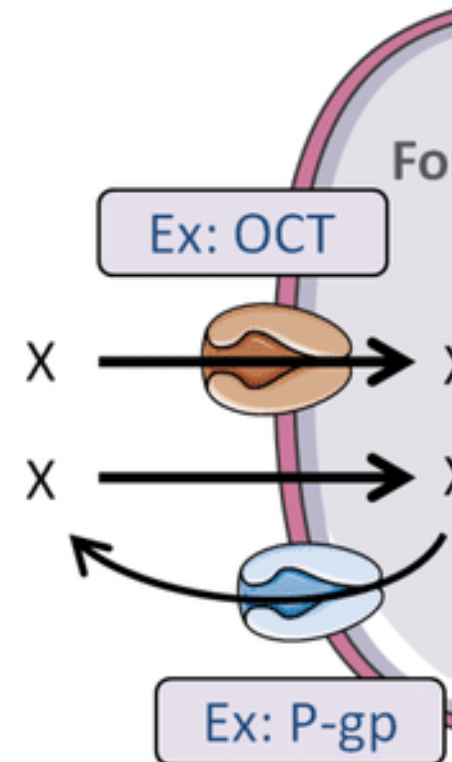
Les transporteurs

Permettent l'entrée ou la sortie des xénobiotiques

Le plus important pour les médicaments : P-glycoprotéine (P-gp)

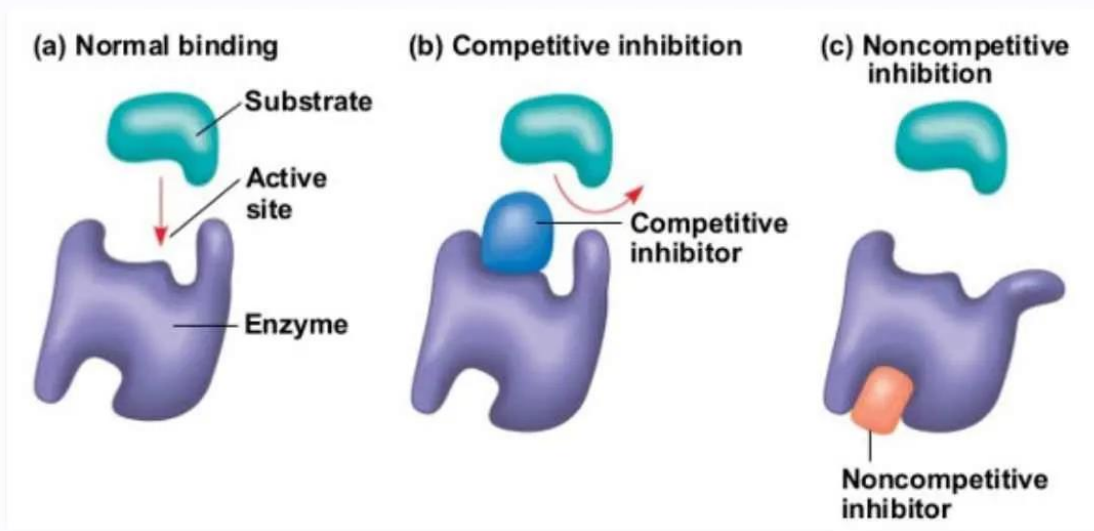
Protéine d'efflux → elle fait ressortir les xénobiotiques/médicaments de l'organisme

Présente au niveau de l'intestin, du foie, du rein, de la BHE

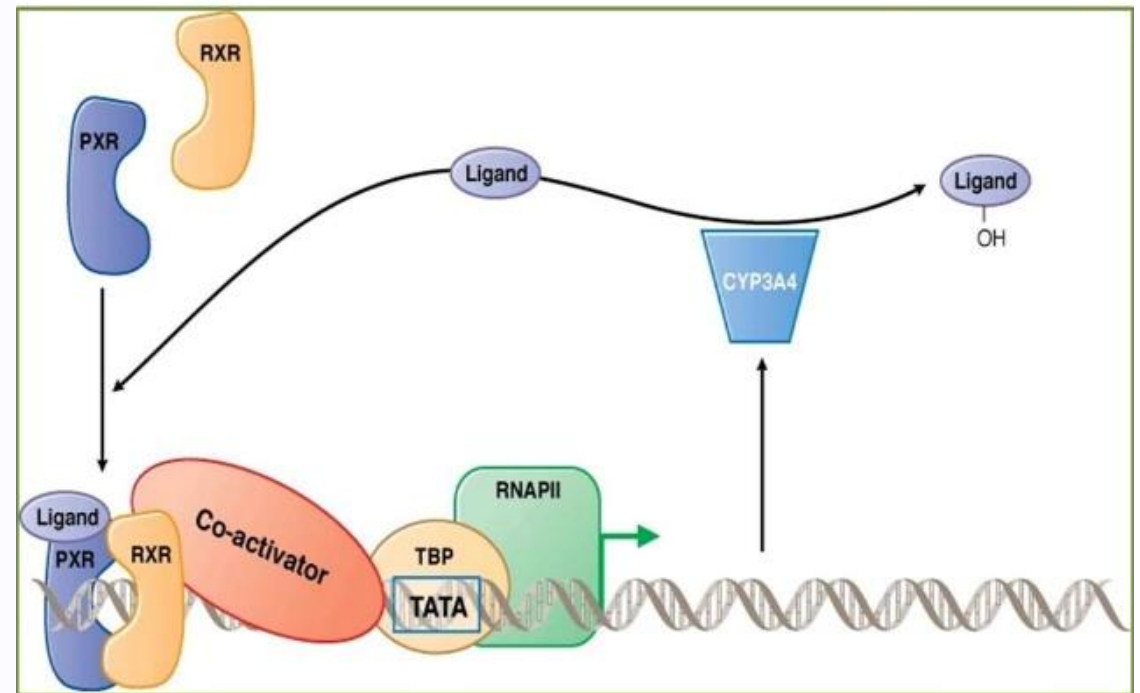


Inducteurs et inhibiteurs

The Role of Cytochrome P450 in drug metabolism



Mechanism of enzyme induction:



Comment évaluer le risque d'interaction médicamenteuse ?

Un médicament peut être métaboliser par une ou plusieurs enzymes

Plus les enzymes impliquées dans le métabolisme sont nombreuses, moins le risque d'interaction est important

Les inhibiteurs et les inducteurs n'ont pas la même puissance

Puissant, modéré et faible

De nombreuses autres sources de variabilité

Nourriture, génétique, observance, insuffisance rénale, insuffisance hépatique...

Il faut étudier chacun de ces points

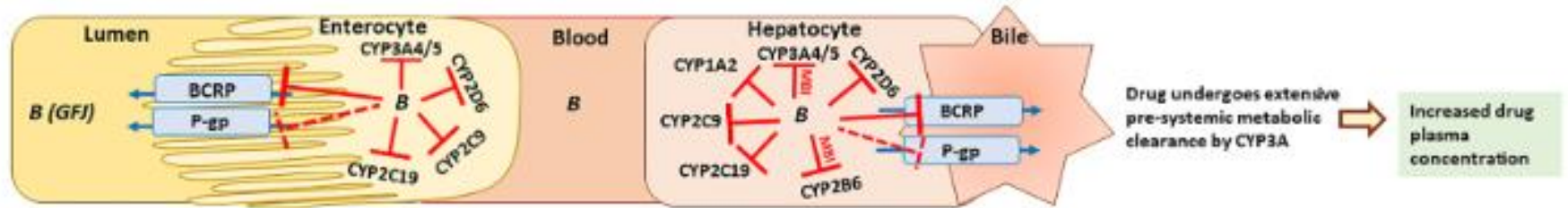
Exemples de mécanismes PK HDI

ORIGINAL ARTICLE

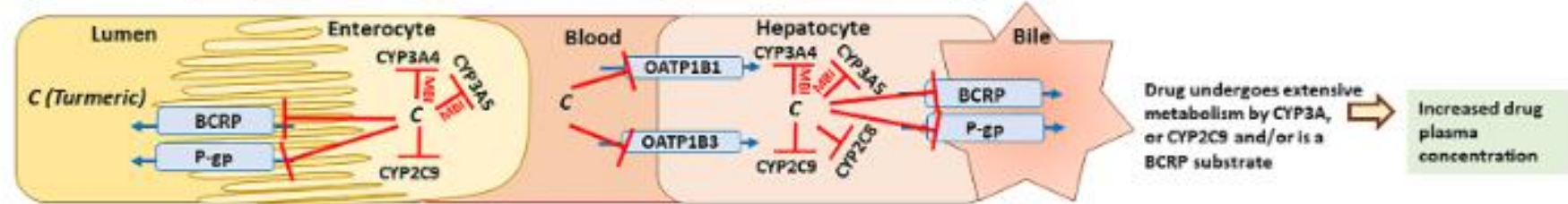
Food constituent- and herb-drug interactions in oncology:
Influence of quantitative modelling on Drug labelling

Venkatesh Pilla Reddy^{1,2} | Heeseung Jo^{1,3} | Sibylle Neuhoff³

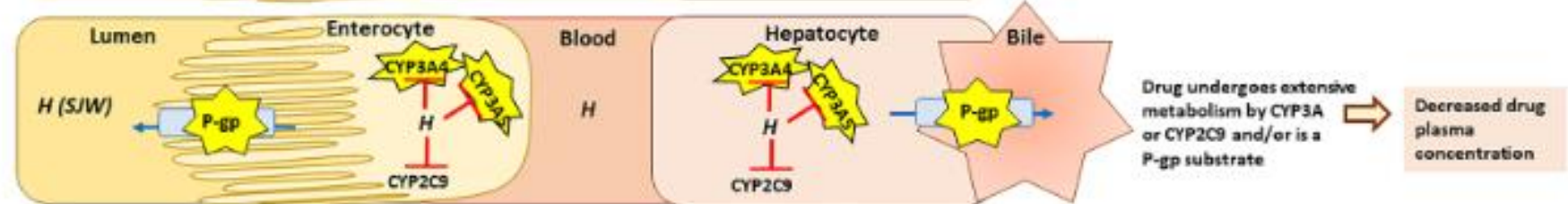
Jus de pampleousse
(naringénine)



Curcuma



Millepertuis



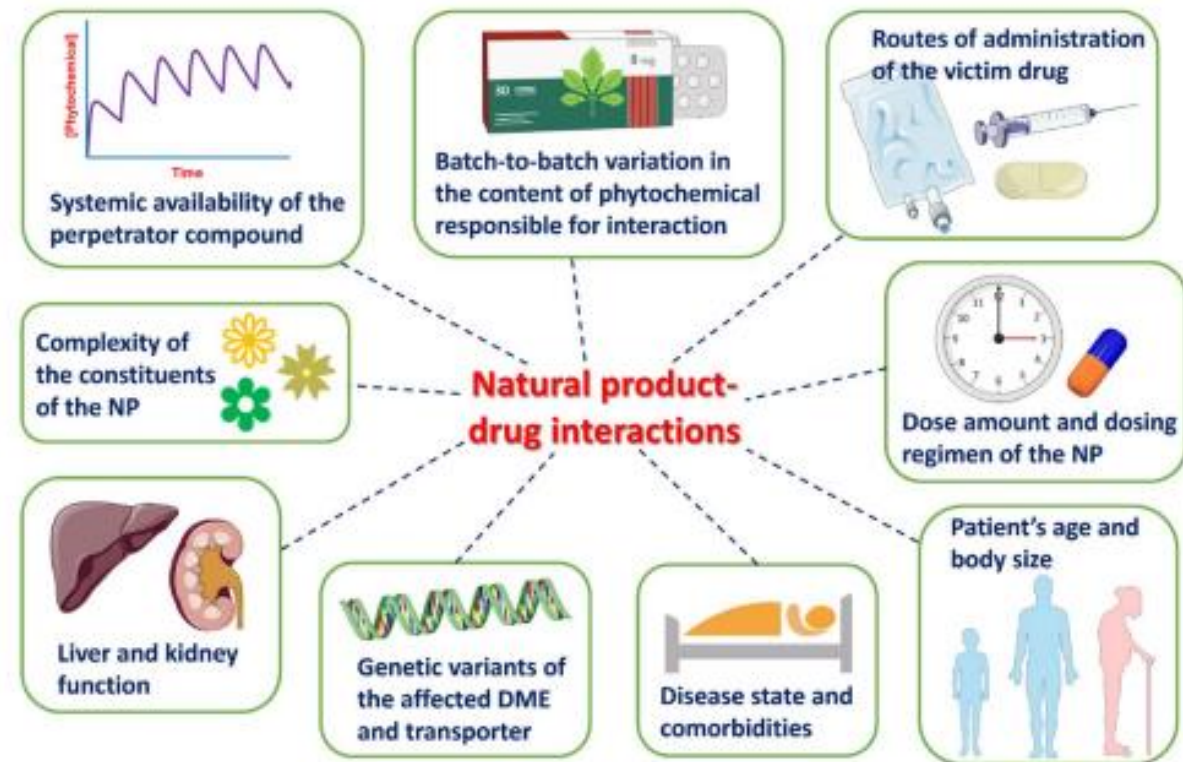


Interactions between natural products and cancer treatments: underlying mechanisms and clinical importance

Wai-Jo Jocelin Chan¹ · Jeffry Adiwidjaja^{1,2} · Andrew J. McLachlan¹ · Alan V. Boddy³ · Joanna E. Harnett¹

Received: 15 September 2022 / Accepted: 9 January 2023 / Published online: 27 January 2023
© The Author(s) 2023, corrected publication 2023

Fig. 1 Potential sources of inter-individual variability in the extent of natural product–drug interactions. Freely available medical illustrations from the Servier Medical Art (SMART, <https://smart.servier.com>) and default illustrations within the Microsoft 365 were used to create the figure. *DME* drug-metabolising enzyme, *NP* natural product



Interactions pharmacocinétique

M4 (nov 2013), N°3 10-17
L'Agence de l'évaluation
des médicaments et des
appareils médicaux
www.ansm.solidarites-sante.gouv.fr

 **Mécanismes des interactions pharmacocinétiques impliquant les agents anticancéreux oraux**

Dominique Levêque, Céline Duval, Charlotte Poulat, Benjamin Palas, Anne El Aatmani, Anne Dory, Guillaume Becker, Bénédicte Gourieux

TABLEAU I

Mécanismes d'interactions pharmacocinétiques avec les agents anticancéreux oraux

Mécanisme	Conséquences cinétiques	Conséquences cliniques potentielles	Exemple
Augmentation pH digestif	Baisse de la solubilité, baisse de l'absorption digestive, baisse des concentrations	Baisse de l'activité	Oméprazole et dasatinib
Repas	Augmentation de la solubilité, augmentation de l'absorption, augmentation des concentrations	Optimisation de l'activité	Repas et bosutinib
		Augmentation de la toxicité	Repas et abiratérone acétate
	Baisse de la perméabilité, baisse de l'absorption, baisse des concentrations	Baisse de l'activité	Repas et sorafénib
Inducteurs enzymes, transporteurs	Augmentation de l'élimination, baisse des concentrations	Baisse de l'activité	Rifampicine et imatinib
Inhibiteurs enzymes, transporteurs	Augmentation de l'absorption, diminution de l'élimination, augmentation des concentrations	Augmentation de la toxicité	Kétoconazole et lapatinib
	Diminution de l'absorption, diminution des concentrations	Baisse de l'activité	Pas d'exemple à ce jour
	Diminution des concentrations du métabolite actif	Baisse de l'activité ?	Fluoxétine et tamoxifène

Outils IAM

	CYP / UGT / SULT						Transporter					
	Substrate		Inducer		Inhibitor		Substrate		Inducer		Inhibitor	
	in vivo	<i>in vitro</i>	in vivo	<i>in vitro</i>	in vivo	<i>in vitro</i>	in vivo	<i>in vitro</i>	in vivo	<i>in vitro</i>	in vivo	<i>in vitro</i>
NIRAPARIB	CE UGT	/	/	CYP1A2	CYP3A4 non étudié	/	/	<i>P-gp</i> BCRP	/	/	/	/
OLAPARIB	CYP3A4 CYP3A5	CYP3A4 CYP3A5	/	(CYP3A) (CYP1A2) (CYP2B6) (CYP2C9) (CYP2C19)	/	(CYP3A4) (CYP3A5)	/	<i>P-gp</i>	/	(<i>P-gp</i>)	/	<i>P-gp</i> (BCRP) (OATP1B1) (OCT1) (OCT2) (OCT3) (MATE 1) (MATE 2K)
RUCAPARIB	/	CYP2D6 (CYP1A2) (CYP3A4)	/	/	CYP1A2 (CYP2C9) (CYP2C19) (CYP3A)	/	/	<i>P-gp</i> BCRP	/	/	/	/

Outils IAM

VIDAL
Médicament, parapharmacie, Indication, VIDAL Reco, etc...

Médicaments | Dispositifs médicaux, parapharmacie | Interactions, équivalences | Recommandations, protocoles...

Retirer tous les produits

Médicament	Laboratoire
lymparza 150 mg cp pellic	AstraZeneca AB
zebix 800 mg cp	Biel Portelo & Ca, SA
urbanyl 10 mg cp séc	Sanoï-Aventis France
montelukast almus 10 mg cp pellic	Almus France
panitoprazole almus 40 mg cp gastroresis	Biogaran
dolprane 1000 mg gel	Opella Healthcare France
miansérine arrow 60 mg cp pellic séc	Arrow Génériques
tahor 10 mg cp pellic	Pfizer PFE France
irbesartan accord 300 mg cp pellic	Accord Healthcare France SAS
seretide diskus 100 g 50 g dose pdre p inhal en recipient unidose	GlaxoSmithKline
solupred 20 mg cp orodispers	Sanoï-Aventis France

Association déconseillée : MIANSERINE ARROW 60 mg cp pellic séc (Remplacer) + ZEBINIX 800 mg cp (Remplacer)
Miansérine avec Inducteurs enzymatiques (sauf anticonvulsivants)
Risque: Risque d'inefficacité de la miansérine.

Association déconseillée : ZEBINIX 800 mg cp (Remplacer) + LYNPARZA 150 mg cp pellic (Remplacer)
Inducteurs enzymatiques (sauf anticonvulsivants) avec Olaparib
Risque: Diminution, éventuellement très importante selon l'inducteur, des concentrations plasmatiques de l'olaparib par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.

Utiliser avec précaution : ZEBINIX 800 mg cp (Remplacer) + SOLUPRED 20 mg cp orodispers (Remplacer)
Inducteurs enzymatiques (sauf anticonvulsivants) avec Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone) (voie systémique)
Risque: Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des corticoïdes par augmentation de leur métabolisme hépatique par l'inducteur ; les conséquences sont particulièrement importantes chez les addisoniens traités par l'hydrocortisone et en cas de transplantation.
Conduite à tenir: Surveillance clinique et biologique ; adaptation de la posologie des corticoïdes pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.

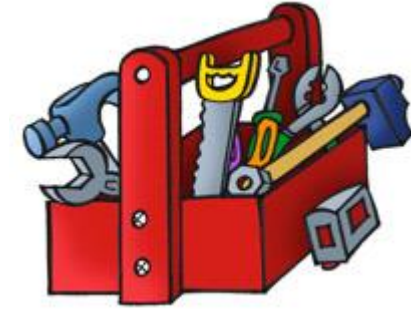
Prendre en compte : URBANYL 10 mg cp séc (Remplacer) + MIANSERINE ARROW 60 mg cp pellic séc (Remplacer)
Médicaments sédatifs avec Médicaments sédatifs
Risque: Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

PREDICTOR
DDI
IMPACT OF DRUG-DRUG INTERACTIONS ON DRUG EXPOSURE

AGE OF PATIENT
 Age >= 2 years
 Age < 2 years

SUBSTRATE
Start typing the name of a drug or scroll down the list to choose one
Choose...

INTERACTOR
Start typing the name of a drug or scroll down the list to choose one
Choose...



IBM Micromedex®

My Subscription | Gateway | Training Center | Help | Mobile Application Access | Logout

Keyword search

Home | **Drug Interactions** | IV Compatibility | Drug ID | Drug Comparison | Tox & Drug Product Lookup | Calculators

Drug Interaction Results

Refine by: Drugs: Severity: Documentation: Type:

Jump To: DRUG-DRUG (0) | Ingredient Duplication (0) | ALLERGY (0) | **FOOD (2)** | ETHANOL (0) | LAB (0) | TOBACCO (0) | PREGNANCY (2) | LACTATION (2)

Drug-Drug Interactions (None found)

Ingredient Duplication (None found)

Drug-ALLERGY Interactions (None found)

Drug-FOOD Interactions (2)

Drugs:	Severity:	Documentation:	Summary:
OLAPARIB	S Major	Fair	Concurrent use of OLAPARIB and GRAPEFRUIT JUICE may result in increased olaparib exposure.
OLAPARIB	S Major	Fair	Concurrent use of OLAPARIB and BITTER ORANGE may result in increased olaparib exposure.

Outils IAM

A <i>Nom latin</i>	B <i>Nom français</i>	C <i>Nom</i> <small>in vivo = in human</small>	D CYP / UGT / SULT						E transporter (DAT OATPB BCRP PGP BSEP MRP)						P <small>in vivo</small>	Q <small>in vitro</small>	R Pharmacodynamie <small>in vitro + in vivo</small>	S Antioxydant	T Données contraires O/N	U Publi	V date mise à jour
			Substrate		Inductor		Inhibitor		Substrate		Inductor		Inhibitor								
			<small>in vivo</small>	<small>in vitro</small>	<small>in vivo</small>	<small>in vitro</small>	<small>in vivo</small>	<small>in vitro</small>	<small>in vivo</small>	<small>in vitro</small>	<small>in vivo</small>	<small>in vitro</small>	<small>in vivo</small>	<small>in vitro</small>							
<i>Actinidia chinensis</i>	Kiwi	Kiwi	-	-	-	-	-	-	CYP 3A4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	28/10/2019	
<i>Adansonia digitata</i>	Baobab	Baobab	-	-	-	-	-	-	CYP450	-	-	-	-	-	-	-	-	riche en vitamine C	114	12/11/2020	
<i>Aesculus hippocastanum</i>	Marronnier d'Inde	Horse chestnut	-	-	-	-	-	-	CYP1A2, CYP2D6 and CYP3A4 (CYP2C9)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	79		
<i>Aframomum melegueta</i>	Maniguette	Grains of paradise, Alligator pepper, Melegueta pepper, Guinea grains, Guinea pepper	-	-	-	-	-	-	CYP3A4 CYP3A5 CYP3A7	-	-	-	-	-	-	-	-	gingerol, 6-shogaol, 6-paradol	33	06/11/2019 ⁹	

Real-world data on herb-drug interactions in oncology: A scoping review of pharmacoepidemiological studies

Chun Sing Lam^a, Ho Kee Koon^b, Chung Tin Ma^a, Kwok Yin Au^c, Zhong Zuo^a, Vincent Chi-Ho Chung^b, Yin Ting Cheung^a

Real-world Data on Herb-Drug Interactions (HDI) in Oncology: A Scoping Review of Pharmacoepidemiological Studies

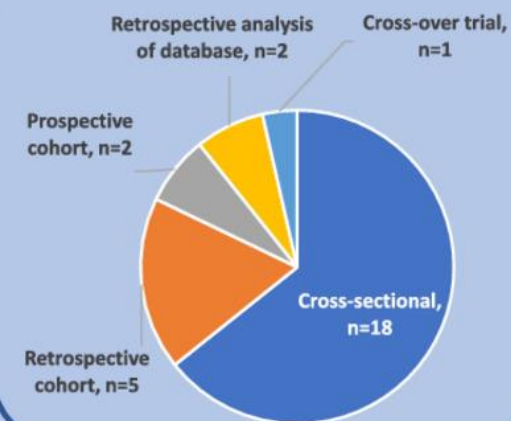
Objectives

- ✓ To summarize the existing pharmacoepidemiological studies that evaluate HDI using real-world data
- ✓ To identify gaps to be addressed in future research initiatives

Methods

- ✓ 9 major English- and Chinese-language databases from their inception to May 2021
- ✓ Gray literature and manual searches

Study Characteristics (n=28)



Current Evidence

Collectively, **45.4%** of herbal medicine users of the included studies were found to be at risk of HDI.

Most cohort studies investigated **actual clinical outcomes** of the HDI, such as adverse events and secondary cancer occurrences

Most interaction outcomes identified did **not** lead to **negative** clinical consequences.

Limitations of Existing Studies

Small sample size and limited generalizability



Incomplete information on herbal medicine and drugs

Lack of/ inconsistent data on HDI risk from the literature



Future Research Directions

Interactions between herbs and newer cancer therapies



Interactions in special populations

ORIGINAL RESEARCH

Cytochrome P-450-mediated herb and food—drug interactions can be identified in cancer patients through patient self-reporting with a tablet application: results of a prospective observational study

P. Gougis^{1,2,3*}, A. Gérard⁴, M. Hilmi⁵, A. Vozy⁵, L. Campedel⁵, B. Abbar³, C. Allio^{2,3}, S. De Chatillon^{2,3}, A. Portalier⁶, F. Lapray³, S. Choquet⁶, J.-P. Spano³, F. Reyat^{1,7,8}, O. Mir⁹, C. Funck-Brentano² & A.-S. Hamy^{1,10}

¹Residual Tumor & Response to Treatment Laboratory, RT2Lab, INSERM, U932 Immunity and Cancer, Institut Curie, Université Paris, Paris; ²Sorbonne Université, Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM), Assistance Publique—Hôpitaux de Paris (AP-HP), Clinical Investigation Center (CIC-1901), Department of Pharmacology, Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris; ³Department of Medical Oncology, Assistance Publique—Hôpitaux de Paris (AP-HP), Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris; ⁴Department of Drug Development, Gustave Roussy Cancer Center, Villejuif; ⁵Medical Oncology Department, Curie Institute, Versailles Saint-Quentin University (UVSQ), Paris Saclay University, Saint-Cloud; ⁶Clinical Hematology Unit, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, AP-HP Sorbonne Université, Paris; ⁷Department of Breast, Gynecological and Reconstructive Surgery, Institut Curie, Université Paris, Paris; ⁸Department of Surgical Oncology, Institut Godnot, Reims; ⁹Department of Ambulatory Care, Gustave Roussy Cancer Campus, Villejuif; ¹⁰Department of Medical Oncology, Institut Curie, Université Paris, Paris, France

Table 2. Interaction between HFDS and anticancer treatments found in the study with the application

Patient's study number	HFDS	Cancer treatment	CYP involved	CYP modification	Level	Supervised	Auto-implementation	Food questionnaire	HFDS type	HFDI category
3	Green tea	Vinorelbine	CYP3A	Inhibition	3	Yes	No	No	Herb	Probable
30	Green tea	Paclitaxel	CYP3A	Inhibition	3	No	Yes	Yes	Food	Probable
	Licorice	Paclitaxel	CYP3A	Induction	1	No	Yes	Yes	Food	Probable
36	Green tea	Letrozole	CYP3A	Inhibition	3	No	Yes	Yes	Food	Probable
38	Cranberry	Paclitaxel	CYP3A	Inhibition	2	No	Yes	Yes	Food	Probable
	Grapefruit	Paclitaxel	CYP3A	Inhibition	1	No	Yes	Yes	Food	Probable
40	Coffee	Cyclophosphamide	CYP1A2	Inhibition	2	No	Yes	Yes	Food	Probable
44	Green tea	Trastuzumab-emtansine	CYP3A	Inhibition	3	No	Yes	Yes	Food	Probable
46	Green tea	Paclitaxel	CYP3A	Inhibition	3	No	Yes	Yes	Food	Probable
55	Coffee	Cyclophosphamide	CYP1A2	Inhibition	2	No	Yes	Yes	Food	Probable
60	Peppermint	Lenvatinib	CYP3A	Inhibition	2	No	Yes	No	Herb	Probable
	Green tea	Lenvatinib	CYP3A	Inhibition	2	No	Yes	Yes	Food	Probable
71	Grapefruit	Dexamethasone	CYP3A	Inhibition	1	Yes	Yes	Yes	Food	Probable
73	Cranberry	Lapatinib	CYP3A	Inhibition	2	No	Yes	Yes	Food	Probable
78	Green tea	Ibrutinib	CYP3A	Inhibition	3	Yes	Yes	Yes	Food	Probable
79	Green tea	Vinblastine	CYP3A	Inhibition	3	Yes	Yes	Yes	Food	Probable
	Pomelo	Vinblastine	CYP3A	Inhibition	3	Yes	Yes	Yes	Food	Probable
85	Coffee	Cyclophosphamide	CYP1A2	Inhibition	2	Yes	Yes	Yes	Food	Probable
87	Green tea	Vinblastine	CYP3A	Inhibition	3	No	Yes	Yes	Food	Probable
	Pomelo	Vinblastine	CYP3A	Inhibition	3	No	Yes	Yes	Food	Probable
	Grapefruit	Vinblastine	CYP3A	Inhibition	1	No	Yes	Yes	Food	Probable
89	Coffee	Cyclophosphamide	CYP1A2	Inhibition	2	No	Yes	Yes	Food	Probable

The scale for the HFDS level of evidence of interaction with cytochromes is available in Supplementary Table S1, available at <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100650>, and has been reported in a previous study.¹³ Version 2 of the application allowed both auto-implementation and the acquisition of CYP-interacting food through a specific food questionnaire. In version 2 of the application, food—drug interactions could be detected either through the general questionnaire or the specific food questionnaire. CYP, cytochrome P-450; HFDI, herb and food—drug interaction; HFDS, herb, food and dietary supplements.

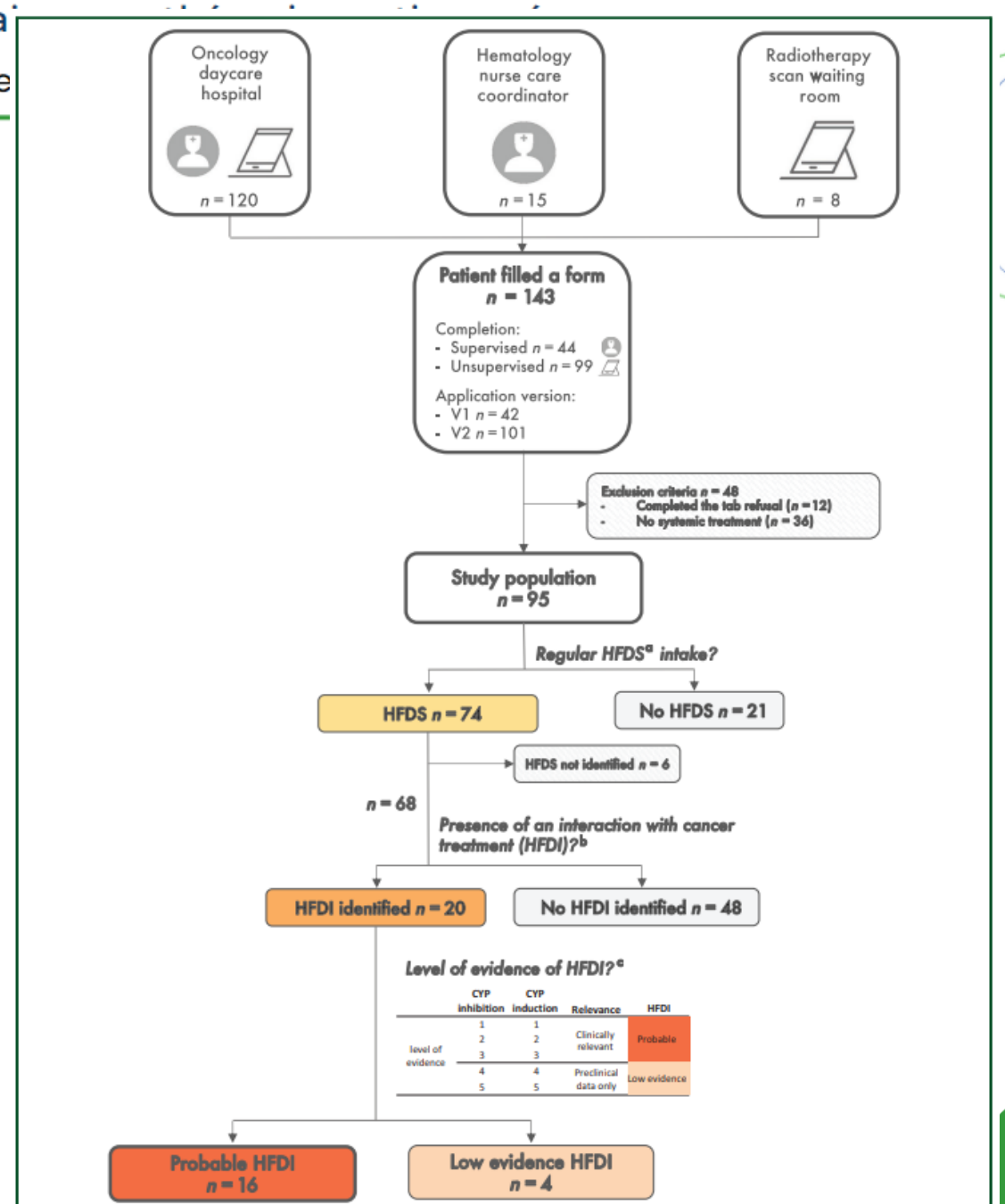



Figure 1. Principle of data collection and HFDI identification in the study. Data are collected through the 'Kenko' application completion by patients. Patients could have filled the first version of the app or the second version that included auto-completion and with or without the supervision of a health care professional. The risk of CYP-mediated drug interaction is automatically assessed according to previous published work.¹³ CYP, cytochrome P-450; HFDI, herbs and food—drug interactions; HFDS, herb, food and dietary supplements.



RESEARCH ARTICLE

Effect of turmeric supplementation on the pharmacokinetics of paclitaxel in breast cancer patients: A study with population pharmacokinetics approach

Hindu Kalluru, Surulivel Rajan Mallayasamy, Satish Srinivas Kondaveeti, Vinodhini Chandrasekhar, Mangathayaru Kalachaveedu 

First published: 18 February 2022 | <https://doi.org/10.1002/ptr.7412> | Citations: 3

- Curcuma
 - PK Paclitaxel chez 60 patients
- Sans curcuma d'abord 1er cycle
- Puis 2g au cours du 2nd cycle
- Diminution AUC et Cmax 7,7% et 12,1%
- Peu d'impact Clinique théorique



Real-life drug–drug and herb–drug interactions in outpatients taking oral anticancer drugs: comparison with databases

H. Prely, C. Herledan, A. G. Caffin, A. Baudouin, V. Larbre, M. Maire, V. Schwartz, N. Vantard, F. Ranchon & C. Rioufol 

Journal of Cancer Research and Clinical Oncology 148, 707–718 (2022) | [Cite this article](#)

1493 Accesses | 14 Citations | 29 Altmetric | [Metrics](#)

Vendredi 24 novembre 2023

● 294 patients

- Nombre median médicament 8
- 55% au moins une médecine complémentaire
- Au moins une interaction chez plus de 90% des patients
 - DDI : 89%
 - HDI : 23%
 - DDI + HDI : 22%
- Peu d'HDI retrouvée dans les bases de données, recherche manuelle chronophage
- Utiliser plusieurs outils
 - Pour détecter plus d'interactions

Prévention auprès des patients

● <https://www.bourgogne-franche-comte.ars.sante.fr/les-actualites-de-lomedit>

Soyez vigilants

- ✓ Si vos interlocuteurs **dénigrent les traitements** proposés par l'équipe médicale qualifiée.
- ✓ S'ils vous recommandent **d'arrêter ces traitements**
- ✓ Si l'on vous promet des **bienfaits qui surpasseraient** les résultats des traitements proposés par votre équipe médicale
- ✓ Si l'on vous propose des **séances gratuites** pour essayer
- ✓ Si l'on vous demande de vous engager **en réglant à l'avance**
- ✓ Si l'on vous propose d'acheter **un appareil ou un produit** présenté comme miraculeux, souvent cher, **non remboursé par l'AM**
- ✓ Si la prise en charge prétend **agir à la fois sur le mental et le physique**, voire sur toutes sortes de troubles divers.
- ✓ Si vos interlocuteurs abusent d'**un langage pseudo-scientifique** très complexe ou si, au contraire, ils prétendent avoir découvert un **principe d'action extrêmement simple**.
- ✓ Si l'on vous conseille de **vous couper de votre famille, de votre médecin, de votre entourage** pour favoriser votre guérison.

CANCER INFO

Cancers, attention aux traitements miracles

Vous, ou l'un de vos proches, êtes atteint d'un cancer.

C'est une expérience éprouvante, qui vous affecte dans de nombreux aspects de votre vie, et qui peut vous rendre **vulnérable**.

Il arrive que des personnes ou des organisations cherchent à **profiter de ce désarroi**.

Elles peuvent vous proposer des **méthodes présentées comme plus efficaces** que les traitements classiques :

- au moyen de prospectus déposés dans les salles d'attente ;
- sur des sites internet ;
- ou encore par le bouche-à-oreille.

Non validées scientifiquement, ces méthodes peuvent être dangereuses

Logo of the Bourgogne-Franche-Comté region and the Institut National du Cancer.

Un exemple parmi tant d'autres...

Dans la vraie vie :

- Interaction entre Dabrafenib et thé vert aux agrumes : toxicité cutané (rash) et cytolysse hépatique

Dans la littérature :

- Bilgi N et al, Imatinib and Panax Ginseng: A Potential Interaction Resulting in Liver Toxicity *Annals of pharmacotherapy* 44(5):926-8 · March 2010
- Bossaer J. B., Odle B. L., Probable etoposide interaction with Echinacea *J Diet Suppl.*; 9(2): 90-5
 - Thrombocytopenie chez un homme de 61 ans par probable inhibition du métabolisme de l'étoposide au niveau du CYP3A4
- Melchardt T et al Liver toxicity during temozolomide chemotherapy caused by Chinese herbs, *BMC Complement Altern Med.* 2014

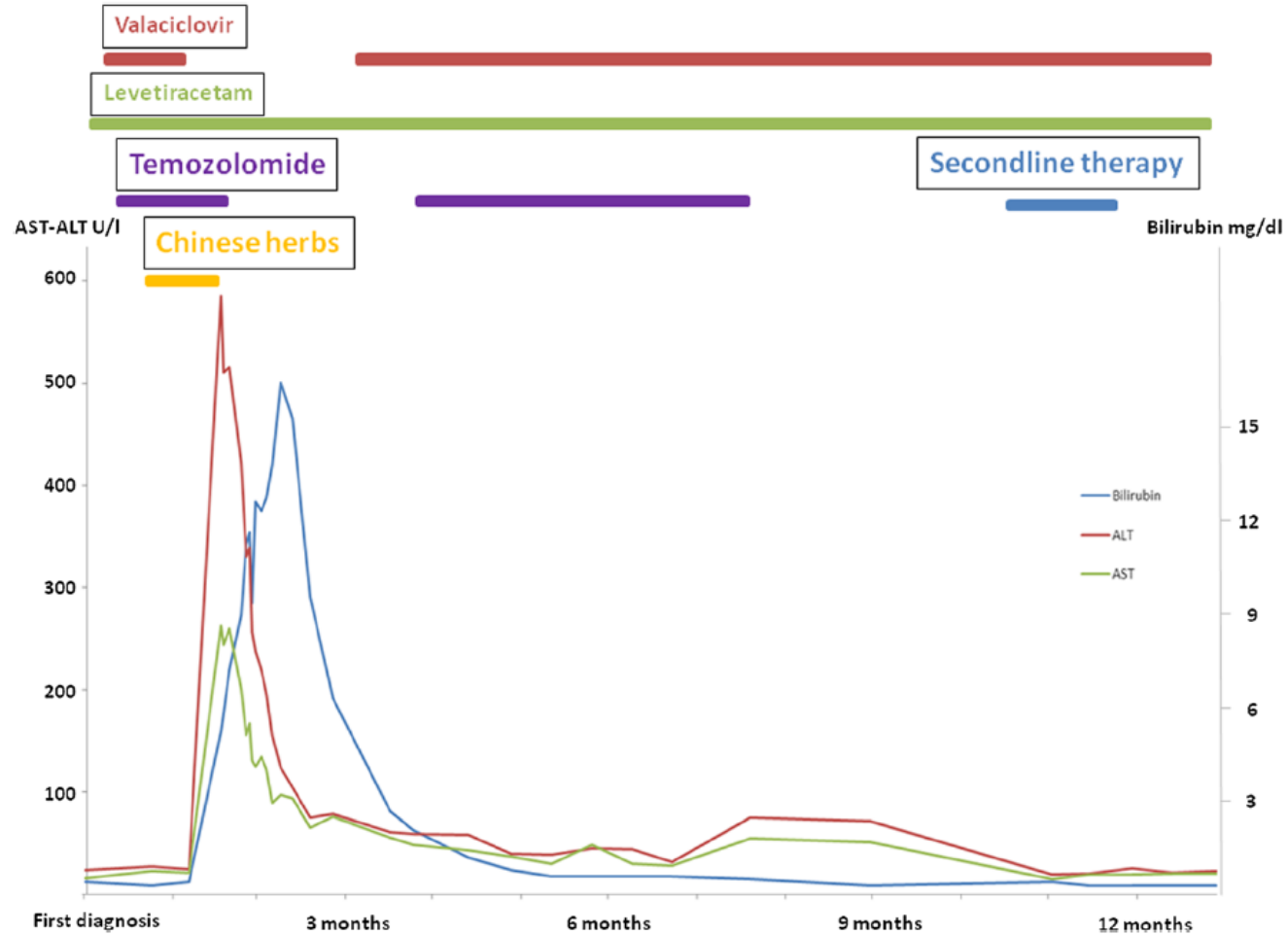


Figure 1 Course of liver enzymes during primary radiochemotherapy with temozolomide and re-exposition for 5 cycles after first diagnosis of glioblastoma.

Pharmacodynamie

- Hépatotoxicité
- Hémorragie
- Nausées / vomissements

Toxicité intrinsèque

- Corossol
 - syndrome parkinsonien
- Pao pereira *Geissospermum vellosii*
 - toxique à 100mg/kg pour 4 jours
- Rauwolfia Vomitoria
 - syndrome extrapyramidaux
- Kratom
 - gélules contaminées à la Salmonelle
- Amygdaline
 - source de cyanure



Pour le futur

ORIGINAL ARTICLE

Food constituent- and herb-drug interactions in oncology: Influence of quantitative modelling on Drug labelling

Venkatesh Pilla Reddy^{1,2} | Heeseung Jo^{1,3} | Sibylle Neuhoﬀ³

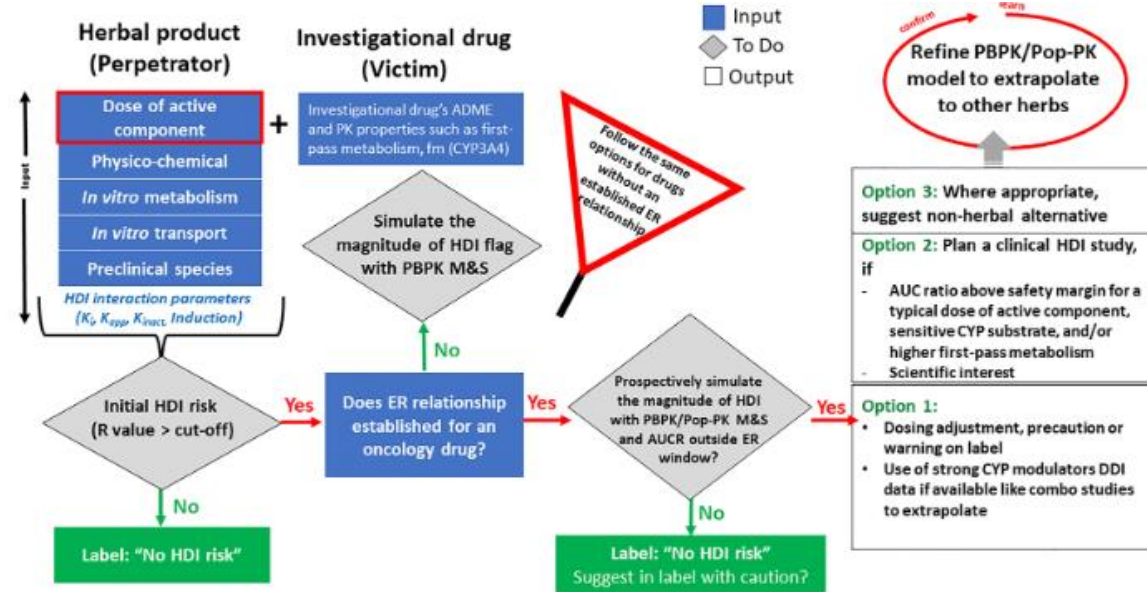
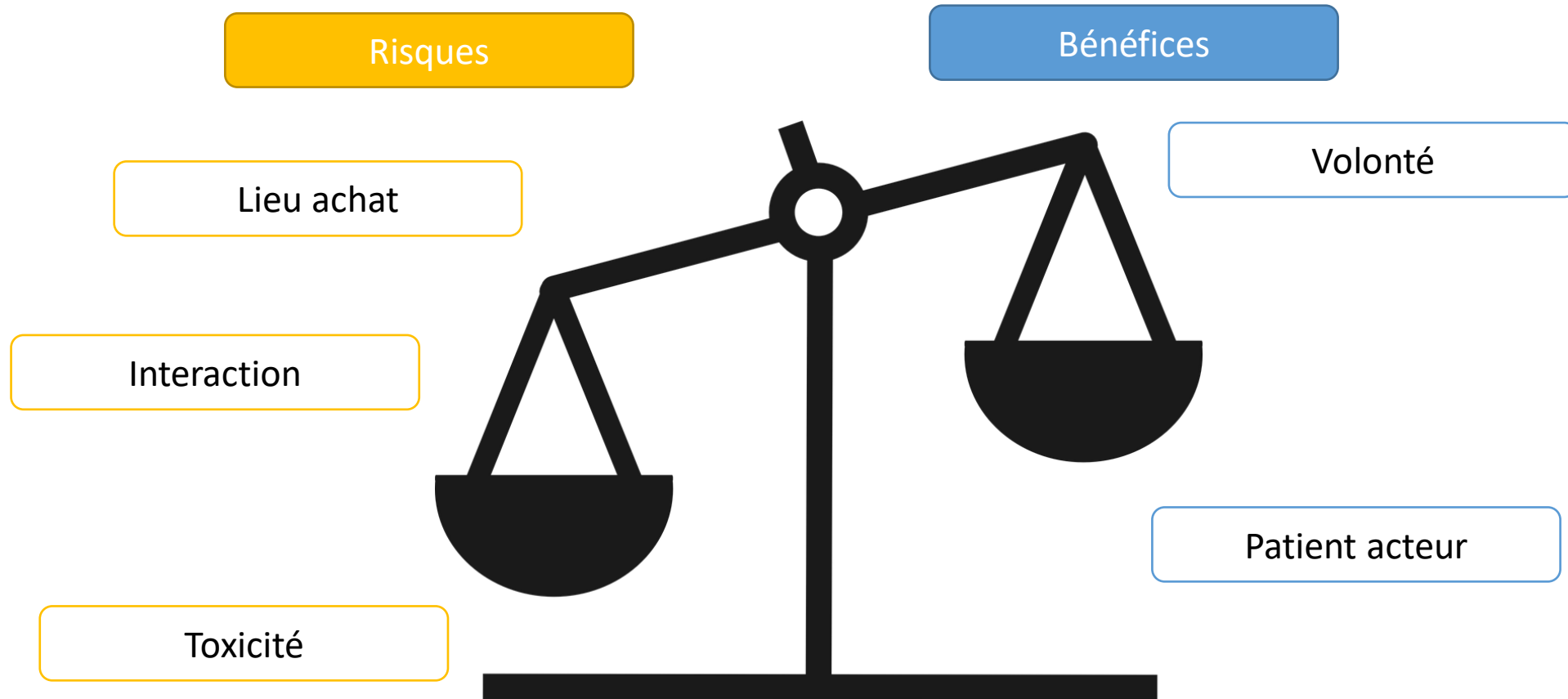
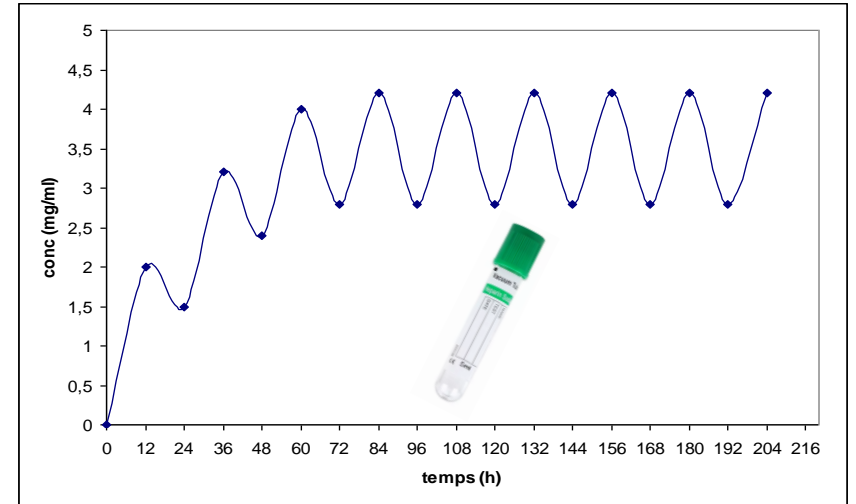


FIGURE 4 Proposed clinical pharmacology decision tree for managing FC-DI risk during the drug development cycle. There is no standard/systematic regulatory guidance on testing for FC-DI or HDI potential; thus, there is an opportunity in the scientific community to lead the way in establishing a framework for assessing HDI potential. This decision tree indicates when more in-depth studies may be warranted (e.g., tiered approach), and provides guidance on how to design and interpret studies as well as how to apply FC-DI or HDI information to dose adjustment, labelling, and/or post-marketing surveillance strategy. ADME, absorption, distribution, metabolism and elimination; AUC, area under the concentration-time curve; CYP, cytochrome P450; DDI, drug-drug interaction; ER, exposure-response; FC-DI, food constituent-drug interaction; F_g , intestinal availability; f_m , fraction metabolized; HDI, herb-drug interaction; K_i , inhibition constant; K_{inact} , maximum potential rate of inactivation; K_{app} , inhibitor concentration which yields 50% of the maximum inactivation rate; M&S, modelling and simulation; PBPK, physiologically based pharmacokinetic; PopPK, population pharmacokinetic; R-value, risk assessment strategy for potential perpetrators of CYP DDI that utilizes basic approaches based on FDA *in vitro* DDI guidance

Mon expérience



Le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) permet de contrôler l'exposition plasmatique



- Risque **d'interactions** affectant le métabolisme hépatique (cytochromes P450)
- **Dosage plasmatique** du médicament
- **Comparaison** de la concentration mesurée aux **concentrations cibles**

- Etat d'équilibre ($=5 \times T_{1/2}$)
- Tube EDTA ou Héparinate de Lithium
- Idéalement à la Cmin**
- Côté B140 (37,90 euros)

Exemple du STP de l'olaparib

STARTER-BFC-STP OLAPARIB

Le 19 mai 2020 - Antonin SCHMITT / PM

Résultat rendu par le Laboratoire de Pharmacologie/Toxicologique - CHU Besançon :
Prélèvement réalisé le 12/05/2020 à 10h05 (soit 1h20 après la dernière prise) :

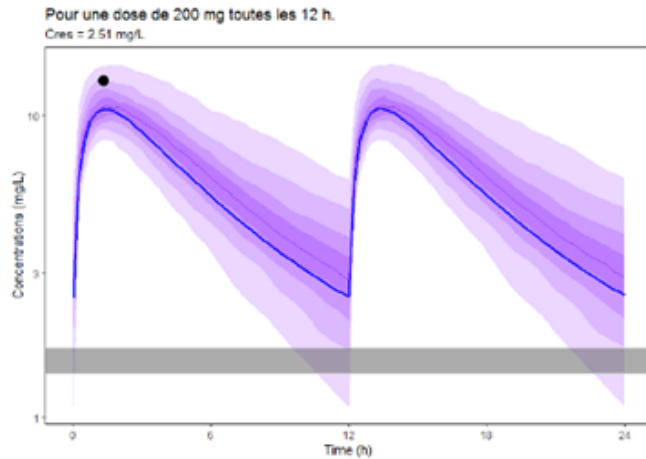
C = 13,032 mg/L

Traitement débuté le 04/05/2020

Dernière prise d'olaparib : 200 mg à 8h45 le 12/05/2020 (2 comprimés de 100 mg matin et soir)

Modélisation

Après modélisation de l'évolution des concentrations en fonction du temps¹, nous obtenons le profil pharmacocinétique suivant :



→ Soit une patiente qui présente des concentrations résiduelles supérieures à la moyenne des patients traités à 300 mg toutes les 12h¹ (concentration résiduelle moyenne = 1,56 mg/L).

¹ D'après le rapport de la FDA « NDA/BLA Multi-disciplinary Review and Evaluation NDA 208558 », 2017.

Proposition d'adaptation de dose

Pour une dose de 100 mg d'olaparib toutes les 12h, nous obtenons le profil ci-dessous, avec des concentrations résiduelles proches de celles observées dans les études pour cette posologie :

Simulation pour une dose de 100 mg, toutes les 12 h
C_{res} = 0.78 mg/L



Le 03 juillet 2020 - Antonin SCHMITT / PM

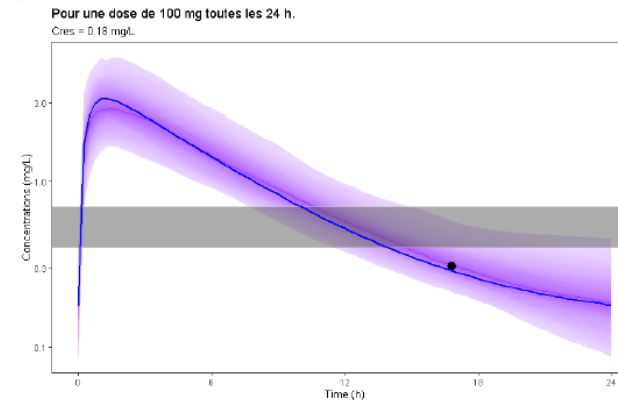
Résultat rendu par le Laboratoire de Pharmacologie/Toxicologique - CHU Besançon :
Prélèvement réalisé le 30/06/2020 à 14h04 (soit 16h50 après la dernière prise) :

C = 0,308 mg/L

Traitement débuté à 200 mg toutes les 12 heures le 04/05/2020, suspendu 3 semaines à partir du 26/05/2020 puis repris à la dose de 100 mg toutes les 24 heures le 16/06/2020
Dernière prise d'olaparib : 100 mg à 21h05 le 29/06/2020

Modélisation

Après modélisation de l'évolution des concentrations en fonction du temps¹, nous obtenons le profil pharmacocinétique suivant :



→ Soit une patiente qui présente des concentrations résiduelles inférieures à la moyenne des patients traités à 100 mg toutes les 12h¹ (concentration résiduelle moyenne = 0,57 mg/L).