

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et  
populaire

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة أبو بكر بلقايد كلية الطب

UNIVERSITE ABOUBEKRBELKAÏD

FACULTE DE MEDECINE

D.R.B. BENZERDJEB TLEMCEM

DEPARTEMENT DE PHARMACIE



MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR

L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

THÈME :

**Contribution à l'élaboration d'un guide sur les  
interactions plantes-médicaments utilisés dans les cancers  
du sein et colorectal au CHU Tlemcen**

Présenté par :

SEHAILIA Aicha

LATEF Chahrazad

*Soutenu le : 06/09/2020*

Encadré par

Dr. ELYEBDRI Nassima

Maître-assistante en Pharmacognosie

Le Jury

Président

Dr. BORSALI Mohammed Nabil

Maître de conférences spécialiste en pharmacologie

Membres

Dr. BABA AHMED Sihem

Maître-assistante en pharmacognosie

Dr. SAIDI Alaeddine

Maître-assistant en oncologie médicale

# Table des matières

## Table des matières

Remerciement.....	7
Liste des figures.....	11
Liste des tableaux.....	12
Liste des abréviations.....	14
Glossaire .....	15
Introduction.....	18
I. Synthèse bibliographique.....	21
Chapitre 1 : Généralités sur les interactions médicamenteuses.....	22
1. Définition d'une interaction médicamenteuse .....	23
2. Types d'interactions médicamenteuses.....	23
2.1. Interaction pharmacodynamique .....	23
2.1. a. Interaction de synergie.....	23
2.1. b. Interaction de potentialisation.....	23
2.1.c. Interaction d'antagonisme .....	23
2.2. Interaction pharmacocinétique .....	24
2.2.a. Interaction d'absorption .....	25
2.2.b. Interaction de distribution.....	25
2.2.c. Interaction de métabolisme .....	26
2.2.d. Interaction d'élimination .....	27
3. Généralités sur les cytochromes P450.....	27
4. Interaction médicament/plante.....	29
5. Le rôle du pharmacien dans la prévention des interactions médicamenteuses.....	30
Chapitre 2 : Généralités sur les anticancéreux utilisés dans le cancer du sein et colorectal .....	31
2.1. Introduction sur le cancer du sein et colorectal .....	32
2.2. Principaux anti-cancéreux utilisés .....	32
2.2.1. Les intercalants .....	33
2.2.1.1. Les anthracyclines .....	33

2.2.1.1.a. Doxorubicine .....	33
2.2.1.1.b. Epirubicine .....	34
2.2.1.2. Les antracènes .....	35
2.2.1.2.a. Mitoxantrone.....	35
2.2.2. Poisons de fuseau .....	35
2.2.2.1. Dérivés de la pervenche : vinca-alcaloïde .....	36
2.2.2.1.a. Vincristine .....	36
2.2.2.1.b. Vinorelbine .....	36
2.2.2.2. Taxanes .....	37
2.2.2.2.a. Palitaxel .....	37
2.2.2.2.b. Docétaxel .....	38
2.2.2.2.c. Eribuline .....	38
2.2.3. Agents alkylants .....	39
2.2.3.a. Cyclophosphamide .....	39
2.2.3.b. Ifosphamide .....	40
2.2.3.c. Melphalan .....	41
2.2.3.d. Mitomycine .....	41
2.2.3.e. Thiotépa .....	42
2.2.3.f. Cisplatine .....	42
2.2.3.g. Oxaliplatine .....	43
2.2.4. Anti-métabolites .....	43
2.2.4.a. 5-FU .....	44
2.2.4.b. Gemcitabine .....	44
2.2.4.c. Capécitabine .....	45
2.2.4.d. Méthotrexate .....	46
2.2.5. Les inhibiteurs de topoiso­mé­rases .....	47
2.2.5.1. Inhibiteurs de topoiso­mé­rase I .....	47
2.2.5.1.a. Irinotécan .....	47
2.3. Médicaments de la thérapie ciblée .....	47
2.3.1. Bévacicumab.....	48
2.3.2.Trastuzumab.....	48

2.4. Autres médicament.....	49
2.5. Protocoles utilisés dans le cancer du sein.....	52
2.6. Protocoles utilisés dans le cancer colorectal.....	54
<b>Chapitre 3 : Pharmacologie et chimie des plantes utilisées en médecine traditionnelle</b>	
<b>par la population de Tlemcen dans le cancer du sein/colorectal .....</b>	<b>56</b>
3.1. Introduction .....	57
3.2. Mécanisme d'action des plantes utilisées .....	57
3.2.1. <i>Curcuma longa</i> .....	57
3.2.2. <i>Annona muricata</i> .....	58
3.2.3. <i>Retama raetam</i> .....	59
3.2.4. <i>Olea europea</i> .....	59
3.2.5. <i>Aristolochia longa</i> .....	60
3.2.6. <i>Allium sativum</i> .....	61
3.2.7. <i>Atriplex halimus</i> .....	61
3.2.8. <i>Nigella sativa</i> .....	62
3.2.9. <i>Peganum harmala</i> .....	63
3.2.10. <i>Berberis vulgaris</i> .....	64
3.2.11. <i>Melissa officinalis</i> .....	65
3.2.12. <i>Crocus sativus</i> .....	66
3.2.13. <i>Silybum marianum</i> .....	67
3.2.14. <i>Caucalis platycarpos</i> .....	68
3.2.15. <i>Ceratonia siliqua</i> .....	69
3.2.16. <i>Zingiber officinale</i> .....	70
II. Partie pratique .....	71
<b>Matériel et méthodes .....</b>	<b>72</b>
1. Matériel .....	73
1.1. Outils de la recherche bibliographique.....	73
2. Méthodes .....	73
1.2. Objectif de l'étude .....	73
1.3. Démarche à suivre.....	73
1.4. Limites de l'étude.....	74

<b>Résultats et discussion .....</b>	<b>75</b>
<b>1. Interactions médicaments/plantes .....</b>	<b>77</b>
1.1. <i>Curcuma longa</i> .....	77
1.2. <i>Atriplex halimus</i> .....	82
1.3. <i>Nigella sativa</i> .....	85
1.4. <i>Olea europea</i> .....	89
1.5. <i>Retama raetam</i> .....	92
1.6. <i>Allium sativum</i> .....	95
1.7. <i>Annona muricata</i> .....	98
1.8. <i>Aristolochia longa</i> .....	101
1.9. <i>Peganum harmala</i> .....	104
1.10. <i>Berberis vulgaris</i> .....	107
1.11. <i>Melissa officinalis</i> .....	110
1.12. <i>Crocus sativus</i> .....	111
1.13. <i>Silybum marianum</i> .....	115
1.14. <i>Caucalis platycarpus</i> .....	118
1.15. <i>Ceratonia siliqua</i> .....	121
1.16. <i>Zingiber officinal</i> .....	123
<b>2. Tableau récapitulatif des interactions médicaments/ médicaments, plantes/     plantes.....</b>	<b>126</b>
<b>Conclusion .....</b>	<b>128</b>
<b>Annexes.....</b>	<b>130</b>
<b>Annexe 1.....</b>	<b>131</b>
<b>Annexe 2.....</b>	<b>133</b>
<b>Annexe 3.....</b>	<b>134</b>
<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>135</b>
<b>Résumé.....</b>	<b>148</b>

# Remerciements

## Remerciements

Nous tenons à remercier le bon Dieu et toutes les personnes qui ont contribué au succès de notre stage et qui nous ont aidés lors de la rédaction de ce modeste mémoire.

Nous voudrions dans un premier temps remercier notre chère encadrante Dr. **ELYEBDRI Nassima** pour sa patience, sa disponibilité et surtout ses judicieux conseils qui ont contribué à enrichir ce travail.

Nous tenons à remercier également toute l'équipe pédagogique de la faculté de médecine Dr. **BENZERDJEB Benaouda**, département de Pharmacie.

A notre président de jury **Dr. BORSALI Mohammed Nabil**, nous vous remercions d'avoir accepté de juger ce travail, veuillez trouver le témoignage de notre admiration et notre respect.

Nos remerciements vont également aux membres de jury **Dr. BABA AHMED Sihem et Dr. SAIDI Alaeddine** d'avoir accepté de faire partie du jury et d'examiner notre travail par vos connaissances et conseils.

Un grand remerciement à l'équipe de la pharmacie centrale au niveau de **CHU de Tlemcen** pour leurs aides et leurs conseils.

Enfin, nos sincères gratitudees à notre cheffe de département de pharmacie **Dr. ABOURIDJAL N.** et son adjoint **Dr. BENAMARA S.** ainsi que tous les enseignants qui nous ont accompagnés tout au long du notre cursus.

## Dédicaces

Avec l'expression de ma reconnaissance, je dédie ce modeste travail à ceux qui, je n'arriverais jamais à leur exprimer mes sincères amours.

A mon cher père **Benali**, mon plus beau cadeau de Dieu.

A mon adorable mère **Saida** qui n'a jamais dit non à mes exigences.

A mes adorables sœurs : **Hanane, Fatima, Toubia, Hadil, Tharaa** et mon adorable frère **Ahmed**, que dieu les protège et leur offre la chance et le bonheur.

A mon très cher fiancé **Abdelhakim** qui n'a épargné aucun effort pour me rendre heureuse et sa famille pour leurs patiences et leur soutien.

A mon cher binôme et amie **Chahrazad** et toutes mes amies pour leur soutien,

Je vous aime.

**SEHAILIA A.**

## Dédicaces

Je dédie ce modeste travail accompagné d'un profond amour aux êtres qui me sont les plus chers :

A ma famille qui m'a doté d'une éducation digne, particulièrement mes parents **Ahmed** et **Saada**, que Dieu leur procure bonne santé et longue vie.

A mon frère **Mohamed** et mes sœurs **Wiam**, **Noussaiba**, **Halima** et **Amina** qui m'ont toujours soutenu et encouragé durant ces années d'études.

A toute les personnes de ma grande famille **Latef**.

A toutes mes chères amies, surtout mon binôme et ma sœur **Aicha** pour les beaux moments.

Merci pour tout, je vous aime.

**LATEF C.**

## Liste des figures

<b>Figure 01</b> : Intervalle de l'index thérapeutique .....	<b>24</b>
<b>Figure 02</b> : Proportions des différents iso enzymes P450 au niveau hépatique.....	<b>28</b>
<b>Figure 03</b> : Figures des plantes étudiées.....	<b>132</b>

## Liste des tableaux

<b>Tableau n° I :</b> Classification des substances ayant un effet sur l'iso enzyme CYP1A2.....	<b>28</b>
<b>Tableau n° II :</b> Classification des substances ayant effet sur l'iso enzyme CYP2D6.....	<b>29</b>
<b>Tableau n° III :</b> Substrats des iso-enzymes du cytochrome P <sub>450</sub> .....	<b>51</b>
<b>Tableau n° IV :</b> Schéma thérapeutique suivi dans le cancer du sein.....	<b>52</b>
<b>Tableau n° V :</b> Schéma thérapeutique suivi dans le cancer colorectal.....	<b>54</b>
<b>Tableau n° VI :</b> Interactions de <i>Curcuma longa</i> et les anticancéreux via leurs voies de métabolisme.....	<b>76</b>
<b>Tableau n° VII :</b> Interactions de <i>Atriplex halimus</i> sur les anticancéreux via leurs voies métaboliques.....	<b>81</b>
<b>Tableau n° VIII :</b> Interactions de <i>Nigella sativa</i> sur les anticancéreux via leurs voies métaboliques.....	<b>84</b>
<b>Tableau n° IX :</b> Interactions de <i>Olea europea</i> sur les anticancéreux via leurs voies de métabolisme.....	<b>88</b>
<b>Tableau n° X :</b> Interactions de <i>Retama raetam</i> sur les anticancéreux via leurs voies métaboliques.....	<b>91</b>
<b>Tableau n° XI :</b> Interactions d' <i>Allium sativum</i> sur les anticancéreux via leurs voies de métabolisme.....	<b>94</b>
<b>Tableau n° XII :</b> Interactions d' <i>Annona muricata</i> sur les anticancéreux via leurs voies métaboliques.....	<b>97</b>
<b>Tableau n° XIII :</b> Interactions d' <i>Aristolochia longa</i> sur les anticancéreux via leurs voies métaboliques.....	<b>100</b>
<b>Tableau n° XIV :</b> Interactions de <i>Peganum harmala</i> et les anticancéreux via leurs voies de métabolisme.....	<b>103</b>
<b>Tableau n° XV :</b> Interactions de <i>Berberis vulgaris</i> et les anticancéreux via leurs voies de métabolisme.....	<b>106</b>
<b>Tableau n° XVI :</b> Interactions de <i>Crocus sativus</i> et les anticancéreux via leurs voies de métabolisme.....	<b>110</b>

<b>Tableau n° XVII</b> : Interactions de <i>Silybum marianum</i> et les anticancéreux via leurs voies de métabolisme.....	<b>115</b>
<b>Tableau n° XVIII</b> : Interactions de <i>Caucalis platycarpos</i> et les anticancéreux via leurs voies de métabolisme.....	<b>117</b>
<b>Tableau n° XIX</b> : Interactions de <i>Ceratonia siliqua</i> et les anticancéreux via leurs voies de métabolisme.....	<b>120</b>
<b>Tableau n° XX</b> : Interactions de <i>Zingiber officinale</i> et les anticancéreux via leurs voies de métabolisme.....	<b>122</b>
<b>Tableau n° XXI</b> : Les bénéfices/risques de l'association des plantes avec les médicaments anticancéreux.....	<b>133</b>

## Liste des abréviations

**LCR** : liquide céphalorachidien.

**ALT** : alanine transaminase.

**AST** : aspartate aminotransférase.

**SNC** : système nerveux centrale.

**IV** : intraveineuse.

**IM** : intramusculaire.

**SC** : sous-cutané.

**PO** : per os (voie orale).

**AVK** : anti-vitamine k.

**ATB** : antibiotique.

**AINS** : anti inflammatoire non stéroïdien.

## Glossaire

**ADN-topoisomérase II** : L'enzyme qui contrôle la structure topologique de l'ADN en générant des coupures transitoires dans celui-ci et en catalysant le passage des segments d'ADN à travers ces coupures avant de les refermer.

**Glycoprotéine P** : C'est un transporteur transmembranaire de la membrane plasmique et il est responsable de l'efflux actif des médicaments. Elle provoque le phénomène de multirésistance aux agents chimiothérapeutiques.

**MAO** : Les monoamines oxydases sont un groupe d'oxydoréductases intervenant dans le catabolisme des monoamines, notamment de la sérotonine.

**Cytochrome** : C'est un coenzyme intermédiaire de la chaîne respiratoire, il est constitué d'une porphyrine complexée avec un atome de fer ou cuivre.

**Pharmacocinétique** : A pour but d'étudier le devenir d'une substance active contenue dans un médicament après son administration.

**Pharmacodynamique** : C'est l'étude détaillée de l'interaction de la substance active et sa cible, elle décrit les effets qu'un principe actif produit sur l'organisme.

**Neutralisation** : C'est une réaction chimique dont un acide réagit avec une base pour donner un sel avec l'eau.

**Potentialisation** : C'est une situation où un agent va augmenter le caractère actif, efficace, allergène ou toxique d'un produit.

**Antagonisme** : Deux phénomènes ou leurs conséquences qui s'opposent dans leurs effets.

**Synergie** : Un phénomène dans lequel plusieurs facteurs agissent en commun ensemble et créent un effet global.

**Antidote** : C'est une substance chimique qui consiste à neutraliser une ou plusieurs formes d'empoisonnement.

**Syndrome de sevrage** : Il désigne les symptômes qui surviennent lors de l'arrêt progressif ou brutal de la consommation des substances comme ; alcool, tabac, médicaments ou drogues.

**Neuroleptique** : Encore appelé antipsychotique, un médicament psychotrope utilisé pour son effet tranquillisant.

**Biodisponibilité** : C'est la proportion d'une substance qui va agir dans l'organisme par rapport à la quantité absorbée.

**Iso-enzymes** : L'iso-enzyme est une des formes sous laquelle peut se présenter une enzyme. Ils exercent la même réaction catalytique, mais diffèrent par leur structure primaire, voire quaternaire et par leurs caractères physicochimiques et immunologiques.

**Hémoprotéine** : C'est une protéine qui contient de l'hème comme cofacteur.

**Apoprotéine** : C'est la partie protéique d'une molécule qui comporte une autre partie non protéique.

**Xénobiotique** : C'est une substance étrangère présente dans un organisme vivant.

**Leucotriènes** : Ce sont des lipides produits de l'action de la lipooxygénase sur l'acide arachidonique.

**Stéroïde** : C'est un groupe de lipides qui fait partie des triterpénoides, et il fait référence aux hormones stéroïdiennes.

**Hème** : C'est un cofacteur qui contient un atome de métal, le plus souvent le fer.

**Antiangiogénique** : A pour but de combattre la croissance tumorale en empêchant la formation de nouveaux vaisseaux sanguins.

**Anticorps monoclonal** : Ce sont des anticorps produits naturellement à partir de la même lignée des lymphocytes B et reconnaissent le même épitope d'un antigène.

**Adjuvant** : C'est une substance qui renforce l'action des médicaments.

**Glucuronidation** : C'est l'addition de l'acide glucuronique à une molécule et permet sa solubilisation et son élimination dans les urines.

**Cardiomyopathie** : C'est une maladie du muscle cardiaque.

**Efflux** : C'est un phénomène physiologique dont la cellule rejette à l'extérieur des composés toxiques.

**Syndrome FANCONI :** C'est une maladie rénale avec un trouble tubulaire proximale.

**Génotoxicité :** Une substance dite génotoxique quand elle peut compromettre l'intégrité physique (cassure chromosomique) ou fonctionnelle du génome.

# INTRODUCTION

## Introduction

Le cancer constitue un problème majeur de santé publique en Algérie. Le cancer de sein est le cancer le plus fréquent chez les femmes ; son taux d'incidence est en nette augmentation, occupant la première place ; selon les derniers chiffres du Centre international de recherche sur le cancer (CIRC), qui dépend de l'OMS, 11847 nouvelles personnes ont été enregistrées en 2018. Le cancer colorectal quant à lui, est classé en deuxième position des cancers les plus fréquents, après le cancer des poumons chez l'homme et celui du sein chez la femme(1). Il a une prédominance masculine avec un sexe ratio de 1.2 avec 544 cas enregistrés en 2011 en Algérie, selon le registre du cancer du Sétif.

Pour faire face à ces deux cancers, les patients reçoivent une chimiothérapie anticancéreuse avec des protocoles associant des cytotoxiques et/ou des thérapies ciblées. Afin d'améliorer l'action cytotoxique des traitements anticancéreux ou prévenir ses effets indésirables, des malades touchés par le cancer ont largement recours à la phytothérapie. Cet usage est fondé sur l'utilisation traditionnelle, parfois étayée par quelques études cliniques. Selon une enquête faite sur l'utilisation des plantes dans la région de Tlemcen par les patients atteints de cancer de sein, 70% parmi eux ont eu recours à la phytothérapie.

L'association de la phytothérapie avec un traitement anticancéreux peut être à l'origine d'une interaction plante-médicament qui par la suite peut causer un risque d'inefficacité du traitement ou une toxicité par ces substances anticancéreuses. Ces associations peuvent aussi être bénéfiques, par amélioration de la tolérance du traitement(2). Les effets cliniques des interactions plantes-médicaments dépendent de nombreux facteurs.

Afin de déterminer la balance bénéfice-risque de la combinaison des plantes avec les anticancéreux chez les patients atteints de cancer du sein et de cancer colorectal dans la région de Tlemcen et suite à l'usage important des plantes par les patients atteints de ces deux cancers, confirmé par des enquêtes locales, nous nous sommes fixées les objectifs suivants :

-Etudier la pharmacologie des plantes les plus utilisées par les patients atteints de cancers du sein et colorectal, abordant leur pharmacocinétique pour déterminer l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination.

-Etudier les actions des enzymes microsomales de la famille du cytochrome P450 (CYP) et des transporteurs membranaires tels que la glycoprotéine P, qui jouent un rôle important dans l'interprétation des interactions.

-Etablir un outil d'aide à la prédiction de la survenue des interactions plantes /médicaments anticancéreux.

# **I. Première partie : Synthèse bibliographique**

# **Chapitre 1 : Généralités sur les interactions médicamenteuses**

1. Définition d'une interaction médicamenteuse
2. Types d'interactions médicamenteuses
  - 2.1. Interaction pharmacodynamique
  - 2.2. Interaction pharmacocinétique
3. Généralités sur les cytochromes P450
4. Interaction médicament/plante
5. Le rôle du pharmacien dans la prévention des interactions médicamenteuses

## 1. Définition d'une interaction médicamenteuse

Une interaction médicamenteuse est définie par la modification clinique observée *in vivo*, d'une action d'un médicament dans l'organisme lors de la co-administration d'un autre médicament, aliment, plante, tabac, alcool(3).

## 2. Types d'interactions médicamenteuses

Une interaction médicamenteuse peut se manifester schématiquement par deux catégories : pharmacocinétique et pharmacodynamique(4).

### 2.1. Interaction médicamenteuse pharmacodynamique

C'est une interaction dans laquelle l'action du PA va s'amplifier (c'est le cas de synergie et/ou potentialisation) ou s'opposer à l'activité d'un autre PA (c'est le cas d'un antagonisme)(4).

#### 2.1.a. Interaction médicamenteuse de synergie

On parle de synergie quand l'action d'un médicament A est augmentée en rapidité, en intensité ou en durée par l'administration simultanée d'un médicament B ayant une activité pharmacologique identique.

L'effet synergique peut être soit thérapeutique et recherché ex : SALBUTAMOL+TERBUTALINE (même récepteur), FUROSEMIDE+SPIRONOLACTONE (récepteur différent), soit indésirable (Association de GENTAMICINE+VANCOMYCINE majore l'effet néphrotoxique, VANCOMYCINE+AMINOSIDE augmente le risque d'ototoxicité)(5).

#### 2.1.b. Interaction médicamenteuse de potentialisation

C'est le cas de l'administration simultanée d'un médicament B ayant une activité pharmacologique différente du médicament A, ce qui augmente l'effet de ce dernier en rapidité, intensité et en durée, ex : AVK+ATB(5).

**2.1.c. Interaction médicamenteuse d'antagonisme :** On parle d'antagonisme lorsque l'activité d'un médicament A est diminuée ou annulée par l'administration simultanée d'un médicament B. Le phénomène d'antagonisme est bien abordé en toxicologie pour un but d'un anti dote :

administration d'une substance antagoniste (A) pour annuler l'effet d'une substance (B) en cas d'une intoxication, ex : Flumazénil occupe une grande affinité aux récepteurs des benzodiazépines. Un autre exemple d'antagonisme est celui des morphiniques à effet agoniste-antagoniste ; ils diminuent l'effet antalgique des analgésiques opiacées et causer un syndrome de sevrage ainsi les agonistes dopaminergiques et les neuroleptiques s'antagonisent d'une façon réciproque(5).

## 2.2. Interaction médicamenteuse pharmacocinétique

Elle résulte de l'activité d'un médicament qui modifie les paramètres pharmacocinétiques d'un autre médicament, de ce fait elle agit au niveau du système ADME (absorption, distribution, métabolisme et élimination). A noter que les interactions médicamenteuses pharmacocinétiques qui ont une conséquence clinique sont celles dont le médicament est à index thérapeutique étroit c'est-à-dire les seuils de toxicité et d'inefficacité par sur-ou sous-dosage sont proches (ex ; anticancéreux, immunosuppresseurs...). Ces interactions se traduisent par une augmentation ou une diminution des concentrations plasmatiques du médicament, ces modifications sont d'importance variable mais peuvent conduire dans les situations extrêmes à une contre-indication d'association(5).

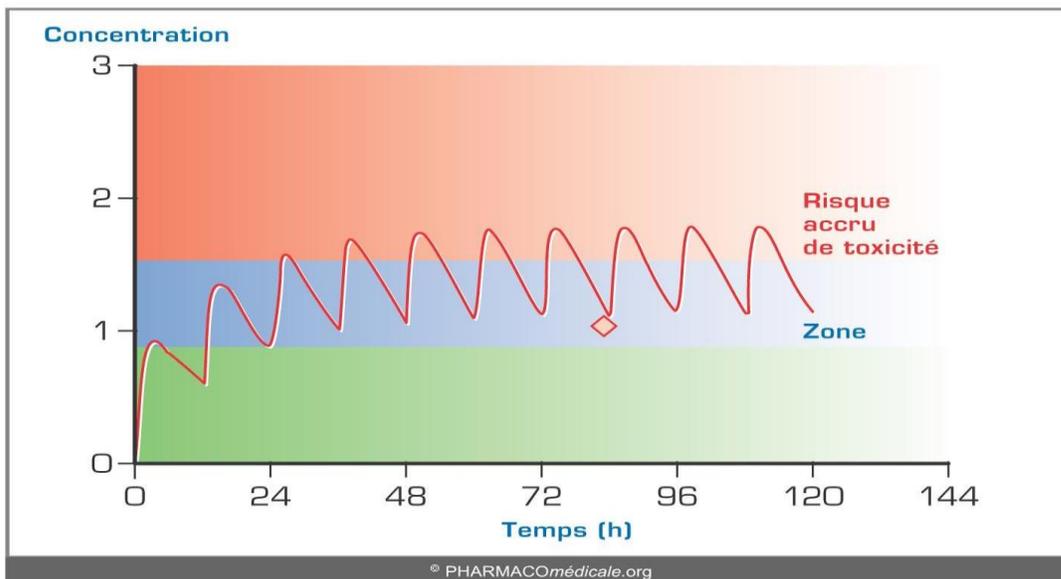


Figure1 : Intervalle de l'index thérapeutique(5).

Les interactions cinétiques mettent principalement en jeu des enzymes du métabolisme, des transporteurs qui maîtrisent le passage intra- et inter- cellulaire ainsi que des récepteurs nucléaires qui déterminent l'expression des enzymes et des transporteurs(3).

L'élévation des concentrations plasmatiques d'un médicament est liée à l'inhibition soit de l'activité enzymatique, soit de transport membranaire par la co-administration d'un médicament qualifié d'inhibiteur(3).

La diminution des concentrations plasmatiques est liée à l'activation des récepteurs nucléaires par un médicament inducteur et causer l'augmentation de l'expression des enzymes métaboliques et des transporteurs(3).

Un processus d'inhibition semble rapide (24-48heures) alors que celui de l'induction est progressif (7 à 10 jours pour l'effet maximal)(6).

**2.2.a. Interaction pharmacocinétique de l'absorption** : C'est l'altération de la biodisponibilité (variation de la quantité absorbée ou/et la vitesse d'absorption), par ;

-Formation de complexes insolubles (quinolones et calcium ou autres ions bivalents, tétracyclines et antiacides ou fer)(4).

-Séquestration des médicaments ; résines (cholestyramine, quantalan)(4).

-Modification de la vitesse de vidange gastrique (Cisapride, Prepulsid) et donc il faut espacer les prises dans ce cas(4).

L'efficacité du médicament sera réduite lorsque l'acidité de l'estomac diminue par l'effet des antiulcéreux(oméprazole) ou par effet du (lopéramide) en ralentissant le transit intestinal et entrainer donc un risque de toxicité de certains médicaments à marge thérapeutique étroite(7).

Aucune contre-indication ne relève de ce mécanisme ; les associations médicamenteuses ne sont pas contre indiqués dans ce stade d'absorption parce qu'on peut les éviter par les bons pratiques d'administration (7).

### **2.2.b. Interaction pharmacocinétiques de distribution**

Elle se manifeste par le déplacement de la liaison aux protéines plasmatiques et l'augmentation de la fraction libre du médicament à cause de l'association d'un autre et pouvant entrainer un

surdosage, ex : l'association entre Aspirine et les anticoagulants oraux provoque une hémorragie sévère(7).

En effet, la liposolubilité est un déterminant majeur qui gère le passage cellulaires par les substances actives et ainsi peuvent être absorbées ou accumulées(8).

### **2.2.c. Interaction pharmacocinétique du métabolisme**

La dose d'un médicament est évaluée en fonction de la capacité de l'organisme à le dégrader :

-Mécanisme : par inhibition (ralentissement) ou par induction (accélération).

-Conséquence : Modifications majeures des concentrations plasmatiques des médicaments associés(4).

**1/ Inhibition** : Elle se manifeste par l'augmentation des concentrations plasmatiques des médicaments métabolisés par l'enzyme inhibée entraînant sa toxicité. Elle peut être corrigé par réduction des doses(4).

**-Inhibition compétitive (réversible)** : C'est la concurrence de deux substances pour un même site de liaison(4).

**-Inhibition non compétitive (réversible)** : C'est une modification allostérique dont l'inhibiteur se lie à l'enzyme à égale affinité lorsque le site actif est libre qu'au complexe enzyme-substrat (contrairement à un inhibiteur compétitif qui ne se lie qu'à l'enzyme avec un site actif libre(4).

**-Inhibition irréversible** : Elle se manifeste par la fixation à l'enzyme avec une liaison covalente(4).

Exemples d'inhibiteurs : Amiodarone-Ciprofloxacine-Anti protéase anti hiv-Anti dépresseurs sérotoninergiques-Erythromycine-Clarithromycine-Ketoconazole-Fluconazole-Quinidine(4).

**2/ Induction** : Il s'agit de la diminution des concentrations plasmatiques des médicaments métabolisés par une enzyme induite, ce qui provoque une perte d'efficacité. Elle peut être réglée par élévation des doses(4).

Exemples d'inducteurs : Barbituriques(Phenobarbital)-carbamazépine(Tegretol)-Rifampicine-Phénytoïne-corticoïde-Oméprazole(4).

Le caractère lipophile (solubilité dans les graisses) est très important dans la détermination du degré de biotransformation des substances actives et de leur vitesse d'élimination(9).

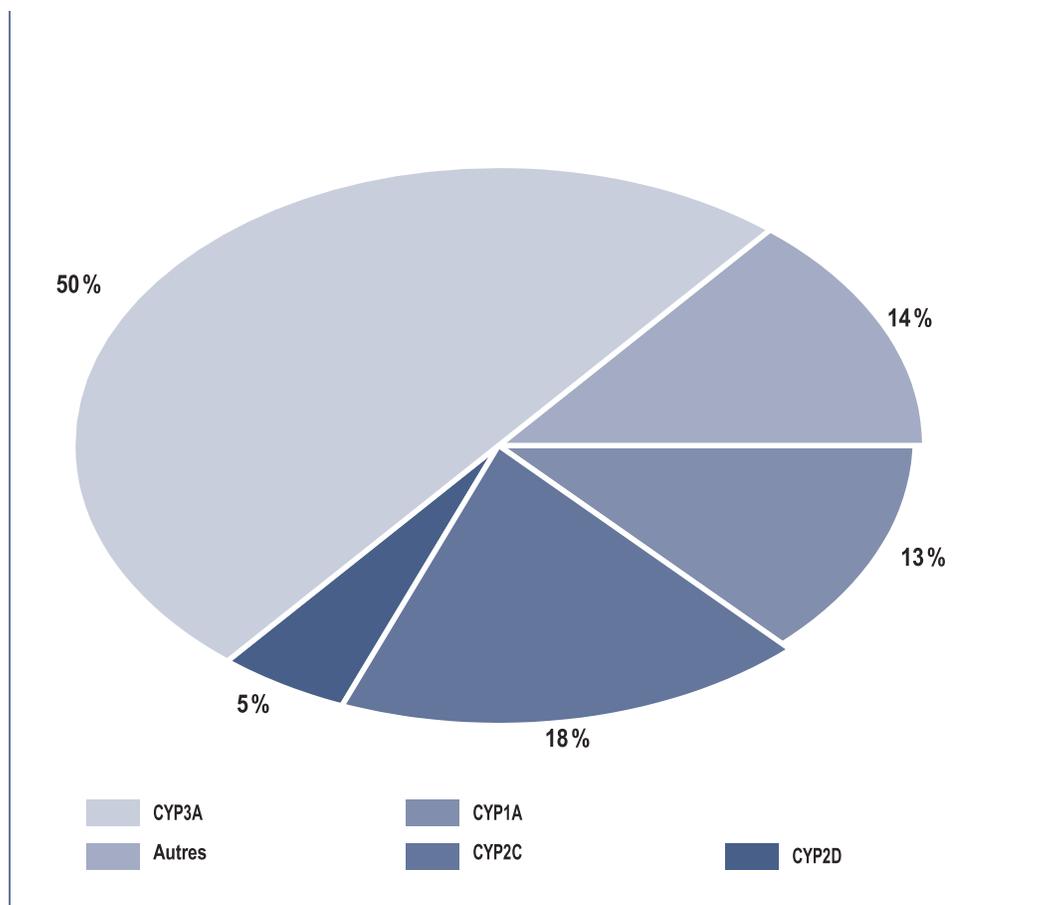
**2.2.e. Interaction pharmacocinétique de l'élimination :** Elle se manifeste soit par ;

- Réduction de la filtration glomérulaire (AINS et Lithium)
- Réduction de la sécrétion tubulaire (Probénécide et Méthotrexate)
- Réduction de la réabsorption tubulaire(4).

### **3.1. Généralités sur les iso enzymes cytochrome p450**

La famille des cytochromes est une famille d'iso enzymes. Ce sont des hémoprotéines formés d'apoprotéines et de molécule d'hème, et elles peuvent être divisées en deux groupes : celles intervenant dans la synthèse des stéroïdes, acides biliaires, leucotriènes et prostaglandines, et celles qui interviennent dans le métabolisme des xénobiotiques.

Trois familles principales sont impliquées dans le métabolisme des médicaments : CYP1, CYP2, CYP3, parmi celles-ci, le CYP3A4 est le plus abondant au niveau hépatique(9).



**Figure 2:** Proportions des différents iso enzymes P450 au niveau hépatique(9).

**Tableau n° I :**Classification des substances ayant un effet sur l'iso enzyme CYP1A2(9) :

Inhibiteurs	Substrats			Inducteurs
	Élevée	Affinité Intermédiaire	Faible	
Ciprofloxacine (Cipro®) Norfloxacine (Noroxin®) Fluvoxamine (Luvox®)		Clozapine (Clozaril®) Olanzapine (Zyprexa®) Mexilétine (Mexitil®) Tacrine (Cognex®)	Acétaminophène Caféine Clomipramine (Anafranil®) Imipramine (Tofranil®) Ondansétron (Zofran®) Théophylline (Theo-Dur®)	Fumée de cigarette Cuissons sur charbon de bois Oméprazole (Losec®) Lansoprazole (Prevacid®)

**Tableau n° II** : Classification des substances ayant effet sur l'iso enzyme CYP2D6

CYP2D6			
Inhibiteur	Substrats		
	Affinité		
	Élevée	Intermédiaire	Faible
Quinidine (Biquin Durules®)	Flécaïnide (Tambocor <sup>MC</sup> ) Propafénone (Rythmol®) Fluoxétine (Prozac®) Paroxétine (Paxil®) Thioridazine (Mellaril®)	Carvédilol (Coreg <sup>TM</sup> ) Métoprolol (Lopresor®) Propranolol (Indéral®) Halopéridol (Haldol <sup>MD</sup> ) Rispéridone (Risperdal®) Maprotiline (Ludiomil®) Diphenhydramine (Benadryl®) Clémastine (Tavist®) Chlorphéniramine (Chlor-Tripolon®)	Mexilétine (Mexitil®) Procainamide Amitriptyline (Elavil®) Clomipramine (Anafranil®) Désipramine (Norpramin®) Imipramine (Tofranil®) Nortriptyline (Aventyl®) Venlafaxine (Effexor®) Codéine Oxycodone Hydrocodone Dextrométhorphan

#### 4. Interaction médicament / plante

Sur la base de la préoccupation de la prévention des risques d'interactions médicament/plante, on s'intéresse alors, aux interactions pharmacocinétiques qui sont liées à la perturbation d'un ou plusieurs phénomènes régulant le devenir des produits dans l'organisme, pouvant intervenir dans les phases d'absorption, distribution, métabolisme ou l'élimination (ADME) des xénobiotiques et ainsi perturber la biodisponibilité d'un médicament(10).

Les interactions médicamenteuses impliquant le CYP450 peuvent provoquer une toxicité, ou encore une réponse thérapeutique inadéquate, on devrait éviter d'associer différents substrats d'une même iso-enzyme. Le clinicien doit donc privilégier les médicaments (substrats et/ou inhibiteurs) métabolisés par des iso-enzymes différents (un inhibiteur d'une enzyme particulière n'est pas nécessairement un substrat de cette iso-enzyme, c'est-à-dire qu'il n'est pas obligatoirement transformé par cette enzyme. Par ailleurs, un substrat représente toujours un inhibiteur potentiel. Ainsi, l'administration concomitante de deux substrats d'une même iso-enzyme peut entraîner une compétition pour cette dernière. Cette compétition est fonction de

l'affinité de chacun des substrats pour l'enzyme et de leurs concentrations au site enzymatique)(9). Il est donc important de pouvoir prédire les interactions médicamenteuses afin de prévenir ou de limiter à un niveau acceptable les répercussions de ces dernières chez le patient. À noter que les patients en soins palliatifs sont également susceptibles d'avoir des interactions médicamenteuses (9).

## **5. Le rôle du pharmacien dans la prévention des interactions**

De nombreux logiciels permettent aux pharmaciens et préparateurs en pharmacie de détecter les interactions médicamenteuses, souvent présentés dans les ordonnances, ces outils sont indispensables mais pas toujours suffisants(11).

De plus, les pharmaciens doivent savoir que les systèmes et les textes d'avertissement d'interaction médicamenteuse ne peuvent être mis à jour. Par exemple, les caractéristiques de la voie métabolique du cytochrome P450 pour un nombre croissant de médicaments peut aider le pharmacien à prévenir de nombreuses interactions médicamenteuses, et certains problèmes d'interactions médicamenteuses peuvent être résolus en discutant avec le patient en directe, exemple des interactions qui sont attribuées à l'adsorption ou chélation d'un médicament par autre peuvent être prévenues simplement en avertissant le patient d'espacer entre les prises des deux médicaments(12).

Le développement des anticancéreux oraux a modifié le parcours de soins du patient en oncologie au profit d'une prise en charge ambulatoire(13). La chimiothérapie orale représente aujourd'hui 25% des traitements et peut atteindre 50% en 2020, en revanche, les molécules disponibles pour la voie orale sont parfois mal connues par les cliniciens, encore moins lorsqu'elles sont associées à des plantes ce qui peut être à l'origine d'effets indésirables, ou de toxicité (13).

## **Chapitre 2 : Généralités sur les anticancéreux utilisés dans le cancer du sein et colorectal**

- 2.1. Introduction sur le cancer du sein et colorectal
- 2.2. Principaux anti-cancéreux utilisés
  - 2.2.1. Les intercalants
  - 2.2.2. Les poisons de fuseau
  - 2.2.3. Les agents alkylants
  - 2.2.4. Les anti-métabolites
  - 2.2.5. Les inhibiteurs de topoisomérase
- 2.3. Médicaments de la thérapie ciblée
- 2.4. Autres médicaments
- 2.5. Protocoles utilisés dans le cancer du sein
- 2.6. Protocoles utilisés dans le cancer colorectal

## **2.1. Introduction sur le cancer du sein et colorectal**

Le cancer du sein est une tumeur maligne qui se développe au niveau du sein(14). C'est le cancer le plus fréquent chez la femme dont le risque d'en être atteint augmente avec l'âge, le plus souvent autour de 60 ans. De ce fait, il doit être dépisté dès 50 ans. Le cancer du sein peut survenir chez l'homme, mais cette situation reste exceptionnelle. En Algérie, 7500 cas de cancer du sein ont été enregistrés avec environ 3500 décès chaque année(15).

Le cancer colorectal est le quatrième cancer dans le monde et représente la deuxième cause de mortalité par le cancer. En Algérie, il est classé en deuxième position des cancers le plus fréquents, après le cancer des poumons chez l'homme et celui du sein chez la femme(1). Il se développe le plus habituellement sur une lésion préexistante, évoluant depuis plusieurs années. Le dépistage de ces lésions précancéreuses à un stade précoce permet d'établir une stratégie de prévention réduisant l'incidence de développer un cancer colorectal. Sa fréquence augmente avec l'âge aussi, il doit être dépisté dès 45 ans et il est à une prédominance masculine(16).

## **2.2. Généralités sur les anti-cancéreux utilisés dans le traitement du cancer du sein et colorectal**

Il existe différents traitements anticancéreux qui permettent la régression de la tumeur cancéreuse voire sa disparition clinique. Contrairement aux traitements locaux tels que la chirurgie et la radiothérapie, la chimiothérapie peut atteindre toutes les parties du corps pour détruire les cellules cancéreuses ; raison pour laquelle on l'appelle un traitement systémique (17).

La chimiothérapie fait appel à des médicaments dits cytotoxiques qui visent à empêcher les cellules cancéreuses de se multiplier ou de détruire celles déjà présentes dans l'organisme. Ce sont des produits chimiques extraits des végétaux ou produits par synthèse qui ont une action sur le métabolisme cellulaire(18). Les anticancéreux n'agissent pas seulement sur les cellules cancéreuses mais aussi sur les cellules saines, d'où l'apparition de nombreux effets toxiques durant le traitement chimiothérapique. Cependant, ces effets disparaissent à la fin du traitement(17).

## **Mode d'action des cytotoxiques**

Les anticancéreux agissent aux différents stades de la division cellulaire, leur activité cytotoxique résulte de leur interaction avec certains substrats cellulaires indispensables à la vie ou à la division cellulaire : ADN, ARN, protéines et enzymes. Suivant leur spécificité d'action sur le cycle cellulaire on peut distinguer :

- Les intercalants
- Les poisons de fuseau
- Les agents alkylants
- Les anti-métabolites
- Les inhibiteurs de la topoisomérase

### **2.2.1. Les intercalants**

Les intercalants sont des antibiotiques, produits naturels extraits des micro-organismes (*Streptomyces*). Ils agissent par intercalation avec l'ADN : glissement d'une molécule polycyclique dite intercalant entre deux paires de bases contiguës, qui va conduire à une désorganisation de l'ADN et inhibe ainsi la réplication et la transcription(19).

D'autres modes d'actions ont été décrits pour ces molécules :

- Inhibition du topo isomérase II (l'enzyme qui permet la scission réparation de l'ADN double brin).
- Formation de radicaux libres extrêmement réactifs et toxiques pour la cellule.

#### **2.2.1.1. Les anthracyclines**

Parmi lesquels on cite :

##### **2.2.1.1.a. Doxorubicine (ADRIBLASTINE®)**

C'est un agent qui s'intercale entre deux paires de bases de l'ADN , stabilisant les complexes clivables ADN-topoisomérase II et provoquant ainsi des coupures de l'ADN. La doxorubicine provoque aussi la formation des radicaux libres(20).

## **Pharmacocinétique**

Après administration intraveineuse, la doxorubicine quitte rapidement le plasma sanguin pour se fixer sur les tissus sous forme active, non métabolisée et à une cinétique d'élimination plasmatique triphasique. Sa liaison aux protéines est de 80%.

La doxorubicine subit 3 voies métaboliques dans l'organisme :

- La réduction de deux électrons qui donne le doxorubicinol, un alcool secondaire très peu réactif. C'est la voie métabolique principale.
- La réduction d'un électron par des enzymes oxydoréductases comprenant les déshydrogénases de NADPH mitochondrial et cytosolique, la xanthine oxydase et les synthases d'oxyde nitrique pour former un radical doxorubicine-semiquinone.
- La déglycosidation qui donne des désoxyaglycones par réduction ou des hydroxyaglycones par hydrolyse. Les enzymes impliqués dans cette voie sont la xanthine oxydase, la NADPH-cytochrome P450 réductase et la NADPH déshydrogénase cytosolique. La présence des aglycones dans le plasma ou les urines est faible, inconstante et transitoire.

L'élimination de la doxorubicine est essentiellement hépatique, cumulative : 40 à 50% de la dose apparaît dans la bile en 7 jours. 10% de la dose est excrétée par voie urinaire sous forme inchangée(21, 22).

### **2.2.1.1.b. Epirubicine (FARMORUBICINE®)**

Il s'agit d'un agent qui s'intercale entre deux paires de bases de l'ADN , stabilisant les complexes clivables ADN-topoisomérase II et provoquant ainsi des coupures de l'ADN(20).

## **Pharmacocinétique**

Après administration intraveineuse, l'épirubicine présente une décroissance plasmatique triphasique. Elle a une forte fixation tissulaire et ne passe pas la barrière hémato-encéphalique.

L'épirubicine est métabolisée, par une réduction du groupement céto en 13-dihydroépirubicine ou épirubicinol, un métabolite inactif qui a des taux plasmatiques inférieurs à ceux du produit inchangé. Ainsi, par une conjugaison du médicament inchangé et de l'épirubicinol avec de l'acide

glucuronique, elle donne le O-β-D glucuro-glucuronides d'épirubicine et d'épirubicinol qui circulent en quantité importante dans le plasma et sont retrouvées dans les urines et la bile.

L'épirubicine a une élimination hépatobiliaire : 40 à 45%, et urinaire. La clairance plasmatique élevée (60 à 80 L/h) traduit une élimination lente due à une distribution importante du produit dans les tissus.

### **2.2.1.2. Les antracènes**

#### **2.2.1.2.a. Mitoxanthrone (NOVANTRONE®)**

La mitoxanthrone est une anthracène-dione qui s'intercale entre deux paires de bases de l'ADN, stabilisant les complexes clivables ADN-topoisomérase II et provoquant ainsi des coupures double brin de l'ADN. Elle inhibe donc les phénomènes de réplication, de transcription et de réparation de l'ADN.

#### **Pharmacocinétique**

La mitoxanthrone n'est pas absorbée par voie orale. Après administration intraveineuse, la mitoxanthrone présente une cinétique plasmatique tricompartimentale, avec deux phases initiales de distribution assez brèves et une phase d'élimination lente. La diffusion tissulaire est importante et sa liaison aux protéines plasmatiques est de 78%.

La biotransformation du mitoxanthrone aboutit à la formation de deux métabolites plus polaires qui ont été identifiés dans l'urine et dans la bile.

Sa voie d'élimination est majoritairement biliaire, et une faible quantité est éliminée lentement par voie urinaire : 5 à 10%(21).

### **2.2.2. Les poisons de fuseau**

Ces agents d'origine végétale bloquent la mitose (phase M) en agissant sur la tubuline qui est une protéine constitutive des microtubules de l'appareil mitotique(19). Ils existent deux groupes :

- Dérivés de la pervenche : vinca-alcaloïde
- Taxanes

### **2.2.2.1. Dérivés de la pervenche : vinca-alcaloïde**

Ils inhibent la polymérisation de la tubuline et provoquent ainsi l'arrêt de la division cellulaire en métaphase.

#### **2.2.2.1.a. Vincristine (ONCOVIN®)**

##### **Pharmacocinétique**

La vincristine a une cinétique triphasique. Dans les 15 à 30 minutes suivant l'injection, plus de 90% du médicament est distribué dans les tissus de façon réversible. Sa diffusion dans le LCR est réduite et la liaison protéique est de ~75%.

Le métabolisme hépatique de la vincristine se fait par les iso-enzymes du cytochrome P<sub>450</sub> de la sous-famille CYP3A.

L'élimination est majoritairement fécale : 80% et 10 à 20% urinaire(21).

#### **2.2.2.1.b. Vinorelbine (NAVELBINE®)**

La vinorelbine est un antinéoplasique cytostatique de la famille des vinca-alcaloïde. Elle a comme cible les microtubules, polymères constitués de tubuline. C'est un poison de fuseau mitotique qui bloque la division cellulaire en phase G<sub>2</sub>-M par inhibition de la polymérisation de la tubuline et provoque la mort cellulaire en interphase ou en mitose suivante(21).

##### **Pharmacocinétique**

Après injection intraveineuse, les concentrations sanguines de la vinorelbine décroissent à une cinétique triphasique avec une phase terminale d'élimination lente(20).

La valeur élevée du volume de distribution de la vinorelbine à l'état d'équilibre caractérise sa bonne diffusion tissulaire, le tissu pulmonaire en particulier. La vinorelbine est faiblement liée aux protéines plasmatiques (13.5%), mais fortement liée aux cellules sanguines, en particulier aux plaquettes (78%).

Le métabolisme hépatique de la vinorelbine est assuré par l'isoforme CYP 3A4 des cytochromes P<sub>450</sub>. Tous ses métabolites identifiés dans le sang, plasma et urines sont inactifs, à l'exception de la 4-Odéacétylvinorelbine qui est le principal métabolite détecté dans le sang, et son activité

antitumorale était similaire à celle de la vinorelbine. Le métabolisme de la vinorelbine n'implique ni glucuroconjugaison ni sulfonconjugaison(21).

La vinorelbine subit une élimination hépatique importante chez l'homme, de grandes quantités étant retrouvées dans les fèces. L'excrétion urinaire du médicament inchangé représente moins de 20% de la dose(22).

### **2.2.2.2. Les Taxanes**

Les taxanes, extraits de l'if inhibent la dépolymérisation de la tubuline.

#### **2.2.2.2.a. Paclitaxel (TAXOL®)**

Le paclitaxel est un agent cytotoxique. C'est un taxoïde extrait de l'if. En se liant à la tubuline, il favorise sa polymérisation en microtubules et stabilise ces derniers en empêchant leur dépolymérisation. Cette stabilité inhibe la réorganisation dynamique normale du réseau des microtubules. Il est essentiellement actif en phase S du cycle cellulaire. Il peut induire la différenciation cellulaire ainsi que la fragmentation de l'ADN, ce qui suggère que l'apoptose est impliquée dans le mécanisme d'action(20).

### **Pharmacocinétique**

La cinétique du paclitaxel est biphasique et non linéaire (dépendante du schéma d'administration). Il a une bonne diffusion tissulaire et/ou extravasculaire et passe peu dans le LCR. Le taux moyen de sa liaison aux protéines plasmatique est de 89 à 98%. La présence de cimétidine, ranitidine, dexaméthasone ou diphenhydramine n'affecte pas sa fixation protéique.

Le paclitaxel est principalement métabolisé dans le foie en 6 $\alpha$ -hydroxypaclitaxel par les enzymes du cytochrome P<sub>450</sub> de l'isoforme CYP2C8 (26%), et deux métabolites mineurs, 3'-o-hydroxypaclitaxel (2%) et 6 $\alpha$ -3'-p-hydroxypaclitaxel (6%) hydroxylés et catalysés respectivement par CYP2C8 et CYP3CA, et CYP3CA.

L'élimination biliaire du paclitaxel est prédominante, et un taux d'élimination urinaire moyen cumulé sous forme inchangé varie en moyenne entre 1.3% et 12.6% de la dose(21).

#### **2.2.2.2.b. Docétaxel (TAXOTERE®)**

Le docétaxel est un agent cytostatique. C'est un taxoïde extrait de l'if. Il est obtenu par hémisynthèse à partir de la 10-désacetyl-baccatine III, extraite des aiguilles de *Taxus baccata*. Le docétaxel agit en favorisant l'assemblage de la tubuline en microtubules stables et en inhibant leur dépolymérisation conduisant à une diminution marquée du tubuline libre. Ceci conduit à l'interruption de la mitose et de la réplication cellulaire. Le docétaxel est essentiellement actif en phase S du cycle cellulaire(20).

#### **Pharmacocinétique**

La cinétique du docétaxel est indépendante de la dose et correspond à un modèle à trois compartiments. La phase initiale est rapide représentant la distribution dans les compartiments périphériques et la phase tardive (terminale) est due, en partie, à un efflux relativement lent de Docétaxel du compartiment périphérique. Le docétaxel est lié à 95% aux protéines plasmatiques.

Le docétaxel suit un métabolisme oxydatif lié au cytochrome P<sub>450</sub> du groupement ester tert-butyle. L'excrétion biliaire est majoritaire : 80% de la dose excrétée dans les fèces dans 48heures sous formes de métabolites inactifs (un métabolite majeur et trois métabolites mineurs) et de faible quantité de produit inchangé. L'élimination urinaire est négligeable : 6% de la dose administrée(21).

**2.2.2.2.c. Eribuline (HALAVEN®)**L'éribuline n'appartient pas à la famille des taxanes, mais à la classe des agents antinéoplasique de types halichondrine(23). Le mésylate d'éribuline est un analogue de synthèse de l'halichondrine B, extrait de l'éponge marine japonaise *Halichondria okadai*. C'est un nouvel agent cytotoxique qui inhibe la dynamique des microtubules selon un mécanisme différent des taxanes et des vinca alcaloïdes ; en se fixant sur un site unique sur la  $\beta$ -tubuline, il inhibe la polymérisation des microtubules sans affecter la dépolymérisation et séquestre la tubuline en agrégats non productifs. Ses effets antimitotiques bloquent le cycle cellulaire en phase G2-M et puis une apoptose après un blocage mitotique(24, 25).

#### **Pharmacocinétique**

La pharmacocinétique de l'éribuline est linéaire, avec une distribution rapide et une élimination triphasique(24).

Le P<sub>450</sub> 3A4 métabolise une faible proportion de l'éribuline (6% de la dose). Suite à une analyse pharmacocinétique, il a été constaté que les inhibiteurs ou inducteurs du CYP 3A4 n'ont pas un effet sur l'exposition à l'éribuline. Donc pas d'interaction médicamenteuse avec les inhibiteurs et inducteurs de CYP 3A4 avec l'éribuline. Des études *in vitro* montrent que le mésylate d'éribuline est un substrat pour la pompe d'efflux de médicament P-gp. Cependant la coadministration de kétoconazole (inhibiteur de CYP3A4 et P-gp) n'a pas un effet sur la pharmacocinétique de l'éribuline.

L'éribuline est majoritairement éliminée dans les fèces sous forme inchangée : 70%. Les protéines de transport intervenant dans son excrétion sont inconnues, mais l'inhibition de protéine de transport conduirait théoriquement à favoriser une augmentation des concentrations plasmatiques(26).

### **2.2.3. Les agents alkylants**

C'est la classe la plus ancienne des anticancéreux. Ils agissent par interaction directe avec l'ADN. La plupart des agents alkylants sont bifonctionnels. Ils contiennent deux groupements très réactifs (ion carbonium, groupe azine ou atome de platine), capable de remplacer un proton d'une des bases de la molécule d'ADN par un groupement alkyle. Donc ils forment un pontage stable intra ou inter-caténaire dans l'ADN induisant un arrêt irréversible de la duplication. La cible la plus importante est le N7 de la guanine(19, 27).

#### **2.2.3.a. Cyclophosphamide (ENDOXAN®)**

Le cyclophosphamide est un agent antinéoplasique et immunomodulateur. C'est un agent alkylant bifonctionnel de type oxazaphosphorine appartenant à la famille des moutardes azotées agissant après transformation dans l'organisme. Grâce à ses radicaux alcoyles, il forme des liaisons covalentes avec les substrats nucléophiles, ce qui entraîne des modifications profondes chimiques ou enzymatiques de l'ADN ainsi que la formation des ponts intrabrins ou interbrins, avec pour conséquence une inhibition de la transcription et la réplication de l'ADN, aboutissant à la destruction cellulaire(21).

### **Pharmacocinétique**

La biodisponibilité moyenne de la forme orale est de 90%.

Le cyclophosphamide est une prodrogue inactive. Elle est hydroxylée essentiellement dans le foie par les cytochromes P450 3A4 en 4-hydroxy-cyclophosphamide qui est en équilibre avec son tautomère l'aldo-cyclophosphamide. Après l'activation du cyclophosphamide, il y aura formation de moutarde phosphoramidate (métabolite actif responsable de la création des ponts sur l'ADN) et l'acroléine (métabolite urotoxique). Il existe une voie métabolique accessoire qui aboutit à la formation d'une quantité négligeable de métabolites déchloréthylés. Le cyclophosphamide auto-induit son métabolisme hépatique lors d'administration fractionnée.

La liaison protéique de la forme inchangée est faible (12 à 14%), contrairement à ses métabolites qui sont liés de 52 à 60%.

Le cyclophosphamide traverse facilement la barrière hémato-encéphalique, alors que ses métabolites ont un faible passage dans le LCR (20%).

L'élimination de la forme inchangée et ses métabolites est essentiellement urinaire(20).

### **2.2.3.b. Ifosfamide (HOLOXAN®)**

C'est un agent antinéoplasique et immunomodulateur. Il s'agit d'un agent alkylant bifonctionnel de type oxazaphosphorine, appartenant à la famille des moutardes azotées agissant après transformation dans l'organisme. L'ifosfamide a le même mécanisme d'action de cyclophosphamide(21).

### **Pharmacocinétique**

La molécule initiale est inactive. Elle est hydroxylée dans le foie, puis suit deux voies métaboliques. La première voie faisant intervenir les microsomes hépatique conduisant au métabolite intermédiaire 4-hydroxy-ifosfamide et son tautomère l'aldo-ifosfamide puis à la moutarde isophosphoramidate (métabolite actif) et à l'acroléine (métabolite urotoxique). L'autre voie métabolique après oxydation oxydative conduit à une déchloréthylation avec formation de carboxy-ifosfamide (métabolite neurotoxique). L'ifosfamide tout comme le cyclophosphamide, auto-induit son métabolisme hépatique lors d'administration fractionnée.

L'ifosfamide est faiblement lié aux protéines plasmatiques alors que ses métabolites le sont d'avantage.

L'ifosfamide traverse facilement la barrière hémato-encéphalique, contrairement à ses métabolites.

La distribution est allongée chez les malades obèses et/ou âgés.

L'élimination de la forme inchangée et ses métabolites est essentiellement urinaire aussi(20, 21).

### **2.2.3.c. Melphalan (ALKERAN®)**

Le melphalan est un antinéoplasique et immunomodulateur. C'est un agent alkylant bifonctionnel de l'ADN, appartenant à la famille des moutardes azotées. Par ses deux groupements alkylés, il forme des liaisons covalentes stables avec les groupements nucléophiles des deux brins d'ADN, empêchant ainsi la séparation et la réplication de l'ADN(21).

### **Pharmacocinétique**

L'absorption du melphalan est incomplète et variable. Après administration orale, son absorption varie de 9 à 100%, par processus actif, inhibé par l'absorption *per os* de L-leucine. L'ingestion simultanée d'aliments retarde le  $T_{max}$  et diminue l'ASC d'environ 39 à 45%. Après administration intraveineuse, les concentrations plasmatiques évoluent de façon bi-exponentielle.

Le melphalan se distribue dans la plupart des tissus de l'organisme, et diffuse peu dans le LCR. Sa liaison aux protéines plasmatique est de 30 à 60%, principalement lié à l'albumine et, dans une moindre mesure, à la glycoprotéine alpha 1-acide. 30% est lié irréversiblement.

Le melphalan subit une dégradation spontanée, plutôt qu'un métabolisme hépatique. Il se dégrade en produits mono et dihydroxymelphalan.

L'élimination est majoritairement urinaire mais de façon variable(20-22).

### **2.2.3.d. Mitomycine C (AMETYCINE®)**

La mitomycine C est un antinéoplasique et immunomodulateur. C'est un agent alkylant mono ou bifonctionnel de la famille des antibiotiques, extrait de *Streptomyces caespitosus*. Active après métabolisation intracellulaire par une réductase, elle forme des adduits avec l'ADN, en particulier, en phase G1 et S. donc elle inhibe la synthèse de l'ADN, et à forte dose, celle de l'ARN et des protéines(20, 21).

## **Pharmacocinétique**

La cinétique de la mitomycine C est biphasique. Elle a une bonne diffusion tissulaire sauf dans le SNC et a un passage sanguin faible par voie endo-vésicale.

La mitomycine C subit dans le foie une inactivation (catabolisme).

L'élimination urinaire est immédiate pour la fraction du médicament et retardée pour la fraction tissulaire(20).

### **2.2.3.e. Thiotépa (THIOTEPA®)**

Le thiotépa est un cytostatique antinéoplasique proches des moutardes azotés, qui provoque des lésions dans l'ADN. C'est un agent alkylant de la famille des éthylène-imines (aziridine). Le principal métabolite du thiothépa, le tépa (triéthylène phosphoramide) et d'autres produits de métabolisation donnent des ions aziridinium aux fonctions alkylantes. L'ion aziridinium réagit avec l'azote N7 de la guanine, formant un mono-adduit responsable d'un processus rapide de dépurination. la synthèse des désoxyribonucléoprotéines, indispensables à la mitose, est inhibée(20, 21).

## **Pharmacocinétique**

La cinétique du thiotépa est non linéaire. Après administration intraveineuse, le profil de la courbe de concentration plasmatique est biphasique. Le thiotépa est distribué dans tous l'organisme et franchit également la barrière hémato-encéphalique. Après injection intracavitaire ou intratumorale, une certaine quantité est trouvée dans la circulation générale. Après injection parentérale, le médicament est faiblement lié aux protéines plasmatiques(21).

Le métabolisme hépatique auto-inductible du thiotépa aboutit principalement à la formation du tépa (triéthylène phosphoramide) et d'autres composés alkylants cytotoxiques.

L'élimination est rénale sous formes de métabolites(20).

### **2.2.3.f. Cisplatine**

Le cisplatine est un dérivé de platine agissant par formation d'adduits de platine bifonctionnels sur l'ADN.

## **Pharmacocinétique**

Le cisplatine total (libre + fixé aux protéines) a une cinétique bi ou triphasique. La liaison aux protéines plasmatique est très forte de 90% et le passage dans le LCR est faible.

L'élimination urinaire est de 30% sur 24 heures par sécrétion tubulaire sous forme métabolisée, d'abord rapide, puis très lente avec une demi-vie terminale très longue (3 à 8 jours). Mais la demi-vie du cisplatine ultrafiltrable est très courte de 30 minutes. Son élimination biliaire est faible (<10%)(20).

### **2.2.3.g. Oxaliplatine**

L'Oxaliplatine est un dérivé de platine (transdiaminocyclohexane) agissant par formation d'adduits de platine bifonctionnels sur l'ADN.

## **Pharmacocinétique**

L'oxaliplatine a une pharmacocinétique proche de la cisplatine mais se diffère par une forte concentration dans les érythrocytes ou l'oxaliplatine s'accumule au cours des cycles. La cinétique est biphasique et linéaire avec une liaison protéique de 80 à 85% (20).

L'oxaliplatine est activé par la perte du groupement oxalate, en dach-platine qui représente les 70 % qui pénètrent dans les cellules(28).

L'élimination urinaire (50% en 48 heures) avec une demi-vie de 40 heures et une phase d'élimination terminale prolongée (250 heures)(20).

### **2.2.4. Les anti-métabolites**

Les anti-métabolites sont des analogues structuraux de composés indispensables à la synthèse des acides nucléiques. Ils agissent soit par substitution aux acides nucléiques, soit par inhibition des enzymes indispensables à la synthèse des acides nucléiques par compétition ou liaison irréversible. Donc ils provoquent l'arrêt de la synthèse d'ADN (en phase S) de façon indirecte. Suivant l'analogie structural(19), ils se divisent en :

- Antagonistes pyrimidiques
- Antagonistes puriques

- Antagonistes foliques

#### **2.2.4.a. 5-Fluoro-uracile (Fluorouracile®)**

Le 5-FU est un anti-métabolite analogue de bases pyrimidique. Il devient actif par un métabolisme intracellulaire et donne : le 5-dUMP qui se lie à la thymidylate synthétase, bloquant la transformation de l'uracile en thymine et par la suite la synthèse de l'ADN, et le 5-FTUP et le 5-FdUTP, qui s'incorporent directement dans l'ADN ou ARN nucléaire. L'action de 5-FU est renforcée en cas d'association à l'acide folinique, au lévamisole et à l'interféron alpha.

#### **Pharmacocinétique**

Après administration intraveineuse courte, la cinétique de 5-FU est biphasique et non linéaire. En perfusion continue, on note des variations circadiennes des concentrations sériques plus basses le jour.

L'absorption de la voie orale est très variable et la biodisponibilité est de 0 à 80%. Le 5-FU est faiblement lié aux protéines plasmatiques (< 30%) et passe peu dans le LCR.

Le 5-FU est catabolisé au niveau hépatique par l'enzyme dihydropyrimidine-déshydrogénase (DPD) en dihydro-5-fluoro-uracile (FUH<sub>2</sub>) beaucoup moins toxique. Ensuite, le noyau pyrimidine est clivé par une dihydropyrimidinase pour donner l'acide 5-fluoro-uréido-propionique (FUPA) qui est clivé par la  $\beta$ -uréidopropionase en  $\alpha$ -fluoro- $\beta$ -alanine (FBAL) qui est éliminée dans les urines.

L'élimination biliaire est prédominante tandis que l'urinaire est de 15 à 20% est pulmonaire(20, 21).

#### **2.2.4.b. Gemcitabine (GEMZAR®)**

La gemcitabine (dFDC) est un analogue nucléosidique qui nécessite une double activation intracellulaire (phosphorylation) par des nucléosides kinases. Ses dérivés actifs : nucléosides diphosphate (dFdCDP) et triphosphate (dFdCTP) sont de faux substrats pour la ribonucléotide réductase qui agit comme un unique catalyseur des réactions qui produisent des désoxynucléosides triphosphates destinés à la synthèse de l'ADN et peuvent s'incorporer dans la double hélice d'ADN à la place de dCTP. Donc, ils inhibent la synthèse de l'ADN et ses processus de réparation(20, 21).

## **Pharmacocinétique**

La cinétique du gemcitabine est biphasique, linéaire et schéma dépendante. La liaison aux protéines plasmatiques est négligeable et sa distribution tissulaire est non extensive.

La gemcitabine est rapidement métabolisée par la cytidine déaminase dans le foie, les reins, le sang et les autres tissus en 2'-déoxy-2' et 2'-difluorouridine (dFdU) qui sont inactifs et présents dans le plasma et l'urine. Les mono, di et triphosphates de gemcitabine (dFdCMP, dFdCDP et dFdCTP) issues du métabolisme intracellulaire n'ont pas été détectés dans le plasma et l'urine.

L'élimination est majoritairement urinaire (10% sous forme inchangé)(20, 21).

### **2.2.4.c. Capécitabine (XELODA®)**

La capécitabine est un cytostatique. C'est un carbamate de la fluoropyrimidine non cytotoxique. Il se comporte comme un précurseur administré par voie orale de la fraction cytotoxique qui est le 5-FU. L'activation de la capécitabine suit plusieurs étapes enzymatiques dans le foie et les tissus(21).

## **Pharmacocinétique**

La cinétique du capécitabine est linéaire, non cumulative mais avec une large variation interindividuelle. Après administration orale, la capécitabine est rapidement et largement absorbée par le tractus gastro-intestinale (>70%), puis transformée de façon importante en ses métabolites : 5'-DFCR et 5'-DFUR. L'administration avec les aliments diminue le taux d'absorption de la capécitabine mais n'a que peu d'effet sur l'ASC de ses métabolites.

Les liaisons aux protéines plasmatique, principalement l'albumine, du capécitabine, les 5'-DFCR, les 5'-DFUR et le 5-FU sont respectivement : 54%, 10%, 62% et 10%.

La capécitabine est transformée dans le foie par une carboxylestérase en 5'-déoxy-5fluorocytidine (5'-DFCR) qui est ensuite converti en 5'-déoxy-5fluorouridine (5'-DFUR) par une cytidine désaminase dans le foie et les tissus. Le 5'-DFUR est converti par une thymidine-phosphorylase (ThyPase), principalement dans les tissus tumoraux, en 5-FU puis en métabolites de celui-ci. Les enzymes de l'activation catalytique se trouvent dans les tissus tumoraux, mais aussi dans les tissus sains à des taux moindres. Le capécitabine entraîne une inhibition du CYT 2C9, cette inhibition

démontre une interaction pharmacocinétique entre la capécitabine et la S-warfarine, entraînant une activité anticoagulante exagérée(29).

L'élimination de la capécitabine et ses métabolites est majoritairement urinaire dont 3% sous forme inchangée. Une faible quantité (2.6%) est éliminée par voie biliaire(20, 21).

#### **2.2.4.d. Méthotrexate (LEDERTREXATE®, Méthotrexate Bellon®, Méthotrexate Teva®)**

Le méthotrexate est un antinéoplasique cytostatique du groupe des antifolates. Il agit en faux substrat inhibant la dihydrofolate-réductase (DHFR), l'enzyme qui permet de réduire l'acide dihydrofolique en différents acides tétrahydrofoliques. Cette étape est nécessaire pour la synthèse de l'ADN. La voie de synthèse des bases puriques et pyrimidique est bloquée(21).

#### **Pharmacocinétique**

Quand le méthotrexate est administré en IV, IM ou SC, la biodisponibilité est de 90% et le pic sérique est atteint au bout de 30 minutes. Pour l'administration orale, l'absorption est irrégulière avec des variations interindividuelles. L'administration des doses élevées réduit sa biodisponibilité et les repas (surtout prise avec du lait) réduisent sa résorption.

Le passage dans le sang et les tissus est très rapide, quelle que soit la voie d'administration. Sa liaison aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 50%. Le passage dans le LCR est dose dépendant avec un rapport concentration LCR/sang=3%. Une certaine quantité pénètre dans les cellules selon un processus actif.

Le méthotrexate est métabolisé au niveau des cellules néoplasiques et dans les hépatocytes, ou il est transformé en dérivés polyglutaminés. Le métabolisme partiel du méthotrexate donne le 7-hydroxy-méthotrexate qui n'a pas une activité cytotoxique, cependant il joue un rôle dans l'accumulation intracellulaire de méthotrexate. Il entre en compétition avec le méthotrexate sur la fixation à l'albumine.

L'élimination est principalement rénale : 60 à 80% sous forme inchangée et 1 à 10% sous forme métabolisée en 7-hydroxy-MTX. L'élimination rénale est favorisée par un pH alcalin ( $\leq 7.5$ ). Le reste est éliminé par la bile(20, 21).

## **2.2.5. Les inhibiteurs de topoisomérases**

Ce sont des agents phase S dépendants avec une interaction directe et indirecte avec l'ADN. Parmi eux :

### **2.2.5.1. Inhibiteurs de topoisomérase I : Dérivés de la camptothécine**

#### **2.2.5.1.a. Irinotécan(Campto®)**

L'irinotécan est un dérivé semi-synthétique de la camptothécine. Il stabilise les complexes clivables ADN-topoisomérase I et provoque ainsi des coupures monobrin de l'ADN. Donc, il perturbe le phénomène de la réplication et par la suite provoque la mort cellulaire(20).

#### **Pharmacocinétique**

La cinétique de l'irinotécan est triphasique, linéaire et sans accumulation avec une liaison aux protéines plasmatique à 40%.

L'irinotécan a une seule forme active qui est la forme lactone à demi-vie de 10 minutes environ. A l'équilibre cette forme représente 25% de l'irinotécan circulant. L'irinotécan est activé par une carboxylestérase hépatique en SN-38 dont les concentrations plasmatique sont 10 à 100 fois plus faibles et la demi-vie d'élimination est de 15 à 20 heures(20).

L'enzyme responsable de la détoxification du métabolite actif le SN-38 est l'UDP-glucuronosyltransférase 1A1 (UGT1A1)(30).

L'élimination urinaire est dose-dépendante(20).

## **2.3. Médicaments de la thérapie ciblée**

La thérapie ciblée désigne des thérapeutiques dirigées contre des cibles moléculaires supposées jouer un rôle dans la transformation néoplasique de la cellule cancéreuse ciblée, parmi eux, on distingue les anticorps monoclonaux, qui sont des substances produites en laboratoire et ils ont l'aptitude de reconnaître une molécule cible particulière(AG) d'une cellule cancéreuse et de s'y fixer(31).

### **2.3.1. Bévacizumab (AVASTAIN®)**

Le bévacizumab est un anticorps monoclonal humanisé de la famille des antiangiogéniques dirigé contre le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF). Le bévacizumab est utilisé cliniquement en association avec la chimiothérapie pour les cancers colorectaux et du sein. Il se lie au VEGF facteur clé de la vasculogénèse et de l'angiogénèse, et inhibe de ce fait la liaison du VEGF à ses récepteurs, Flt-1 (VEGFR-1) et KDR (VEGFR-2), à la surface des cellules endothéliales. L'inhibition de VEGF inhibe la croissance des tumeurs(21, 32, 33).

#### **Pharmacocinétique**

Le bévacizumab est administré par perfusion IV. Sa biodisponibilité est mal élucidée. Le métabolisme et l'élimination du bévacizumab sont similaires à ceux de l'IgG endogène, principalement via un catabolisme protéolytique dans l'ensemble du corps, il est principalement métabolisé par le cytochrome CYP3A4. Sa demi-vie d'élimination de référence est de 18 jours pour une femme et de 20 jours pour un homme(21).

#### **Schéma thérapeutique**

Dans un stade métastatique avancé du cancer colorectal et du sein, le bévacizumab est administré en monothérapie selon un schéma de 5 à 10 mg/kg tous les 15 jours.

L'association du bévacizumab avec un taxane a montré une régression du cancer dans la phase III dans le cancer du sein. Le schéma posologique utilisé est : 10 mg/kg à J1 et J15 en association avec le paclitaxel à 90 mg/kg aux J1, J8 J15 tous les 28 jours(34).

### **2.3.2. Trastuzumab (HERCEPTIN®)**

Le trastuzumab est un anticorps monoclonal humanisé de classe IgG1 dirigé contre le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2). Il inhibe la prolifération des cellules tumorales humaines qui surexpriment HER2. De plus, le trastuzumab est un puissant médiateur de la cytotoxicité cellulaire anticorps-dépendante (ADCC)(21). En se liant au récepteur HER2, il provoque une internalisation et une destruction du récepteur, un blocage de la dimérisation

à d'autres récepteurs et une stimulation de la formation de tétramères. Donc, l'arrêt de la transmission à l'ADN des cellules tumorales le message de proliférer(35).

## **Pharmacocinétique**

Le trastuzumab administré par voie IV présente un profil d'élimination biphasique, selon le modèle linéaire et bicompartimental. Après un clivage protéolytique intracellulaire, il est essentiellement métabolisé par les cytochromes CYP3A4 et, à un degré moindre, par CYP3A5 et il ne se comporte pas comme inducteur ou des inhibiteur des cytochromes. Son élimination est en grande majorité biliaire (80 %), et très limitée au niveau urinaire(36).

## **Schéma thérapeutique**

Le trastuzumab est administré en monothérapie en phase métastatique selon la posologie suivante :

Soit une dose de charge de 4 mg/kg puis 2 mg/kg/semaine soit une dose de charge de 8 mg/kg puis 6 mg/kg/3 semaines. Ce schéma de traitement se répète toutes les 3 semaines(34).

## **2.4. Autres médicaments**

### **2.4.1. Les antiémétiques**

Les nausées et vomissements sont l'un des effets secondaires les plus redoutés par des patients recevant un traitement chimiothérapique. Le mauvais contrôle de ces nausées et vomissements chimio-induits à un impact majeur sur la qualité de vie et l'activité quotidienne et professionnelle des patients. D'où, la nécessité d'installer un traitement antiémétique surtout après l'introduction du cisplatine (molécule hautement émétisante). Les protocoles de chimiothérapie ont été regroupés en hautement émétisants, moyennement émétisants, faiblement émétisants ou très faiblement émétisants en fonction du risque de survenue de NV en l'absence de tout traitement antiémétique préventif(37, 38).

Parmi les médicaments les plus utilisés, on peut citer :

### **a. Les corticoïdes**

Leur mécanisme d'action antiémétique n'est pas complètement connu. Ils pourraient modifier l'activité cérébrale des prostaglandines, modifier la barrière cérébro-méningée et inhiber les liaisons corticales du centre des vomissements. Ils sont efficaces en monothérapie dans les chimiothérapies faiblement émétisantes. Ainsi, ils potentialisent l'effet des autres antiémétiques (métoclopramide, anti 5-HT3) et ils aident aussi dans la prévention des NVCI (nausées et vomissements chimio-induits) en phase retardée. Parmi les corticoïdes les plus utilisés : méthylprednisolone, dexaméthasone et prednisolone.

### **b. Anti 5-HT3**

Ce sont des antagonistes des récepteurs à la sérotonine de type 3 ou sétrons. Ils ont un index thérapeutique élevé et ont tous la même efficacité. Leurs effets secondaires les plus fréquents sont une constipation, des céphalées légères et une élévation transitoires des enzymes hépatiques. L'absence d'efficacité dans la phase retardée nécessite un ajout d'un corticoïde dans la prévention des nausées et vomissements chimio-induits dans ce cas.

### **c. Anti D2**

Ce sont des antagonistes des récepteurs de dopamines de type 2. Leur index thérapeutique est faible et présentent de nombreux effets indésirables, en particulier pour certains au niveau du SNC (métoclopramide). Ils ont une efficacité limitée qui restreint leur usage dans le traitement de secours chez les patients qui ont des nausées et vomissements intercurrents malgré une prophylaxie antiémétique optimale ou dans le cas de contre-indication aux corticoïdes pour les chimiothérapies faiblement émétisantes.

## **2.4.2. Les antalgiques**

Les chimiothérapies progressent dans leur efficacité, mais aussi dans leur tolérance. Cependant, certaines substances entraînent des syndromes douloureux, en particulier les alcaloïdes de pervenche, et essentiellement la vincristine, la vinorelbine, les taxanes (paclitaxel et docétaxel) et les sels de platine. Il est important d'en connaître les interférences pour les prévenir. Comme traitement antalgique, on a : fentanyl, codéine, tramadol et morphine(39).

Le tableau ci-dessous regroupe les iso-enzyme responsables du métabolisme des médicaments utilisés en chimiothérapie.

**Tableau n° III** : Substrats des iso-enzymes du cytochrome P<sub>450</sub>(40-54)

Iso enzyme / Médicament	CYP 3A4	CYP 2E1	CYP 2D6	CYP 2C8	CYP 2C9	CYP 1A2	CYP 2A6	CYP 2B6	CYP 2C19	CYP 3A5
Doxorubicine	■		■							
Epirubicine	■									
Mitoxantrone										
Irinotécan	■									
Vincristine	■									■
Vinorelbine	■									
Palitaxel	■			■						
Docétaxel	■									
Eribuline	■									
Cyclophosphamide	■				■		■	■	■	
Ifosphamide	■				■		■	■		
Melphalan							■			
Mitomycine										
Thiothépa	■							■		
Cisplatine										
Oxaliplatine										
Gemcitabine										
5-FU		■		■		■	■			
Méthotrexate										
Capécitabine										
Trastuzumab	■									
Bévacizumab	■									
Méthylprednisolone	■									
Prednisolone	■									
5-HT3	■		■							
Métoclopramide			■			■				
Tramadol	■		■							
Codeine			■							
Fentanyl	■									
Morphine	■									

■ Métabolisme fort  
 ■ Métabolisme faible

## 2.5. Protocoles utilisés dans le cancer du sein

Tableau n° IV : Schéma thérapeutique suivi dans le cancer du sein(20).

Composition	Dose administrée	Rythme
<b>A.C</b> <b>Doxorubicine</b> <b>Cyclophosphamide</b>	J1 : doxorubicine 60 mg/m <sup>2</sup> et cyclophosphamide 600 mg/m <sup>2</sup> en IV.	Toutes les trois semaines.
<b>C.M.F.V.P</b> <b>Cyclophosphamide</b> <b>Méthotrexate</b> <b>5-FU</b> <b>Vincristine</b> <b>Prednisone</b>	Chaque jours : cyclophosphamide 2 à 2.5 mg/kg en PO. Chaque semaine : méthotrexate 0.7 mg/kg, 5-FU 12 mg/kg et vincristine 0.035 mg/kg en IV. J1 et J10 : prednisone 0.75 mg/kg en PO.	Toutes les quatre semaines
<b>E.C : le protocole SIM 85 (Sein Inflammatoire Métastatique1985)</b> <b>Epirubicine</b> <b>cyclophosphamide</b>	Toutes les 15 jours : épirubicine 75 mg/m <sup>2</sup> en IV et cyclophosphamide 1200 mg/m <sup>2</sup> en PO.	Toutes les 2_3 semaines, pendant 4 à 6 cycles.
<b>F.A.C</b>	J1 : 5-FU 600 mg/m <sup>2</sup> , doxorubicine 40 mg/m <sup>2</sup> , cyclophosphamide 400 mg/m <sup>2</sup> , vincristine 1,4 mg/m <sup>2</sup> en IV et cisplatine 400 mg/m <sup>2</sup> en IV pendant 60 minutes. J2 : 5-FU 600 mg/m <sup>2</sup> et cyclophosphamide 400 mg/m <sup>2</sup> en IV.	Toutes les 3 semaines, pendant 6 cycles.
<b>F.E.C 50, 75, 100(selon la dose de l'épirubicine)</b> <b>5-FU</b> <b>Epirubicine</b> <b>Cyclophosphamide</b>	J1 et J8 : 5-FU 500 à 750 mg/m <sup>2</sup> et Cyclophosphamide 500 mg/m <sup>2</sup> en courte perfusion, épirubicine 75 à 100 mg/m <sup>2</sup> en IV.	Toutes les quatre semaines pendant 6 cycles ou en J1 uniquement, toutes les trois semaines, pendant 8 cycles.
<b>F.N.C (C.F.N ou C.N.F)</b> <b>Mitoxanthrone</b>		Toutes les trois semaines.
<b>F.U.N</b> <b>5-FU</b> <b>Vinorelbine</b>	J1 à J5 : 5-FU 750 mg/m <sup>2</sup> en IV. J1 et J5 : vinorelbine 30 mg/m <sup>2</sup> en IV.	Toutes les trois semaines, pendant 6 cycles.
<b>I.M.F</b> <b>Ifosfamide</b> <b>Méthotrexate</b> <b>5-FU</b>	J1 et J8 : ifosfamide 1500 mg/m <sup>2</sup> , méthotrexate 40 mg/m <sup>2</sup> et 5-FU 600 mg/m <sup>2</sup> en IV.	Toutes les quatre semaines, pendant 6 cycles.

<b>M.M.M</b> <b>Mitoxanthrone</b> <b>Méthotrexate</b> <b>Mitomycine C</b> <b>Acide folinique</b>	J1 : mitoxanthrone 8 mg/m <sup>2</sup> , méthotrexate 35 mg/m <sup>2</sup> et mitomycine C 8 mg/m <sup>2</sup> en IV. J2 : acide folinique 15 mg/m <sup>2</sup> en PO.	Toutes les trois semaines, pendant 6 cycles (la mitomycine tous les 2 cycles à J42).
<b>T.A.C : cancer du</b> <b>sein métastasé</b> <b>Docétaxel</b> <b>Doxorubicine</b> <b>cyclophosphamide</b>	J1 : docétaxel 75 mg/m <sup>2</sup> en IV pendant 1heure, doxorubicine 50 mg/m <sup>2</sup> en IV en bolus et cyclophosphamide 500 mg/m <sup>2</sup> en IV en bolus.	Toutes les trois semaines.
<b>T.E.C</b> <b>Paclitaxel</b> <b>Epirubicine</b> <b>cyclophosphamide</b>	J1 : paclitaxel 225 mg/m <sup>2</sup> en IV pendant 1heure, épirubicine 50 mg/m <sup>2</sup> en IV en bolus et cyclophosphamide 500 mg/m <sup>2</sup> en IV en bolus.	Toutes les trois semaines.
<b>V.A.C</b> <b>Vincristine</b> <b>Doxorubicine</b> <b>cyclophosphamide</b>	J1 : vincristine 1.5 mg/m <sup>2</sup> et doxorubicine 60 à 75 mg/m <sup>2</sup> en IV. J2 à J5 : cyclophosphamide 100 mg/m <sup>2</sup> en IV.	Toutes les trois ou quatre semaines.
<b>Vinorelbine-</b> <b>Adriablastine</b> <b>Vinorelbine</b> <b>Doxorubicine</b>	J1 : vinorelbine 25 mg/m <sup>2</sup> et doxorubicine 50 mg/m <sup>2</sup> en IV. J8 : vinorelbine 25 mg/m <sup>2</sup> en IV.	Toutes les trois semaines, pendant 6 cycles.
<b>Vinorelbine-</b> <b>mitoxanthrone</b> <b>(NAV- NOV)</b> <b>Vinorelbine</b> <b>Mitoxanthrone</b>	J1 et J8 : vinorelbine 25 mg/m <sup>2</sup> en IV. J1 : mitoxanthrone 12 mg/m <sup>2</sup> en IV.	Toutes les trois semaines.
<b>Melphalan</b>	A la dose de 0.15 mg/kg/j pendant 4 à 6 jours en PO.	Un cycle toutes les 6 semaines.
<b>Gemcitabine-</b> <b>vinorelbine</b>	J1 et J8 : gemcitabine 1000 mg/m <sup>2</sup> et vinorelbine 25 mg/m <sup>2</sup> en IV(55).	Toutes les trois semaines
<b>Gemcitabine</b> + <b>Paclitaxel</b>	J1 : paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> en IV d'environ 3H suivi du gemcitabine 1250 mg/m <sup>2</sup> en IV de 30 min. J8 : gemcitabine 1250 mg/m <sup>2</sup> en IV de 30 min.	Toutes les trois semaines.



	J1 : 5-FU 400 mg/m <sup>2</sup> en IV continues pendant 22 heures.	
<b>Capécitabine</b>	La posologie de 1250 mg/m <sup>2</sup> par prise administrée deux fois par jours pendant 14 jours (56).	Tous les 21 jours
<b>Oxaliplatine-Irinotécan</b>	J1 : oxaliplatine 85 à 110 mg/m <sup>2</sup> en IV pendant 2 heures et irinotécan 150 à 250 mg/m <sup>2</sup> en IV pendant 30 minutes.	Toutes les 3 semaines.

# **Chapitre 3 : Pharmacologie et chimie des plantes utilisées en médecine traditionnelle par la population de Tlemcen dans le cancer du sein/colorectal**

## 3.1. Introduction

## 3.2. Mécanisme d'action des plantes utilisées

3.2.1. *Curcuma longa*

3.2.2. *Annona muricata*

3.2.3. *Retama raetam*

3.2.4. *Olea europea*

3.2.5. *Aristolochia longa*

3.2.6. *Allium sativum*

3.2.7. *Atriplex halimus*

3.2.8. *Nigella sativa*

3.2.9. *Peganum harmala*

3.2.10. *Berberis vulgaris*

3.2.11. *Melissa officinalis*

3.2.12. *Crocus sativus*

3.2.13. *Silybum marianum*

3.2.14. *Caucalis platycarpos*

3.2.15. *Ceratonia siliqua*

3.2.16. *Zingiber officinale*

## 1. Introduction

Afin d'étudier les risques ou les bénéfices des associations entre les plante et les médicaments, il est nécessaire d'étudier l'effet de chaque plante sur la pharmacodynamie et la pharmacocinétique et surtout leurs actions inhibitrices et/ou inductrices des iso enzymes cytochromiques qui sont impliqués dans le métabolisme des médicaments.

Dans ce chapitre sont abordées les propriétés pharmacologiques et le mécanisme d'action des plantes étudiées. 16 plantes ont été étudiées (*Curcuma longa*, *Annona muricata*, *Retama raetam*, *Olea europea*, *Aristolochia longa*, *Allium sativum*, *Atriplex halimus*, *Nigella sativa*, *Peganum harmala*, *Berberis vulgaris*, *Melissa officinalis*, *Crocus sativus*, *Silybum marianum*, *Caucalis platycarpus*, *Ceratonia siliqua*, *Zingiber officinale*) et qui correspondent à celles qui ont été les plus citées et les plus utilisées par les patients atteints du cancer de sein et/ou cancer colorectal selon une enquête faite au niveau du centre hospitalo-universitaire de Tlemcen.

## 2. Mécanisme d'action des plantes utilisées

### 2.1. *Curcuma longa*

**Nom scientifique :** *Curcuma longa*

**Nom vernaculaire :** Curcuma, الكركم

**Famille :** Zingibéracées(57).

**Droque :** Rhizome(57, 58).

**Principes majoritaires :** polyphénols, curcuminoïdes (curcumine, monodéméthoxycurcumine, bisdesméthoxycurcumine), huile essentielle riche en Zingibérène(58).

### Usage

En médecine traditionnelle, la curcumine est bénéfique comme ; anti inflammatoire, antispasmodique, antibactérien, antioxydant, antiparasitaire, anticancéreux(58).

## Métabolisme

L'administration orale de la curcumine induit des interactions significatives au niveau de foie et peut agir comme inducteur de l'iso enzyme CYP1A1 (induction due aux polyphénols)(59), et peut agir comme inhibiteur :

-Inhibition compétitive : sur les iso enzymes CYP1A2, CYP3A4, CYP2B6(60).

-Inhibition non compétitive : sur les iso enzymes CYP2D6, CYP2C9(60).

### 2.2. *Annona muricata*

**Nom :** *Annona muricata*

**Nom vernaculaire :** Graviola, corossol, جرافيو لا

**Famille :** Annonacées

**Drogue :** Fruit, feuille et graine(61).

**Principes majoritaires :** Nombreux, deux cent douze composés bioactifs dont les plus prédominants sont les acétogénines suivis par les alcaloïdes, terpenoïdes, flavonoïdes, saponines, coumarines(4-hydroxycoumarine, 6-7-hydroxycoumarine), phénols(61).

### Usage

Graviola a un effet antiparasitaire, anticonvulsivant, anticancéreux, antidiabétique et hépatoprotecteur(62), cytotoxique sélectif aux cellules tumorales, cicatrisant, anti-ictéreux, anxiolytique(63).

### Métabolisme

*Annona muricata* est métabolisé au niveau du foie par les iso enzymes cytochromiques : CYP2A6, CYP3A4 et peut être un inhibiteur majeur des cytochromes CYP3A4/CYP2D6/CYP2C9(64).

*Annona muricata* peut inhiber aussi l'action de la glycoprotéine P et donc augmenter la possibilité d'interaction drogue-médicaments pour ceux qui sont substrats de cette protéine transportrice(64).

### **2.3. *Retama raetam***

**Nom scientifique :** *Retama raetam*.

**Nom vernaculaire :** Retama, الرمث

**Famille :** Fabacées(65).

**Drogue :** Parties aériennes(65).

**Principes majoritaires :** Acides gras, polyols (pinitol), carbohydrates (galactomannanes), composées phénoliques, alcaloïdes (rétamine) et flavonoïdes(65).

#### **Usage**

Antimicrobien, cytotoxique, antidiabétique, hypoglycémique, analgésique, antiproliférative, antifongique, antiinflammatoire(65).

#### **Métabolisme**

L'administration orale de *Retama raetam* augmente l'activité de certains enzymes hépatiques comme : glutathion peroxydase, catalase, super oxyde dismutase(66), et entraîne la réduction du fer ferrique en fer ferreux (due à la présence d'acide ascorbique) et autres effets comme l'inhibition ou l'induction des enzymes (inhibition des CYP450 3A4 et CYP450 2C9 due à la présence des polyphénols), ainsi la diminution de la concentration des triglycérides plasmatiques(60, 65). Aussi *Retama* inhibe l'action de  $\alpha$ -amylase en induisant l'intolérance des carbohydrates : expliquant l'action antidiabétique(65).

### **2.4. *Olea Europea***

**Nom scientifique :** *Olea Europea*.

**Nom vernaculaire :** Olivier, الزيتون

**Famille:** Oléacées(67).

**Drogue :** Fruit (drupe) et feuille(67).

**Principes majoritaires :** Tocophérols (vit E), vit A, vit E ; les composés phénoliques ; flavonoïdes ; lignane ; phytostérols ; triterpènes ; acides gras mono- et polyinsaturés(68).

## Usage

L'olivier est généralement connu comme anti oxydant ; normo lipidémiant ; diurétique ; hypoglycémiant ; antibactérien ; anti tumorale ; anti hypertensif et anti peroxylipidique(68).

## Métabolisme

Des réactions de méthylation et glucuronidation ont été mises en évidence *in vitro* concernant le métabolisme des phénols et l'huile d'olive(67).

*Olea europea* est reconnu par ses effets sur les iso enzymes du cytochrome ; dues à son constituant l'acide maslinique ; qui est un inhibiteur compétitif de CYP3A4, CYP3A2, CYP2C9, CYP2C11, CYP2D1, CYP2D6, CYP2E1(69).

## 2.5. *Aristolochia longa*

**Nom scientifique :** *Aristolochia longa*.

**Nom vernaculaire :** Aristoloche, بیرستم

**Famille :** Aristolochiacées(70).

**Drogue :** Feuilles et tubercule(71).

**Principes majoritaires :** Les phénols, l'acide aristolochique, les tannins catéchiques, les alcaloïdes et les quinones(70).

## Usage

L'aristoloche est bien utilisée comme :diurétique, analgésique, anti inflammatoire, cicatrisant, antibactérien, antifongique, antimitotique et anti cancéreux(70, 71).

## Métabolisme

L'administration de l'acide aristolochique augmente la concentration plasmatique de créatinine, urée et l'acide urique(action néphrotoxique)(70),et peut augmenter la concentration du calcium intracellulaire(72).

L'acide aristolochique peut être un inhibiteur significatif des iso enzymes cytochromiques CYP1A1 et CYP1A2(73).

## 2.6. *Allium sativum*

**Nom scientifique :** *Allium Sativum*.

**Nom vernaculaire :** Ail rouge, الثوم

**Famille:** Alliées(74).

**Drogue:** Bulbe (les gousses)(75).

**Principes majoritaires :** Ajoène (produit de condensation de l'allicine), huiles essentielles, glucides, sélénium, vitamines A, B, C et E, Allicine, Adénosine, allyle méthyl trisulfide et diallylsulfide(74).

### Usage

L'ail est utilisé pour ses effets comme antibiotique, antifongique, hypotensif, anticancéreux, pesticide, antidiabétique, hypolipidémiant(75).

### Métabolisme

L'ail contient beaucoup de composés actifs, certains sont instables comme l'allicine.

L'Ajoène et diallylsulfide sont absents au niveau sanguin ou urinaire après une ingestion orale.

*In vitro*, *Allium sativum* peut inhiber les iso enzymes cytochromiques P450 ; CYP2C9, CYP2C19, CYP2A6, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1 et la superfamille CYP3A. Il peut aussi être inducteur du CYP2C9(64).

## 2.7. *Atriplex halimus*

**Nom scientifique :** *Atriplex halimus*.

**Nom vernaculaire :** Arroche halime, القطف المالح

**Famille :** Chenopodiacées(68).

**Drogue :** Feuilles(68).

**Principes majoritaires :** Fibre alimentaires (cellulose), sels minéraux (Na, Ca, K, Mg, P...) et vitamines B et C.

## Usage

Hypoglycémiant, antibactérien, hypolipidémiant, diurétique, tonique, stimulant, anti dépresseur, anti inflammatoire, stimulant, lutter contre le cancer et les kystes(76).

**Métabolisme :** *Atriplex halimus* peut provoquer des interactions pharmacocinétiques dans le cas de Co-administration des médicaments, par exemple l'inhibition de l'activité des iso enzymes CYP450 : CYP3A , CYP1A1, CYP1A2 ; cette inhibition est due à la présence des flavonoïdes(77).

## 2.8. *Nigella sativa*

**Nom scientifique :** *Nigella sativa*.

**Nom vernaculaire :** Nigelle, الحبة السوداء

**Famille :** Ranunculacées(78).

**Droque :** Graines(78).

**Principes majoritaires :** Les huiles essentielles (thymoquinones, limonène...) et les huiles fixes, acides linoléiques, acides gamma linoléiques, protéines, alcaloïdes (nigellicine), saponines et alpha-hédérine(68, 78).

## Usage

La nigelle est active comme Analgésique, anti-inflammatoire, antipyrétique, antibactérien, antimycosique, anti flatulent, hypoglycémiant, anti néoplasique(78).

## Métabolisme

L'administration orale de l'huile de la nigelle fait réduire la glycémie, la lipidémie, l'insuline plasmatique, ainsi que la glutathion et glutathion peroxydase au niveau du foie et des reins, ce qui confirme l'activité antidiabétique(79).

*Nigella sativa* peut inhiber modérément les iso enzymes CYP3A4, CYP2C19 et CYP2C11(79).

## 1.9. *Peganum harmala*

**Nom scientifique :** *Peganum harmala*

**Nom vernaculaire :** Harmal, rue de Syrie ou rue sauvage, الحرمل

**Famille :** Zygophyllacées

**Drogue :** Graines, fruits, tiges, feuilles et racines.

**Principes majoritaires :** *P. harmala* est riche en alcaloïdes de types  $\beta$ -carbolinique (l'harmine, l'harmaline, l'harmane, l'harmalol, l'harmol, tetrahydroharmine et l'harmalidine) à des concentrations plus élevées dans les graines et les racines, avec de faibles niveaux dans les tiges et les feuilles et l'absence dans les fleurs. Il renferme aussi des alcaloïdes de type quinazolinique tels que la péganine, le péganol, la vasicine, l'oxyvasicine et la désoxyvasicine(80). Le *P. harmala* peut être une source d'huile oméga-3 (acide  $\alpha$ -linoléique), d'huile oméga-6 (acide linoléique) et d'acide palmitique(81).

### Usage

Des études récentes ont montré que le *P. harmala* possède plusieurs propriétés pharmacologiques notamment un effet anti-tumoral, une activité antioxydante, un effet hypoglycémique, des propriétés analgésiques et anti-inflammatoires, des effets antinociceptifs, des effets antibactériens, antifongiques et antiviraux(82). Cependant, cette plante possède beaucoup d'effets indésirables tels que : les symptômes neurosensoriels, l'hallucination visuelle, la bradycardie, l'hypotension, l'agitation, les tremblements, l'ataxie, l'avortement et les vomissements exigent son utilisation avec prudence. Elle est contre indiquée chez la femme enceinte en raison ses effets abortive et mutagène(83).

### Métabolisme

Une étude *in vivo* a montré que l'harmaline et l'harmine suivent cinq voies métaboliques : la déshydrogénation oxydative, la 7-O-déméthylation, l'hydroxylation, la conjugaison O-glucuronide et la conjugaison O-sulfate(84). Le CYP 2D6 a un rôle important dans l'O-déméthylation de l'harmaline(85). L'effet de *P. harmala* sur des cellules humaines montre une augmentation de l'expression de CYP1A2, 2C19 et 3A4 ; alors que CYP2B6, 2D6 et 2E1 sont significativement

diminués(86). Les extraits de graines et de racines sont de puissants inhibiteurs réversibles et compétitifs de la monoamine oxydase humaine (MAO-A) mais ils sont de mauvais inhibiteurs de la MAO-B. Or, Les extraits de tiges et de feuilles sont de mauvais inhibiteurs de la MAO. Cette inhibition contribue aux effets psychopharmacologiques et toxicologiques de cette plante(87).

## **2.10. *Berberis vulgaris***

**Nom scientifique :** *Berberis vulgaris*

**Nom vernaculaire :** Epine-vinette, غريس

**Famille :** Berbéridacées

**Drogue :** Toutes les parties de la plantes (tige, racines, feuilles, fleurs, fruits, écorce, brindilles)

**Principes majoritaires :** Les constituants les plus importants sont les alcaloïdes isoquinoléines tels que la berbérine, la berbamine et la palmatine(88). On peut aussi trouver des : tannins, composés phénoliques, triterpènes (lupéol, acide oleanolique), stérols (stigmastérol)(89).

### **Usage**

Plusieurs études ont montré que la *B. vulgaris* et ses alcaloïdes isoquinoléines(en particulier la berbérine) possèdent plusieurs effets pharmacologiques et thérapeutiques : immunomodulateur, agents antimicrobiens, antioxydant, anti-inflammatoire, antitumorale, antidiabétique, antimutagénique, neuro et hépatoprotecteur(89).

### **Métabolisme**

La berbérine est métabolisée dans le foie par déméthylation oxydative et glucuronidation en : berberrubine, thalifendine, déméthylèneberbérine et jatrorrhizine et ses formes glucoronides. Les cytochromes impliqués dans le métabolisme de la berbérine sont : CYP 2D6, 1A2, 3A4, 2E1, et 2C19. La berbérine diminue l'activité des CYT 2C9(89) et inhibe le CYT 2D6 et 3A4(90).

## 2.11. *Melissa officinalis*

**Nom scientifique :** *Melissa officinalis*.

**Nom vernaculaire :** Mélisse, الحبق الترنجاني

**Famille :** Lamiacées

**Drogue :** Feuilles, tiges et fleurs

**Principes majoritaires :** Sont représentés par des composés phénoliques tels que : l'acide rosmarinique, l'acide caféique, d'acide hydroxycinnamique, des composés flavonoïdes comme l'hespérétine(91, 92), monoterpènes aldéhydes(citral, citronellal), sesquiterpènes( $\beta$ -carophyllène) et les cétones (6-méthyl-5-heptène-2-one)(93-95).

### Usage

*M. officinalis* possède une activité antioxydante, qui est attribuée aux composées phénoliques (92, 93, 96), une grande capacité de piégeage des radicaux libres et l'inhibition de la peroxydation lipidique (93, 94, 96).

*M. officinalis* est aussi dotée d'une activité antimicrobienne(94), l'extrait éthanolique de *M. officinalis* a des propriétés antigénotoxiques et antimutagènes et son utilisation en prétraitement diminue l'induction des dommages à l'ADN par un agent alkylant (93).

### Métabolisme

Les flavonoïdes, tels que l'hespérétine, peuvent inhiber sélectivement le cytochrome P450 humain, certains composés phénoliques sont des inducteurs de l'enzyme détoxifiante, la glutathion S-transférase(93).

## 2.12. *Crocus sativus*

**Nom scientifique :** *Crocus sativus*

**Nom vernaculaire :** Safran, الزعفران

**Famille :** Iridacées

**Droque :** Stigmates

**Principes majoritaires :** Les études chimiques sur le *Crocus sativus* montrent qu'il contient des caroténoïdes comme la crocétine et ses formes glycosidiques comme le crocine (composants colorants du safran), Les monoterpènes aldéhydes : picrocrocine et son dérivé déglycosylé safranal. Le safran possède aussi des anthocyanes, des flavonoïdes, des vitamines (en particulier la riboflavine et la thiamine), des acides aminés, des protéines, l'amidon, des matières minérales, des gommes...(97).

### **Usage**

Les safran a plusieurs effets pharmacologiques ; parmi lesquels, on cite : antidépresseur, anti Alzheimer, antitussif, hypolipémiant, anticonvulsivant, anti-inflammatoire, antioxydant, protecteur contre les dommages chromosomiques, anticancéreux, traitement des éruptions cutanées, réduisant la pression artérielle(97).

### **Métabolisme**

Les études faites sur l'action du crocine et le safranal ont montré que le crocine diminue l'activité métabolique des CYP2A, CYP2B, CYP2C11, et CYP3A. En outre, le safranal augmente l'activité de CYP2B et CYP2C11(98).

### 2.13. *Silybum marianum*

**Nom scientifique :** *Silybum marianum*

**Nom vernaculaire :** Chardon-Marie, سلبين مريمي, شوك مريم

**Famille :** Astéracées

**Drogue :** Graines

**Principes majoritaires :** Le composant actif du chardon-Marie est la silymarine, un mélange de flavonolignanes, qui est composée de silybine, de silydianine et de silychristine, la silybine étant le composé le plus biologiquement actif(99, 100). Le sous-produit de la production de silymarine est une huile riche en acides gras essentiels, en phospholipides, en stérols et en vitamine E(100).

#### **Usage**

La silymarine et son produit actif, la silybine, agit comme un puissant antioxydant réduisant la génération des radicaux libres, inhibant la peroxydation lipidique, chimioprotecteurs sur le foie, anticancéreux directe vers certaines lignées cellulaires cancéreuses comme la prostate, la peau, le sein et les cellules cervicales humaines et réduisant ainsi l'inflammation. Elle augmente l'efficacité de certains agents de chimiothérapie(la doxorubicine) et est synergique avec la vincristine(99, 101).

#### **Métabolisme**

Il a été constaté que la silybine peut inhiber les activités des enzymes du cytochrome P<sub>450</sub> : une inhibition modérée de CYP1A2 et le 2C8 et une inhibition plus importante avec le CYP3A4 et le CYP2C9(102).

## 2.14. *Caucalis platycarpus* L

**Non scientifique :** *Caucalis platycarpus*

**Nom vernaculaire :** Caucalide, فوقال

**Famille :** Apiacées

**Drogue :** Parties aériennes

**Principes majoritaires :** *Caucalis platycarpus* contient des acides phénoliques (acide 3-O-caféoylquinique, acide caféique, acide p-coumarique et o-coumarique), des glycosides flavonoïdes (lutéoline-7-O-glucoside, apigénine-7-O-glucoside, quercétine-3-O-galactoside, quercétine-3-O-rhamnoside) et des aglycones flavonoïdes (lutéoline, apigénine, chrysoeriol)(103, 104).

### Usage

La teneur en acides phénoliques et en flavonoïdes confère au *C. platycarpus* une activité antioxydante importante, une activité anticancéreuse (cancer du côlon en particulier)(104). Ils ont aussi un rôle protecteur dans la cancérogenèse, l'inflammation, l'athérosclérose, la thrombose, activité antivirale, antimicrobienne, antihépatotoxique, anti-ostéoporotique, antiulcéreuse, immunomodulatrice, antiproliférative et apoptotique.

Les flavonoïdes inhibent les enzymes cyclooxygénase et lipooxygénase entraînant une diminution de l'activation et de l'agrégation plaquettaire, une protection contre les maladies cardiovasculaires, la chimioprévention du cancer et leur activité anti-inflammatoire(103).

### Métabolisme

Il a été démontré que l'acide o-coumarique entraîne une induction du CYP1A2 ; il provoque aussi l'augmentation des niveaux de protéine et d'ARNm du CYP2C9. Contrairement aux niveaux de protéine et d'ARNm du CYP3A4 qui sont diminués(105).

## 2.15. *Ceratonia siliqua*

**Nom scientifique :** *Ceratonia siliqua*

**Nom vernaculaire :** Caroube, الخَرْوب

**Famille :** Fabacées.

**Drogue :** Gousses, germes, graines et feuilles.

**Principes majoritaires :** Les tannins : la caroube renferme une teneur élevée en tanins condensés (proanthocyanidines) par rapport aux tanins hydrolysables (gallo- et ellagitannins). Il contient aussi une quantité importante des glucides (sucrose, D-glucose et D-fructose), une quantité modérée de protéine et de très faible quantité de lipides (106).

### Usage

Les tanins provoquent une astringence excessive et peuvent interférer avec le processus digestif en réagissant avec certaines protéines ou en désactivant les enzymes protéolytiques digestives. Ils peuvent être aussi des facteurs possibles de réduction de la croissance(106).

Des activités antimicrobiennes et cytotoxiques ont été attribuées aux extraits des feuilles de *C. siliqua*(107).

Les extraits phénoliques de la caroube possèderaient des mécanismes de protection cellulaire contre les facteurs de stress oxydatif. Ils inhibent aussi la prolifération cellulaire et représente ainsi une chimioprévention du cancer(108).

### Métabolisme

Le caroube augmente la concentration hépatique en 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-CoA réductase (HMG-CoA réductase) et en cytochrome P450 CYT7A1 ainsi que les niveaux de lipase hépatique et diminue les niveaux d'expression du foie de glycérol phosphate acyltransférerase(109).

## **2.16. *Zingiber officinale***

**Nom scientifique :** *Zingiber officinale*

**Nom vernaculaire :** Gingembre, الزنجبيل

**Famille :** Zingibéracées

**Droque :** Rhizome

**Principes majoritaires :** Des composés phénoliques : les gingérols(6-, 8- et 10-gingérol)(110).

### **Usage**

Le *Z. officinale* est un puissant antioxydant qui peut atténuer ou empêcher la formation de radicaux libres, il possède également plusieurs actions pharmacologiques tels que : anti-inflammatoire, immunomodulateur, hypoglycémiant, anti-lipidiques, antimicrobien, antitumorale, antiémétiques, anti-apoptotiques(111, 112).

### **Métabolisme**

Les trois gingérols (6-, 8- et 10-gingérol) inhibent fortement l'activité du CYT 2C9, de façon modérée le CYP2C19 et le CYP3A4 et une faible inhibition du CYP2D6. En outre, le 6-gingérol induit l'expression de l'ARNm de CYP3A4(113).

## **II. Partie pratique**

# 1. Matériel et méthodes

## 1. Matériel

### 1.1. Outils de la recherche bibliographique

## 2. Méthodes

### 2.1. Objectif de l'étude

### 2.2. Démarche à suivre

### 2.3. Limites de l'étude

## 1. Matériel

### 1.1. Outils de la recherche bibliographique

- **Moteurs de recherche** : Google scholar, Pub Med, Doctissimo, science directe.

- **Livres** : Vidal2008, stockely's.

- **Recommandations de l'OMS pour la médecine traditionnelle**( à partir la stratégie de l'OMS pour la médecine traditionnelle pour 2014-2023(114)).

## 2. Méthodes

### 2.1. Objectif de l'étude

Il s'agit d'une étude bibliographique qui a eu pour objectif d'établir un outil de prédiction des risques et/ou les bénéfices des associations plante/plante, plante/médicament ou médicament/médicament pour bien maîtriser les interactions chez les patients atteints de cancer du sein et de cancer colorectal et qui utilisent les plantes médicinales au niveau du centre hospitalo-universitaire de Tlemcen.

### 2.2. Démarche à suivre

Après avoir passé en revue des enquêtes réalisées sur l'usage des plantes médicinales chez les patients atteints de cancer colorectal et de cancer du sein au niveau des services d'oncologie et gastrologie CHU Tlemcen, nous avons établi une liste de 16 plantes et 20 médicaments anticancéreux(68), afin d'étudier la possibilité d'interaction d'ordre pharmacocinétique et pharmacodynamique.

Les plantes étudiées : *Curcuma longa*, *Atriplex halimus*, *Retama raetam*, *Olea europea*, *Allium sativum*, *Annona muricata*, *Aristolochia longa*, *Nigella sativa*, *Peganum harmala*, *Berberis vulgaris*, *Melissa officinalis*, *Crocus sativus*, *Silybum marianum*, *Ceratonia siliqua*, *Caucalis platycarpos*, *Zingiber officinale*.

Les anticancéreux pris dans l'étude : Doxorubicine, Epirubicine, Mitoxanthrone, Irinotécan, Vincristine, Vinorelbine, Paclitaxel, Docétaxel, Eribuline, Cyclophosphamide, Ifosphamide,

Melphalan, Mitomycine c, Thiotépa, Cisplatine, Oxaliplatine, Gemcitabine, 5-FU, Méthotrexate et Capécitabine.

Vu que d'autres médicaments peuvent être prescrits par le médecin afin de traiter les effets secondaires de la chimiothérapie ou les autres symptômes chez les cancéreux, la liste des médicaments ci-dessous a été incluse dans l'étude : Méthylprednisolone, Prednisone, 5-hydroxy tryptamine, Métoclopramide, Fentanyl, Tramadol, Codéine, Morphine, Trastuzumab et Bévacizumab.

Pour chaque plante, une fiche d'interactions a été établie, regroupant les interactions pharmacocinétiques et la pharmacodynamiques possibles.

De plus, un tableau récapitulatif de toutes les plantes étudiées, exprimant le niveau de risque d'association entre :

- Plante/plante.
- Plante/médicament.
- Médicament/médicament.

### **2.3. Limites de l'étude**

Nous avons été confrontées aux difficultés suivantes :

-La littérature étant très pauvre concernant les mécanismes d'action des plantes ou le métabolisme enzymatique des médicaments.

-Les études faites sur les effets des plantes ou les médicaments dans le cas des cancers du sein et colorectal sont mal élucidés.

-La différence physiologique des patients peut rendre la prédiction des interactions pas sûres dans tous les cas, de ce fait la dose efficace ou la dose toxique peut être différente pour tel ou tel patient.

# Résultats et discussion

## Résultats et discussion

### 1. Interactions médicaments/plantes

- 1.1. *Curcuma longa*
- 1.2. *Atriplex halimus*
- 1.3. *Nigella sativa*
- 1.4. *Olea europea*
- 1.5. *Retama raetam*
- 1.6. *Allium sativum*
- 1.7. *Annona muricata*
- 1.8. *Aristolochia longa*
- 1.9. *Peganum harmala*
- 1.10. *Berberis vulgaris*
- 1.11. *Melissa officinalis*
- 1.12. *Crocus sativus*
- 1.13. *Silybum marianum*
- 1.14. *Caucalis platycarpos*
- 1.15. *Ceratonia siliqua*
- 1.16. *Zingiber officinal*

### 2. Tableau récapitulatif des interactions médicaments/ médicaments, plantes/ plantes

## Résultats et discussion

### 1. Interactions médicaments/plantes

#### 1.1. *Curcuma longa*

##### 1.1.a. Interactions pharmacocinétiques

**1-Au niveau de l'absorption :** *Curcuma longa* n'a aucun effet sur l'absorption des médicaments mais une étude de l'effet de la pipérine (un inhibiteur de la glucuronidation intestinale et hépatique) sur l'absorption de *Curcuma longa* a montré que la pipérine contenu dans le poivre augmenterait l'absorption et la biodisponibilité de curcumine chez les rats et même les êtres humains sans effets secondaires(115).

**2-Au niveau de la distribution :** *In vitro*, certains dérivés de la curcumine comme la demethoxycurcumine peuvent inhiber la glycoprotéine P et alors affecter la pharmacocinétique des médicaments administrés per os et qui sont des substrats de cette protéine transportrice, exemple (docétaxel, doxorubicine, irinotécan, paclitaxel, vinblastine, vincristine, mitomycine C, épirubicine (116).

##### 3-Au niveau du métabolisme

Le tableau ci-dessous récapitule les iso-enzymes inhibés/induits par la curcumine et les interactions possibles avec les médicaments (64, 117-127).

**Tableau n° VI :** Interactions de *Curcuma longa* et les anticancéreux via leurs voies de métabolisme.

Iso enzymes		Médicaments					
		CYP 1A2	CYP 3A4	CYP 2B6	CYP 2D6	CYP 2C9	CYP 1A1
Anticancéreux	Doxorubicine						
	Epirubicine						
	Mitoxanthrone						
	Irinotécan						
	Vincristine						
	Vinorelbine						
	Paclitaxel						
	Docétaxel						

	Eribuline						
	Cyclophosphamide						
	Ifosfamide						
	Melphalan						
	Mitomycine c						
	Thiotépa						
	Cisplatine						
	Oxaliplatine						
	Gemcitabine						
	5-FU						
	Méthotrexate						
	Capécitabine						
<b>Anticorps monoclonaux</b>	Trastuzumab						
	Bévacizumab						
<b>Corticoïdes</b>	Méthylprednisolone						
	Prednisone						
<b>Antiémétiques</b>	5-hydroxytryptamine-3						
	Métoclopramide						
<b>Antalgiques</b>	Fentanyl						
	Tramadol						
	Codéine						
	Morphine						

 Effet inducteur de *Curcuma longa* sur le CYP.

 Effet inhibiteur de *Curcuma longa* sur le CYP.

**4-Au niveau de l'élimination :** Aucune interaction n'a été mentionnée.

### 1.1.b. Interactions pharmacodynamiques

**1- Interaction de synergie :** Aucune interaction n'a été mentionnée.

**2-Interaction de potentialisation :** Aucune interaction n'a été mentionnée.

**3-Interaction d'antagonisme :** Certains extraits de curcumine ayant multiples activités thérapeutiques diminuent la cardiotoxicité, l'hépatotoxicité et la néphrotoxicité induites par la doxorubicine, et donc la curcumine joue un rôle d'antagoniste et s'oppose à l'effet de la doxorubicine (117).

## Discussion

*Curcuma longa* est utilisée pour traiter les deux cancers du sein et colorectal, et on a établi sa fonction inhibitrice et même inductrice sur les anticancéreux utilisés en association. La curcumine joue le rôle d'un inhibiteur enzymatique sur certains cytochromes(CYP1A2, CYP3A4, CYP2B6, CYP2D6 et CYP2C9)(128).

*In vitro*, l'inhibition des CYP est due aux curcuminoïdes qui se fixent sur l'iso enzyme d'une façon covalente et peuvent inhiber les anticancéreux combinés et métabolisés via leur voies majoritaires et peuvent causer leur toxicité(129).

Cependant, pour le cytochrome CYP1A1, le *Curcuma* joue un rôle d'inducteur et ce phénomène d'induction reflète une augmentation de l'activité transcriptionnelle de l'iso-enzyme ou une stabilisation de l'ARN messager par activation des récepteurs nucléaires (PXR et CAR)(130), alors l'affinité à cet iso-enzyme a abouti à un métabolisme accru du médicament et par conséquence une perte de l'efficacité.

Une étude *in vitro*, a mis en évidence l'effet cardiotoxique de doxorubicine qui induit des cardiomyopathies manifestés par une élévation significative de l'activité de CK (créatinine kinase) et de LDH (lactates déshydrogénase), cependant, la Co-administration d'extraits éthanoliques de *Curcuma longa* permet une protection significative de ces cardiomyopathies et réduit la mortalité par amélioration des enzymes antioxydants et donc on conclue que *Curcuma longa* peut être utilisée en thérapie adjuvante en association avec la doxorubicine. Une forme de doxorubicine a été mise au point par Co-encapsulation avec *Curcuma longa* en poly nanoparticules (PBCA-NPs), cette association s'est avérée très efficace contre la résistance des cellules cancéreuses du sein MCF-7 vis-à-vis la doxorubicine et sa toxicité (131-133).

La Co-administration de *Curcuma longa* et certains anticancéreux substrats de la glycoprotéine-P (docétaxel, doxorubicine, irinotécan, paclitaxel, vinblastine, vincristine, mitomycine c, épiburicine) est très bénéfique contre la résistance des cellules cancéreuses par modulation de la fonction et l'expression des gp-p :(protéines transportrices responsables de l'efflux des xénobiotiques de l'intérieur vers l'extérieur de la cellule cancéreuse), ce qui va influencer la pharmacocinétique des médicaments anticancéreux (134). Dans ce cas d'association le rôle de

*Curcuma longa* est de modifier la fonction du gp-p et faciliter le transport des médicaments vers l'intérieur des cellules cancéreuses et permettre l'efficacité du traitement.

*In vitro*, l'administration de la vincristine chez des souris a entraîné une neuropathie, cependant, l'association avec *Curcuma longa* à 60mg/kg a atténué significativement les douleurs neuropathiques induites par la vincristine grâce à ses effets antioxydants, de ce fait on pense que l'association entre la vincristine et *Curcuma longa* est bénéfiques pour les patients. Aussi l'encapsulation de sulfate vincristine et *Curcuma longa* en nanoparticules( mPEG-PLGA) ; monométhoxy-poly(éthylène glycol)-poly(lactide-co-glycolide) en émulsion (huile/eau) a prouvé le bénéfice d'interaction, par l'augmentation de l'efficacité de vincristine en cas d'association au *Curcuma longa*(135, 136).

L'encapsulation de *Curcuma longa* a concerné aussi le paclitaxel et ce en poly ( $\beta$ -cyclodextrine triazine) ; PCDT, afin de traiter les cancers de l'ovaire, pulmonaire, de la prostate et du sein, ce qui a permis une augmentation de l'effet cytotoxique de curcumine et de paclitaxel en complexation PCDT par rapport l'utilisation du médicament seul. De ce fait, on conclue qu'il y a un l'effet synergétique entre *Curcuma longa* et paclitaxel.

Une étude a évalué les effets inhibiteurs de la cisplatine et paclitaxel sur les enzymes cytochromiques CYP2E1/CYP3A1/CYP3A2 au niveau des microsomes hépatiques, isolés des rats normaux ou prétraités par la curcumine (100mg/kg/jour), pendant 15 jours. L'étude a conclu que le prétraitement au *Curcuma longa* a atténué les influences inhibitrices du cisplatine et paclitaxel sur l'activité du CYP2E1 et a amplifié leur inhibition sur l'activité du CYP3A1 et CYP3A2, donc l'utilisation de *Curcuma longa* dans ce cas devrait susciter les inquiétudes pour les interactions médicaments-herbes (137, 138).

*Curcuma longa* peut être utilisé comme protecteur de la cardiotoxicité induite par l'utilisation de cyclophosphamide ; la curcumine est un phytoconstituant cardioprotecteur, mais sa mauvaise biodisponibilité présente un défi thérapeutique. Alors une étude a été entreprise pour augmenter l'efficacité thérapeutique de la curcumine en la combinant avec un amplificateur comme la pipérine contre la cardiotoxicité induite par le Cyclophosphamide chez les rats ; l'effet améliorant de la pipérine sur la biodisponibilité de la curcumine, améliore encore son efficacité, la dose de pipérine à partir laquelle la biodisponibilité de la curcumine est élevée est de 20mg/kg(115, 139).

Aussi, l'utilisation de curcumine lors de l'administration de cisplatine peut être très efficace, *in vitro* et même *in vivo*, par freinage et diminution de plusieurs types de toxicité (ototoxicité, néphrotoxicité, neurotoxicité)(140, 141) .

Dans le cas du cancer colorectal, en utilisant oxaliplatine et cisplatine, il est très important d'associer un protecteur comme la curcumine(140, 142).

Une étude *in vitro* a indiqué que la curcumine n'a pas influencé l'anti nociception induite par la morphine mais a inversé l'effet de la naloxone sur la douleur, des résultats actuels indiquent que la curcumine peut produire une anti nociception en activant les mécanismes opioïdes et non opioïdes de la douleur(143), donc la curcumine peut être utilisée simultanément avec la morphine, l'effet de cette dernière n'est pas influencé.

## 1.2. *Atriplex halimus*

### 1.2.a. Interactions pharmacocinétiques

1-Au niveau de l'absorption : Aucune n'a été mentionnée.

2-Au niveau de la distribution : Aucune n'a été mentionnée.

3-Au niveau du métabolisme : Le tableau ci-dessous récapitule les iso enzymes inhibés/induits par *Atriplex halimus* et les interactions possibles avec les médicaments :

**Tableau n° VII** : Interactions de *Atriplex halimus* sur les anticancéreux via leurs voies métaboliques.

Médicaments		Iso enzymes	CYP 3A4
<b>Anticancéreux</b>	Doxorubicine		
	Epirubicine		
	Mitoxanthrone		
	Irinotécan		
	Vincristine		
	Vinorelbine		
	Paclitaxel		
	Docétaxel		
	Eribuline		
	Cyclophosphamide		
	Ifosfamide		
	Melphalan		
	Mitomycine C		
	Thiotépa		
	Cisplatine		
	Oxaliplatine		
	Gemcitabine		
	5-FU		
	Méthotrexate		
	Capécitabine		
<b>Anticorps</b>	Bévacizumab		

<b>monoclonaux</b>	Trastuzumab	
<b>Corticoïdes</b>	Méthylprednisolone	
	Prednisone	
<b>Antiémétiques</b>	5-hydroxytryptamine-3	
	Métoclopramide	
<b>Antalgiques</b>	Fentanyl	
	Tramadol	
	Codéine	
	Morphine	



Effet inducteur d'*Atriplex halimus* sur le CYP.

**4- Au niveau de l'élimination :** Aucune n'a été mentionnée.

### 1.2.b. Interactions pharmacodynamiques

**1-Interaction de synergie :** Aucune n'a été mentionnée.

**2-Interaction de potentialisation :** Aucune n'a été mentionnée.

**3-Interaction d'antagonisme :** *In vitro*, le cyclophosphamide induit une hépatotoxicité chez les rats, alors que l'association avec *Atriplex sp* améliore les paramètres biochimiques endommagées et réduit le degré de toxicité et donc interagit comme antagoniste contre cyclophosphamide avec un effet protecteur(144).

### Discussion

*In vitro*, des extraits éthanoliques d'*Atriplex halimus* ont activé la transcription des gènes PXR qui induisent l'expression de CYP3A4 au niveau des cellules HEPG2 et donc on peut considérer *Atriplex halimus* comme inducteur de l'enzyme CYP3A4 et induit le métabolisme de certains anticancéreux qui sont des substrats de ce dernier (145), donc à forte dose, il peut entraîner l'inefficacité des médicaments métabolisés par l'iso enzyme CYP3A4 ; irinotécan, doxorubicine, cyclophosphamide, vincristine, vinorelbine, fentanyl).

Plusieurs médicaments anticancéreux (cisplatine, doxorubicine, cyclophosphamide, mitomycine et vincristine) sont considérés comme hépatotoxiques alors qu'*Atriplex sp* possède un effet

protecteur contre l'hépatotoxicité et sa Co-administration avec ces anticancéreux peut améliorer la fonction hépatiques chez les patients(146).

Pour les autres médicaments, aucune information n'a été trouvée sur les interactions possibles avec Atriplex.

### 1.3. *Nigella sativa*

#### 1.3.a. Interactions pharmacocinétiques

1-Au niveau de l'absorption : Aucune n'a été mentionnée.

2-Au niveau de la distribution : Aucune n'a été mentionnée.

3-Au niveau du métabolisme : Le tableau ci-dessous récapitule les iso enzymes inhibés/induits par *Nigella sativa* et les interactions possibles avec les médicaments :

**Tableau n° VIII :** Interactions de *Nigella sativa* sur les anticancéreux via leurs voies métaboliques.

Médicaments \ Iso-enzymes		CYP 3A4	CYP 2C11	CYP 2C19
<b>Anticancéreux</b>	doxorubicine			
	Epirubicine			
	Mitoxanthrone			
	Irinotécan			
	Vincristine			
	Vinorelbine			
	Paclitaxel			
	Docétaxel			
	Eribuline			
	Cyclophosphamide			
	Ifosfamide			
	Melphalan			
	Mitomycine C			
	Thiotépa			
	Cisplatine			
	Oxaliplatine			
	Gemcitabine			
	5-FU			
	Méthotrexate			
	Capécitabine			
<b>Anticorps monoclonaux</b>	Trastuzumab			
	Bévacizumab			
<b>Corticoïdes</b>	Méthylprednisolone			
	Prednisone			
<b>Antiémétique</b>	5-hydroxytryptamine-3			

	Métoclopramide			
<b>Antalgiques</b>	Fentanyl			
	Tramadol			
	Codéine			
	Morphine			



Effet inducteur de *Nigella sativa* sur le CYP.

**4-Au niveau de l'élimination :** Aucune n'a été mentionnée.

### 1.3.b. Interactions pharmacodynamiques

**1-Interaction de synergie :** *In vitro*, la combinaison entre paclitaxel et les thymoquinones (principe actif de la nigelle) peut être efficace dans l'inhibition de la prolifération des cellules cancéreuses du sein par un effet synergique(147).

**2-Interaction de potentialisation :** La nigelle potentialise l'effet de la doxorubicine (effet cytotoxique sur les cellules cancéreuses de sein MCF-7) (148).

Des études précliniques révèlent que les thymoquinones potentialisent l'effet anticancéreux et anti prolifératif de la gemcitabine contre les cellules cancéreuses MCF-7 au niveau de sein (149).

Les deux principaux composés de la nigelle ; thymoquinones et thymohydroquinones peuvent être impliqués dans des réactions de synergie ou d'antagonisme avec les antibiotiques et un effet de potentialisation dans le cas d'infection avec *staphylococcus aureus*(150).

### 3-Interaction d'antagonisme

*In vitro*, il a été constaté que le cyclophosphamide entraîne une hépato toxicité chez les souris alors que l'association avec les thymoquinones réduit les niveaux de cette hépato toxicité et que les thymoquinones ont un effet protecteur(151).

*In vitro* aussi, un traitement avec le cyclophosphamide est associé à une toxicité significative due à une surproduction des ERO( espèces réactifs d'oxygène) et atteint des niveaux élevés de stress oxydant, par ailleurs, l'étude montre que le traitement avec l'huile de nigelle ou thymoquinones a permis une réduction significative de cette toxicité induite par cyclophosphamide (152).

L'ifosfamide induit le syndrome-FANCONI (maladie rénale avec un trouble généralisé de la fonction tubulaire proximale) alors que l'association avec les thymoquinones diminue les dommages rénaux induits par l'Ifosfamide et peut atténuer son action de provoquer le syndrome FANCONI(153).

Chez les rats, une étude a montré l'effet protecteur contre l'hépatotoxicité induite par le méthotrexate(154).

## **Discussion**

**-Propranolol :** Une étude réalisée sur les rats sous anesthésie a confirmé l'effet hypotensif de *Nigella sativa* et que les thymoquinones agissent au niveau des récepteurs vasculaires muscariniques et non pas sur les récepteurs  $\beta$ -adrénergiques(155). Elle doit être utilisée avec précaution chez les patients hypotendus, sous chimiothérapie et consommant la nigelle, elle peut potentialiser l'hypotension donc l'association est dangereuse.

**-Cyclophosphamide :** Une étude préclinique a révélé que le cyclophosphamide est un facteur cytotoxique effectuant des dommages tissulaires au niveau hépatique alors que les thymoquinones ont un effet protecteur hépatique (156), de ce fait on suggère la Co administration de *Nigella sativa* et le cyclophosphamide pour améliorer l'état du patient et éviter les conséquences d'hépatotoxicité.

**-Méthotrexate :** *In vitro*, l'administration seule de méthotrexate induit une toxicité au niveau rénale et hépatique et même un stress oxydant significatif.

Une dose des thymoquinones (10mg/kg) était administrée en association de méthotrexate pendant dix jours, les résultats ont montré que l'utilisation des thymoquinones avec méthotrexate restaure les fonctions rénales et hépatiques, les thymoquinones peuvent être un adjuvant bénéfique à coté de méthotrexate(157).

*In vitro*, la thymoquinone a un effet synergétique et peut augmenter l'action antitumorale de la gemcitabine et de l'oxaliplatine(158).

L'effet anti nociceptif de la morphine a été significativement réduit chez les souris tolérantes à la thymoquinone et à *Nigelle sativa* mais pas l'inverse. Ces résultats suggèrent que l'huile de la nigelle et la thymoquinone produisent des effets anti nociceptifs par l'activation indirecte des sous

types de récepteurs opioïdes supraspinaux(159) donc l'association entre la morphine et la nigelle doit se faire avec précaution.

Concernant les interactions des autres médicaments avec la plante étudiée, aucune donnée n'a été mentionnée dans la littérature.

## 1.4. *Olea europea*

### 1.4.a. Interactions pharmacocinétiques

**1-Au niveau de l'absorption :** Les extraits des feuilles d'olivier augmentent la perméabilité du propranolol dans le sens de l'absorption et diminuant son transport dans le sens de la sécrétion(160).

**2-Au niveau de la distribution :** Aucune n'a été mentionnée.

**3-Au niveau du métabolisme :** Le tableau ci-dessous récapitule les iso enzymes inhibés/induits par *Olea europea* et les interactions possibles avec les médicaments (7, 8, 118, 119, 161, 162) :

**Tableau n° IX :** Interactions de *Olea europea* sur les anticancéreux via leurs voies de métabolisme.

Iso-enzymes		CYP 3A2	CYP 3A4	CYP 2C9	CYP 2C11	CYP 2D1	CYP 2D6	CYP 2E1
Médicaments								
<b>Anticancéreux</b>	Doxorubicine							
	Epirubicine							
	Mitoxanthrone							
	Irinotécan							
	Vincristine							
	Vinorelbine							
	Paclitaxel							
	Docétaxel							
	Eribuline							
	Cyclophosphamide							
	Ifosfamide							
	Melphalan							
	Mitomycine C							
	Thiotépa							
	Cisplatine							
	Oxaliplatine							
	Gemcitabine							
	5-FU							
	Méthotrexate							
	Capécitabine							
<b>Anticorps monoclonaux</b>	Trastuzumab							
	Bévacizumab							
<b>Corticoïdes</b>	Méthylprednisolone							

	Prednisone							
<b>Antiémétiques</b>	5-hydroxytryptamine-3							
	Métoclopramide							
<b>Antalgiques</b>	Fentanyl							
	Tramadol							
	Codéine							
	Morphine							



Effet inhibiteur d'*Olea europea* sur le CYP.

**4-Au niveau de l'élimination :** Aucune n'est mentionnée.

### 1.4.b. Interactions pharmacodynamiques

**1-Interaction de synergie :** Il a été montré que les extraits éthanoliques de l'olivier pouvaient modifier la coagulation extrinsèque par prolongation de TP et par changement morphologique du caillot ou thrombus (163) et cela peut impliquer des interactions avec les médicaments anticoagulants comme la warfarine.

Une nouvelle formulation anti-inflammatoire dans une composition dans laquelle ibuprofène et l'huile d'olive peuvent être associés en assurant un effet synergétique(164).

**2-Interaction de potentialisation :** *In vivo*, un groupe traité avec une association de gemcitabine et d'acide maslinique (constituant de l'olivier) montre des réductions significatives dans le volume des tumeurs et une diminution de l'expression de NF-kB et une stimulation de l'apoptose. En conclusion, l'acide maslinique potentialise l'effet de gemcitabine(165).

**3-Interaction d'antagonisme :** *In vitro*, *Olea europea* peut prévenir la toxicité induite par la doxorubicine surtout la toxicité hématologique(166).

De ce fait, les extraits d'olivier améliorent la fonction rénale et préviennent les dommages tissulaires induits par le cyclophosphamide(167).

Une autre étude a montré que la Co-administration des feuilles sèches d'olivier et de méthotrexate restaurerait la balance oxydative et entraînerait la suppression des interleukines par rapport à l'administration seule de méthotrexate(168).

## Discussion

**-Doxorubicine :** *In vitro*, *Olea europea* prévient l'effet toxique de la doxorubicine(166), alors on conclut que ceci puisse augmenter l'efficacité de l'anticancéreux en association et permet d'éviter ses effets indésirables.

**-Cyclophosphamide :** Une étude clinique a montré que l'administration de la cyclophosphamide fait augmenter la créatinine et l'urée dans le sang, l'association avec l'olivier, a amélioré la fonction rénale et a prévenu les dommages tissulaires induits par le cyclophosphamide. *Olea europea* peut prévenir la néphrotoxicité causée par cyclophosphamide(167).

**-Méthotrexate :** Selon une étude clinique, l'administration combinée de l'extrait sec des feuilles d'olivier (DOLE) avec le méthotrexate a contribué à une réduction plus rapide des dommages cellulaires et a rétabli l'équilibre oxydatif (168), les principes actifs des feuilles d'olivier joue un rôle majeur dans la protection de l'organisme contre les effets secondaire de méthotrexate.

*In vivo*, les extraits de feuilles d' *Olea europea* potentialisent l'effet analgésique de la morphine en cas d'association (169).

Les informations sur les interactions entre les autres anticancéreux et la plantes sont rares.

## 1.5. *Retama raetam*

### 1.5.a. Interactions pharmacocinétiques

**1-Au niveau de l'absorption :** Aucune n'a été mentionnée.

**2-Au niveau de la distribution :** Les flavonoïdes contenus (isoflavones surtout) dans *Retama raetam* peuvent être impliquées dans l'inhibition de la glycoprotéine-p et donc inhibe le transport des médicaments anticancéreux comme ; mitomycine C, irinotécan(170).

**3-Au niveau du métabolisme :** Le tableau ci-dessous récapitule les iso enzymes inhibés/induits par *Retama raetam* et les interactions possibles avec les médicaments :

**Tableau n° X :** Interactions de *Retama raetam* sur les anticancéreux via leurs voies métaboliques.

Médicaments	Iso-enzymes	CYP 3A4	CYP 2C9
	Anticancéreux	Doxorubicine	
Epirubicine			
Mitoxanthrone			
Irinotécan			
Vincristine			
Vinorelbine			
Paclitaxel			
Docétaxel			
Eribuline			
Cyclophosphamide			
Ifosfamide			
Melphalan			
Mitomycine C			
Thiotépa			
Oxaliplatine			
Cisplatine			
Gemcitabine			
5-FU			
Méthotrexate			

	Capécitabine		
<b>Anticorps monoclonaux</b>	Trastuzumab		
	Bévacizumab		
<b>Corticoïdes</b>	Méthylprednisolone		
	Prednisone		
<b>Antiémétiques</b>	5-hydroxytryptamine-3		
	Métoclopramide		
<b>Antalgiques</b>	Fentanyl		
	Tramadol		
	Codéine		
	Morphine		



Effet inhibiteur de *Retama raetam* sur le CYP.

**4-Au niveau de l'élimination :** Aucune n'a été mentionnée.

### 1.5.b. Interactions pharmacodynamiques

**1-Interaction de synergie :** Aucune n'a été mentionnée.

**2-Interaction de potentialisation :** *In vitro*, *Retama raetam* réduit les altérations des enzymes hépatiques contre certains facteurs toxiques (CCL4 ; tétrachlorure de carbone) alors que des doses hautes de *Retama raetam* peuvent causer des séquelles néphrotoxique, mutagènes et hépatotoxiques(171, 172).

**3-Interaction d'antagonisme :** Une étude sur un composant de *Retama raetam* ( la licoflavone c) a montré que ce dernier avait un effet antagonisme contre la génotoxicité de la mitomycine C et la daunorubicine(173).

### Discussion

La licoflavone c a montré un effet protecteur contre les dommages causés par la mitomycine C et la daunorubicine au niveau d'ADN; le prétraitement des cultures cellulaires par la licoflavone c, déjà traités par les deux médicaments anticancéreux a montré une réduction de l'effet mutagène et génotoxique(173), donc l'association entre *Retama raetam* et ces deux anticancéreux peut être bénéfique pour éviter les séquelles de la chimiothérapie.

Les composées flavonoïdiques peuvent avoir un effet inhibiteur de l'action de la glycoprotéine p qui est un acteur majeur capable de déplacer les agents cytotoxiques de l'intérieur vers l'extérieur des cellules en hydrolysant l'ATP. Ceci explique la résistance des cellules cancéreuses aux molécules anti tumorales par la surexpression au niveau de leur membrane plasmiques de ce transporteur, la mitomycine c et l'irinotécan sont des anticancéreux transportés par la gp-p pour être éliminés et donc il y aura une diminution de l'effet de ces médicaments s'ils sont Co-administrés avec la licovlavonoïde c (*Retama raetam*)(170, 174).

Les extraits méthanoïques de *Retama raetam* réduisent le degré d'altérations au niveau hépatique, chez les rats prétraités par CCL4 (qui fait augmenter l'activité d'ASAT/ALAT/PAL). Par ailleurs, leur administration répétée avait un potentiel effet toxique néphrotique et hépatique et donc la Co-administration de ces extraits de *Retama raetam* avec des médicaments anticancéreux hépatotoxiques (doxorubicine, épirubicine, docétaxel, gemcitabine, vinorelbine, 5-FU, ifosfamide et paclitaxel) peut causer une toxicité pour les patients(171, 172), de ce fait la plante est déconseillée.

Aucune donnée n'a été trouvée concernant l'interaction avec le melphalan.

## 1.6. *Allium Sativum*

### 1.6.a. Interactions pharmacocinétiques

**1- Au niveau de l'absorption:** *In vitro*, l'ail diminue la clairance de docétaxel et donc limite son absorption et sa biodisponibilité(175).

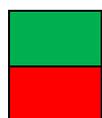
**2- Au niveau de la distribution:** Il a été prouvé *in vitro* que *Allium sativum* est un inhibiteur de la P-GP et par conséquent il inhibe les effets des médicaments transportés par la P-gp(docétaxel, cisplatine, 5-FU, ifosfamide, paclitaxel, vinorelbine, doxorubicine, épirubicine, gemcitabine) (176).

**3- Au niveau du métabolisme :** Le tableau ci-dessous récapitule les iso enzymes inhibés/induits par *Allium sativum* et les interactions possibles avec les médicaments (8, 64, 119, 124, 151, 161, 177, 178) :

**Tableau n° XI :** Interactions d'*Allium sativum* sur les anticancéreux via leurs voies de métabolisme.

Iso-enzymes		CYP 1A2	CYP 2A6	CYP 3A4	CYP 2C9	CYP 2C19	CYP 2D6	CYP 2E1
Médicaments								
<b>Anticancéreux</b>	Doxorubicine							
	Epirubicine							
	Mitoxanthrone							
	Irinotécan							
	Vincristine							
	Vinorelbine							
	Paclitaxel							
	Docétaxel							
	Eribuline							
	Cyclophosphamide							
	Ifosfamide							
	Melphalan							
	Mitomycine C							
	Thiotépa							
	Oxaliplatine							
	Cisplatine							
	Gemcitabine							
5-FU								

	Méthotrexate							
	Capécitabine							
<b>Anticorps monoclonaux</b>	Trastuzumab							
	Bévacizumab							
<b>Corticoïdes</b>	Méthylprednisolone							
	Prednisone							
<b>Antiémétiques</b>	5-hydroxytryptamine-3							
	Métoclopramide							
<b>Antalgiques</b>	Fentanyl							
	Tramadol							
	Codéine							
	Morphine							



Effet inducteur d'*Allium sativum* sur le CYP.

Effet inhibiteur d'*Allium sativum* sur le CYP.

**4- Au niveau de l'élimination :** Aucune n'a été mentionnée dans la littérature.

### 1.6.b. Interactions pharmacodynamiques

**1-Interaction de Synergie :** Aucune n'a été étudiée.

**2-Interaction de potentialisation :** Aucune n'a été étudiée.

**3-Interaction d'antagonisme :** Aucune n'a été étudiée.

L'ail réduit les dommages intestinaux induits par l'administration du méthotrexate(179).

### Discussion

**Doxorubicine :** L'association de la doxorubicine et des extraits âgés d'ail pendant 24 heures *in vitro* a montré que la doxorubicine a augmenté l'activité de P53 et de la caspase 3 (qui induisent l'apoptose des cellules cardiaques) par contre le prétraitement par les extraits d'ail supprime l'action cardiotoxique de doxorubicine (75, 180), alors l'association entre doxorubicine et *Allium sativum* réduit l'effet cardiotoxique de la doxorubicine et peut être efficace dans le protocole thérapeutique.

**Méthotrexate :** Une étude effectuée sur des rats a montré que les extraits d'ail ont diminué la sévérité des dommages intestinaux engendrés par le méthotrexate (179). De ce fait, l'ail prévient les effets indésirables induits par méthotrexate sur les intestins grêles (des ulcères gastro-intestinaux et diarrhée).

**5-FU :** *In vitro*, *Allium sativum* a montré un rôle protecteur des fonctions immunologiques des souris contre la toxicité du 5-FU(181). L'association du 5-FU avec *Allium sativum* inhibe la prolifération des cellules cancéreuses et diminue la toxicité de 5-FU et ses effets indésirables sur les macrophages et les lymphocytes.

**Docétaxel, Paclitaxel :** Une étude réalisée sur des patientes ayant un cancer du sein métastatique et traitées par le docétaxel pendant trois semaines, a montré que l'administration concomitante d'une dose d'ail deux fois par jour pendant douze jours influence la pharmacocinétique de docétaxel car sa biodisponibilité a baissé durant les premières administrations d'ail (175). De ce fait, *Allium sativum* doit être utilisé avec précaution chez les patients sous docétaxel ou paclitaxel afin de conserver l'efficacité d'anticancéreux chez les patients.

**P-Glycoprotéine :** L'ail peut inhiber la protéine transportrice P-GP et certains enzymes cytochromiques P450 et par conséquent, les médicaments substrats de P-gp( docétaxel, doxorubicine, vinblastine, vincristine, mitomycine c, épirubicine) auraient un meilleur effet au niveau des cellules cancéreuses parce que le mécanisme d'efflux par la P-GP vers l'extérieur de la cellule est inhibé (176).

**Warfarine :** L'ail augmente le risque d'hémorragies s'il est associé aux médicaments anticoagulants (warfarine)(64).

*In vitro*, la combinaison de l'extrait d'ail lyophilisé et enrichi en thiosulfates et le 5-FU et l'oxaliplatine a permis non seulement l'amélioration de l'impact des deux anticancéreux sur la viabilité des cellules cancéreuses mais a également montré un effet plus élevé que l'effet de 5-FU ou d'oxaliplatine seuls(182).

## 1.7. *Annona muricata*

### 1.7. a. Interactions pharmacocinétiques

**1-Au niveau de l'absorption :** Une étude a prouvé qu'une classe des acétogénines d'*Annona muricata* a bloqué la production d'ATP et donc inhibe la pompe responsable d'efflux qui fait sortir les médicaments anticancéreux de la cellule et les permettent d'être plus efficaces(155).

**2-Au niveau de la distribution :** Aucune n'a été mentionnée.

**3-Au niveau du métabolisme :** Le tableau ci-dessous récapitule l'inhibition métabolique de certains médicaments ; anticancéreux et autres par *Annona muricata* (9, 118-120, 124, 128, 183, 184) :

**Tableau n° XII :** Interactions d'*Annona muricata* sur les anticancéreux via leurs voies métaboliques.

Iso-enzymes		CYP 3A4	CYP 2C9	CYP 2D6
Médicaments				
<b>Anticancéreux</b>	Doxorubicine			
	Epirubicine			
	Mitoxanthrone			
	Irinotécan			
	Vincristine			
	Vinorelbine			
	Paclitaxel			
	Docétaxel			
	Eribuline			
	Cyclophosphamide			
	Ifosfamide			
	Melphalan			
	Mitomycine C			
	Thiotépa			
	Oxaliplatine			
	Cisplatine			
	Gemcitabine			
	5-FU			
	Méthotrexate			
Capécitabine				
<b>Anticorps</b>	Trastuzumab			

<b>monoclonaux</b>	Bévacizumab			
<b>Corticoïdes</b>	Méthylprednisolone			
	Prednisone			
<b>Antiémétiques</b>	5-hydroxytryptamine			
	Métoclopramide			
<b>Antalgiques</b>	Fentanyl			
	Tramadol			
	Codéine			
	Morphine			



Effet inhibiteur d'*Annona muricata* sur le CYP.

**4-Au niveau de l'élimination :** Aucune n'a été mentionnée.

### 1.7.b. Interactions pharmacodynamiques

**1-Interaction de synergie :** *In vitro*, il a été démontré une synergie des effets analgésiques et anti-inflammatoires lors de l'usage d'*Annona muricata* et les médicaments anti-inflammatoires et analgésiques (185).

Des études *in vitro*, ont montré que certains extraits d'*Annona muricata* ont un effet synergique en association avec la doxorubicine, en induisant l'apoptose des cellules cancéreuses (186).

**2-Interaction de potentialisation :** *Annona muricata* possède un effet cytotoxique selon des études *in vitro* et donc potentialise l'effet des médicaments anticancéreux(155).

**3-Interaction d'antagonisme :** *In vitro*, on a prouvé qu'*Annona muricata* a un effet protecteur de la toxicité à la doxorubicine(187).

## Discussion

**Doxorubicine :** Une expérience a été faite *in vitro* sur l'administration d'un mélange d' *Annona muricata*, *Morinda citrifolia*, *Aloe arborescens* chez les rats, l'analyse biologique a montré que le mélange diminue les niveaux du stress oxydant, de ce fait le mélange peut être utilisé pour réduire les effets toxiques secondaires de la doxorubicine et peut améliorer la qualité de vie des patients durant la chimiothérapie(187).

L'association entre *Annona sp* et les analgésiques ou les anti-inflammatoires doit être faite avec précaution car certains composants ayant des effets anti-inflammatoires et même analgésiques peuvent potentialiser l'effet donc il faut adapter les doses des médicaments.

Il y a des travaux en cours sur la formation des nanoparticules d'argent en utilisant les extraits aqueux d'*Annona muricata* et de 5-FU, ce qui confirme l'intérêt de l'association entre le 5-FU et *Annona muricata* (188).

Aucunes informations sur les interactions avec les autres médicaments dans le cas du cancer du sein et colorectal dans la littérature n'a été noté.

## 1.8. *Aristolochia longa*

### 1.8.a. Interactions pharmacocinétiques

**1-Au niveau de l'absorption :** Aucune n'a été mentionnée.

**2-Au niveau de la distribution :** *Aristolochia sp* n'a aucun effet (inhibiteur ou inducteur) sur les protéines transportrices des médicaments anticancéreux(189).

**3-Au niveau du métabolisme :** Le tableau ci-dessous tableau récapitule les iso enzymes inhibés/induits par *Aristolochia longa* et les interactions possibles avec les médicaments (118, 119, 124, 125, 190, 191) :

**Tableau n° XIII :** Interactions d'*Aristolochia longa* sur les anticancéreux via leurs voies métaboliques.

Médicaments	Iso-enzymes	CYP 1A1	CYP 1A2
Anticancéreux	Doxorubicine		
	Epirubicine		
	Mitoxantrone		
	Irinotécan		
	Vincristine		
	Vinorelbine		
	Paclitaxel		
	Docétaxel		
	Eribuline		
	Cyclophosphamide		
	Ifosfamide		
	Melphalan		
	Mitomycine c		
	Thiotépa		
	Oxaliplatine		
	Cisplatine		
	Gemcitabine		
	5-FU		
	Méthotrexate		

	Capécitabine		
<b>Anticorps monoclonaux</b>	Trastuzumab		
	Bévacizumab		
<b>Corticoïdes</b>	Méthylprednisolone		
	Prednisone		
<b>Antiémétiques</b>	5-hydroxytryptamine		
	Métoclopramide		
<b>Antalgiques</b>	Fentanyl		
	Tramadol		
	Codéine		
	Morphine		



Effet inhibiteur d'*Aristolochia longa* sur le CYP.

**4- Au niveau de l'élimination :** *Aristolochia sp* peut causer des maladies rénales et donc peut inhiber l'élimination des médicaments à élimination rénale, par exemple : cyclophosphamide, ifosfamide, capécitabine, gemcitabine, melphalan, thiotépa et méthotrexate. (192).

### 1.8.b. Interactions pharmacodynamiques

**1-Interaction de synergie:** La doxorubicine est responsable des toxicités cardiaques, l'acide aristolochique entraîne l'hypertrophie et la désorganisation des fibres cardiaques et stimule des gènes pro inflammatoires (cox-2, IL-1 $\beta$ ), il y aura donc une synergie d'effet toxique(193).

**2-Interaction de potentialisation :** Aucune n'a été mentionnée.

**3-Interaction d'antagonisme :** Aucune n'a été mentionnée.

### Discussion

Une étude a été réalisée sur trois-cents seize patients cancéreux sur une période d'un mois. On a estimé la fonction rénale par le calcul de la clairance de la créatinine avec la formule de COCKROFT et GAULT et on a montré que 28% des patients avaient un débit de filtration glomérulaire moins de 80ml/min ; 23% entre eux avaient un débit entre 50% et 80% ml/min et 5% ayant un débit moins de 50% ml/min. Donc l'insuffisance rénale est fréquente chez les cancéreux et la prescription des anticancéreux nécessite une adaptation posologique selon Vidal pour les dix

médicaments les plus prescrits (docétaxel, cisplatine, 5-FU-ifosfamide, paclitaxel, Vinorelbine-doxorubicine, épirubicine, gemcitabine). Par ailleurs *Aristolochia* est néphrotoxique et peut causer des maladies rénales en augmentant la concentration plasmatique de la créatinine et de l'urée, par conséquence, la consommation de *Aristolochia longa* en association avec les médicaments anticancéreux peut engendrer des interactions graves chez les anticancéreux(70, 194).

## 1.9. *Peganum harmala*

### 1.9. a. Interactions pharmacocinétiques

1-Au niveau de l'absorption : Aucune interaction n'a été étudiée.

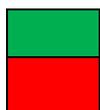
2-Au niveau de la distribution : Aucune interaction n'a été étudiée.

3-Au niveau du métabolisme : Le tableau ci-dessous récapitule les iso enzymes inhibés/induits par *Peganum harmala* et les interactions possibles avec les médicaments.

**Tableau n° XIV :** Interactions de *Peganum harmala* et les anticancéreux via leurs voies de métabolisme.

Médicaments		Iso enzymes					
		CYP 1A2	CYP 2C19	CYP 3A4	CYP 2B6	CYP 2D6	CYP 2E1
<b>Anticancéreux</b>	Doxorubicine						
	Epirubicine						
	Mitoxanthrone						
	Irinotécan						
	Vincristine						
	Vinorelbine						
	Palitaxel						
	Docétaxel						
	Eribuline						
	Cyclophosphamide						
	Ifosfamide						
	Melphalan						
	Mitomycine						
	Thiothépa						
	Cisplatine						
	Oxaliplatine						
	Gemcitabine						
	5-FU						
	Méthotrexate						
	Capécitabine						
<b>Anticorps monoclonaux</b>	Trastuzumab						
	Bévacizumab						
<b>corticoïdes</b>	Méthylprednisolone						
	Prednisone						
<b>antiémétiques</b>	5-hydroxytryptamine-3						

	Métoclopramide						
<b>antalgiques</b>	Tramadol						
	Codéine						
	Fentanyl						
	Morphine						



Effet inducteur de *Peganum harmala* sur CYP

Effet inhibiteur de *Peganum harmala* sur CYP

**4-Au niveau de l'élimination :** Aucune interaction n'a été étudiée.

### 1.9.b. Interactions pharmacodynamiques

**1-Interaction de synergie :** Des études *in vivo* et *in vitro* ont montré que les alcaloïdes totaux du harmal ont des effets anti tumoraux synergiques avec la cisplatine et la doxorubicine(195).

Une étude *in vitro* sur une lignée cellulaire de cancer gastrique a montré que l'association de l'harmine et du paclitaxel ont un effet synergique sur l'inhibition de la prolifération tumorale et l'induction de l'apoptose par régulation négative de l'expression de la cyclooxygénase-2(la COX-2 joue un rôle important dans la cancérogenèse et la progression du cancer gastrique) mais il n'existe pas encore un effet synergique dans le cancer gastrique humain(196).

L'harmine exerce une forte synergie avec la gemcitabine dans l'inhibition de la prolifération des cellules cancéreuses pancréatiques. Il induit l'apoptose et améliore l'apoptose induite par la gemcitabine dans les cellules cancéreuses pancréatiques par suppression de la voie de signalisation AKT / mTOR qui est impliquée dans les mécanismes de résistance à la gemcitabine dans les cellules (197).

**2-Interaction d'antagonisme :** Une étude réalisée sur des rats a montré que les extraits de *P. harmala* suppriment les effets secondaires liés au traitement avec le méthotrexate(198).

L'harmine exerce un effet cardioprotecteur contre la cardiotoxicité induite par la doxorubicine qui est liée à l'âge et la dose. L'harmine peut supprimer la cardiotoxicité par inhibition de la kinase DYRK1A qui est un potentialisateur de la mort cellulaire induite par des doses non toxiques de doxorubicine(199).

## Discussion

Les alcaloïdes totaux du harmal peuvent être co-administrés avec la cisplatine ou la doxorubicine grâce à ses effets synergiques avec ses médicaments mais il faut éviter l'utilisation de doses élevées pendant une longue période car une néphrotoxicité réversible peut se produire.

L'association de l'harmine avec le paclitaxel augmente l'effet inhibiteur du développement du cancer gastrique et par conséquent il peut réduire la dose du paclitaxel pour atteindre le même effet inhibiteur.

L'association de la gemcitabine avec l'harmine peut être un schéma thérapeutique efficace pour le traitement du cancer pancréatiques par suppression de la voie de signalisation AKT / mTOR qui est impliquée dans les mécanismes de résistance à la gemcitabine dans les cellules cancéreuses pancréatiques. C'est la même voie impliquée dans le développement de la résistance à la gemcitabine dans les cellules cancéreuses du sein mais il n'existe pas d'étude clinique qui confirme la possibilité de l'association de l'harmine avec la gemcitabine.

*P. harmala* possède une activité antitumorale importante qui augmente avec l'augmentation de la dose administrée. Ainsi, un prétraitement avec les extraits de *P. harmala* supprime des effets secondaires immunologiques liés à l'utilisation du méthotrexate.

L'administration de l'harmine peut minimiser la cardiotoxicité induite par la doxorubicine qui est liée à l'âge et la dose, mais d'autres études sont nécessaires pour déterminer l'effet anticancéreux de cette combinaison.

## 1.10. *Berberis vulgaris*

### 1.10. a. Interactions pharmacocinétiques

1-Au niveau de l'absorption : Aucune interaction n'a été étudiée.

2-Au niveau de la distribution : Aucune interaction n'a été étudiée.

3-Au niveau du métabolisme : Le tableau ci-dessous tableau récapitule les iso enzymes inhibés/induits par *Berberis vulgaris* et les interactions possibles avec les médicaments.

**Tableau n° XV :** Interactions de *Berberis vulgaris* et les anticancéreux via leurs voies de métabolisme.

Médicaments		Iso-enzymes				
		CYT 2C9	CYT 2D6	CYT 3A4	CYT 2E1	CYT 2C8
<b>Anticancéreux</b>	Doxorubicine					
	Epirubicine					
	Mitoxanthrone					
	Irinotécan					
	Vincristine					
	Vinorelbine					
	Palitaxel					
	Docétaxel					
	Eribuline					
	Cyclophosphamide					
	Ifosfamide					
	Melphalan					
	Mitomycine					
	Thiothépa					
	Cisplatine					
	Oxaliplatine					
	Gemcitabine					
	5-FU					
	Méthotrexate					
	Capécitabine					
<b>Anticorps monoclonaux</b>	Trastuzumab					
	Bévacizumab					
<b>Corticoïdes</b>	Méthylprednisolone					
	Prednisone					
<b>Antiémétiques</b>	5-hydroxytryptamine-3					

	Métoclopramide					
<b>Antalgiques</b>	Tramadol					
	Codéine					
	Fentanyl					
	Morphine					

 Effet inhibiteur de *Berberis vulgaris* sur CYP

**4-Au niveau de l'élimination :** Aucune interaction n'a été étudiée.

### 1.10.b. Interactions pharmacodynamiques

**1-Interaction de synergie :** Des études *in vivo* et *in vitro* ont montré un effet additif ou synergique de la berbérine avec le 5-FU, doxorubicine et paclitaxel dans le développement des résistances des cellules cancéreuses contre ces médicaments (200).

La berbérine a également montré des effets anticancéreux synergiques dans le traitement combiné du cancer. Elle augmente la sensibilité des cellules cultivées à l'effet du doxorubicine, donc la  $CI_{50}$  de l'association de la berbérine et de la doxorubicine était plus élevée que la  $CI_{50}$  de la doxorubicine utilisée seule(201).

**2-Interaction d'antagonisme :** Il a été démontré que l'administration de la berbérine pendant 2 semaines pourrait améliorer la dysfonction cardiaque induite par doxorubicine chez le rat en diminuant l'activité des enzymes myocardiques, telles que la créatine kinase (CK), l'aspartate aminotransférase (AST), l'iso-enzyme CK (CK-MB) et la lactate déshydrogénase (LDH) ; ainsi, la berbérine inhibe le métabolisme de doxorubicine dans le cytoplasme cardiaque et l'accumulation du doxorubicinol et réduit la dégénérescence hépatique et la nécrose (202).

La paclitaxel induit la douleur neuropathique qui est attribuée à la surproduction de ROS (espèces réactives de l'oxygène) et à la diminution des antioxydants endogènes. La berbérine est l'un des antioxydants les plus puissants qui peuvent réduire la production de ROS et donc atténuer l'hyperalgésie thermique induite par le paclitaxel(203).

Le prétraitement chez les rats avec une dose unique de berbérine a permis de réduire l'œdème de la vessie et la cystite hémorragique induite par le cyclophosphamide. Elle a également montré un

effet curatif sur la fonction hépatique après l'administration d'une dose unique de cyclophosphamide(202).

La berbérine a une activité néphroprotectrice contre les dommages rénaux induits par le cisplatine par inhibition de stress oxydatif / nitrosatif, de l'inflammation, de l'autophagie et de l'apoptose(202).

Une étude effectuée sur des rats permet d'indiquer que l'administration de la berbérine pourrait être utile pour la prévention de l'hépatotoxicité induite par le méthotrexate via des effets améliorateurs sur les indices de stress biochimique et oxydatif(204).

## **Discussion**

L'administration de la berbérine a montré comme cela a été cité plus haut des effets améliorateurs contre : la cardiotoxicité induite par la doxorubicine (60 mg / kg, IP, 1 heure avant l'injection de doxorubicine, pendant 14 jours) et la néphrotoxicité liée à l'administration du cisplatine (à des doses quotidiennes de 1, 2 et 3 mg /kg pendant deux jours successifs par voie orale, 48 h après l'injection intrapéritonéale du cisplatine). Ainsi, elle réduit l'œdème de la vessie et la cystite hémorragique induite par le cyclophosphamide (une dose unique de 200 mg/kg par voie orale) dans des études expérimentales. Il est suggéré de vérifier ces effets chez l'homme dans le cadre d'essais cliniques.

L'administration d'une dose unique du berbérine peut atténuer l'hyperalgésie thermique induite par le paclitaxel.

Le prétraitement par la berbérine (100 mg/kg pendant 10 jours) peut atténuer les dommages rénaux associés au traitement par méthotrexate.

Donc il y a une possibilité d'associer la berbérine avec le paclitaxel et le méthotrexate. Mais, il est suggéré de vérifier ces effets chez l'homme dans le cadre d'essais cliniques.

## **1.11. *Melissa officinalis***

### **1.11. a. Interactions pharmacodynamiques**

L'administration orale de l'acide rosmarinique chez les souris pendant deux jours consécutifs a amélioré les lésions rénales induites par le cisplatine en inhibant le stress oxydatif, l'inflammation (TNF- $\alpha$  et NF- $\kappa$ B) et l'apoptose. Il possède aussi des effets antimutagènes protégeant les animaux contre la doxorubicine(205).

*M. officinalis* a montré une amélioration contre la cardiotoxicité induite par le doxorubicine par la modulation du stress oxydatif, la diminution de l'inflammation et l'abrogation de l'apoptose dans le cœur du rat(206).

La *M. officinalis* n'a pas un effet connu sur les iso enzymes hépatiques. Ainsi, il n'y a pas assez d'études qui montrent la possibilité d'une interaction au niveau du métabolisme

### **Discussion**

L'effet bénéfique de l'utilisation du *M. officinalis* contre la cardiotoxicité induite par la doxorubicine permet de combiner cette plante avec la doxorubicine afin d'améliorer l'efficacité thérapeutique en oncologie clinique.

L'administration de l'acide rosmarinique *in vivo* a montré une protection contre les dommages induits par le cisplatine et la doxorubicine. Cependant, d'autres études sont nécessaires pour confirmer l'application clinique de l'acide rosmarinique en association avec ces médicaments.

## 1.12. *Crocus sativus*

### 1.12.a. Interactions pharmacocinétiques

**1-Au niveau de l'absorption** : Aucune interaction n'a été étudiée.

**2-Au niveau de la distribution** : Aucune interaction n'a été étudiée.

**3-Au niveau du métabolisme** : Le tableau ci-dessous tableau récapitule les iso enzymes inhibés/induits par *Crocus sativus* et les interactions possibles avec les médicaments.

**Tableau n° XVI** : Interactions de *Crocus sativus* et les anticancéreux via leurs voies de métabolisme.

Médicaments		Iso enzymes			
		CYT 2A	CYT 2B	CYT 2C11	CYP 3A
<b>Anticancéreux</b>	Doxorubicine				
	Epirubicine				
	Mitoxantrone				
	Irinotécan				
	Vincristine				
	Vinorelbine				
	Palitaxel				
	Docétaxel				
	Eribuline				
	Cyclophosphamide				
	Ifosfamide				
	Melphalan				
	Mitomycine				
	Thiothépa				
	Cisplatine				
	Oxaliplatine				
	Gemcitabine				
	5-FU				
	Méthotrexate				
	Capécitabine				
<b>Anticorps monoclonaux</b>	Trastuzumab				
	Bévacizumab				
<b>Corticoïdes</b>	Méthylprednisolone				
	Prednisone				
<b>Antiémétiques</b>	5-hydroxytryptamine-3				

	Métoclopramide				
<b>Antalgiques</b>	Tramadol				
	Codéine				
	Fentanyl				
	Morphine				

 Effet inhibiteur de *Crocus sativus* sur CYP

**4-Au niveau de l'élimination :** La coadministration de la crocétine et le cyclophosphamide diminue la toxicité vésicale induite par le cyclophosphamide. Elle a modulé la libération de chloroacétaldehyde (un métabolite urotoxique du cyclophosphamide) dans l'urine et augmente aussi l'activité enzymatique de la glutathion-S-transférase à la fois dans la vessie et dans le foie des souris recevant un traitement combiné. Il a été présumé que cet effet protecteur est dû aux propriétés antioxydantes et le piégeage des radicaux libres pendant le processus de détoxification(207).

### 1.12.b. Interactions pharmacodynamiques

**1-Interaction de synergie :** Dans une lignée cellulaire de cancer du sein, la crocétine exerce un effet synergique avec la vincristine et diminue sa cytotoxicité(208).

Le safran a un effet synergique avec le paclitaxel. Ainsi, dans une étude effectuée sur les cellules cancéreuses du sein, il a été constaté que des extrais aqueux et éthanoliques du safran peuvent augmenter considérablement la cytotoxicité dans les cellules cancéreuses induites par le paclitaxel tandis que l'extrait aqueux de safran a montré de meilleurs résultats(209).

Dans un modèle murin de cancer du côlon associé à la colite. L'effet de la crocine sur la culture cellulaire montre un effet synergique de l'action antiproliférative du 5-FU(210).

**2-Interaction d'antagonisme :** Dans une étude sur des cellules cancéreuses du cancer du pancréas, l'administration de la crocétine antagonise l'inhibition de la prolifération de ces cellules par la gemcitabine(211).

L'administration chez des rats de la doxorubicine associée avec la crocine a montré une atténuation dose-dépendante de la cardiotoxicité induite par la doxorubicine. Cet effet cardioprotecteur de la

crocine est dû aux propriétés anti-inflammatoires, antioxydantes et anti-apoptiques de la crocine(212).

Un prétraitement avec un extrait aqueux de safran inhibe considérablement la génotoxicité du cyclophosphamide et la mitomycine C par réduction de l'azote uréique sanguin, le taux de créatine sérique et le taux de glucose dans le sang empêche de nombreux changements dans les activités des enzymes sériques(213). Le safran en tant qu'agent anti-génotoxique, antioxydant et chimiopréventif, peut être utilisé comme adjuvant dans des applications chimiothérapeutiques(214).

Le prétraitement par la crocine chez les rats réduit l'hépatotoxicité induite par le cyclophosphamide. Cette efficacité protectrice est confirmée par l'évaluation histologique et la restauration des cytokines inflammatoires induites par cyclophosphamide et des taux d'enzymes par rapport au médicament témoin(215). La crocine peut inhiber les dommages induits par le cyclophosphamide au niveau du sperme, d'où la possibilité de la co-administration avec le cyclophosphamide(216).

Le prétraitement avec la crocine chez le rat peut atténuer l'hépatotoxicité induite par le méthotrexate en améliorant la défense antioxydante et en réduisant le stress oxydatif et l'inflammation(217). L'administration de la crocine modère l'activité des enzymes de détoxification et des agents antioxydants. Donc, elle est impliquée dans la récupération des tissus hépatiques et dans la prévention des effets indésirables du méthotrexate sur les enzymes hépatiques(218).

## **Discussion**

La crocétine peut protéger contre les effets toxiques du cyclophosphamide sur la vessie, sans altérer son activité antitumorale. Elle peut aussi être utilisée comme un agent chimiosensibilisant de la vincristine. D'où la possibilité d'inclure la crocétine au cours de l'administration avec le cyclophosphamide ou la vincristine. Aussi, la crocétine réduit l'effet antiprolifératif de la gemcitabine dans le cancer du pancréas, donc la prise de ce composé alimentaire pendant la chimiothérapie doit être avec prudence.

L'administration d'un extrait aqueux du safran peut avoir des effets bénéfiques tels que : l'inhibition de la génotoxicité du cyclophosphamide et la mitomycine C et la potentialisation de

l'effet du paclitaxel contre les cellules cancéreuses. Donc, le safran peut être utilisé comme adjuvant dans des applications chimiothérapeutiques.

La crocine peut potentialiser l'efficacité thérapeutique du 5-FU, elle peut aussi atténuer la cardiotoxicité induite par la doxorubicine et l'hépatotoxicité induite par le méthotrexate lors de la co-administration avec ces médicaments. Ainsi un prétraitement avec la crocine réduit l'hépatotoxicité induite par le cyclophosphamide d'où la possibilité d'inclure la crocine lors de l'utilisation de ces médicaments.

Cependant, d'autres études sont nécessaires pour confirmer ces applications cliniques.

## 1.13. *Silybum marianum*

### 1.13.a. Interaction pharmacocinétique

Les recherches sur l'interaction pharmacocinétique entre le chardon-marie et les médicaments sont limitées *in vivo*(219).

**1-Au niveau de l'absorption** : Une étude sur les rats a montré que l'utilisation concomitante de silibinine avec du paclitaxel par voie orale augmente la biodisponibilité du paclitaxel suite à l'augmentation de l'absorption intestinal de ce dernier via l'inhibition de la P-gp(220).

**2-Au niveau de la distribution** : La silymarine augmenterait la sensibilité des cellules cancéreuses dans le cancer du sein au doxorubicine suite à l'inhibition du P-gp, qui est responsable de la résistance des cellules cancéreuses à la chimiothérapie(221).

Dans une étude *in vitro* sur la prolifération des cellules cancéreuse, l'utilisation de la silibinine en combinaison avec le 5-FU a inhibé la prolifération de ces cellules et a augmenté la chimiosensibilité au 5-FU(222).

**3-Au niveau du métabolisme** : Des études *in vitro* ont montré que la silymarine interagit avec les médicaments par inhibition faible à modérée des cytochromes P450 : CYP 3A4, -2C9, -2C19, -2C8 et est peu susceptible d'affecter le métabolisme des médicaments qui sont métabolisés par les CYP 1A2, -2E1 et -2D6(212).

Le chardon-marie a montré une inhibition du CYP 3A4 *in vitro*. Cependant, dans les études cliniques, il n'a pas provoqué d'interaction avec le docétaxel qui est un substrat de cette iso-enzyme(223).

L'éribuline est un substrat pour la pompe d'efflux de médicament P-gp et est métabolisé par le CYP 3A4. Cependant, la co-administration avec des inhibiteurs des CYP 3A4 et P-gp n'a pas un effet sur la pharmacocinétique de l'éribuline.

Le tableau ci-dessous tableau récapitule les iso enzymes inhibés/induits par *Silybum marianum* et les interactions possibles avec les médicaments.

**Tableau n° XVII : Interactions de *Silybum marianum* et les anticancéreux via leurs voies de métabolisme.**

Médicaments		Iso enzymes						
		CYP 1A2	CYP 2C8	CYP 3A4	CYP 2C9	CYP 2C19	CYP 2D6	CYP 2E1
<b>Anticancéreux</b>	Doxorubicine							
	Epirubicine							
	Mitoxanthrone							
	Irinotécan							
	Vincristine							
	Vinorelbine							
	Palitaxel							
	Docétaxel							
	Eribuline							
	Cyclophosphamide							
	Ifosfamide							
	Melphalan							
	Mitomycine							
	Thiothépa							
	Cisplatine							
	Oxaliplatine							
	Gemcitabine							
	5-FU							
	Méthotrexate							
	Capécitabine							
<b>Anticorps monoclonaux</b>	Trastuzumab							
	Bévacizumab							
<b>Corticoïdes</b>	Méthylprednisolone							
	Prednisone							
<b>Antiémétiques</b>	5-hydroxytryptamine-3							
	Métoclopramide							
<b>Antalgiques</b>	Tramadol							
	Codéine							
	Fentanyl							
	Morphine							



Effet inhibiteur de *Silybum marianum* sur CYP

**4- Au niveau de l'élimination :** Aucune interaction n'a été étudiée.

### 1.13.b. Interactions pharmacodynamiques

**1-Interaction de synergie** : D'après des études *in vitro*, il a été constaté que la silymarine a un effet synergique sur le potentiel thérapeutique de la doxorubicine et elle diminue ses effets secondaires(224).

Aussi, la silibinine à des doses plus élevées était synergique avec la vincristine mais elle n'a pas interféré avec les effets antinéoplasiques de l'ifosfamide(225).

L'utilisation *in vivo* et *in vitro* de la silibinine a potentialisé l'action antitumorale du cisplatine et réduit le temps de récupération chez la souris administrée avec du cisplatine(225).

**2-Interaction d'antagonisme** :Le chardon-marie a démontré un effet néphroprotecteur significatif contre la néphrotoxicité induite par le méthotrexate chez le rat(226). Il a également des effets protecteurs contre la cardiotoxicité induite par le cyclophosphamide(227).

### Discussion

Il a été démontré que la co-administration du chardon-Marie et l'irinotécan chez six patients atteints de cancer du côlon n'a présenté aucun effet significatif sur la pharmacocinétique de l'irinotécan(228).

La silibinine peut être utilisée par voie orale avec le paclitaxel pour augmenter la biodisponibilité de ce dernier. Elle augmente aussi la chimiosensibilité au 5-FU. Ainsi, la silibinine augmente l'effet du cisplatine et à des doses élevées elle potentialise l'action de vincristine.

Le chardon-marie peut être co-administré avec la doxorubicine grâce à son effet potentialisateur et son augmentation de la résistance des cellules cancéreuses à la doxorubicine. Il est aussi utilisé par plusieurs cliniciens pour prévenir l'hépatotoxicité causée par le docétaxel, la gemcitabine et le méthotrexate et peut être recommandé comme agent néphroprotecteur pour atténuer la toxicité de méthotrexate et diminuer cardiotoxicité induite par le cyclophosphamide.

Les dosages typiques varient de 100 mg à 900 mg par jour. Un exemple de bon produit est celui contenant 900 mg, normalisé à 80% de silymarine (720 mg), 30% de silibinine (270 mg) et 4,5% d'isosilybine B complexe (40,5 mg)(221).

## 1.14. *Caucalis platycarpus*

### 1.14.a. Interactions pharmacocinétiques

**1-Au niveau de l'absorption** : Aucune interaction n'a été étudiée.

**2-Au niveau de la distribution** : Aucune interaction n'a été étudiée.

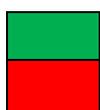
**3-Au niveau du métabolisme** : Une étude chez les rats a montré que l'utilisation concomitante de la quercétine a un avantage thérapeutique sur l'administration orale de la doxorubicine. La quercétine augmente la biodisponibilité de la doxorubicine orale. Le mécanisme de cette augmentation est due à l'inhibition transport d'efflux induit par la P-gp et la réduction du métabolisme de premier passage de la doxorubicine en raison de l'inhibition induite par la quercétine du CYP3A dans l'intestin grêle et / ou dans le foie résultant à une meilleure absorption de la doxorubicine dans le tractus gastro-intestinal(229).

Le tableau ci-dessous tableau récapitule les iso enzymes inhibés/induits par *Caucalis platycarpus* et les interactions possibles avec les médicaments.

**Tableau n° XVIII** : Interactions de *Caucalis platycarpus* et les anticancéreux via leurs voies de métabolisme.

Médicaments		Iso enzymes		
		CYT 3A4	CYT 1A2	CYT 2C9
Anticancéreux	Doxorubicine	■		
	Epirubicine	■		
	Mitoxanthrone			
	Irinotécan	■		
	Vincristine	■		
	Vinorelbine	■		
	Palitaxel	■		
	Docétaxel	■		
	Eribuline	■		
	Cyclophosphamide	■		■
	Ifosfamide	■		
	Melphalan			
	Mitomycine			
	Thiothépa	■		
	Cisplatine			

	Oxaliplatine			
	Gemcitabine			
	5-FU			
	Méthotrexate			
	Capécitabine			
<b>Anticorps monoclonaux</b>	Trastuzumab			
	Bévacizumab			
<b>Corticoïdes</b>	Méthylprednisolone			
	Prednisone			
<b>Antiémétiques</b>	5-hydroxytryptamine-3			
	Métoclopramide			
<b>Antalgiques</b>	Tramadol			
	Codéine			
	Fentanyl			
	Morphine			



Effet inducteur de *Caucalis platycarpus* sur CYP

Effet inhibiteur de *Caucalis platycarpus* sur CYP

**4-Au niveau de l'élimination** : Aucune interaction n'a été étudiée.

### 1.14.b. Interactions pharmacodynamiques

**1-Interaction de synergie** : Dans une étude *in vitro* sur des cellules cancéreuses colorectales, il a été observé que la quercétine administrée en dose élevée possède un effet synergique avec le 5-FU(230).

**2-Interaction d'antagonisme** : L'association doxorubicine-docétaxel pendant la chimiothérapie provoque des effets indésirables liés généralement au stress oxydatif. L'inclusion de la quercétine était également avantageuse chez les rats. La quercétine est capable de protéger les protéines et les lipides du plasma sanguin des rats porteurs de tumeurs contre les dommages oxydatifs causés par la chimiothérapie combinée DOX-DTX et de protéger les tissus non ciblés contre la toxicité de ces médicaments anticancéreux par : amélioration de la capacité antioxydante non enzymatique plasmatique, réduction de la peroxydation lipidique, diminution considérable des carbonyles et des produits de peroxydation lipidique (TBARS) et une amélioration du système de défense antioxydant endogène(231).

Un prétraitement par la quercétine chez les rats avant l'administration du méthotrexate prévient les lésions intestinales et améliore la récupération intestinale après une lésion intestinale induite par le méthotrexate. Cet effet est dû à l'induction de la prolifération compensatoire des cellules cryptiques et l'inhibition de l'apoptose(232).

Un prétraitement par la quercétine a été à l'origine d'une diminution de la toxicité induite par le cyclophosphamide dans les poumons des rats. L'analyse histologique a montré que la quercétine empêche les lésions tissulaires et augmente la densité des mastocytes dans les tissus pulmonaires. Donc, la quercétine exerce un effet protecteur possible des poumons en inhibant les ERO et la dégranulation des mastocytes dans les lésions pulmonaires induites par le cyclophosphamide(233).

## **Discussion**

La quercétine peut être associée avec la doxorubicine par voie orale pour améliorer sa biodisponibilité.

L'administration de la quercétine chez les rats recevant le méthotrexate prévient les dommages intestinaux et améliore la récupération intestinale.

Le prétraitement par la quercétine offre une protection contre la toxicité induite par le cyclophosphamide dans les poumons.

Bien que les modèles animaux ne reproduisent pas toujours avec précision ce qui se passe chez l'homme dans une véritable situation clinique, l'utilisation de la quercétine chez les patients reste une possibilité intéressante.

## 1.15. *Ceratonia siliqua*

### 1.15.a. Interactions pharmacocinétiques

**1-Au niveau de l'absorption** : Aucune interaction n'a été étudiée.

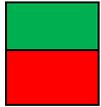
**2-Au niveau de la distribution** : Aucune interaction n'a été étudiée.

**3-Au niveau du métabolisme** : Le tableau ci-dessous tableau récapitule les iso enzymes inhibés/induits par *Ceratonia siliqua* et les interactions possibles avec les médicaments.

**Tableau n° XIX** : Interactions de *Ceratonia siliqua* et les anticancéreux via leurs voies de métabolisme.

Iso enzymes		CYT 7A1
Médicaments		
<b>Anticancéreux</b>	Doxorubicine	
	Epirubicine	
	Mitoxanthrone	
	Irinotécan	
	Vincristine	
	Vinorelbine	
	Palitaxel	
	Docétaxel	
	Eribuline	
	Cyclophosphamide	
	Ifosfamide	
	Melphalan	
	Mitomycine	
	Thiothépa	
	Cisplatine	
	Oxaliplatine	
	Gemcitabine	
	5-FU	
	Méthotrexate	
Capécitabine		
<b>Anticorps monoclonaux</b>	Trastuzumab	
	Bévacizumab	
<b>Corticoïdes</b>	Méthylprednisolone	
	Prednisone	
<b>Antiémétiques</b>	5-hydroxytryptamine-3	

	Métoclopramide	
<b>Antalgiques</b>	Tramadol	
	Codéine	
	Fentanyl	
	Morphine	



Effet inducteur de *Ceratonia siliqua* sur CYP

Effet inhibiteur de *Ceratonia siliqua* sur CYP

**4-Au niveau de l'élimination** : Aucune interaction n'a été étudiée.

### 1.15.b. Interactions pharmacodynamiques

**1-Interaction d'antagonisme** : L'administration de l'extrait aqueux de caroube chez les rats a montré un effet protecteur contre les dommages tissulaires induits par le cyclophosphamide au niveau hépatique grâce à la diminution du stress oxydatif(234).

L'acide gallique a montré une amélioration des paramètres du stress oxydatif dans le foie des rats exposés aux dommages hépatique induits par le méthotrexate(235).

La néphrotoxicité induite par le cisplatine est due aux espèces réactives de l'oxygène et les radicaux libres. Les gousses et les feuilles de caroube diminuent cette néphrotoxicité chez la souris(236).

### Discussion

L'administration de l'extrait aqueux de caroube peut protéger les tissus hépatiques contre les dommages induits par le cyclophosphamide.

L'acide gallique peut protéger contre les dommages hépatiques causés par le méthotrexate, d'où la possibilité de l'administrer en association avec le méthotrexate en chimiothérapie.

Afin de diminuer la néphrotoxicité induite par le cisplatine, on peut l'associer avec les gousses et les feuilles broyées de caroube grâce aux polyphénols qui ont une activité antioxydante une propriété de piégeage des radicaux.

## 1.16. *Zingiber officinale*

### 1.16.a. Interactions pharmacocinétiques

**1-Au niveau de l'absorption :** Il a été démontré que le gingembre facilite l'absorption intestinale du méthotrexate et le 5-fluorouracile(237).

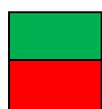
**2-Au niveau de la distribution :** Le 6-gingérol réduit l'activité du P-gp donc il peut augmenter l'efficacité de certains agents cytotoxiques. Ainsi, le 6-gingérol peut être co-administré avec la chimiothérapie afin d'augmenter la demi-vie et l'efficacité de ces produits chimiothérapeutiques(238).

**3-Au niveau du métabolisme :** Le tableau ci-dessous récapitule les iso enzymes inhibés/induits par *Zingiber officinale* et les interactions possibles avec les médicaments.

**Tableau n° XX :** Interactions de *Zingiber officinale* et les anticancéreux via leurs voies de métabolisme.

Médicaments		Iso enzymes			
		CYP 2C9	CYP 2C19	CYP 3A4	CYP 2D6
Anticancéreux	Doxorubicine				
	Epirubicine				
	Mitoxanthrone				
	Irinotécan				
	Vincristine				
	Vinorelbine				
	Palitaxel				
	Docétaxel				
	Eribuline				
	Cyclophosphamide				
	Ifosfamide				
	Melphalan				
	Mitomycine				
	Thiothépa				
	Cisplatine				
	Oxaliplatine				
	Gemcitabine				
	5-FU				
	Méthotrexate				
	Capécitabine				

<b>Anticorps monoclonaux</b>	Trastuzumab				
	Bévacizumab				
<b>Corticoïdes</b>	Méthylprednisolone				
	Prednisone				
<b>Antiémétiques</b>	5-hydroxytryptamine-3				
	Métoclopramide				
<b>Antalgiques</b>	Tramadol				
	Codéine				
	Fentanyl				
	Morphine				



Effet inducteur de *Zingiber officinale* sur CYP

Effet inhibiteur de *Zingiber officinale* sur CYP

**4-Au niveau de l'élimination** : Aucune interaction n'a été étudiée.

### 1.16.b. Interactions pharmacodynamiques

**1-Interaction d'antagonisme** : Un prétraitement avec un l'extrait aqueux d'éthanol de *Z. officinale* chez les rats a donné un effet néphroprotecteur lors de l'administration du doxorubicine. Le traitement avec l'extrait aqueux d'éthanol du gingembre chez les rats améliore les changements histologiques dus à l'administration du doxorubicine par la prévention du déclin induit par la doxorubicine du statut antioxydant rénal et l'augmentation de l'activité du glutathion-S-transférase (GST)(239). Aussi, l'administration de l'extrait aqueux de gingembre avec la doxorubicine chez les rats diminue l'hépatotoxicité induite par la doxorubicine grâce à la diminution de l'activité de ALT et AST, la réduction du niveau de malondialdéhyde (marqueur de peroxydation lipidique) et l'augmentation de l'activité du superoxyde dismutase (enzyme antioxydante)(240).

Un prétraitement chez les rats par l'acétone et l'extrait éthanolique à 50% de gingembre et le jus de gingembre inhibe le retard de la vidange gastrique induit par le cisplatine par un mécanisme de piégeage des radicaux libres ou anti-sérotoninergique. Ainsi, il réduit les vomissements induit par le cisplatine et améliore la motilité gastro-intestinale(241). Egalement, l'extrait éthanolique du gingembre seul et en combinaison avec de la vitamine E a partiellement diminué la néphrotoxicité induite par le cisplatine grâce à son effet antioxydant(242).

L'administration de la poudre du gingembre chez les rats a montré une amélioration des dommages intestinaux induits par le méthotrexate par ses actions anti-inflammatoires et antioxydantes dont la réduction des cytokines pro-inflammatoires (TNF- $\alpha$  et IL-1 $\beta$ ) et l'augmentation des activités enzymatiques antioxydantes, la diminution du stress oxydatif et des lipides la peroxydation et la diminution de l'activation des neutrophiles(242).

**2-Interaction de synergie :** Le traitement avec l'extrait de gingembre dans des cellules cancéreuses colorectales améliore l'effet d'apoptose du 5-FU. Aussi, il a été montré que le 6-gingérol a un effet synergique quand il est associé avec du paclitaxel ou le 5-FU dans l'inhibition de la prolifération des cellules cancéreuses(243, 244).

L'association du gingérol avec la doxorubicine sur des cellules cancéreuses hépatiques a montré une synergie dans la cytotoxicité de la doxorubicine qui est due au blocage complet de la vasoconstriction exagérée et une relaxation vasculaire altérée, causée par la doxorubicine(244).

## **Discussion**

La consommation du gingembre durant la chimiothérapie est bénéfique, il augmente l'absorption intestinale des médicaments tels que le méthotrexate et le 5-FU. Aussi, grâce au 6-gingérols, il peut aussi augmenter la demi-vie et l'efficacité des produits chimiothérapeutiques.

L'administration de l'extrait aqueux du gingembre aux patients sous traitement par doxorubicine est possible afin de protéger contre la néphrotoxicité induite par celui-ci. Cependant, d'autres études sont nécessaires pour confirmer cette application clinique.

L'administration de la poudre du gingembre peut être utilisée pour protéger contre les lésions intestinales graves induites par le méthotrexate mais d'autres études sont nécessaires pour établir son application clinique.

L'association *in vitro* du 6-gingérols avec le paclitaxel et le 5-FU, et le gingérol avec la doxorubicine montre un effet potentialisateur de ces produits chimiothérapeutiques. Néanmoins, d'autres d'essais cliniques sont nécessaires pour valider la dose exacte et le mode d'administration.

## Résultats et discussion

### 2. Tableau récapitulatif des interactions médicaments/ médicaments, plantes/ plantes

Afin de connaître les interactions médicaments/ médicaments, plantes/plantes, utilisés dans le cadre des cancers du sein et colorectal, nous avons établi un tableau récapitulatif (voir annexe 1) :

La sévérité des risques d'interaction entre deux médicaments de même ou différente classe thérapeutique ou l'association entre deux plantes médicinales ou même l'association entre plantes/médicaments a été mentionnée par des codes couleurs :

Le noir : Il exprime les contre-indications ; le risque fort, c'est le cas d'*Aristolochia longa* qui est une plante très toxique et surtout néphrotoxique alors elle est très dangereuse pour les cancéreux et cela revêt un caractère absolu qui ne doit pas être transgressé.

Le gris : Il exprime les associations déconseillées ; le risque est moyen mais à éviter sauf après un examen approfondi du rapport bénéfice/risque. Généralement le risque de ces interactions a été concerné par l'inhibition du métabolisme des médicaments par les plantes soit par l'effet toxique de certains anticancéreux donc pour ceux derniers il faut éviter ce genre d'associations car il peut mettre la vie des patients en jeu.

Le vert : Il exprime les associations possibles avec précaution d'emploi, le risque est faible et l'association n'est possible que si les recommandations sont respectées comme l'adaptation posologique, la surveillance clinique, biologique, ECG...etc.), et c'est le cas dans la plante médicinale avait un faible effet inhibiteur sur les cytochromes hépatiques ou les médicaments ont un effet synergétique très important en cas d'association avec ces plantes.

Le rouge : Il exprime un risque opposé dont la plante puisse inhiber et induire le métabolisme du médicament parce qu'elle contient des composants très vastes et différents et chacun a un effet unique sur les iso enzymes et d'autre part le médicament avait plusieurs affinités aux plusieurs iso enzymes CYP450.

Le bleu : Il exprime ainsi des associations possibles avec précaution d'emploi, un risque faible dû à l'induction du métabolisme hépatique des médicaments et autres interactions au niveau pharmacocinétique ou pharmacodynamique par les principes actifs contenants dans les plantes médicinales.

**Les interactions plante/plante** : Certaines interactions ne sont pas mentionnées dans la littérature donc nous n'a pu pas juger du risque ou du bénéfice de l'association, cependant certaines sont mentionnées sans risque, comme : *Curcuma longa*, *Olea europea*, *Allium sativum*.

Ces plantes n'ont pas d'interactions en associant avec les autres plantes médicinales, pourtant, il faut prendre en considération qu'elles peuvent avoir des synergies d'effets pharmacologiques,

# Conclusion

## Conclusion

Le cancer du sein et le cancer colorectal sont des pathologies très répandues en Algérie, après un diagnostic de ces deux cancers en stade avancé, les patients se tournent le plus souvent à la phytothérapie. Notre étude a eu pour objectif, établir un outil de prédiction des interactions plantes-médicaments anticancéreux des deux pathologies, en étudiant les effets bénéfiques ou à risques qui en découlent, et ceci par une synthèse bibliographique.

Le présent travail participera par le biais de cet outil à aider le personnel médical à connaître les différentes associations, afin de prévenir les risques des interactions pharmacocinétiques et/ou pharmacodynamiques.

A la lumière de notre étude, on a pu établir un tableau qui résume les associations bénéfique et/ou à risque (voir annexe 3). Parmi ceux à risque, qui ont retenu notre attention, on cite : les associations avec *Aristolochia longa*, *Allium sativum* (docétaxel et paclitaxel), *Retama raetam*, *Atriplex halimus* et *Peganum harmala*. Cependant, nous avons trouvé des associations qui peuvent être bénéfiques et ne présentent aucun risque, telles que : *Curcuma longa*, *Olea europea*, *Nigella sativa* et *Ceratonia siliqua*.

Les résultats de l'étude reposent sur une synthèse bibliographique qui nécessite le plus souvent une confirmation par des études approfondies. Néanmoins, ça permettra de prédire quelques effets ou de les confirmer après manifestation, en se basant sur les fiches d'interactions établies pour chaque plante ainsi que le tableau récapitulatif (voir annexe 1). Il serait important, de confirmer les interactions théoriques trouvées dans notre mémoire par des essais cliniques en associant l'étude de la physiologie des patients, le mode de prise et la dose de chaque plante.

Enfin, il est très important de développer un système de phytovigilance performant afin d'informer les médecins traitants sur le bénéfice/risque des associations plantes médicinales-médicaments anticancéreux et aussi afin de notifier tout effet indésirable lié aux interactions afin d'améliorer la prise charge des patients ayant consommé des PA issus des plantes ou autres médicaments au cours de leurs traitement.

# Annexes



Risque fort.

Risque moyen (inhibition).

Risque faible (inhibition).

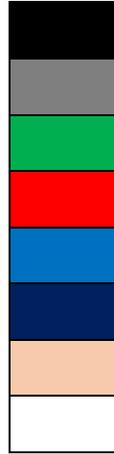
Risque opposé (inhibition/induction).

Risque faible (induction).

Risque moyen (induction).

Pas d'interaction trouvée.

Pas de risque/ pas mentionné dans la littérature.





**Figure n° 3** : Figures des plantes étudiées.

**Tableau n° XXI : Les bénéfiques/risques de l'association des plantes avec les médicaments anticancéreux**

Plantes	Associations avec les médicaments anticancéreux
<i>Aristolochia longa</i> , برستم	<b>Bénéfiques</b> : pas d'associations bénéfiques. <b>A risque</b> : Docétaxel, Cisplatine, 5-FU, Ifosphamide, Paclitaxel, Doxorubicine, Vinorelbine, Epirubicine et Gemcitabine.
<i>Curcuma longa</i> , الكركم, Curcuma	<b>Bénéfiques</b> : Docétaxel, Irinotécan, Vinblastine, vincristine, Doxorubicine, Epirubicine, Mitomycine c. <b>A risque</b> : généralement les associations avec <i>Curcuma longa</i> sont à risque nul.
<i>Atriplex halimus</i> , القطف المالح, Arroche halime	<b>Toutes les associations sont à risque.</b>
<i>Annona muricata</i> , جرافيو لا, Corossol	<b>Bénéfiques</b> : 5-FU et Doxorubicine. <b>A risque</b> : les analgésiques et les antiinflammatoires (utilisées avec précaution).
<i>Olea europea</i> , الزيتون, Olivier	<b>Bénéfique</b> : Méthotrexate. <b>A risque</b> : Les associations avec <i>Olea europea</i> sont à risque nul.
<i>Retama raetam</i> , الرمث, Retama	<b>Toutes les associations sont à risque.</b>
<i>Allium sativum</i> , الثوم, Ail	<b>Bénéfique</b> : Doxorubicine. <b>A risque</b> : Docétaxel, Paclitaxel.
<i>Nigella sativa</i> , الحبة السوداء, Nigelle	<b>Bénéfiques</b> : Cyclophosphamide, Méthotrexate, Oxaliplatine et Gemcitabine. <b>A risque</b> : la morphine (utilisé avec précaution).
<i>Ceratonia siliqua</i> , الخروب, Caroube	<b>Bénéfiques</b> : Cyclophosphamide, Méthotrexate et Cisplatine.
<i>Crocus sativus</i> , الزعفران, Safran	<b>Bénéfique</b> : Cyclophosphamide, Mitomycine c, Vincristine, 5-FU et Doxorubicine.
<i>Silybum marianum</i> , شوك مريم, Chardon-Marie	<b>Bénéfiques</b> : Paclitaxel, Doxorubicine, Irinotécan, 5-FU, Méthotrexate et cisplatine.
<i>Melissa officinalis</i> , الحبق الترنجاني, Mélisse	<b>Bénéfique</b> : Doxorubicine et Cisplatine.
<i>Zingiber officinale</i> , الزنجبيل, Gingembre	<b>Toutes les associations sont à risque.</b>
<i>Berberis vulgaris</i> , غريس, Epine-vinette	<b>Toutes les associations sont à risque.</b>
<i>Caucalis platycarpos</i> , القوقال, Caucalide	<b>Bénéfiques</b> : Doxorubicine, Méthotrexate et Cyclophosphamide.
<i>Peganum harmala</i> , الحرمل, Harmal	<b>Toutes les associations sont à risque.</b>

## Références bibliographiques

1. Lydia MBeB. Aspects anatomo-histopathologiques du cancer colorectal.: Faculté des sciences de la nature et de la vie; 2017.
2. Huet MJBdc. Les plantes médicinales chez les malades atteints de cancers: pratiques courantes et éléments de leur évaluation. 2013;100(5):485-95.
3. SNFMI snfdmi, editor. les interactions pharmacocinétiques. ELSEVIER MASSON ed2009.
4. DR. PASCAL BONNABRY P. les interactions médicamenteuses. automne2001.
5. risque des médicament interactions médicamenteuses 2019 [site du collègue national de pharmacologie médicale:[Available from: [www.pharmacomedicale.org](http://www.pharmacomedicale.org).
6. Levêque D, Lemachatti J, Nivoix Y, Coliat P, Santucci R, Ubeaud-Séquier G, et al. Mécanismes des interactions médicamenteuses d'origine pharmacocinétique. La Revue de médecine interne. 2010;31(2):170-9.
7. les différents types d'interactions médicamenteuses 2018 [passeportsanté  
[Available from: [passeportsanté.net](http://passeportsanté.net).
8. Scott GN, Elmer GW. Update on natural product–drug interactions. American journal of health-system pharmacy. 2002;59(4):339-47.
9. Michaud V, Turgeon J. Les cytochromes P450 et leur rôle clinique. Le médecin du Québec. 2002;37(8):73-84.
10. Petitet F. Interactions pharmacocinétiques entre préparations à base de plantes et médicaments: une revue des absences d'interactions démontrées cliniquement. Phytothérapie. 2013;11(5):272-83.
11. Fournier C. Le rôle du pharmacien. Gérontologie et société. 2002;25(4):177-86.
12. Bartle B. Prise en charge des interactions médicamenteuses. The Canadian Journal of Hospital Pharmacy. 2000;53(1).
13. Marmorat T, Canat HL, Préau M, Farsi F. Dispenser des anticancéreux oraux à l'officine. Contraintes professionnelles et pistes d'actions. Sante Publique. 2017;29(1):89-93.
14. Leichtnam-Dugarin ELeL. Le Guide Comprendre Le Cancer du Sein. 2007.
15. Cherif AMeMH. "Epidémiologie du cancer du sein" Actualités Dans La Prise En Charge Multidisciplinaires Des Cancers Du Sein en Algérie. 2012.
16. Ghellai AODeA. ETUDE CLINICO EPIDEMIOLOGIQUE DU CANCER COLORECTAL AU CHU DE TLEMCCEN.: Abou Bekr Belkaid; 2014.
17. Bouchard L. Les guides de la fondation Québécoise du cancer (7ème édition). 2007.
18. Cancer INd. Comprendre la chimiothérapie. 2008.
19. Gilman Ge. les bases pharmacologiques de l'utilisation des médicaments 2010.
20. Husson M. Revue d'évaluation thérapeutique. Médicaments utilisés en cancérologie (4ème édition) 2001.
21. 2008. Le Dictionnaire Vidale.
22. "DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018" Nucleic Acids Research 46 [Internet]. [cited 2018-01-04].
23. LES POISONS DU FUSEAU - LES TAXANES [
24. La lettre du cancérologie. vol XXI - n°5.

25. Pavard O. Les produits naturels d'origine marine, une source d'agents anticancéreux: Angers; 2016.
26. R&D E. Monographie de produit, HALAVEN (mésylate d'éribuline).
27. M.Tulkens P. Pharmacologie spéciale: anticancéreux. 2014.
28. Boisdron-Celle M, Lebouil A, Allain P, Gamelin EJBdc. Pharmacocinétique clinique comparative des dérivés du platine. 2001;88(7):14-9.
29. Camidge R, Reigner B, Cassidy J, Grange S, Abt M, Weidekamm E, et al. Significant effect of capecitabine on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in patients with cancer. 2005;23(21):4719-25.
30. Puisset F, Chatelut EJO. UDP-glucuronosyl-transférase 1A1 et pharmacogénétique de l'irinotécan. 2005;7(1):49-54.
31. Blay J-Y. Les thérapies ciblées du cancer: not lost in translation. Bulletin du cancer. 2006;93(8):799-804.
32. Mazières J, Dansin EJRdPc. Efficacité et tolérance du bévacizumab dans le traitement du cancer bronchique: expérience préliminaire. 2008;64(4):166-72.
33. Stefanini MO, Wu FT, Mac Gabhann F, Popel ASJCr. Increase of plasma VEGF after intravenous administration of bevacizumab is predicted by a pharmacokinetic model. 2010;70(23):9886-94.
34. Collignon J, Gennigens C, Rorive A, Coucke P, Lifrange E, Maweja S, et al. ANTICORPS MONOCLONAUX ET CANCER DU SEIN: Actualités thérapeutiques. 2009;64(5-6):279-83.
35. Baumann CK, CastiglioneGertsch M, editors. Trastuzumab. Forum Médical Suisse; 2007: EMH Media.
36. Diéras V, Borcoman E, Pierga J. Nouveaux anticorps ciblant HER2: pertuzumab et trastuzumab emtansine.
37. Mailliez A, Bonnetterre JJBdc. Nausées et vomissements chimio-induits: physiopathologie, prophylaxie et recommandations. 2010;97(2):233-43.
38. Durand J, Madelaine I, Scotté FJBdc. Recommandations pour la prévention et le traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie. 2009;96(10):951-60.
39. Vulser CJLLdc. Ces douleurs qui survivent au cancer. 2010;19(3):186-90.
40. Crews KR, Gaedigk A, Dunnenberger HM, Leeder JS, Klein TE, Caudle KE, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for cytochrome P450 2D6 genotype and codeine therapy: 2014 update. 2014;95(4):376-82.
41. Jacobson P, Green K, Birnbaum A, Rimmel RJCc, pharmacology. Cytochrome P450 isozymes 3A4 and 2B6 are involved in the in vitro human metabolism of thiotepa to TEPA. 2002;49(6):461-7.
42. Zhang Z-Y, King B, Pelletier R, Wong YJCC, pharmacology. Delineation of the interactions between the chemotherapeutic agent eribulin mesylate (E7389) and human CYP3A4. 2008;62(4):707-16.
43. Chang TK, Weber GF, Crespi CL, Waxman DJJCr. Differential activation of cyclophosphamide and ifosfamide by cytochromes P-450 2B and 3A in human liver microsomes. 1993;53(23):5629-37.
44. Dennison JB, Jones DR, Renbarger JL, Hall SDJJoP, Therapeutics E. Effect of CYP3A5 expression on vincristine metabolism with human liver microsomes. 2007;321(2):553-63.
45. Labroo RB, Paine MF, Thummel KE, Kharasch EDJDM, Disposition. Fentanyl metabolism by human hepatic and intestinal cytochrome P450 3A4: implications for interindividual variability in disposition, efficacy, and drug interactions. 1997;25(9):1072-80.
46. Schmidt R, Baumann F, Hanschmann H, Geissler F, Preiss RJEjodm, pharmacokinetics. Gender difference in ifosfamide metabolism by human liver microsomes. 2001;26(3):193-200.
47. Marre F, Sanderink G-J, de Sousa G, Gaillard C, Martinet M, Rahmani RJCR. Hepatic biotransformation of docetaxel (Taxotere®) in vitro: Involvement of the CYP3A subfamily in humans. 1996;56(6):1296-302.

48. Projean D, Morin P-E, Tu T, Ducharme JJX. Identification of CYP3A4 and CYP2C8 as the major cytochrome P450 s responsible for morphine N-demethylation in human liver microsomes. 2003;33(8):841-54.
49. Subrahmanyam V, Renwick AB, Walters DG, Young PJ, Price RJ, Tonelli AP, et al. Identification of cytochrome P-450 isoforms responsible for cis-tramadol metabolism in human liver microsomes. 2001;29(8):1146-55.
50. Firkusny L, Kroemer HKJbP. In vitro characterization of cytochrome P450 catalysed metabolism of the antiemetic tropisetron. 1995;49(12):1777-84.
51. Kivisto KT, Kroemer HK, Eichelbaum MJBjocp. The role of human cytochrome P450 enzymes in the metabolism of anticancer agents: implications for drug interactions. 1995;40(6):523-30.
52. Komatsu T, Yamazaki H, Shimada N, Nakajima M, Yokoi TJDm, disposition. Roles of cytochromes P450 1A2, 2A6, and 2C8 in 5-fluorouracil formation from tegafur, an anticancer prodrug, in human liver microsomes. 2000;28(12):1457-63.
53. Desta Z, Wu G, Moroch A, Flockhart DJDm, disposition. The gastroprokinetic and antiemetic drug metoclopramide is a substrate and inhibitor of cytochrome P450 2D6. 2002;30(3):336-43.
54. Meijerman I, Beijnen JH, Schellens JHJTo. Herb-drug interactions in oncology: focus on mechanisms of induction. 2006;11(7):742-52.
55. Gligorov J, Selle F, Khalil A, Abbas F, Namer M, Lotz J-PJBdc. Actualités de la gemcitabine dans le cancer du sein métastatique. 2007;94(3):90-4.
56. Tournigand C. Prise en charge des cancers digestifs: avancées diagnostiques et thérapeutiques en 2002.
57. Hombourger C. Le curcuma, De l'épice au médicament: UHP-Université Henri Poincaré; 2010.
58. Huet M, Fleurentin J. Curcuma, thé vert et chardon-marie: quelle stratégie adopter en prévention du cancer ou en complément des traitements? Hegel. 2013.
59. Ciolino HP, Daschner PJ, Wang TT, Yeh GC. Effect of curcumin on the aryl hydrocarbon receptor and cytochrome P450 1A1 in MCF-7 human breast carcinoma cells. Biochemical pharmacology. 1998;56(2):197-206.
60. Kimura Y, Ito H, Ohnishi R, Hatano T. Inhibitory effects of polyphenols on human cytochrome P450 3A4 and 2C9 activity. Food and Chemical Toxicology. 2010;48(1):429-35.
61. gavamukulya y, F.W, A h, El-shemy. Annona muricata:is the natural therapy to most disease conditions including cancer growing in our bachyard? Asian Pacific journal of tropical medicine. 2017.
62. Gavamukulya Y, Abou-Ellella F, Wamunyokoli F, AEI-Shemy H. Phytochemical screening, anti-oxidant activity and in vitro anticancer potential of ethanolic and water leaves extracts of Annona muricata (Graviola). Asian Pacific journal of tropical medicine. 2014;7:S355-S63.
63. Minari J. Chemopreventive effect of Annona muricata on DMBA-induced cell proliferation in the breast tissues of female albino mice. Egyptian Journal of Medical Human Genetics. 2014;15(4):327-34.
64. Williamson E, Driver S, Baxter K. Stockley's HERBAL Medicines Interactions. pharmaceutical press. 2009(RPS publishing):432.
65. León-González A, Navarro I, Acero N, Mingarro DM, Martín-Cordero C. Genus Retama: A review on traditional uses, phytochemistry, and pharmacological activities. Phytochemistry reviews. 2018;17(4):701-31.
66. Yeh C-T, Yen G-C. Induction of hepatic antioxidant enzymes by phenolic acids in rats is accompanied by increased levels of multidrug resistance-associated protein 3 mRNA expression. The Journal of nutrition. 2006;136(1):11-5.
67. Pinto J, Paiva-Martins F, Corona G, Debnam ES, Oruna-Concha MJ, Vauzour D, et al. Absorption and metabolism of olive oil secoiridoids in the small intestine. British journal of nutrition. 2011;105(11):1607-18.

68. TACHEMA A, BENDIMERAD S. Enquête sur l'usage des plantes médicinales par les patientes atteintes de cancer du sein au niveau du service d'oncologie, CHU-Tlemcen 2018.
69. Sun M, Tang Y, Ding T, Liu M, Wang X. Investigation of cytochrome P450 inhibitory properties of maslinic acid, a bioactive compound from *Olea europaea* L., and its structure–activity relationship. *Phytomedicine*. 2015;22(1):56-65.
70. Benarba B, Meddah B, Tir Touil A. Response of bone resorption markers to *Aristolochia longa* intake by Algerian breast cancer postmenopausal women. *Advances in pharmacological sciences*. 2014;2014.
71. Benarba B, Meddah B. Ethnobotanical study, antifungal activity, phytochemical screening and total phenolic content of Algerian *Aristolochia longa*. *Journal of intercultural ethnopharmacology*. 2014;3(4):150.
72. Wu T-S, Damu AG, Su C-R, Kuo P-C. Terpenoids of *Aristolochia* and their biological activities. *Natural Product Reports*. 2004;21(5):594-624.
73. Chen S-M, Fan M-Y, Tseng C-C, Ho Y, Hsu K-Y. Pharmacokinetics and nephrotoxicity of aristolochic acid in rabbits. *Toxicol*. 2007;50(2):180-8.
74. Singh VK, Singh DK. Pharmacological Effects of Garlic (*Allium sativum* L.). *Annual Review of Biomedical Sciences*. 2008;10.
75. Londhe V. Role of garlic (*Allium sativum*) in various diseases: An overview. *angiogenesis*. 2011;12:13.
76. Farah B, Imene T. Caractérisation et l'étude de l'effet thérapeutique de la plante *Atriplex Halimus* (Algérien). 2018.
77. Zhai S, Dai R, Friedman FK, Vestal RE. Comparative inhibition of human cytochromes P450 1A1 and 1A2 by flavonoids. *Drug Metabolism and Disposition*. 1998;26(10):989-92.
78. Ali B, Blunden G. Pharmacological and toxicological properties of *Nigella sativa*. *Phytotherapy Research: An international journal devoted to pharmacological and toxicological evaluation of natural product derivatives*. 2003;17(4):299-305.
79. Hao D-C, Ge G-B, Xiao P-G, Wang P, Yang L. Drug metabolism and pharmacokinetic diversity of ranunculaceae medicinal compounds. *Current drug metabolism*. 2015;16(4):294-321.
80. Tahrouch S, Rapior S, Mondolot-Cosson L, Idrissi-Hassani L, Bessière J-M, Andary CJRiB, et al. *Peganum harmala*: source combinée d'arômes et de colorants. 2002;2(2):33-7.
81. Moussa TA, Almaghrabi OAJjobs. Fatty acid constituents of *Peganum harmala* plant using Gas Chromatography–Mass Spectroscopy. 2016;23(3):397-403.
82. Asgarpanah J, Ramezanloo FJAJPP. Chemistry, pharmacology and medicinal properties of *Peganum harmala* L. 2012;6(22):1573-80.
83. Niroumand MC, Farzaei MH, Amin GJJOTCM. Medicinal properties of *Peganum harmala* L. in traditional Iranian medicine and modern phytotherapy: a review. 2015;35(1):104-9.
84. Zhao T, Zheng S-S, Zhang B-F, Li Y-Y, Bligh SA, Wang C-H, et al. Metabolic pathways of the psychotropic-carboline alkaloids, harmaline and harmine, by liquid chromatography/mass spectrometry and NMR spectroscopy. 2012;134(2):1096-105.
85. Wu C, Jiang X-L, Shen H-W, Yu A-MJBp. Effects of CYP2D6 status on harmaline metabolism, pharmacokinetics and pharmacodynamics, and a pharmacogenetics-based pharmacokinetic model. 2009;78(6):617-24.
86. El Gendy MA, El-Kadi AOJDml. *Peganum harmala* L. differentially modulates cytochrome P450 gene expression in human hepatoma HepG2 cells. 2009;3(4):212-6.
87. Herraiz T, González D, Ancín-Azpilicueta C, Arán V, Guillén HJF, Toxicology C.  $\beta$ -Carboline alkaloids in *Peganum harmala* and inhibition of human monoamine oxidase (MAO). 2010;48(3):839-45.
88. Imanshahidi M, Hosseinzadeh HJPr. Pharmacological and therapeutic effects of *Berberis vulgaris* and its active constituent, berberine. 2008;22(8):999-1012.

89. Rad SZK, Rameshrad M, Hosseinzadeh HJ. Toxicology effects of *Berberis vulgaris* (barberry) and its active constituent, berberine: a review. 2017;20(5):516.
90. Williamson EMJP. Interactions between herbal and conventional medicines: the role of cytochrome P450 enzymes and P-glycoprotein. 2006;2:200-5.
91. Carnat A, Carnat A, Fraisse D, Lamaison JPAH. The aromatic and polyphenolic composition of lemon balm (*Melissa officinalis* L. subsp. *officinalis*) tea. 1998;72(5):301-5.
92. Dastmalchi K, Dorman HD, Oinonen PP, Darwis Y, Laakso I, Hiltunen RJL-FS, et al. Chemical composition and in vitro antioxidative activity of a lemon balm (*Melissa officinalis* L.) extract. 2008;41(3):391-400.
93. Carvalho NCd, Corrêa-Angeloni MJF, Leffa DD, Moreira J, Nicolau V, Amaral PdA, et al. Evaluation of the genotoxic and antigenotoxic potential of *Melissa officinalis* in mice. 2011;34(2):290-7.
94. Mimica-Dukic N, Bozin B, Sokovic M, Simin NJ. Antimicrobial and antioxidant activities of *Melissa officinalis* L. (Lamiaceae) essential oil. 2004;52(9):2485-9.
95. Patora J, Majda T, Gora J, Klimek BJ. Variability in the content and composition of essential oil from lemon balm (*Melissa officinalis* L.) cultivated in Poland. 2003;60(5):395-400.
96. Tagashira M, Ohtake Y. A new antioxidative 1, 3-benzodioxole from *Melissa officinalis*. 1998;64(06):555-8.
97. Bhargava VJ. Medicinal uses and pharmacological properties of *Crocus sativus* Linn (Saffron). 2011;3:22-6.
98. Dovrtělová G, Nosková K, Juřica J, Turjap M, Zendulka O. Can bioactive compounds of *Crocus sativus* L. influence the metabolic activity of selected CYP enzymes in the rat. 2015;64(4):S453-S8.
99. Post-White J, Ladas EJ, Kelly KM. Advances in the use of milk thistle (*Silybum marianum*). 2007;6(2):104-9.
100. Zhu SY, Dong Y, Tu J, Zhou Y, Zhou XH, Xu BJ. *Silybum marianum* oil attenuates oxidative stress and ameliorates mitochondrial dysfunction in mice treated with D-galactose. 2014;10(Suppl 1):S92.
101. Flora K, Hahn M, Rosen H, Benner K. Milk thistle (*Silybum marianum*) for the therapy of liver disease. 1998;93(2):139-43.
102. Jančová P, Anzenbacherova E, Papoušková B, Lemr K, Lužná P, Veinlichová A, et al. *Silybin* is metabolized by cytochrome P450 2C8 in vitro. 2007;35(11):2035-9.
103. Plazonić A, Bucar F, Maleš Ž, Mornar A, Nigović B, Kujundžić NJM. Identification and quantification of flavonoids and phenolic acids in burr parsley (*Caucalis platycarpos* L.), using high-performance liquid chromatography with diode array detection and electrospray ionization mass spectrometry. 2009;14(7):2466-90.
104. Plazonić A, Mornar A, Maleš Ž, Kujundžić NJM. Phenolic content and antioxidant activities of Burr Parsley (*Caucalis platycarpos* L.). 2013;18(7):8666-81.
105. Sen A, Terzioglu G, Atmaca P, Celik G, Ozgun O, Arslan S. Modulatory actions of o-coumaric acid on carcinogen-activating cytochrome P450 isozymes and the potential for drug interactions in human hepatocarcinoma cells. 2015;53(9):1391-8.
106. Avallone R, Plessi M, Baraldi M, Monzani AJ. Determination of chemical composition of carob (*Ceratonia siliqua*): protein, fat, carbohydrates, and tannins. 1997;10(2):166-72.
107. KIVÇAK B, MERT T, ÖZTÜRK HT. Antimicrobial and cytotoxic activities of *Ceratonia siliqua* L. extracts. 2002;26(4):197-200.
108. Klenow S, Jahns F, Pool-Zobel BL, Glei MJ. Does an extract of carob (*Ceratonia siliqua* L.) have chemopreventive potential related to oxidative stress and drug metabolism in human colon cells? 2009;57(7):2999-3004.

109. Valero-Muñoz M, Ballesteros S, Ruiz-Roso B, Pérez-Olleros L, Martín-Fernández B, Lahera V, et al. Supplementation with an insoluble fiber obtained from carob pod (*Ceratonia siliqua* L.) rich in polyphenols prevents dyslipidemia in rabbits through SIRT1/PGC-1 $\alpha$  pathway. 2019;58(1):357-66.
110. Ivanka Stoilova AIK, Panteley Denev. Antioxidant activity of ginger extract(*Zingiber officinale*). 2006.
111. Mascolo N, Jain R, Jain S, Capasso FJJoe. Ethnopharmacologic investigation of ginger (*Zingiber officinale*). 1989;27(1-2):129-40.
112. Ali BH, Blunden G, Tanira MO, Nemmar AJF, Toxicology c. Some phytochemical, pharmacological and toxicological properties of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe): a review of recent research. 2008;46(2):409-20.
113. Li M, Chen P-z, Yue Q-x, Li J-q, Chu R-a, Zhang W, et al. Pungent ginger components modulates human cytochrome P450 enzymes in vitro. 2013;34(9):1237.
114. mondiale de la Santé O. Stratégie de l'OMS pour la médecine traditionnelle pour 2014-2023: Organisation mondiale de la Santé; 2013.
115. Shoba G, Joy D, Joseph T, Majeed M, Rajendran R, Srinivas P. Influence of piperine on the pharmacokinetics of curcumin in animals and human volunteers. *Planta medica*. 1998;64(04):353-6.
116. Ampasavate C, Sotanaphun U, Phattanawasin P, Piyapolrungrroj N. Effects of *Curcuma* spp. on P-glycoprotein function. *Phytomedicine*. 2010;17(7):506-12.
117. Mohamad RH, El-Bastawesy AM, Zekry ZK, Al-Mehdar HA, Al-said MGAM, Aly SS, et al. The role of *Curcuma longa* against doxorubicin (adriamycin)-induced toxicity in rats. *Journal of medicinal food*. 2009;12(2):394-402.
118. Dennison JB, Kulanthaivel P, Barbuch RJ, Renbarger JL, Ehlhardt WJ, Hall SD. Selective metabolism of vincristine in vitro by CYP3A5. *Drug metabolism and disposition*. 2006;34(8):1317-27.
119. Topletz AR, Dennison JB, Barbuch RJ, Hadden CE, Hall SD, Renbarger JL. The relative contributions of CYP3A4 and CYP3A5 to the metabolism of vinorelbine. *Drug Metabolism and Disposition*. 2013;41(9):1651-61.
120. Dai D, Zeldin DC, Blaisdell JA, Chanas B, Coulter SJ, Ghanayem BI, et al. Polymorphisms in human CYP2C8 decrease metabolism of the anticancer drug paclitaxel and arachidonic acid. *Pharmacogenetics and Genomics*. 2001;11(7):597-607.
121. Royer I, Monsarrat B, Sonnier M, Wright M, Cresteil T. Metabolism of docetaxel by human cytochromes P450: interactions with paclitaxel and other antineoplastic drugs. *Cancer research*. 1996;56(1):58-65.
122. Kranendonk M, Marohnic CC, Panda SP, Duarte MP, Oliveira JS, Masters BSS, et al. Impairment of human CYP1A2-mediated xenobiotic metabolism by Antley–Bixler syndrome variants of cytochrome P450 oxidoreductase. *Archives of biochemistry and biophysics*. 2008;475(2):93-9.
123. Chang TK, Weber GF, Crespi CL, Waxman DJ. Differential activation of cyclophosphamide and ifosfamide by cytochromes P-450 2B and 3A in human liver microsomes. *Cancer research*. 1993;53(23):5629-37.
124. Jacobson P, Green K, Birnbaum A, Remmel R. Cytochrome P450 isozymes 3A4 and 2B6 are involved in the in vitro human metabolism of thiotepa to TEPA. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 2002;49(6):461-7.
125. Komatsu T, Yamazaki H, Shimada N, Nakajima M, Yokoi T. Roles of cytochromes P450 1A2, 2A6, and 2C8 in 5-fluorouracil formation from tegafur, an anticancer prodrug, in human liver microsomes. *Drug metabolism and disposition*. 2000;28(12):1457-63.
126. Sutherland M, Gill JH, Loadman PM, Laye JP, Sheldrake HM, Illingworth NA, et al. Antitumor activity of a duocarmycin analogue rationalized to be metabolically activated by cytochrome P450 1A1 in human transitional cell carcinoma of the bladder. *Molecular cancer therapeutics*. 2013;12(1):27-37.

127. Ogu CC, Maxa JL, editors. Drug interactions due to cytochrome P450. Baylor University Medical Center Proceedings; 2000: Taylor & Francis.
128. Rey J-B. Predictive factors and practical tools for cancer treatment toxicity: drug-drug interactions. outils et facteurs prédictifs de toxicité en oncologie; interactions médicamenteuses. 2012 (Institut Jean Codinot).
129. Lin JH. Drug-drug interaction mediated by inhibition and induction of P-glycoprotein. *Advanced drug delivery reviews*. 2003;55(1):53-81.
130. Köhle C, Bock KW. Coordinate regulation of human drug-metabolizing enzymes, and conjugate transporters by the Ah receptor, pregnane X receptor and constitutive androstane receptor. *Biochemical pharmacology*. 2009;77(4):689-99.
131. El-Sayed EM, El-azeem AS, Afify AA, Shabana MH, Ahmed HH. Cardioprotective effects of *Curcuma longa* L. extracts against doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats. *J Med Plants Res*. 2011;5(17):4049-58.
132. Swamy AV, Gullaiya S, Thippeswamy A, Koti BC, Manjula DV. Cardioprotective effect of curcumin against doxorubicin-induced myocardial toxicity in albino rats. *Indian journal of pharmacology*. 2012;44(1):73.
133. Duan J, Mansour HM, Zhang Y, Deng X, Chen Y, Wang J, et al. Reversion of multidrug resistance by co-encapsulation of doxorubicin and curcumin in chitosan/poly (butyl cyanoacrylate) nanoparticles. *International journal of pharmaceutics*. 2012;426(1-2):193-201.
134. Meijerman I, Beijnen JH, Schellens JH. Herb-drug interactions in oncology: focus on mechanisms of induction. *The oncologist*. 2006;11(7):742-52.
135. Babu A, Prasanth K, Balaji B. Effect of curcumin in mice model of vincristine-induced neuropathy. *Pharmaceutical biology*. 2015;53(6):838-48.
136. Wang H, Jia Y, Hu W, Jiang H, Zhang J, Zhang L. Effect of preparation conditions on the size and encapsulation properties of mPEG-PLGA nanoparticles simultaneously loaded with vincristine sulfate and curcumin. *Pharmaceutical development and technology*. 2013;18(3):694-700.
137. Ahmed EM, EL-Maraghy SA, Teleb ZA, Shaheen AA. Pretreatment with turmeric modulates the inhibitory influence of cisplatin and paclitaxel on CYP2E1 and CYP3A1/2 in isolated rat hepatic microsomes. *Chemico-biological interactions*. 2014;220:25-32.
138. Boztas AO, Karakuzu O, Galante G, Ugur Z, Kocabas F, Altuntas CZ, et al. Synergistic interaction of paclitaxel and curcumin with cyclodextrin polymer complexation in human cancer cells. *Molecular pharmaceutics*. 2013;10(7):2676-83.
139. Chakraborty M, Bhattacharjee A, Kamath JV. Cardioprotective effect of curcumin and piperine combination against cyclophosphamide-induced cardiotoxicity. *Indian journal of pharmacology*. 2017;49(1):65.
140. Mendonça LM, da Silva Machado C, Teixeira CCC, de Freitas LAP, Bianchi MdLP, Antunes LMG. Curcumin reduces cisplatin-induced neurotoxicity in NGF-differentiated PC12 cells. *Neurotoxicology*. 2013;34:205-11.
141. Fetoni AR, Eramo SL, Paciello F, Rolesi R, Podda MV, Troiani D, et al. *Curcuma longa* (curcumin) decreases in vivo cisplatin-induced ototoxicity through heme oxygenase-1 induction. *Otology & Neurotology*. 2014;35(5):e169-e77.
142. Al Moundhri MS, Al-Salam S, Al Mahrouqee A, Beegam S, Ali BH. The effect of curcumin on oxaliplatin and cisplatin neurotoxicity in rats: some behavioral, biochemical, and histopathological studies. *Journal of Medical Toxicology*. 2013;9(1):25-33.
143. Tajik H, Tamaddonfard E, Hamzeh-Gooshchi N. Interaction between curcumin and opioid system in the formalin test of rats. *Pak J Biol Sci*. 2007;10(15):2583-6.

144. Zaid H, Saad B. State of the art of diabetes treatment in Greco-Arab and islamic medicine. *Bioactive Food as Dietary Interventions for Diabetes*. 2012:327-35.
145. Al-Dosari MS, Parvez MK. Novel plant inducers of PXR-dependent cytochrome P450 3A4 expression in HepG2 cells. *Saudi pharmaceutical journal*. 2018;26(8):1069-72.
146. Larrey D. Foie, médicaments et agents chimiques. *Gastroentérologie clinique et biologique*. 2009;33(12):1136-46.
147. Şakalar Ç, İzgi K, İskender B, Sezen S, Aksu H, Çakır M, et al. The combination of thymoquinone and paclitaxel shows anti-tumor activity through the interplay with apoptosis network in triple-negative breast cancer. *Tumor Biology*. 2016;37(4):4467-77.
148. Mohebbati R, Abbsnezhad A, Khajavi Rad A, Mousavi S, Haghshenas M. Effect of hydroalcoholic extract of *Nigella sativa* on doxorubicin-induced functional damage of kidney in rats. *The horizon of medical sciences*. 2016;22(1):13-20.
149. Bashmail HA, Alamoudi AA, Noorwali A, Hegazy GA, Ajabnoor G, Choudhry H, et al. Thymoquinone synergizes gemcitabine anti-breast cancer activity via modulating its apoptotic and autophagic activities. *Scientific reports*. 2018;8(1):1-11.
150. Halawani E. Antibacterial activity of thymoquinone and thymohydroquinone of *Nigella sativa* L. and their interaction with some antibiotics. *Advances in Biological Research*. 2009;3(5-6):148-52.
151. Sparreboom A, Cox MC, Acharya MR, Figg WD. Herbal remedies in the United States: potential adverse interactions with anticancer agents. *Journal of Clinical Oncology*. 2004;22(12):2489-503.
152. Alenzi F, El-Bolkiny YE-S, Salem M. Protective effects of *Nigella sativa* oil and thymoquinone against toxicity induced by the anticancer drug cyclophosphamide. *British journal of biomedical science*. 2010;67(1):20-8.
153. Badary OA. Thymoquinone attenuates ifosfamide-induced Fanconi syndrome in rats and enhances its antitumor activity in mice. *Journal of ethnopharmacology*. 1999;67(2):135-42.
154. Gökçe A, Oktar S, Koc A, Yonden Z. Protective effects of thymoquinone against methotrexate-induced testicular injury. *Human & experimental toxicology*. 2011;30(8):897-903.
155. Sharma BK. A Review on Plant and Plant Derived Compounds as Anti-Cancer Agents. *International Journal of Innovative Research in Science, Engineering and Technology*. 2017;6(7):13311-7.
156. Laskar AA, Khan MA, Rahmani AH, Fatima S, Younus H. Thymoquinone, an active constituent of *Nigella sativa* seeds, binds with bilirubin and protects mice from hyperbilirubinemia and cyclophosphamide-induced hepatotoxicity. *Biochimie*. 2016;127:205-13.
157. El-Sheikh AA, Morsy MA, Abdalla AM, Hamouda AH, Alhaider IA. Mechanisms of thymoquinone hepatorenal protection in methotrexate-induced toxicity in rats. *Mediators of inflammation*. 2015;2015.
158. Banerjee S, Kaseb AO, Wang Z, Kong D, Mohammad M, Padhye S, et al. Antitumor activity of gemcitabine and oxaliplatin is augmented by thymoquinone in pancreatic cancer. *Cancer research*. 2009;69(13):5575-83.
159. Abdel-Fattah A-FM, Matsumoto K, Watanabe H. Antinociceptive effects of *Nigella sativa* oil and its major component, thymoquinone, in mice. *European journal of pharmacology*. 2000;400(1):89-97.
160. Mmopele K, Combrinck S, Hamman J, Willers C, Chen W, Viljoen A. Potential herb-drug pharmacokinetic interactions between African Wild Olive leaf extract and selected antihypertensive drugs. *Planta medica*. 2018;84(12/13):886-94.
161. Fugh-Berman A. Herb-drug interactions. *The Lancet*. 2000;355(9198):134-8.
162. Aparicio T, Ducreux M, Chaussade S. 5-fluorouracile: données sur le métabolisme et place actuelle dans le traitement des cancers digestifs. *Gastroenterol Clin Biol*. 2002;26:38-47.
163. Dub AM, Dugani AM. Antithrombotic effect of repeated doses of the ethanolic extract of local olive (*Olea europaea* L.) leaves in rabbits. *Libyan Journal of Medicine*. 2013;8(1):20947.
164. Hammoudi K, Bakdi H, Douali S. ANTI INFLAMMATORY AND BACTERICIDAL OINTNMENT USING OLIVE OIL AND IBUPROFEN.

165. Yu Y, Wang J, Xia N, Li B, Jiang X. Maslinic acid potentiates the antitumor activities of gemcitabine in vitro and in vivo by inhibiting NF- $\kappa$ B-mediated survival signaling pathways in human gallbladder cancer cells. *Oncology reports*. 2015;33(4):1683-90.
166. Fayyaz TB, Memon Z, Baig MT. Extract of Olive (*Olea Europaea* L.) cures hematologic toxicosis induced by Doxorubicin. *FUUAST Journal of Biology*. 2017;7(1):75-9.
167. ALHaithloul HA, Alotaibi MF, Bin-Jumah M, Elgebaly H, Mahmoud AM. *Olea europaea* leaf extract up-regulates Nrf2/ARE/HO-1 signaling and attenuates cyclophosphamide-induced oxidative stress, inflammation and apoptosis in rat kidney. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2019;111:676-85.
168. Čabarkapa A, Živković L, Borozan S, Zlatković-Švenda M, Dekanski D, Jančić I, et al. Dry Olive Leaf Extract in Combination with Methotrexate Reduces Cell Damage in Early Rheumatoid Arthritis Patients—A Pilot Study. *Phytotherapy Research*. 2016;30(10):1615-23.
169. Esmaeili-Mahani S, Rezaeezadeh-Roukerd M, Esmaeilpour K, Abbasnejad M, Rasouljan B, Sheibani V, et al. Olive (*Olea europaea* L.) leaf extract elicits antinociceptive activity, potentiates morphine analgesia and suppresses morphine hyperalgesia in rats. *Journal of ethnopharmacology*. 2010;132(1):200-5.
170. Haefeli WE, Carls A. Drug interactions with phytotherapeutics in oncology. Expert opinion on drug metabolism & toxicology. 2014;10(3):359-77.
171. Araújo SdS, Fernandes TC, Marin-Morales MA, Brasileiro-Vidal AC, Benko-Iseppon AM. Mutagenicity, genotoxicity and cytotoxicity assays of medicinal plants: first step for drug development. *Therapeutic Medicinal Plants: From lab to the market*. 2015:130-53.
172. Omara E, Nada S, El-Toumy S. Evaluation of hepatoprotective activity of the *Retama raetam* seeds on carbon tetrachloride-induced liver damage in rats. *Planta Medica*. 2009;75(09):PH29.
173. Scarpato R, Paganucci L, Bertoli A, Fiore L, Pistelli L, Federico G. Licoflavone C attenuates the genotoxicity of cancer drugs in human peripheral lymphocytes. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*. 2008;22(12):1650-4.
174. Daskiewicz J-B. Inhibiteurs flavonoïdiques de la glycoprotéine-P: effets des substituants, nature des sites d'interaction et transport: Lyon 1; 2001.
175. Cox MC, Low J, Lee J, Walshe J, Denduluri N, Berman A, et al. Influence of garlic (*Allium sativum*) on the pharmacokinetics of docetaxel. *Clinical cancer research*. 2006;12(15):4636-40.
176. Foster BC, Foster MS, Vandenhoeck S, Krantis A, Budzinski JW, Arnason JT, et al. An in vitro evaluation of human cytochrome P450 3A4 and P-glycoprotein inhibition by garlic. *J Pharm Pharm Sci*. 2001;4(2):176-84.
177. Izzo AA, Ernst E. Interactions between herbal medicines and prescribed drugs. *Drugs*. 2001;61(15):2163-75.
178. Huet M. Les plantes médicinales chez les malades atteints de cancers: pratiques courantes et éléments de leur évaluation. *Bulletin du cancer*. 2013;100(5):485-95.
179. Yüncü M, Eralp A, Celök A. Effect of aged garlic extract against methotrexate-induced damage to the small intestine in rats. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*. 2006;20(6):504-10.
180. Asdaq SMB, Inamdar MN. Pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions of propranolol with garlic (*Allium sativum*) in rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2011;2011.
181. SUN Y-j, LIU Z-l, DING X-z, QIAN R-h, MO X-t, XIA L-q. Role of Bioactive Components of *Allium chinense* in Increasing Efficacy and Decreasing Toxicity of Fluorouracil [J]. *Food Science*. 2007;12.
182. Perez-Ortiz JM, Galan-Moya EM, de la Cruz-Morcillo MA, Rodriguez JF, Gracia I, Garcia MT, et al. Cost Effective Use of a Thiosulfinate-Enriched *Allium sativum* Extract in Combination with Chemotherapy in Colon Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(8):2766.

183. Haaz M-C, Rivory L, Riché C, Vernillet L, Robert J. Metabolism of irinotecan (CPT-11) by human hepatic microsomes: participation of cytochrome P-450 3A and drug interactions. *Cancer research*. 1998;58(3):468-72.
184. Santos A, Zanetta S, Cresteil T, Deroussent A, Pein F, Raymond E, et al. Metabolism of irinotecan (CPT-11) by CYP3A4 and CYP3A5 in humans. *Clinical Cancer Research*. 2000;6(5):2012-20.
185. Widmer N, Bardin C, Chatelut E, Paci A, Beijnen J, Levêque D, et al. Review of therapeutic drug monitoring of anticancer drugs part two—targeted therapies. *European journal of cancer*. 2014;50(12):2020-36.
186. Artanti A, Astirin O, Prayito A, Widiyaningsih R, Prihapsara F, editors. Polyketide derivatives from *Annona muricata* linn leaves as potencial anticancer material by combination treatment with doxorubicin on Hela cell line. *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*; 2017: IOP Publishing.
187. Irrera N, Pallio G, Mannino F, Gugliotta R, Metro D, Altavilla D, et al. Administration of a Nutraceutical Mixture Composed by *Aloe arborescens*, *Annona muricata*, *Morinda citrifolia*, *Beta rubra*, *Scutellaria baicalensis*, and *Vaccinium myrtillus* Reduces Doxorubicin-Induced Side Effects. *Nutrition and cancer*. 2019:1-9.
188. Sánchez-Navarro MdC, Ruiz-Torres CA, Niño-Martínez N, Sánchez-Sánchez R, Martínez-Castañón GA, DeAlba-Montero I, et al. Cytotoxic and bactericidal effect of silver nanoparticles obtained by green synthesis method using *annona muricata* aqueous extract and functionalized with 5-fluorouracil. *Bioinorganic chemistry and applications*. 2018;2018.
189. Ma L, Qin Y, Shen Z, Bi H, Hu H, Huang M, et al. Aristolochic acid I is a substrate of BCRP but not P-glycoprotein or MRP2. *Journal of ethnopharmacology*. 2015;172:430-5.
190. Corcos C, Brey J, Corcos L. Les récepteurs nucléaires CAR et PXR contrôlent l'induction des cytochromes P450 par le phénobarbital. *médecine/sciences*. 2002;18(4):429-37.
191. Scheen A. Interactions médicamenteuses: de la théorie à la pratique. *Revue Médicale de Liège*. 2006;61(5-6):471-82.
192. Grollman AP, Marcus DM. Global hazards of herbal remedies: lessons from *Aristolochia*. *EMBO reports*. 2016;17(5):619-25.
193. Huang C-c, Chen P-C, Huang C-W, Yu J. Aristolochic acid induces heart failure in zebrafish embryos that is mediated by inflammation. *Toxicological sciences*. 2007;100(2):486-94.
194. Launay-Vacher V, Rey J-B, Izzedine H, Deray G. Prescription des médicaments anticancéreux chez le patient insuffisant rénal. *Oncologie*. 2004;6(4):275-8.
195. Chunjie PQYXL, Jun LGHHC, Weiguang XZXPJAJOSY-SUOMS. STUDIES ON THE PHARMACOLOGICAL ACTION OF THE TOTAL ALKALOID OF PEGANUM HARMALA [J]. 1997;3.
196. . !!! INVALID CITATION !!! .
197. Wu L-W, Zhang J-K, Rao M, Zhang Z-Y, Zhu H-J, Zhang CJO, et al. Harmine suppresses the proliferation of pancreatic cancer cells and sensitizes pancreatic cancer to gemcitabine treatment. 2019;12:4585.
198. Al-shaibani MB, Al-mafrachi HTJJoBRC. Antitumor and Immunomodulatory Activities of *Peganum harmala* Extracts. 2013;7(1):11-20.
199. Atteya R, Ashour ME, Ibrahim EE, Farag MA, El-Khamisy SFJMoa, development. Chemical screening identifies the  $\beta$ -Carboline alkaloid harmine to be synergistically lethal with doxorubicin. 2017;161:141-8.
200. Bharti AC, Rajan P, Jadli M, Pande D, Singh T, Bhat A. Berberine as an Adjuvant and Sensitizer to Current Chemotherapy. *Role of Nutraceuticals in Cancer Chemosensitization: Elsevier*; 2018. p. 221-40.
201. Diab S, Diab D, Saab AM, Gambari R, Tannoury M, Antoun S, et al. ANTICANCER EFFECT OF BERBERINE: REGULATION OF DEATH SIGNALING PATHWAYS. 2017;4(12):876-84.

202. Mohammadzadeh N, Mehri S, Hosseinzadeh HJ. *Jobms*. Berberis vulgaris and its constituent berberine as antidotes and protective agents against natural or chemical toxicities. 2017;20(5):538.
203. Rezaee R, Monemi A, SadeghiBonjar MA, Hashemzaei MJ. *Jop*. Berberine alleviates paclitaxel-induced neuropathy. 2019;22(2):90.
204. Mehrzadi S, Fatemi I, Esmaeilzadeh M, Ghaznavi H, Kalantar H, Goudarzi MJB, et al. Hepatoprotective effect of berberine against methotrexate induced liver toxicity in rats. 2018;97:233-9.
205. Amoah SK, Sandjo LP, Kratz JM, Biavatti MW. *Jpm*. Rosmarinic acid—pharmaceutical and clinical aspects. 2016;82(05):388-406.
206. Alkuraishy HM, Al-Gareeb AI, Al-hussainy HAJ. *JCOCR*. Doxorubicin-induced cardiotoxicity: Molecular mechanism and protection by conventional drugs and natural products. 2017;2(2):31-44.
207. Nair S, Panikkar K, Parthod R. *JCB*, Radiopharmaceuticals. Protective effects of crocetin on the bladder toxicity induced by cyclophosphamide. 1993;8(4):339-43.
208. Zhong Y-j, Shi F, Zheng X-l, Wang Q, Yang L, Sun H, et al. Crocetin induces cytotoxicity and enhances vincristine-induced cancer cell death via p53-dependent and-independent mechanisms. 2011;32(12):1529-36.
209. Shariatzadeh S, Hamta A, Soleimani M, Darvishi S. *JAMBR*. Comparison of the cytotoxicity of aqueous and ethanolic extracts of saffron (*Crocus sativus* L) with paclitaxel as a chemotherapy drug in breast cancer cell line (4T1). 2014;22(94):83-95.
210. Amerizadeh F, Rezaei N, Rahmani F, Hassanian SM, Moradi-Marjaneh R, Fiuji H, et al. Crocin synergistically enhances the antiproliferative activity of 5-fluorouracil through Wnt/PI3K pathway in a mouse model of colitis-associated colorectal cancer. 2018;119(12):10250-61.
211. Dhar A, Dhar K, Dhar G, Banerjee S, Van Veldhuizen P, Banerjee S. Abstract# 1775: Crocetin, a carotenoid compound derived from saffron, antagonizes the anticancer effects of gemcitabine in pancreatic cancer. AACR; 2009.
212. Elsherbiny NM, Salama MF, Said E, El-Sherbiny M, Al-Gayyar MM. *JC-bi*. Crocin protects against doxorubicin-induced myocardial toxicity in rats through down-regulation of inflammatory and apoptic pathways. 2016;247:39-48.
213. Zhang Z, Wang C-Z, Wen X-D, Shoyama Y, Yuan C-S. *Jpb*. Role of saffron and its constituents on cancer chemoprevention. 2013;51(7):920-4.
214. Premkumar K, Thirunavukkarasu C, Abraham S, Santhiya S, Ramesh AJH, toxicology e. Protective effect of saffron (*Crocus sativus* L.) aqueous extract against genetic damage induced by anti-tumor agents in mice. 2006;25(2):79-84.
215. Jnaneshwari S, Hemshekhar M, Santhosh MS, Sunitha K, Thushara R, Thirunavukkarasu C, et al. C rocin, a dietary colorant mitigates cyclophosphamide-induced organ toxicity by modulating antioxidant status and inflammatory cytokines. 2013;65(4):604-14.
216. Bakhtiari Z, Shahrooz R, Ahmadi A, Zarei L, editors. Evaluation of antioxidant effects of crocin on sperm quality in cyclophosphamide treated adult mice. *Veterinary research forum: an international quarterly journal*; 2014: Faculty of Veterinary Medicine, Urmia University, Urmia, Iran.
217. Kalantar M, Kalantari H, Goudarzi M, Khorsandi L, Bakhit S, Kalantar H. *JPR*. Crocin ameliorates methotrexate-induced liver injury via inhibition of oxidative stress and inflammation in rats. 2019;71(4):746-52.
218. Jalili C, Abdolmaleki A, Roshankhah S, Salahshoor MR. *JHP*. Histopathological and biomedical parameters determination in the protective effect of crocin on hepatotoxicity induced by methotrexate in rats. 2019;9(1):48-54.
219. Stockley's Herbal Medicines Interaction. Lambeth High Street, London SE1 7JN, UK: Pharmaceutical Press; 2009.
220. Lee C-K, Choi J-S. Effects of silibinin, inhibitor of CYP3A4 and P-glycoprotein in vitro, on the pharmacokinetics of paclitaxel after oral and intravenous administration in rats. 2010;85(6):350-6.

221. Altgelt J, McCULLOCH M. Breast Cancer, Chemotherapy, & Antioxidants.
222. CHEN J-h, ZHANG P, CHEN Q, LIU P-l, WANG L, JIANG J-wJJoJU. Silibinin induces apoptosis in human hepatoma HepG2 cells and enhances its chemo-sensitivity [J]. 2012;2.
223. Mooiman KD, Maas-Bakker RF, Hendriks JJ, Bank PC, Rosing H, Beijnen JH, et al. The effect of complementary and alternative medicines on CYP3A4-mediated metabolism of three different substrates: 7-benzyloxy-4-trifluoromethyl-coumarin, midazolam and docetaxel. 2014;66(6):865-74.
224. Rastegar H, Ashtiani HA, Anjarani S, Bokae S, Khaki A, Javadi LJAMI. The role of milk thistle extract in breast carcinoma cell line (MCF-7) apoptosis with doxorubicin. 2013;591-8.
225. Greenlee H, Abascal K, Yarnell E, Ladas EJlct. Clinical applications of silybum marianum in oncology. 2007;6(2):158-65.
226. Manohar N, Manodeep C, Riyaz A, Shahzad H, Mohammed AJJ. In vestigation of nephroprotective effect of silymarin against methotrexate and ifosfamide induced toxicity in rats. 2015;6:174-9.
227. Avci H, Epikmen ET, İpek E, Tunca R, Birincioglu S, Akşit H, et al. Protective effects of silymarin and curcumin on cyclophosphamide-induced cardiotoxicity. 2017;69(5):317-27.
228. Cheng Y-Y, Hsieh C-H, Tsai T-HJJoF, analysis d. Concurrent administration of anticancer chemotherapy drug and herbal medicine on the perspective of pharmacokinetics. 2018;26(2):S88-S95.
229. Choi J-S, Piao Y-J, Kang KWJAopr. Effects of quercetin on the bioavailability of doxorubicin in rats: role of CYP3A4 and P-gp inhibition by quercetin. 2011;34(4):607-13.
230. Samuel T, Fadlalla K, Mosley L, Katkoori V, Turner T, Manne UJAr. Dual-mode interaction between quercetin and DNA-damaging drugs in cancer cells. 2012;32(1):61-71.
231. Tabaczar S, Pieniazek A, Czepas J, Piasecka-Zelga J, Gwozdziński K, Kocewa-Chyla AJGPB. Quercetin attenuates oxidative stress in the blood plasma of rats bearing DMBA-induced mammary cancer and treated with a combination of doxorubicin and docetaxel. 2013;32(4):535-43.
232. Sukhotnik I, Moati D, Shaoul R, Loberman B, Pollak Y, Schwartz BJF, et al. Quercetin prevents small intestinal damage and enhances intestinal recovery during methotrexate-induced intestinal mucositis of rats. 2018;62.
233. Şengül E, Gelen V, Gedikli S, Özkanlar S, Gür C, Çelebi F, et al. The protective effect of quercetin on cyclophosphamide-Induced lung toxicity in rats. 2017;92:303-7.
234. Abulyazid I, Abd Elhalim S, Sharada HM, Aboulthana WM, Abd Elhalim SJJCPRR. Hepatoprotective effect of carob pods extract (*Ceratonia siliqua* L.) against cyclophosphamide induced alterations in rats. 2017;8(2):149-62.
235. Safaei F, Mehrzadi S, Khadem Haghghian H, Hosseinzadeh A, Nesari A, Dolatshahi M, et al. Protective effects of gallic acid against methotrexate-induced toxicity in rats. 2018;118(3):152-60.
236. Ahmed MMJN, Science. Biochemical studies on nephroprotective effect of carob (*Ceratonia siliqua* L.) growing in Egypt. 2010;8(3):41-7.
237. Singh A, Zhao K. Herb–Drug Interactions of Commonly Used Chinese Medicinal Herbs. International review of neurobiology. 135: Elsevier; 2017. p. 197-232.
238. Loung C-Y, Rasmussen AN, Hoskin DW. The Phenolic Gingerols and Gingerol-Derived Shogaols: Features and Properties Related to the Prevention and Treatment of Cancer and Chronic Inflammation. Polyphenols in Plants: Elsevier; 2019. p. 395-405.
239. Ajith T, Aswathy M, Hema UJF, toxicology c. Protective effect of *Zingiber officinale* roscoe against anticancer drug doxorubicin-induced acute nephrotoxicity. 2008;46(9):3178-81.
240. Sakr SA, Mahran HA, Lamfon HAJJMPR. Protective effect of ginger (*Zingiber officinale*) on adriamycin-induced hepatotoxicity in albino rats. 2011;5(1):133-40.
241. Sharma SS, Gupta YKJJoe. Reversal of cisplatin-induced delay in gastric emptying in rats by ginger (*Zingiber officinale*). 1998;62(1):49-55.
242. Abd-Allah OM, Sharaf El-Din AJMJCU. The possible protective effect of ginger against intestinal damage induced by methotrexate in rats. 2013;81(1):1073-84.

243. Zhang F, Zhang J-G, Qu J, Zhang Q, Prasad C, Wei Z-JJF, et al. Assessment of anti-cancerous potential of 6-gingerol (Tongling White Ginger) and its synergy with drugs on human cervical adenocarcinoma cells. 2017;109:910-22.

244. Mahomoodally M, Aumeeruddy M, Rengasamy KR, Roshan S, Hammad S, Pandohee J, et al., editors. Ginger and its active compounds in cancer therapy: From folk uses to nano-therapeutic applications. Seminars in cancer biology; 2019: Elsevier.