

Phytothérapie et antirétroviraux : actions menées dans un programme d'éducation thérapeutique auprès des personnes vivant avec le VIH

Phytotherapy and antiretrovirals: actions lead in a therapeutic education program for patients living with HIV

Claire Combe¹, Emilie Passas², Lorraine Letranchant², Hélène Champagne²

¹ Service de pharmacie, Centre hospitalier de Valence, France

² Service de pneumo-infectiologie, Centre hospitalier de Valence, France

Résumé. Avec l'engouement pour les médecines alternatives, l'équipe d'éducation thérapeutique (ET) a choisi de s'intéresser à la phytothérapie en mettant en place plusieurs actions : recensement des plantes utilisées lors des consultations, soirée phytothérapie destinée aux personnes vivant avec le VIH et enfin mise en place d'un atelier collectif. Un tableau de plantes interagissant avec les antirétroviraux est mis à jour régulièrement en fonction des pratiques des patients. L'intérêt porté par l'équipe d'ET aux médecines complémentaires permet d'établir un lien avec les patients en rupture/refus de traitement. En effet, médecines traditionnelle et alternative peuvent être complémentaires à condition que les patients soient conscients et informés des risques ou effets de certaines pratiques.

Mots clés : éducation thérapeutique, phytothérapie, interactions, antirétroviraux

Abstract. With the current enthusiasm of patients for alternative medicines, the therapeutic education (ET) team has chosen to focus on phytotherapy by setting up several actions: census of plants used during consultations, phytotherapy session for patients living with HIV and finally a collective workshop. A table of plants interacting with antiretrovirals is updated regularly based on patient practice. The ET team's interest in complementary medicines enables the connection with patients who are stopping and/or refusing treatment. Indeed, traditional and alternative medicines can be complementary provided that patients are aware and informed of the risks or effects of certain practices.

Key words: therapeutic education, phytotherapy, interactions, antiretrovirals

Le service de pneumologie et maladies infectieuses de Valence est le service référent Drome-Ardèche pour la prise en charge de personnes vivant avec le VIH (PVVIH), avec en 2017 une file active de 530 patients essentiellement suivis en consultations ambulatoires. Depuis 2010, un programme d'éducation thérapeutique

(ET) reconnu par l'Agence régionale de santé est mis en place avec une équipe pluridisciplinaire. Au départ les séances étaient individuelles puis, progressivement, des ateliers collectifs focalisés initialement sur la diététique ont été mis en place en 2016.

Au cours de ce programme couvrant un territoire vaste et rural, et intéressant des patients d'origines ethnique et culturelle variées, il a été détecté rapidement que ces derniers se tournent fréquemment vers des médecines

Correspondance : C. Combe
<ccombe@ch-valence.fr>

dites « douces », plus « naturelles » et moins « chimiques ». Le recours à la médecine traditionnelle a des raisons qui peuvent être subjectives (culture, habitude, perte de confiance en la médecine conventionnelle) ou objectives (efficacité de certaines plantes, gestion des effets indésirables des antirétroviraux (ARV)) [1]. La phytothérapie fait partie de ces médecines alternatives, médecine fondée sur les extraits de plantes et les principes actifs naturels. Elle fait l'objet d'un regain d'intérêt auprès des patients qui souhaitent stimuler le système immunitaire, lutter contre les effets secondaires des ARV et les affections liées au VIH, voire même lutter contre le virus [2]. Mais les PVVIH sous-estiment le risque de celle-ci et surtout l'existence d'interactions entre les plantes et les antirétroviraux pouvant conduire à un échec thérapeutique [3, 4], comme cela fut le cas avec un patient suivi dans le service, consommant du chardon Marie. Forte de ces observations, l'équipe du programme d'ET a mené plusieurs actions permettant de sensibiliser les patients à l'utilisation de la phytothérapie.

Matériel et méthode

Depuis 2016, l'équipe d'ET évalue la consommation de plantes lors des consultations médicales et du diagnostic éducatif où il est systématiquement demandé aux PVVIH la forme galénique utilisée et l'indication ciblée. De plus, les patients transmettent les intitulés des plantes utilisées et leur mode d'administration au pharmacien de l'équipe détenant un diplôme universitaire de phytothérapie pour analyse des interactions avec les ARV.

Le pharmacien recherche les voies de métabolisation et les toxicités des ARV les plus utilisés par l'équipe et les plantes consommées afin de connaître les mécanismes d'interaction avec la phytothérapie. L'analyse s'appuie sur des données scientifiques comme la base Hedrine [4], des thèses ciblées sur le sujet [5], le Guide pratique des plantes médicinales pour les personnes vivant avec le VIH [6], des articles concernant le cytochrome P450 et les plantes médicinales [4, 7-9]. Les cas rapportés et retrouvés via des moteurs de recherche sont aussi compilés puisque l'équipe applique le principe de précaution et préfère éviter tout risque aux patients, sachant qu'une alternative avec une autre plante peut être proposée. Ainsi le tableau de plantes déconseillées est régulièrement mis à jour.

Suite au succès d'une soirée destinée aux PVVIH associant le pharmacien à une aromathérapeute, il a été décidé de créer un atelier collectif « PhytoVIH » dont l'objectif est de sensibiliser aux risques des plantes, de donner une liste de plantes validées permettant de traiter « les bobos quotidiens » et de mettre en exergue certaines plantes interagissant avec les ARV. L'équipe étant formée à l'ET, il s'agit de créer une séance collective avec des outils pédagogiques permettant de favoriser les échanges entre

PVVIH, d'assimiler des connaissances de manière ludique et de fournir en fin de séance un document de synthèse.

Pour débiter l'atelier, un jeu s'inspirant du jeu de la ligne est proposé. Cet outil est utilisé pour favoriser l'échange verbal, l'interactivité tout en gardant un aspect ludique et dynamique et peut s'adapter à tous les types de thèmes. Chaque utilisateur y met son contenu, ce qui facilite l'appropriation. Une liste de questions est élaborée en amont. À chaque question tirée, on demande aux personnes de se positionner. Chaque groupe ayant répondu de manière identique argumente son choix. Les animateurs synthétisent, puis énoncent la question suivante.

Dans un 2^e temps, l'atelier utilise un jeu de cartes élaboré par l'équipe comportant :

- des cartes familles de symptômes : comportant l'intitulé du symptôme et une image l'illustrant ;
- des cartes plantes : comportant le nom de la plante et son illustration.

Ce jeu de cartes colorées et ludiques doit permettre de :

- évaluer si les patients de l'atelier connaissent ces plantes et les utilisent ;
- les positionner par les patients sous les cartes symptômes ;
- échanger sur les modalités d'utilisation ;
- donner quelques plantes pour chaque symptôme du quotidien à traiter ;
- cibler des plantes interagissant avec les ARV.

Résultats

L'ensemble de l'équipe a été sensibilisée sur les toxicités des ARV ainsi que leurs caractéristiques pharmacocinétiques. Les inhibiteurs non nucléosidiques sont métabolisés par les cytochromes P450 et possèdent des propriétés inductrices enzymatiques. Les inhibiteurs de protéases associés au ritonavir sont métabolisés dans le foie par les cytochromes CYP3A et ont quant à eux des propriétés inhibitrices. On retrouve aussi des toxicités hépatiques [10, 11].

Toute plante consommée per os ou appliquée sur des muqueuses vascularisées par le patient et interagissant avec le cytochrome P450 et/ou hépatotoxique est alors éliminée et une autre plante peut être proposée au patient. Un tableau de plantes pouvant interagir avec les ARV a été constitué (*tableau 1*).

Les recherches sont effectuées via deux modes d'entrée des patients : informations recueillies par l'infectiologue en consultation ou par les infirmières lors du diagnostic éducatif.

Lors de la soirée pharmacien-aromathérapeute, une vingtaine de PVVIH est venue écouter et échanger sur des pratiques de phytothérapie.

Tableau 1. Plantes et champignons pouvant interagir avec les antirétroviraux VIH.

Plantes	Mécanismes pouvant interférer avec les ARV
Ail (<i>Allium sativum</i>)	Induction CYP 3A4
Canneberge (<i>Vaccinium sp</i>)	Inhibiteur CYP 3A4/CYP2C9
Chardon Marie (<i>Silybum marianum</i>)	Inhibiteur CYP2C9/CYP3A4
Echinacées (<i>Echinacea sp</i>)	Induction CYP3A4
Ginseng (<i>Panax ginseng</i>)	Induction CYP2C9, inhibition CYP3A4
Ginkgo (<i>Ginkgo biloba</i>)	Études contradictoires sur CYP450 3A4 et 2D6
Levure riz rouge (<i>Monascus purpureus</i>)	Inhibiteur CYP3A4
Millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>)	Induction du CYP3A4

En effet, la majorité des patients participant au programme d'ETP consomment au moins une plante régulièrement, notamment avec les thés et tisanes. Certains utilisent jusqu'à plus de 10 plantes simultanément.

L'atelier organisé par un binôme infirmière-pharmacien a nécessité la création de plusieurs outils.

Concernant le jeu de la ligne, 12 questions ont été validées par l'équipe d'ETP. Chaque patient détient un petit panneau de couleur rouge ou verte pour se positionner sur la question énoncée par les soignants menant l'atelier d'ET et argumente sa position.

Concernant l'outil éducatif, 10 cartes familles de symptômes ont été créées (*figure 1*).

Puis viennent les cartes plantes : 27 cartes différentes de couleur verte peuvent être utilisées pour traiter des « bobos quotidiens » (*figure 2*) et 6 cartes de couleur rose sont dites « pièges » puisqu'elles contiennent des plantes interagissant avec les ARV (*figure 3*).

L'objectif de cet atelier est de sensibiliser les patients à appeler le service pour toute question ou tout doute sur une plante. Il est en effet difficile d'être complètement exhaustif puisqu'il existe une multitude de plantes de provenances différentes et pouvant être associées dans des préparations complexes. Par ailleurs, les PVVIH sont alertées sur les provenances des compléments alimentaires (CA), les achats internet, leurs compositions variables et leurs toxicités potentielles en fonction des lieux de culture.

Deux ateliers ont été réalisés rassemblant 13 patients. Les retours des questionnaires de satisfaction sont positifs et les principales attentes sont des ateliers ciblés sur un thème comme « Phytothérapie et douleurs articulaires » ou « Phytothérapie et sommeil ». En effet, ce sont des troubles souvent évoqués par nos patients. Avec l'évolution des thérapeutiques, la population des PVVIH vieillit avec des « polymorbidités » nécessitant d'optimiser leur prise en charge [12] ; un atelier « Bien vivre avec son traitement »

permet aux patients d'aborder leurs différentes thérapeutiques en dehors des ARV.

Discussion

Contrairement aux médicaments ayant eu l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché, les produits naturels ne subissent pas l'ensemble des études et analyses permettant d'évaluer leur toxicité et leur interaction avec certains médicaments. Les substances chimiques contenues dans certaines préparations ne sont pas indiquées, ainsi que les concentrations. Leurs impuretés ne sont pas à négliger ainsi que leurs provenances, puisqu'il existe des risques de fraude et donc de toxicité [13].

Concernant les huiles essentielles (HE), l'équipe préconise l'utilisation cutanée sur des zones non vascularisées ou la diffusion d'ambiance. De nombreux composants des HE ont des effets sur les enzymes hépatiques. Cette toxicité est sans gravité quand il s'agit de petites quantités, ce qui n'est plus le cas lorsqu'ils sont ingérés oralement en grande quantité. Les HE contenant des phénols ont une toxicité hépatique lorsqu'on les utilise sur de longues périodes et à des doses élevées (500 mg à 1 g/j). La toxicité est similaire à celle du paracétamol. Leur utilisation doit, pour éviter cet effet toxique sur une durée prolongée (plus de 6 mois), se faire avec de faibles doses (100 mg/j), ou sur une durée courte (15 jours) à des doses élevées (500 mg à 1 g/j) [14].

Par ailleurs, les données de la littérature donnent des résultats surtout *in vitro* concernant les mécanismes de biotransformation, de transport et donc d'interactions potentielles plantes-médicaments. Il est plus difficile de retrouver des données cliniques robustes et sur des cohortes importantes de patients, sachant que les travaux les plus retrouvés sont en cancérologie [8, 15-17]. L'interaction la plus décrite est celle concernant le

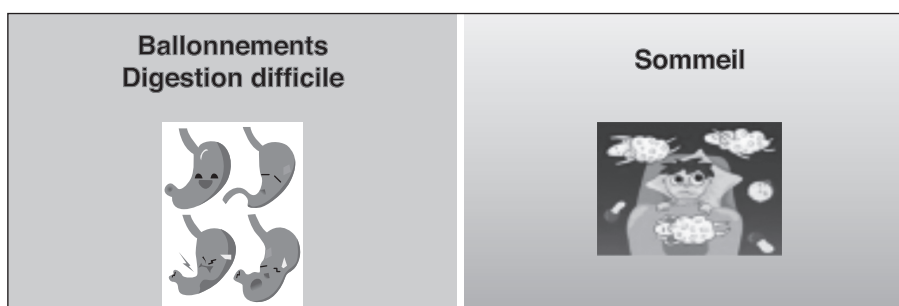


Figure 1. Cartes « Famille de symptômes ».

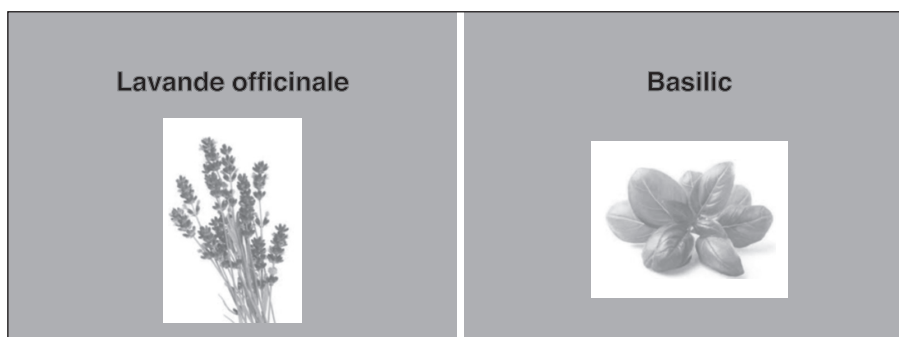


Figure 2. Exemples de « Cartes plantes ».

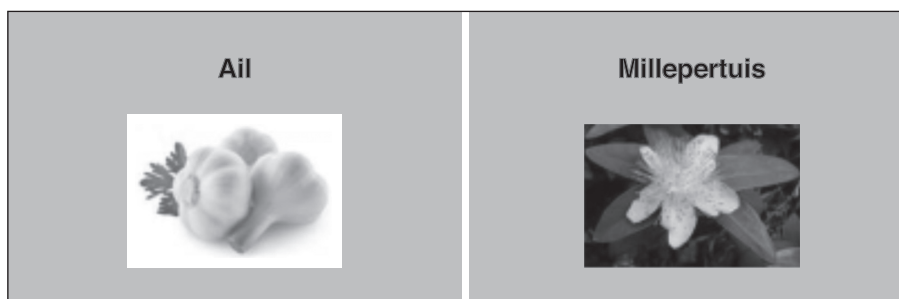


Figure 3. Exemples de « Cartes pièges ».

millepertuis. De plus, les données peuvent se contredire. C'est ainsi le cas avec l'ail et les inhibiteurs de protéase : certains décrivent une absence d'interaction ail 10 mg-ritonavir 400 mg pourtant substrat des CYP3A4 [18], d'autres une diminution de l'exposition au ritonavir après l'administration d'extrait d'ail pendant 4 jours [19], et enfin une réduction de la concentration plasmatique du saquinavir après administration d'ail [20]. Ceci peut être discuté du fait de la faible durée d'utilisation de l'ail, mais aussi des quantités variables consommées.

De nouvelles potentielles interactions sont aussi décrites, comme celle du raltégravir-ginseng où le ginseng inhiberait les CYP3A4 et serait responsable d'un tableau de toxicité hépatique [21].

Les nombreux facteurs comorbides impliquant notamment l'infection par le VIH, mais aussi la polymédication rendent l'interprétation des cas rapportés d'interaction assez complexe. Mais l'utilisation de la phytothérapie durant de nombreuses années et sur une population importante permet de faire émerger de nouvelles interactions, ce fut d'ailleurs le cas du millepertuis.

Il est donc important qu'en cas d'effets indésirables ou de doutes sur une inefficacité des ARV, les équipes d'inféctiologie questionnent le patient sur sa co-médication et sur la prise de spécialités alternatives. De plus, il serait intéressant que les laboratoires pharmaceutiques s'intéressent aux interactions avec la phytothérapie lors de

la commercialisation de médicaments destinés aux maladies chroniques. Enfin, la réalisation des dosages d'ARV en cas de doute et la collaboration avec des biologistes pharmacologues permettent d'appréhender les mécanismes de métabolisation des plantes/ARV.

Depuis le 13 mars 2017, le signalement des événements indésirables liés à la phytothérapie peut d'ailleurs se faire sur le portail destiné aux compléments alimentaires : www.signalement-sante.gouv.fr.

Conclusion

L'ensemble des actions menées par l'équipe d'ETP permet d'allier la médecine conventionnelle avec la médecine complémentaire. Les différentes pratiques sont recensées et les patients sont sensibilisés aux risques d'échec thérapeutique potentiel, ils peuvent d'ailleurs interroger l'équipe avant de commencer un traitement par phytothérapie.

De plus, le fait de proposer certaines plantes pour soulager les symptômes quotidiens peut être un levier pour convaincre certains patients adeptes de médecines traditionnelles de débiter une trithérapie. Une formation reconnue en phytothérapie dans l'équipe permet une reconnaissance et une écoute des patients où le savoir est obtenu par transmissions familiales, formations locales ou lectures personnelles.

Il reste à enrichir cette liste de plantes déconseillées au gré des rencontres avec les patients et lors d'investigations liées à un échec thérapeutique. Cette expérience doit être partagée avec d'autres équipes prenant en charge des PVVIH dont les pratiques en phytothérapie sont peut-être variables d'une région à l'autre, d'une culture à l'autre.

Une collaboration est à instaurer avec le service de cancérologie. En effet, 30 à 60 % des personnes atteintes de cancer ont recours à des pratiques non conventionnelles à visée thérapeutique [22, 23].

Liens d'intérêts : C. Combe : conférence pour les Journées infirmières organisées par le laboratoire Gilead, septembre 2018. C. Combe et H. Champagne : formation destinée au médecin généraliste sur vieillissement et VIH sponsorisée par Janssen, 2019. Les autres auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêts en rapport avec cet article.

Références

1. Nikiéma JB, Djierro K, Simporé J, *et al.* Stratégie d'utilisation des substances naturelles dans la prise en charge des personnes vivant avec le VIH : expérience du Burkina Faso. *Ethnopharmacologia* 2009 ; 43 : 47-51.
2. Calitz C, Gouws C, Viljoen *et al.* Herb-drug pharmacokinetic interactions: transport and metabolism of indinavir in the presence of selected herbal products. *Molecules* 2015 ; 20 : 22113-27.
3. Awortwe C, Bouic PJ, Masimirembwa CM, *et al.* Inhibition of major drug metabolizing CYPs by common herbal medicines used by HIV/AIDS patients in Africa – Implications for herb-drug interactions. *Drug Metab Lett* 2014 ; 7 : 83-95.
4. Hedrine : Herb Drug Interaction Database [cité 16 Nov 2018]. Disponible : <https://hedrine.univ-grenoble-alpes.fr/>.
5. Navarette S, Saussays C. Les interactions entre plantes et médicaments. Thèse d'exercice, Grenoble, 2011.
6. Guide pratique des plantes médicinales pour les personnes vivant avec le VIH. 2005. [cité 20 Juillet 2019]. Disponible : <http://sagecollection.ca/fr/system/files/un-guide-pratique-des-plantes-medicinales-pour-les-personnes-vivant-avec-le-vih.pdf>.
7. Wanwimolruk S, Phopin K, Prachayasittikul V. Cytochrome P450 enzyme mediated herbal drug interactions (Part 2). *Excli J* 2014 ; 13 : 869-96.
8. Goey AK, Mooiman KD, Beijnen JH, *et al.* Relevance of in vitro and clinical data for predicting CYP3A4-mediated herb-drug interactions in cancer patients. *Cancer Treat Rev* 2013 ; 39 : 773-83.
9. Schaad N. Interactions entre les plantes et les médicaments. *Rev Med Suisse* 2003 ; 1 : 1011.
10. Goldwirt L, Taburet AM. Interactions avec les nouveaux antirétroviraux. *La Lettre de l'inféctiologue* 2008 ; 5 : 175-203.
11. Gervais A. Hépatotoxicité des antirétroviraux. *Hepato-Gastro* 2009 ; 2 : 93-9.
12. Psomas KC, Dixneuf M. Vivre avec le VIH à 50 ans et plus. *Transcriptases* 2012 ; 149 : 45-8.
13. Anonyme. Spiruline: atteintes hépatiques, réactions d'hypersensibilité et autres effets indésirables. *Rev Prescrire* 2018; 421:833-4.
14. Tisserand R, Balacs T. *Essential oil safety*. In : A guide for health care professionals. London : Churchill Livingstone, 1995.
15. Petitot F. Interactions pharmacocinétiques entre préparation à base de plantes et médicaments : une revue de l'importance clinique. *Phytothérapie* 2012 ; 10 : 170-82.
16. Lambert JP. Des interactions médicamenteuses « naturelles ». *Le Médecin du Québec* 2001;9:57-63.
17. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. About herbs. Application pour smartphone.[cité 17 Nov 2018].
18. Petitot F. Interactions pharmacocinétiques entre préparation à base de plantes et médicaments : une revue des absences d'interactions démontrées cliniquement. *Phytothérapie* 2013 ; 11 : 272-83.
19. Gallicano K, Foster B, Choudhri S. Effect of short-term administration of garlic supplements on single-dose ritonavir pharmacokinetics in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2003 ; 55 : 199-202.
20. Borrelli F, Capasso R, Izzo A. Garlic (*Allium sativum* L.): adverse effects and drug interactions in humans. *Mol Nutr Food Res* 2007 ; 51 : 1386-97.
21. Mateo-Carrasco H, Galvez-Contreras MC, Fernandez-Gines FD, *et al.* Elevated liver enzymes resulting from an interaction between raltegravir and *Panax ginseng*: a case report and brief review. *Drug Metab Drug Interact* 2012 ; 27 : 171-5.
22. Guegen J. Evaluation des médecines complémentaires : quels compléments aux essais contrôlés randomisés et aux méta-analyses ? Thèse d'exercice, Paris, 2017.
23. Les médecines alternatives et complémentaires en oncologie. [Cité 17 Nov 2018]. Disponible : http://www.cancer.lu/sites/cancer/files/files/IC67_MAC.pdf.