

**THESE**  
**POUR LE DIPLOME D'ETAT**  
**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 23 Septembre 2016**

**par Mlle Harmonie Delangre**

---

**Cancer, soins de support et médecines complémentaires**  
**disponibles à l'officine : rôle du pharmacien**

---

**Membres du jury :**

- Président :** **Monsieur Bernard GRESSIER**  
Professeur de Pharmacologie,  
Faculté de pharmacie, Université de Lille II.  
Praticien Hospitalier CH Armentières.
- Assesseur :** **Monsieur Thierry DINE**  
Professeur de Pharmacie Clinique,  
Faculté de pharmacie, Université de Lille II.  
Praticien Hospitalier CH Loos-Haubourdin.
- Membre extérieur :** **Madame Blandine GARBE**  
Docteur en Pharmacie,  
Pharmacien d'officine à Pont-À-Marcq.



## Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX  
☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64  
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



### Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice- présidents :	Professeur Alain DUROCHER Professeur Régis BORDET Professeur Eric KERCKHOVE Professeur Eric BOULANGER Professeur Frédéric LOBEZ Professeur Damien CUNY Professeur Benoit DEPREZ Professeur Murielle GARCIN Monsieur Pierre RAVAUX Monsieur Larbi AIT-HENNANI Monsieur Antoine HENRY
Directeur Général des Services :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

### Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Damien CUNY
Vice-Doyen, 1 <sup>er</sup> assesseur :	Professeur Bertrand DECAUDIN
Assesseur en charge de la pédagogie	Dr. Annie Standaert
Assesseur en charge de la recherche	Pr. Patricia Melnyk
Assesseur délégué à la scolarité	Dr. Christophe Bochu
Assesseur délégué en charge des relations internationales	Pr. Philippe Chavatte
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante	M. Thomas Morgenroth
Chef des services administratifs :	Monsieur Cyrille PORTA

### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie Clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie Clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

### Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie Clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie Thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et économie Pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Droit et économie Pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie Organique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

### Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

### Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie Thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie (90%)

M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie Cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie Industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie Cellulaire (80%)
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie (80%)
Mme	CHARTON	Julie	Chimie Organique (80%)
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie (80%)
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie Cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mme	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacologie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie Thérapeutique 1
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie Pharmaceutique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVÁ	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie

Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	WILLEMAGNE	Baptiste	Chimie Organique
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL

### Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie Pharmaceutique

### Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

### Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	CUCCHI	Malgorzata	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et économie Pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

### AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEKYNDT	Bérengère	Pharmacie Galénique
M.	PEREZ	Maxime	Pharmacie Galénique

## ***Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX  
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64  
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

# Remerciements

---

**A mon président du jury,**

**Monsieur Bernard Gressier,**

Professeur de Pharmacologie à la Faculté de pharmacie de Lille,  
Praticien Hospitalier au Centre Hospitalier d'Armentières.

*Vous avez accepté de juger ce travail.*

*Vous me faites l'honneur de présider le jury de cette thèse.*

*Vous avez contribué à l'enrichissement de mes connaissances grâce à vos enseignements.*

**A mon assesseur et conseiller de thèse,**

**Monsieur Thierry Dine,**

Professeur de Pharmacie Clinique à la Faculté de pharmacie de Lille,  
Praticien Hospitalier au Centre Hospitalier de Loos-Haubourdin.

*Vous avez accepté de suivre la réalisation de ce travail.*

*Vos enseignements ont été une source d'inspiration pour mon travail officinal.*

*Veillez trouver dans ce travail le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.*

*Soyez assuré de l'expression de ma profonde reconnaissance.*

**A Madame Blandine Garbe,**

Docteur en pharmacie.

*Tu me fais le plaisir et l'honneur de participer à ce jury de thèse.*

*Merci de m'avoir donné le goût du travail en officine, ta rigueur et ton perfectionnisme sont des modèles à suivre.*

## **A mes parents**

*Merci pour votre GRANDE patience et vos encouragements durant toutes ces années. Vous m'avez donné le goût de l'effort et du travail et fait de mon parcours une réussite. Merci pour votre aide précieuse, et d'avoir toujours cru en moi, grâce à vous je vais pouvoir exercer le métier que j'ai toujours voulu faire. Merci d'avoir fait de moi, la personne que je suis aujourd'hui.*

## **A ma sœur**

*Merci pour tes paroles d'encouragement et tes précieux conseils qui m'ont grandie et enrichie. Merci pour cette complicité qui ne cesse de grandir. Pour tous les bons moments passés toutes les deux et ceux à venir !*

## **A mon compagnon**

*Aujourd'hui la boucle est bouclée et de nouveaux projets s'offrent à nous...  
Merci du bonheur que tu me procures chaque jour.  
Merci d'être toi tout simplement.*

## **A toute ma famille, ma belle-famille et mes amis**

*Merci pour tous les bons moments partagés ensemble.*

## **A Mme Brasselet, Mme Picquet et Mme Westeel**

*Merci pour votre accueil dans vos officines et votre contribution à ma formation professionnelle. Je vous remercie chaleureusement de me faire confiance.*

## **A toutes mes collègues**

*Merci pour tous ces bons moments de partage.  
C'est un vrai plaisir de travailler à vos côtés.*

# Table des matières

<b>LISTE DES ABREVIATIONS .....</b>	<b>14</b>
<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>17</b>
<b>PARTIE I : LE CANCER .....</b>	<b>20</b>
1. Epidémiologie .....	21
1.1 Incidence .....	21
1.2 Mortalité.....	22
2. Organisation des soins en cancérologie.....	24
2.1 Les plans cancer .....	24
2.1.1 Les apports des plans cancer .....	24
2.1.2 Le plan cancer 2014-2019 .....	25
2.1.3 Les acteurs du plan cancer .....	26
2.1.3.1 Au niveau national.....	26
2.1.3.2 Au niveau régional.....	26
2.1.3.3 Au niveau local .....	27
2.2 Parcours personnalisé et coordination des acteurs .....	30
2.2.1 Le dossier communicant de cancérologie .....	31
2.2.2 Le dispositif d'annonce .....	32
2.2.2.1 Le temps médical .....	32
2.2.2.2 Le temps d'accompagnement soignant .....	33
2.2.2.3 Le temps d'accès aux soins de support .....	33
2.2.2.4 Le temps d'articulation avec la médecine de ville.....	34
2.2.3 La loi Hôpital Patient Santé Territoire .....	35
3. Notions générales sur le cancer .....	36
3.1 Le processus de cancérisation .....	36
3.2 L'évolution d'un cancer .....	38
3.3 Le diagnostic d'un cancer .....	39

3.4	Le pronostic d'un cancer .....	39
3.5	Les stades du cancer .....	40
3.6	Les types de cancer .....	41
<b>PARTIE II : PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DES CANCERS .....</b>		<b>43</b>
1.	Traitements conventionnels des cancers .....	44
1.1	La chirurgie.....	44
1.2	La radiothérapie .....	45
1.3	L'hormonothérapie.....	46
1.4	L'immunothérapie .....	47
1.5	La chimiothérapie .....	48
1.5.1	Les chimiothérapies cytotoxiques .....	48
1.5.1.1	Les cytotoxiques interagissant directement avec l'ADN .....	49
1.5.1.2	Les cytotoxiques interagissant indirectement avec l'ADN .....	51
1.5.1.3	Les autres anticancéreux .....	53
1.5.2	Les thérapies ciblées .....	53
1.5.2.1	Les anticorps monoclonaux.....	53
1.5.2.2	Les inhibiteurs de protéines-kinases .....	54
2.	Principes généraux de la chimiothérapie.....	55
2.1	Le bilan pré-thérapeutique.....	55
2.2	Le choix du protocole .....	56
2.3	Les principes de la chimiothérapie actuelle .....	57
2.3.1	La poly-chimiothérapie.....	57
2.3.2	Les associations chimiothérapie-radiothérapie .....	57
2.4	La chronologie d'une cure de chimiothérapie .....	58
2.5	Les doses et voies d'administration.....	59
3.	Chimiothérapie par voie orale.....	60
3.1	Les avantages et contraintes de la voie orale .....	61
3.2	Les limites biologiques et organisationnelles de la voie orale .....	61

3.2.1	La biodisponibilité .....	61
3.2.2	La tolérance .....	62
3.2.3	L'observance.....	62
3.3	Les médicaments sortis de la réserve hospitalière .....	63
<b>PARTIE III : PRINCIPAUX EFFETS INDESIRABLES DES ANTICANCEREUX.....</b>		<b>64</b>
1.	Troubles psychiques.....	68
2.	Douleur.....	68
3.	Troubles digestifs .....	69
3.1	Les nausées et vomissements .....	69
3.2	La diarrhée .....	70
3.3	La constipation .....	70
4.	Troubles des phanères.....	71
4.1	L'alopecie .....	71
4.2	Les troubles unguéaux .....	71
5.	Troubles cutanéomuqueux.....	72
5.1	Les mucites orales.....	72
5.2	Les troubles cutanés .....	72
5.2.1	La radiodermite .....	73
5.2.2	La xérose .....	74
5.2.3	L'éruption acnéiforme .....	74
5.2.4	Le syndrome main-pied .....	75
5.2.5	L'hyperpigmentation.....	76
5.2.6	La photosensibilisation.....	76
6.	Risque infectieux .....	76
7.	Toxicité hématologique.....	77
7.1	La leuconutropénie .....	77
7.2	L'anémie.....	78
7.3	La thrombopénie .....	78

8. Fatigue .....	79
------------------	----

**PARTIE IV : RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS ATTEINTS D'UN CANCER..... 80**

1. Education thérapeutique en cancérologie .....	81
2. Soins de support .....	84
2.1 La définition des soins de support .....	84
2.2 Le rôle du pharmacien dans les soins de support en oncologie .....	85
3. Accompagnement du patient à l'officine .....	86
3.1 Le contrôle et l'optimisation de l'observance .....	86
3.2 Les modalités de prise et les posologies .....	87
3.3 La prévention des effets indésirables des traitements anticancéreux.....	88
3.3.1 Troubles digestifs.....	88
3.3.1.1 Les nausées et vomissements .....	88
3.3.1.2 La diarrhée .....	88
3.3.1.3 La constipation .....	89
3.3.2 Troubles des phanères .....	89
3.3.2.1 L'alopecie .....	89
3.3.2.2 Les troubles unguéaux .....	90
3.3.3 Troubles cutané-muqueux .....	91
3.3.3.1 Les mucites orales .....	91
3.3.3.2 La radiodermite .....	91
3.3.3.3 Le syndrome main-pied.....	92
3.3.4 Troubles sanguins.....	93
3.3.4.1 La neutropénie .....	93
3.3.4.2 La thrombopénie .....	94
3.4 Interactions médicamenteuses et contre-indications .....	94
4. Outils d'accompagnement.....	96
4.1 Le carnet de suivi .....	96

4.2	Les fiches conseils .....	96
4.3	Les sites Internet .....	97
<b>PARTIE V : PRINCIPALES MEDECINES COMPLEMENTAIRES DISPONIBLES A L'OFFICINE ET SOINS DE SUPPORT EN CANCEROLOGIE.....</b>		<b>98</b>
1.	Les médecines complémentaires .....	99
1.1	Les différentes définitions des médecines complémentaires.....	99
1.2	La prévalence de l'utilisation des médecines complémentaires .....	102
1.2.1	Dans le monde.....	102
1.2.2	Aux Etats-Unis .....	102
1.2.3	En Europe.....	103
1.2.4	En France .....	103
1.3	Les raisons de l'utilisation des médecines complémentaires .....	105
1.4	Le profil des patients utilisant les médecines complémentaires .....	106
1.5	Le dialogue avec le médecin .....	107
2.	Toxicité et contexte réglementaire.....	107
2.1	Les toxicités potentielles des médecines complémentaires .....	107
2.2	La réglementation.....	109
2.3	Le réseau européen .....	111
2.4	Les structures et les associations dédiées à ces thérapies.....	111
3.	Homéopathie .....	113
3.1	Historique et statut actuel .....	113
3.2	Définitions et principes .....	114
3.3	Homéopathie et soins de support en cancérologie.....	116
3.4	Toxicités et interactions potentielles .....	118
4.	Phytothérapie .....	119
4.1	Anticancéreux issus du règne végétal.....	119
4.2	Plantes médicinales et soins de support en cancérologie .....	119
4.3	Effets indésirables et interactions potentielles.....	124

5. Aromathérapie.....	130
5.1 Historique et fondement scientifique.....	130
5.2 Définitions et critères de qualité d'une huile essentielle .....	130
5.3 Aromathérapie et soins de support en cancérologie.....	133
5.4 Toxicités potentielles des huiles essentielles .....	135
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>139</b>
<b>INDEX DES ANNEXES .....</b>	<b>142</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....</b>	<b>166</b>

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

<b>MAC</b>	Médecines Alternatives et Complémentaires
<b>INCa</b>	Institut National de Cancérologie
<b>ARS</b>	Agence Régionale de Santé
<b>HPST</b>	Hôpital Patient Santé Territoire
<b>OMéDIT</b>	Observatoire du Médicament, des Dispositifs médicaux, et des Innovations Thérapeutiques
<b>RRC</b>	Réseaux Régionaux de Cancérologie
<b>COL</b>	Centre Oscar Lambret
<b>CHRU</b>	Centre Hospitalier Régional Universitaire
<b>CRRC</b>	Centre Régional de Référence en Cancérologie
<b>CHU</b>	Centre Hospitalier Universitaire
<b>RCP</b>	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
<b>DCC</b>	Dossier Communicant de Cancérologie
<b>DMP</b>	Dossier Médical Personnel
<b>PPS</b>	Programme Personnalisé de Soins
<b>ADN</b>	Acide DésoxyriboNucléique
<b>ARN</b>	Acide RiboNucléique
<b>ARNm</b>	Acide RiboNucléique messenger
<b>HER</b>	<i>Human Epidermal Growth Factor Receptor</i>
<b>GnRH</b>	<i>Gonadotropin Releasing Hormone</i>
<b>5-FU</b>	5-Fluorouracile
<b>EGFR</b>	<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
<b>VEGF</b>	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
<b>mTOR</b>	<i>mammalian Target Of Rapamycin</i>
<b>GF</b>	<i>Growth Factor</i>
<b>GFR</b>	<i>Growth Factor Recepteur</i>
<b>PK</b>	Protéine Kinase
<b>G</b>	Glucose
<b>AMM</b>	Autorisation de Mise sur le Marché
<b>DIVLD</b>	Dispositif Veineux de Longue Durée
<b>IV</b>	IntraVeineuse
<b>OMS</b>	Organisation Mondial de la Santé
<b>NCI</b>	<i>National Cancer Institut</i>
<b>NVCI</b>	Nausées et Vomissements Chimio-Induits
<b>G-CSF</b>	<i>Granulocyte-Colony Stimulating Factor</i>

<b>GM-CSF</b>	<i>Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor</i>
<b>CYP</b>	Cytochrome
<b>IEC</b>	Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
<b>AVK</b>	Anti-Vitamines K
<b>INR</b>	International Normalized Ratio
<b>AINS</b>	Anti-Inflammatoire Non Stéroïdiens
<b>ITK</b>	Inhibiteur de Tyrosine Kinase
<b>CAM</b>	<i>Complementary and Alternative Medicine</i>
<b>NCCAM</b>	<i>National Center for Complementary and Alternative Medicine</i>
<b>AO</b>	Anti-Oxydant
<b>ANSM</b>	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
<b>MSKCC</b>	<i>Memorial Sloan-Kettering Cancer Center</i>
<b>AFSOS</b>	Association Française des Soins Oncologiques de Support
<b>HEBBD</b>	Huile Essentielle Botaniquement et Biochimiquement Définie
<b>HECT</b>	Huile Essentielle Chémotypée
<b>OGM</b>	Organismes Génétiquement Modifiés
<b>ASAT</b>	Aspartate Amino Transférase
<b>ALAT</b>	Alanine Amino Transférase
<b>HMPC</b>	<i>Herbal Medicinal Products Committee</i>

# **INTRODUCTION**

Sensibilisée au comptoir par des patients atteints d'un cancer, souhaitant obtenir des conseils relatifs aux effets indésirables des traitements anticancéreux, il m'est apparu essentiel de compléter mes connaissances par un travail de recherche pour pouvoir répondre de façon personnalisée et participer ainsi au développement du lien ville-hôpital.

En effet, le nombre de patients atteints d'un cancer est en constante augmentation, 355 000 nouveaux cancers sont détectés chaque année en France. Cette évolution s'explique tout d'abord par l'accroissement de la longévité de la population mais également par l'extension des dépistages. Première cause de mortalité, le cancer a depuis 2003 mobilisé les pouvoirs publics par la mise en place de trois plans qui ont permis structuration, coordination, amélioration et personnalisation des soins. Au-delà de l'amélioration des soins et des pratiques médicales, le plan cancer propose une prise en charge globale de la personne, en tenant compte de l'ensemble de ses besoins pour préserver la continuité et la qualité de vie pendant et après la maladie.

Bénéficiant d'un arsenal thérapeutique large et diversifié, le cancer tend à devenir une maladie chronique privilégiant une prise en charge ambulatoire. La chimiothérapie est un des traitements adaptés à cette prise en charge et tend à se développer par voie orale.

Malheureusement les traitements anticancéreux entraînent des toxicités que l'on retrouve au décours des administrations successives et qui sont la cause de la détérioration de la qualité de vie du patient. Ces effets indésirables sont d'autant plus graves qu'ils retardent les protocoles thérapeutiques au risque de compromettre leur efficacité. C'est pourquoi le pharmacien, un des premiers professionnels de santé sollicités par le patient, se doit de détecter et de gérer les effets nocifs des traitements ou bien de diriger le patient vers une consultation chez le médecin généraliste en fonction de la gravité de l'effet indésirable.

Alors qu'une certaine méfiance vis-à-vis du médicament tend à s'installer depuis plusieurs années, l'engouement pour les solutions « naturelles » s'amplifie et conduit de plus en plus de professionnels de santé à considérer différemment ces thérapies non conventionnelles désignées sous le terme de médecines alternatives et complémentaires (MAC).

De nos jours moins stigmatisées, elles sont une réponse supplémentaire pour soigner mais le terme « naturel » ne doit pas éclipser la toxicité potentielle de ces produits.

L'approche est différente, moins centrée sur le symptôme comme c'est le cas en allopathie. Le patient est considéré dans sa globalité, ce qui impose d'approfondir ou plutôt d'élargir l'échange.

L'objectif de cette thèse est de décrire, les possibilités et les limites de la médecine complémentaire en oncologie. J'aborderai donc dans cette thèse tout d'abord dans les trois premières parties, le cancer, sa prise en charge thérapeutique, et les principaux effets indésirables observés à l'officine. Puis les parties suivantes détailleront le rôle du pharmacien dans la prise en charge du cancer et les principales médecines complémentaires disponibles à l'officine.

# **PARTIE I : LE CANCER**

# 1. Epidémiologie

## 1.1 Incidence

Les nouveaux cas de cancer sont estimés à 355 000 en 2012 en France métropolitaine (200 000 hommes et 155 000 femmes). On constate une incidence en hausse entre 1980 et 2005 chez l'homme comme chez la femme, ainsi qu'une augmentation considérable du nombre de nouveaux cas de cancers entre 1980 et 2012, de plus 107,6 % chez l'homme et de plus 111,4 % chez la femme.

Critères	Hommes	Femmes
Nouveaux cas estimés en 2012 en France	200 000	155 000
Age moyen au diagnostic en 2012	67 ans	66 ans
Taux d'incidence (standardisé monde) estimé en 2012 en France	362,6/100 000	252/100 000
Type de cancer le plus fréquent ( <b>Figure 1</b> )	Prostate (58 840 cas incidents par an)	Sein (48 000 cas incidents par an)

Cette tendance est à mettre sur le compte de l'augmentation de la population française et de son âge, de l'amélioration de la détection, mais aussi sur celui de nos comportements à risque (tabac, alcool, rayons UV), notre mode de vie (nutrition, sédentarité, obésité), et notre environnement (pollution diverses, expositions professionnelles). Une grande partie de ces cancers est ainsi considérée comme évitable.

Pour preuve, le risque de cancer pour les hommes est en légère diminution depuis quelques années du fait d'une baisse de leur consommation d'alcool et de tabac sur les dernières décennies. A contrario, l'augmentation du tabagisme chez les femmes les expose de plus en plus aux cancers liés au tabac.

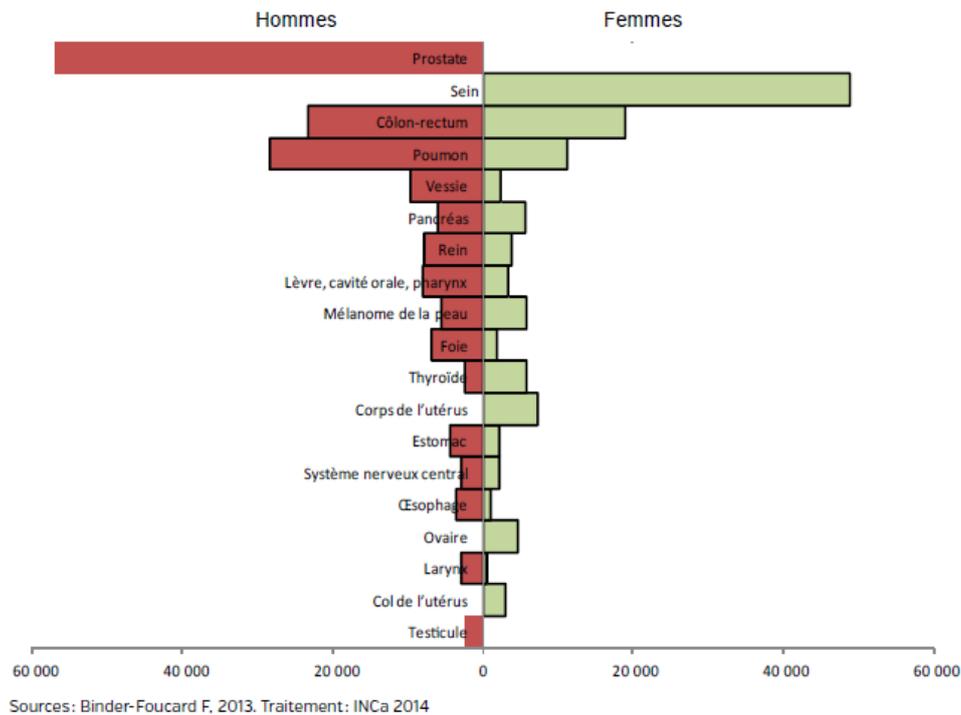


Figure 1 : Classement des cancers par incidence estimée en 2012 en France métropolitaine par localisations selon le sexe (1)

## 1.2 Mortalité

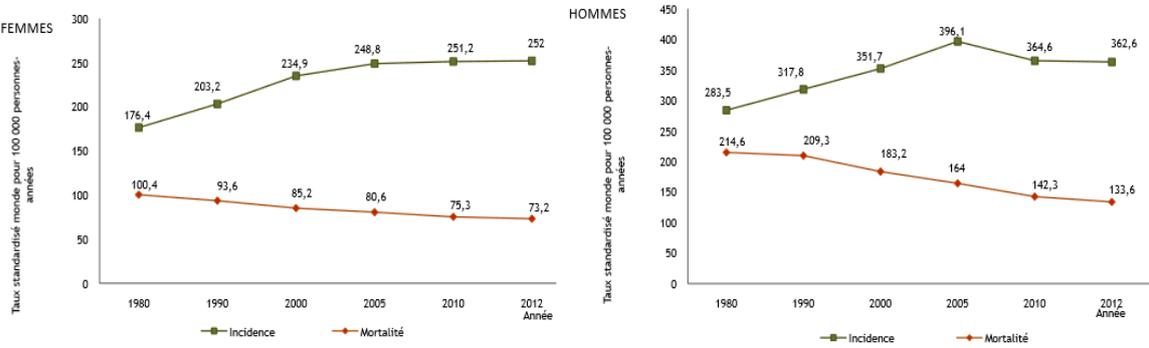
La mortalité a baissé entre 1984-1988 et 2004-2008 chez l'homme comme chez la femme. On a estimé en France en 2012, 148 000 décès par cancer. Ce constat d'augmentation du nombre de décès par cancer a été estimé entre 1980 et 2012 à plus de 11 % chez l'homme et plus de 20,3 % chez la femme.

Critères	Hommes	Femmes
Nombre de décès estimés en 2012 en France	85 000	63 000
Age moyen au décès en 2012 en France	72 ans	74 ans
Taux de mortalité (standardisé monde) estimé en 2012 en France	133,6 /100 000	73,2/100 000
Type de cancer le plus mortel	Poumon (21 300 décès estimés par an)	Sein (11 900 décès estimés par an)

Le risque de décéder d'un cancer a toutefois diminué notablement grâce aux diagnostics plus précoces et aux progrès thérapeutiques (**Figure 2**). On peut affirmer qu'aujourd'hui plus d'une personne sur deux guérit après un diagnostic de cancer.

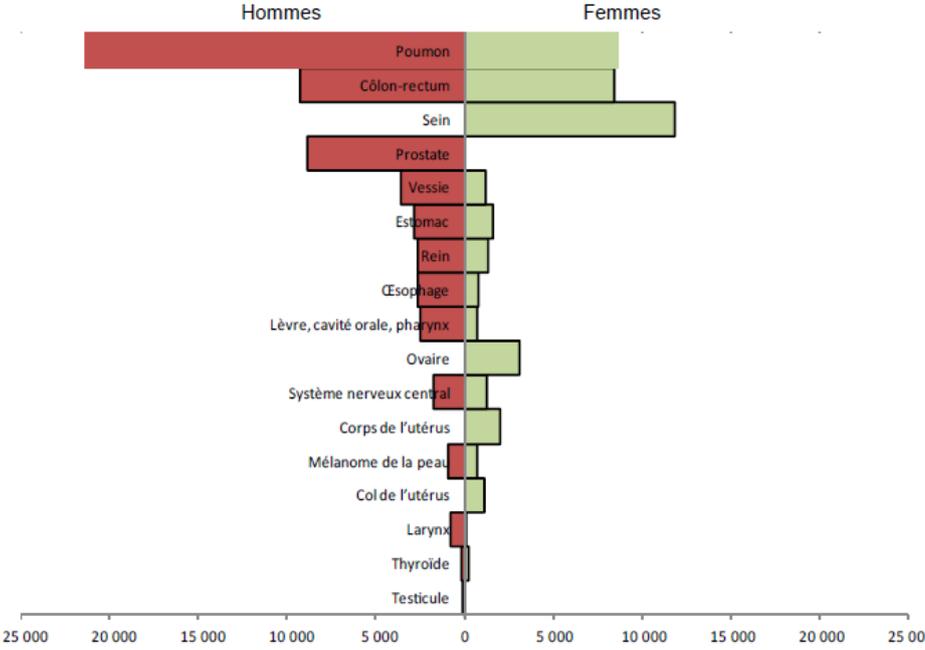
Cette donnée générale masque de grandes disparités entre les patients, en fonction de la localisation du cancer (**Figure 3**) et du stade de la maladie au moment du diagnostic. Les cancers sont la première cause de mortalité prématurée et aussi la première cause de mortalité évitable. En effet, au regard des connaissances actuelles sur les facteurs de risque de cancer, on estime que 80 000 décès pourraient être évités chaque année par des démarches de prévention individuelles ou collectives. (1), (17)

Selon le dernier rapport national publié en 2015 par l’Institut national du cancer (INCa), la baisse de la mortalité et du taux d’incidence se confirme en France. Un état des lieux qui place la France parmi les pays d’Europe où l’incidence reste élevée mais où le taux de survie à 5 ans pour de nombreux cancers est parmi les meilleurs. (3)



Sources : Binder-Foucard F, 2013. Traitement : INCa 2013

**Figure 2 : Evolution (en %) de l’incidence et de la mortalité « tous cancers » en France métropolitaine de 1980 à 2012 selon le sexe (1)**



**Figure 3 : Classement des cancers par mortalité estimée en 2012 en France métropolitaine par localisations selon le sexe (1)**

## **2. Organisation des soins en cancérologie**

### **2.1 Les plans cancer**

Les cancers demeurent la première cause de mortalité en France : ils sont responsables de près de 150 000 décès chaque année. Deux plans cancers permettant des avancées majeures ont déjà été mis en œuvre. Un troisième plan cancer est en cours, mobilisant notre système de santé et de solidarité pour lutter contre cette maladie.

#### **2.1.1 Les apports des plans cancer**

Le cancer est un problème majeur de santé publique. Portés au plus haut niveau de l'État, par les présidents de la République, les plans cancer français prônent une approche intégrée de la lutte contre la maladie, couvrant à la fois le champ de la recherche, de la prévention, de l'organisation des soins et de l'après-cancer.

Première stratégie nationale et globale de lutte contre les cancers, le plan cancer 2003-2007 a permis de structurer le paysage de la cancérologie française et de garantir une qualité et une sécurité minimale des soins apportés aux malades à travers le territoire. Il a également organisé la coordination des acteurs, à l'échelon régional et interrégional, dans le domaine des soins et de la recherche en particulier.

Le plan cancer 2009-2013 a mis l'accent sur la personnalisation des prises en charge et sur le déploiement des innovations thérapeutiques, notamment en matière de médecine de précision. Ce deuxième plan a également ouvert le chantier de la lutte contre les inégalités face à la maladie, qui est au cœur de la mise en œuvre du plan cancer 2014-2019, avec trois objectifs majeurs : la diminution de l'incidence des cancers, la baisse de la mortalité et l'amélioration de la qualité de vie des personnes touchées.

## 2.1.2 Le plan cancer 2014-2019

Le troisième plan cancer arrive dans un contexte particulier, où la question des chimiothérapies par voie orale est essentielle. Le développement du lien ville-hôpital n'est plus une idée abstraite, mais une réelle nécessité dans un contexte global d'externalisation des soins en ambulatoire, comme avec le développement de la chirurgie ambulatoire.

Au-delà de l'amélioration des soins et des pratiques médicales, le plan cancer propose une prise en charge globale de la personne, tenant compte de l'ensemble de ses besoins pour préserver la continuité et la qualité de vie pendant et après la maladie.

### **Des objectifs de santé publique ambitieux :**

- Améliorer la coordination ville - hôpital et les échanges entre professionnels :
  - en généralisant l'informatisation des processus de soins en cancérologie en ville comme à l'hôpital ;
  - en améliorant le partage et l'échange sécurisé des informations entre professionnels par la mise en place d'un dossier communicant de cancérologie (DDC).
  
- Sécuriser l'utilisation des chimiothérapies orales :
  - en définissant les bonnes pratiques d'utilisation des chimiothérapies orales pour accompagner les professionnels ;
  - en impliquant le patient par le développement de l'éducation thérapeutique en cancérologie ;
  - en définissant les conditions de sécurité et de qualité de délivrance et d'administration des anticancéreux à domicile.
  
- Adapter les formations de professionnels aux évolutions de la cancérologie.
  
- Améliorer la qualité de vie par l'accès aux soins de support.
  
- Permettre à chacun d'être acteur de sa prise en charge :
  - en rendant accessible aux malades et aux proches une information adaptée ;
  - en développant les programmes d'éducation thérapeutique des patients.

- Renforcer la formation et la sensibilisation des professionnels de santé à l'éducation thérapeutique. (4), (5), (6), (7)

## **2.1.3 Les acteurs du plan cancer**

### **2.1.3.1 Au niveau national**

#### Le Ministère de la santé

Le suivi de la mise en place du plan cancer au niveau national est assuré par un comité de pilotage interministériel, présidé par le directeur général de la santé. Sa mission est non seulement de suivre la mise en œuvre des mesures, mais aussi de proposer des adaptations en fonction des situations.

#### L'INCa : Institut National de Cancérologie

L'INCa a été créé dans le cadre du premier plan cancer 2003-2007. Sa création fait suite au constat d'un morcellement important des informations et des responsabilités dans le domaine de la cancérologie. Cet institut se veut donc la base de la mise en place d'une coordination de l'ensemble des acteurs intervenants dans la lutte contre le cancer. Il a pour mission de coordonner les actions de lutte contre le cancer, et suivre la mise en œuvre des différents plans cancer.

### **2.1.3.2 Au niveau régional**

#### Les Agences Régionales de Santé (ARS)

La loi Hôpital Patient Santé Territoire (HPST) de 2009 a permis la création des ARS qui constituent le pilier de la réforme du système de santé. Ces agences présentes dans chaque région, rassemblent les ressources de l'état et de l'assurance maladie. Ce regroupement permet d'avoir localement une approche globale de la politique de santé publique.

## L'OMéDIT : Observatoire du Médicament, des Dispositifs médicaux, et des Innovations Thérapeutiques.

Il a vu le jour en septembre 2006, suite au décret du 24 août 2005 relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations. On retrouve 25 OMéDIT en France, un dans chaque région. L'OMéDIT est une structure d'appui, d'évaluation et d'expertise auprès de l'ARS. C'est une interface avec les professionnels de santé. (8)

### **2.1.3.3 Au niveau local**

#### Les Réseaux Régionaux de Cancérologie (RRC)

La notion de réseau de soin est basée sur la coordination des professionnels de santé (médecins spécialistes, généralistes, kinésithérapeutes, infirmiers et pharmaciens). Le but est de décloisonner les différents secteurs d'activité qui entrent en jeu dans la prise en charge du patient. Les réseaux sont présents un peu partout sur le territoire et constituent un véritable maillage. C'est l'INCa qui est chargé de coordonner au niveau national des différents RRC sur les missions qui sont précisées dans le référentiel national. (4)

Les RRC ont notamment pour vocation de coordonner les acteurs de santé à l'échelle de leurs régions respectives, et de promouvoir l'amélioration continue des pratiques en cancérologie. Leurs missions couvrent le champ de la qualité des soins selon cinq grandes thématiques :

- la diffusion des référentiels de pratiques cliniques,
- la communication et le partage entre professionnels de santé,
- l'information du public et des professionnels,
- l'aide à la formation continue,
- l'observation et l'évaluation des pratiques. (1)

Pour être autorisé à prendre en charge un patient atteint du cancer, un établissement doit être membre du réseau de sa région avant même de répondre à des critères d'agrément spécifiques (**Figure 4**).

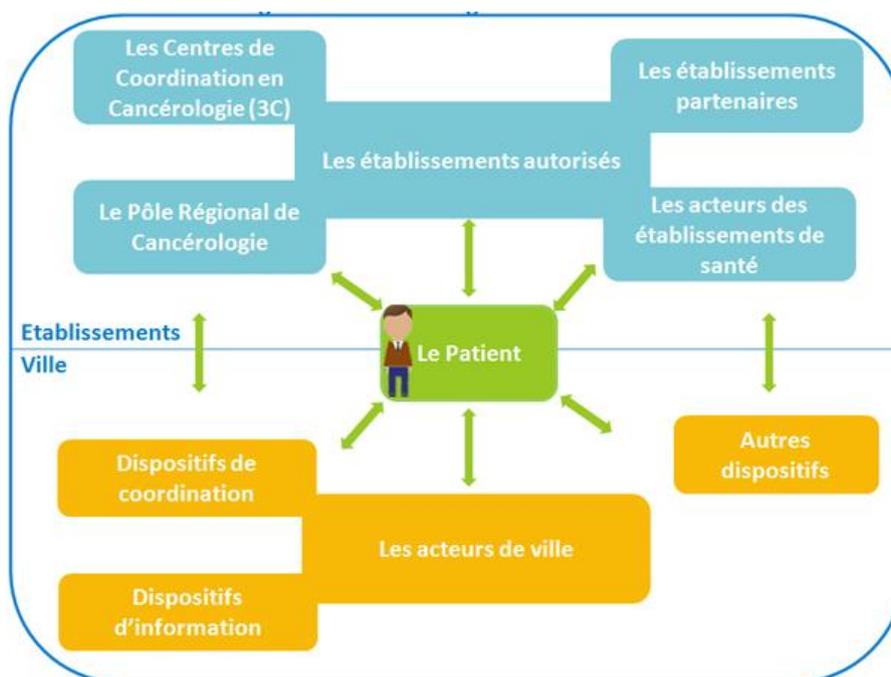


Figure 4 : Organisation des soins en cancérologie (8)

### Présentation du Réseau Onco Nord-Pas-de-Calais

La région Nord-Pas-de-Calais a vu naître un Pôle Régional de Cancérologie en 2005. Le Centre Oscar Lambret (COL) et le Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) de Lille se sont associés pour créer le Centre Régional de Référence en Cancérologie (CRRC).

Le RRC de la région Nord-Pas-de-Calais est un réseau au service de l'amélioration continue des pratiques. Il agit dans une logique de coordination des acteurs du soin. Il n'est pas un réseau de prise en charge directe des patients mais il doit contribuer à garantir à ces derniers plus d'équité dans l'accès aux soins et plus de qualité dans la prise en charge. Il doit constituer un espace d'échanges de pratiques professionnelles, permettre l'usage de protocoles et de référentiels communs, favoriser les échanges d'information et de données, contribuer à la formation, l'information et l'évaluation.

### Rôle du pharmacien d'officine dans les réseaux d'oncologie

Dans ce type de dispositif, le pharmacien d'officine est présent :

- dès le *dépistage* des premiers signes avant que le diagnostic ne soit posé ;
- en *pré-hospitalisation*, pour assurer la continuité des traitements préexistants ;

- *en inter-cure* de chimiothérapie ou de radiothérapie ;
- *en post-cure* lors de la sortie hospitalière, à l'occasion d'un relais par voie orale et de soins de suites et de supports ;
- *en rémission*, le pharmacien d'officine doit rester vigilant par l'observation de signes souvent banals de la vie courante, tels que la mélancolie, la fatigue, le stress ou la perte de poids ;
- *lors des rechutes*, il cherchera à mobiliser à nouveau l'énergie du malade ainsi que celle de son entourage.

Le pharmacien d'officine a donc un rôle non négligeable à chacune de ces étapes.

Il va :

- *transmettre les informations* au réseau et aux autres praticiens, pour ne pas rompre la chaîne des soins ;
- *assurer la surveillance de l'apparition d'effets indésirables* connus ou non et déclarer les informations auprès des services de pharmacovigilance ;
- *assurer la vigilance* et la déclaration des dispositifs, accessoires et matériels médicaux auprès des services de matériovigilance ;
- *assurer le suivi pharmacologique et pharmacocinétique* de la thérapeutique en fonction de l'état physiologique du malade, notamment de l'appareil hépatique et rénal ;
- *participer à l'évaluation de l'observance* des traitements.

### Les établissements

Les établissements de santé et les centres privés de radiothérapie qui traitent des patients atteints de cancer, sont soumis depuis fin 2009 à une procédure d'autorisation spécifique pour leurs activités de soins. Cette procédure d'autorisation permet de garantir, à tous les habitants de la région, une prise en charge de qualité peu importe le lieu où ils sont soignés.

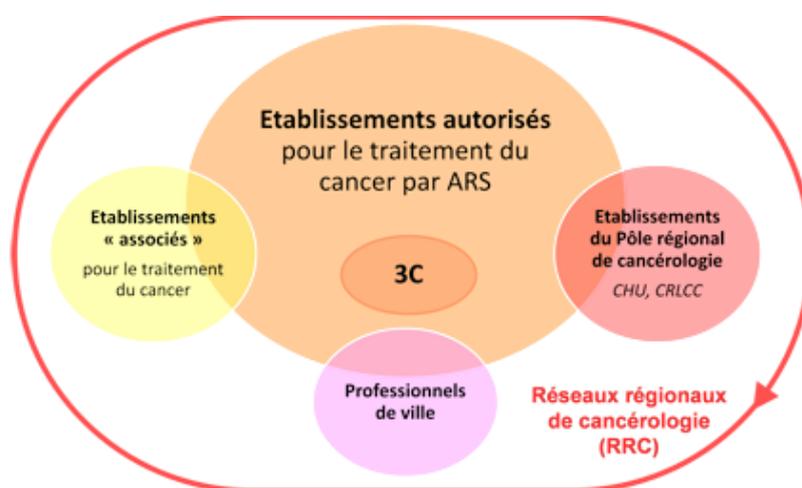
### Les 3C : Centres de Coordination en Cancérologie.

C'est à partir de 2005, dans le cadre du plan cancer 2003-2007, qu'ont été mises en place ces structures.

Ce sont des cellules de qualité opérationnelle qui ont pour objet de structurer et d'évaluer la cancérologie au sein d'un Centre Hospitalier Universitaire (CHU).

Un 3C coordonne un ou plusieurs établissements, souvent proches les uns des autres. Il ne prend pas directement en charge de patient mais doit permettre l'amélioration de la qualité des soins et de l'accompagnement des patients.

Les missions du 3C sont de mettre en œuvre et coordonner les actions relatives à la qualité de la prise en charge des patients atteints de cancer. Des 3C ont été mis en place au sein des établissements. Ils ont notamment pour rôle de développer une politique de qualité dans la prise en charge et le parcours du patient et de s'assurer de la mise en œuvre effective de la pluridisciplinarité en organisant et fédérant les réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP) (**Figure 5**). (1)



**Figure 5 : Schéma d'organisation de la cancérologie : place des différents acteurs et place des réseaux régionaux de cancérologie (9)**

## 2.2 Parcours personnalisé et coordination des acteurs

Les évolutions thérapeutiques et la chronicisation du cancer ont mis en lumière la nécessité de développer un accompagnement global du patient et d'adapter les organisations existantes afin de proposer aux patients une prise en charge adaptée et de qualité (**Figure 6**). (5)

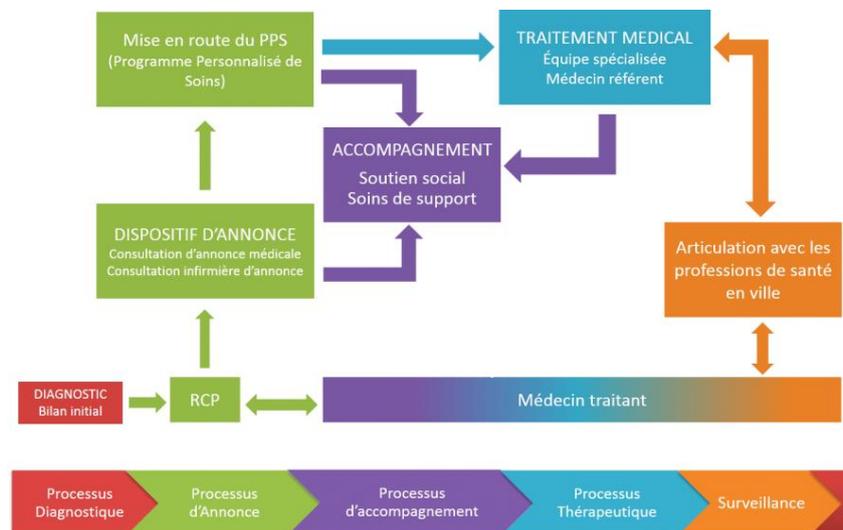


Figure 6 : Parcours de soins personnalisé des patients atteints d'un cancer

### 2.2.1 Le dossier communicant de cancérologie

Le partage et l'échange de données médicales entre professionnels de santé, hospitaliers et libéraux, sont des facteurs importants d'amélioration de la qualité des soins et de la continuité de la prise en charge du patient sur le terrain.

Dans ce cadre, le dossier communicant de cancérologie (DCC), mesure 34 du plan cancer 2003-2007, a été mis en œuvre et développé par les RRC. Le DCC est un projet national, coordonné par l'INCa, de mise en place d'un système d'information et de communication en cancérologie.

Le DCC a pour vocation d'aider les professionnels de santé à mettre en place une prise en charge coordonnée, de qualité, et personnalisée pour chaque patient, en permettant à chaque acteur de disposer de la bonne information médicale au bon moment. (10)

Le projet DCC reste corrélé à celui du Dossier Médical Personnel (DMP) : dossier médical informatisé, accessible sur internet. Le DMP permet d'accéder simplement et rapidement aux données de santé et aux informations pertinentes pour la prise en charge des patients. Il facilite le partage d'information entre professionnels de santé, en ville comme à l'hôpital. (11)

Le DCC permet aux professionnels de santé :

- *d'échanger des données médicales* telles que les fiches de RCP, les comptes rendus opératoires, les comptes rendus anatomopathologiques...
- *de gérer les outils et les services* nécessaires à l'activité de cancérologie : annuaires et gestion informatisée des RCP, élaboration du programme personnalisé de soins (PPS)...

## **2.2.2 Le dispositif d'annonce**

Le plan cancer 2003-2007 a mis en place le dispositif d'annonce. Il constitue aujourd'hui l'une des conditions de qualité auxquelles les établissements de santé doivent satisfaire pour avoir une autorisation de traitement du cancer. Ce dispositif s'articule autour de 4 temps successifs correspondant aux étapes de prise en charge par différents intervenants médicaux ou paramédicaux. (1)

### **2.2.2.1 Le temps médical**

Il correspond à des consultations dédiées à l'annonce du diagnostic, puis à la proposition de stratégies thérapeutiques définies par la RCP.

#### La RCP

La RCP est un temps d'échange entre au minimum trois médecins spécialistes de différentes disciplines, pendant laquelle se discutent la situation d'un patient, les traitements possibles en fonction des référentiels disponibles, l'analyse de la balance entre les bénéfices attendus et les risques encourus, ainsi que l'évaluation de la qualité de vie qui va en résulter.

Elle constitue un élément essentiel de l'organisation des soins en cancérologie. Chaque patient se voit proposer une stratégie thérapeutique adaptée à l'issue du processus de concertation. Le dossier de tout nouveau patient atteint de cancer, doit bénéficier avec son accord, d'un avis émis lors d'une RCP.

Il en est de même lors de toute modification substantielle du traitement. Cet avis doit être communiqué au patient et placé dans son dossier. Le compte-rendu est transmis au médecin traitant. En fonction des résultats de cette concertation, le patient se verra remettre un PPS. (1), (12)

### Le PPS

Il permet de formaliser la proposition de prise en charge thérapeutique du patient. A la suite de la RCP, le médecin en charge du patient, le reçoit lors d'une consultation spécifique d'annonce et lui explique les caractéristiques de sa maladie, les traitements proposés, les bénéfices attendus et les effets secondaires possibles. Le patient donne ensuite son accord sur la proposition de traitements, et reçoit son PPS.

Ce document reprend les dates des différents traitements, leur durée, ainsi que les coordonnées des différents membres de l'équipe soignante ou encore des associations d'aide ou d'accompagnement que le patient peut contacter. Le PPS peut évoluer au fur et à mesure de la prise en charge en fonction de l'état de santé du patient.

#### **2.2.2.2 Le temps d'accompagnement soignant**

Ce temps est en règle générale assuré par un infirmier. Il permet de reformuler toutes les informations qui ont été données aux malades. Ceux-ci sont souvent bouleversés et un peu perdus après l'annonce du diagnostic, c'est pourquoi ce temps d'écoute et d'accompagnement est très important.

#### **2.2.2.3 Le temps d'accès aux soins de support**

Ce temps permet au patient d'être soutenu dans ses démarches. Il peut s'il le souhaite rencontrer des professionnels spécialisés comme une assistante sociale, un psychologue, un kinésithérapeute, un nutritionniste...

## **2.2.2.4 Le temps d'articulation avec la médecine de ville**

Il s'agit d'un temps essentiel car la communication entre l'équipe hospitalière et le médecin traitant garantit la continuité des soins. La mise en place de cette coordination est très importante, et elle doit se faire dans les plus brefs délais.

### La phase thérapeutique

Le programme mis au point lors de la RCP initiale va être appliqué. Cette phase thérapeutique est très souvent longue et difficile à vivre. Cela peut s'expliquer par le fait que les médecins favorisent les associations thérapeutiques (chimiothérapie, radiothérapie, chirurgie) pour optimiser l'efficacité du traitement.

La modalité de ces associations, dans leur ordre de succession et dans leur agressivité (importance de la chirurgie, doses de radiothérapie, protocoles de chimiothérapie...) dépend du type de cancer et de son stade.

### La phase de surveillance

La surveillance d'un patient après son cancer vise à détecter une éventuelle rechute locorégionale et la survenue de métastases. Il peut s'agir aussi de la recherche d'un 2<sup>ème</sup> cancer ou de la survenue de complications tardives de la chimiothérapie. Le risque de récurrence est étroitement lié au stade du cancer et au moment du diagnostic.

Les métastases sont le plus souvent retrouvées dans les poumons ou le foie. Une rechute intervient 3 fois sur 4 dans les deux ans qui suivent les traitements. La disparition de la tumeur est souvent synonyme de guérison et entraîne l'arrêt du traitement. Cependant, cette fin du traitement ne doit pas être aussi la fin du suivi du patient. La surveillance doit durer environ 5 ans, elle permet de vérifier la stabilité de l'état clinique du patient ou son aggravation. (11)

### 2.2.3 La loi Hôpital Patient Santé Territoire

Depuis le 21 juillet 2009, la loi HPST élargit et définit précisément le cadre d'intervention du pharmacien, confirmant ainsi son rôle dans la prise en charge du patient cancéreux, particulièrement dans le cadre de la réalisation d'une chimiothérapie.

Ainsi, les pharmaciens d'officine :

- *contribuent aux soins* de premier et second recours ;
- *participent à la coopération* entre les professionnels de santé ;
- *participent à la permanence des soins* par leur mission de service public ;
- *concourent aux actions de veille et de protection sanitaire* organisées par les autorités de santé ;
- *peuvent participer à l'éducation thérapeutique* et aux actions d'accompagnement de patients ;
- *peuvent assurer la fonction de correspondants* au sein de l'équipe de soins s'il est désigné par le patient. A ce titre, ils peuvent, à la demande du médecin et avec son accord, renouveler périodiquement les traitements chroniques, ajuster au besoin les posologies et effectuer des analyses pharmaceutiques ;
- *peuvent proposer des conseils et prestations* destinés à favoriser l'amélioration ou le maintien de l'état de santé des personnes.

Ainsi, le rôle de professionnel de santé de proximité du pharmacien est maintenant reconnu législativement. (14)

La loi HPST définit le pharmacien référent, avec des missions d'éducation thérapeutique, de coordination de soins. L'enjeu est d'assurer le métier sur les fondamentaux :

- dispensation sécurisée du médicament,
- réassurance du patient sur le médicament prescrit,
- prévention des interactions médicamenteuses et alimentaires,
- prévention et gestion des effets secondaires,
- suivi et accompagnement du patient pour une meilleure observance. (13)

# 3. Notions générales sur le cancer

## 3.1 Le processus de cancérisation

Une cellule normale, dans un organisme pluricellulaire, reçoit en permanence des signaux provenant des cellules voisines, de la matrice extracellulaire qui l'entoure ou encore de molécules diffusibles (facteurs de croissance, hormones...). Ces différents signaux sont intégrés par la cellule et vont influencer son comportement en l'orientant vers la prolifération, l'état de quiescence, la différenciation ou encore la mort cellulaire. Les cellules cancéreuses deviennent insensibles à ces signaux extérieurs et vont adopter un comportement propre, autonome, indépendant de ces signaux. Elles vont également acquérir d'autres propriétés leur permettant de proliférer et d'envahir les tissus à distance.

Le cancer est l'expression clinique qui résulte d'une mutation de gènes codant pour une protéine jouant un rôle dans la régulation du cycle cellulaire. La cellule cancéreuse acquiert des propriétés en termes de croissance qui n'est plus régulée. (Figure 7)

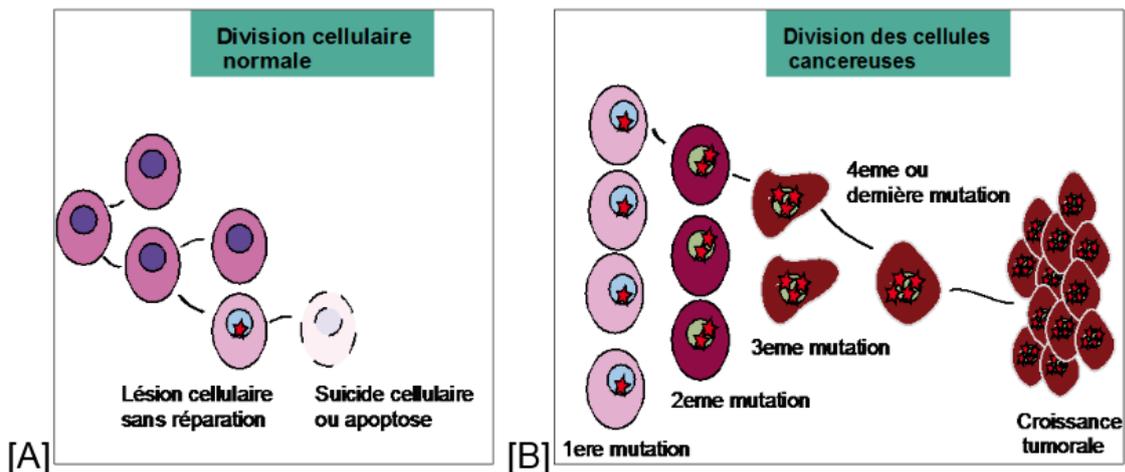


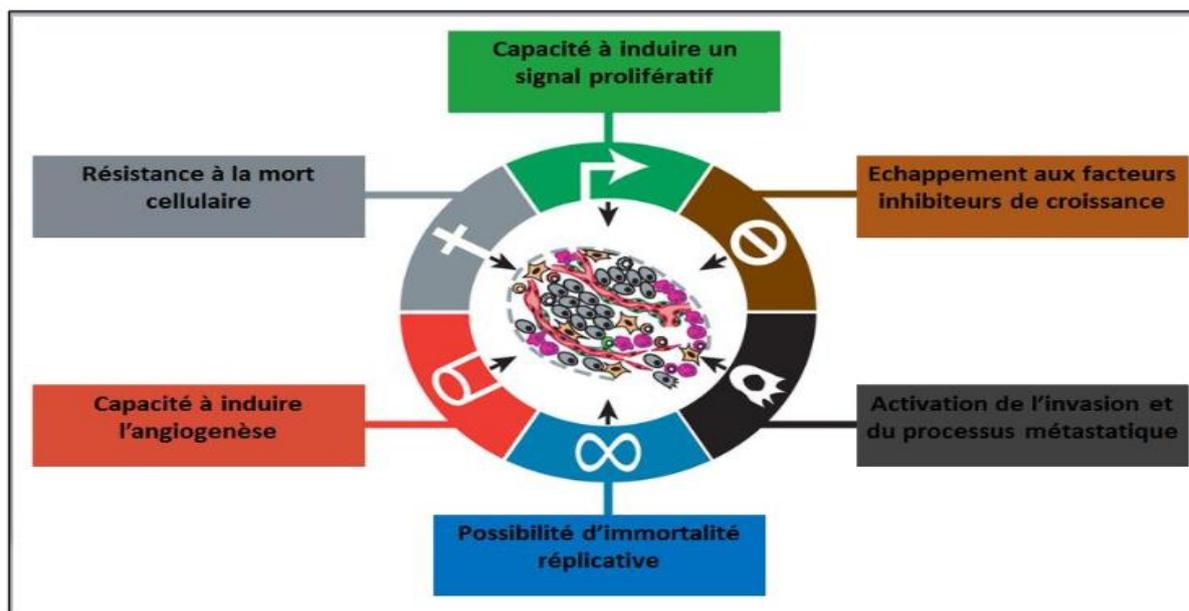
Figure 7 : Division cellulaire d'une cellule normale et d'une cellule tumorale (15)

Les cellules néoplasiques, bénignes ou malignes, sont diverses et hétérogènes. Cependant, toutes ces cellules ont comme caractéristique commune de proliférer en dépit des contrôles normaux.

Les cellules néoplasiques malignes ont, en plus, la capacité d'envahir et de coloniser les tissus environnants. Il est clairement établi que le développement d'un cancer est le résultat d'une combinaison entre, d'une part l'activation de voies favorisant la prolifération cellulaire, et d'autre part l'inhibition des signaux induisant l'apoptose (mort cellulaire programmée).

Les différentes modifications de la cellule tumorale sont classées en six catégories (Figure 8) :

- une autosuffisance en signaux de croissance,
- une résistance à l'apoptose,
- une insensibilité aux signaux d'inhibition de croissance,
- un potentiel réplcatif infini (« immortalisation »),
- un potentiel de néovascularisation,
- une capacité d'invasion tissulaire.



**Figure 8 : Illustration des propriétés des cellules tumorales (16)**

Le cancer résulte d'une anomalie intrinsèque de la cellule, résultant d'altérations de son génome. Ces anomalies de l'acide désoxyribonucléique (ADN) peuvent être d'origine génétique ou épigénétique (modification de l'activité des gènes) et sont transmissibles aux cellules filles lors des divisions cellulaires.

Elles surviennent dans 90 % des cas dans les cellules somatiques (altérations acquises). Dans 10 % des cas, elles surviennent dans les cellules germinales donnant lieu à des prédispositions héréditaires aux cancers.

Contrairement aux pathologies génétiques comme la mucoviscidose, les myopathies ou certaines hémophilies qui sont des pathologies monogéniques (un seul gène est généralement altéré), le cancer est une pathologie multigénique. Chaque cancer a pour origine l'altération de 10 à 20 gènes. Ces altérations se produisent de manières successives, chacune d'entre elles favorisant la suivante. Cette suite d'altérations se produit généralement sur une très longue plage chronologique (5 à 20 ans). Cette suite d'altérations n'est pas aléatoire et pour chaque type de cancer, on a pu mettre en évidence une certaine spécificité des gènes altérés et une chronologie dans le développement des évènements. (17)

### **3.2 L'évolution d'un cancer**

Les nombreuses recherches menées sur le cancer ces 20 à 30 dernières années ont permis de mieux comprendre les mécanismes moléculaires impliqués dans la progression tumorale.

Une fois déclenchés par l'activation d'oncogènes, mutés ou non, et en raison de la perte ou de l'altération par mutation d'un ou de plusieurs antioncogènes, les cancers subissent une progression dans la malignité qui les rend de plus en plus capables de contourner les obstacles que l'organisme ou les traitements dressent sur leur route. Ils progressent également dans l'organisme, c'est-à-dire s'étendent sur place de façon caractéristique dans le tissu d'origine et dans les tissus voisins, pouvant être responsables de compression d'organes. En même temps, ils disséminent à distance par l'intermédiaire des métastases qui sont à l'origine des cancers généralisés. Il s'agit d'un processus extrêmement important sur le plan clinique puisque la majorité des décès par cancer sont liés aux métastases et non à la tumeur primitive. (18)

Parmi les propriétés nouvelles des cellules cancéreuses, il faut souligner la prolifération continue. Cette prolifération est assurée par l'expression permanente de récepteurs aux facteurs de croissance cellulaires, qui ne s'expriment que de façon intermittente dans la cellule normale.

Les cellules cancéreuses sont également capables de fabriquer elles-mêmes, au contraire des cellules normales, les facteurs de croissance, ce qui leur confère un avantage de survie et de prolifération considérable.

En outre, elles expriment des gènes dont le produit a pour effet d'empêcher la mort cellulaire et de favoriser la formation de nouveaux vaisseaux sanguins permettant la nutrition des cellules cancéreuses. (19)

Toute cellule, au sein d'un tissu, a besoin pour sa survie et son fonctionnement de nutriments et d'oxygène. Ceci implique pour la cellule, de résider à proximité d'un réseau vasculaire. L'angiogenèse correspond donc à la formation de néo-vaisseaux à partir de capillaires existants. Une tumeur solide ne peut pas se développer au-delà d'une certaine taille en l'absence de vascularisation. Inversement, l'utilisation de substances inhibant l'angiogenèse parvient à bloquer le développement tumoral.

### **3.3 Le diagnostic d'un cancer**

La multiplicité des cancers et leur spécificité propre rendent difficile le dénombrement de tous les symptômes de la maladie. Néanmoins, une perte de poids importante et plus ou moins rapide, un manque d'appétit, une fatigue intense, une perte de sang dans les selles ou par la bouche, enfin des douleurs diverses sont des signes fonctionnels qui peuvent être associés à la présence d'un cancer. Le développement souvent silencieux des cancers tend à en retarder le diagnostic et pose des problèmes aux médecins, qui ne voient le patient qu'à un stade déjà avancé de la maladie. Parfois, la maladie est décelée par hasard, au cours d'une visite médicale ou d'un examen de sang. Le diagnostic repose sur des examens cliniques, de laboratoire, radiologiques, endoscopiques et des biopsies. (19)

### **3.4 Le pronostic d'un cancer**

L'issue probable du cancer est représentée par le pronostic. Étant donné que le cancer est une maladie mortelle, le pronostic des patients atteints de cancer se décrit en termes de durée de survie attendue. Un exemple courant est le taux de survie à 5 ans, défini comme la proportion de patients toujours en vie 5 ans après le diagnostic de leur cancer.

Le pronostic dépend premièrement de la localisation du cancer dans l'organisme. Par exemple, les patients atteints d'un cancer du sein ou de la prostate ont un meilleur pronostic que ceux atteints d'un cancer du poumon ou du pancréas.

Deuxièmement, les caractéristiques biologiques de la tumeur, même si elle se situe au même endroit, déterminent aussi le pronostic du patient. Pour avoir une meilleure idée du pronostic d'un patient atteint d'un cancer particulier, il faut tenir compte des informations relatives à la taille de la tumeur et au degré d'invasion des cellules tumorales au sein de l'organisme, à l'histopathologie et aux autres caractéristiques biologiques de la tumeur. Certains gènes mutés dans les cellules tumorales ont un impact sur le pronostic et peuvent être identifiés en laboratoire. Les cellules tumorales produisent également des protéines en quantité plus importante qu'elles ne le devraient. Ces quantités élevées de protéines peuvent être retrouvées dans la cellule, à sa surface ou dans le sang. L'identification de ces gènes mutés ou de ces protéines produites par la tumeur est importante pour évaluer le pronostic et pour aider à choisir un traitement.

Un exemple typique est la protéine HER-2 (*Human Epidermal Growth Factor Receptor-2*) produite en excès dans certains types de cancer du sein. Ces cancers présentent habituellement un pronostic plus sombre car leur croissance et propagation sont rapides.

Certaines caractéristiques du patient sont également très importantes. L'âge, le sexe, le mode de vie, la capacité du patient à poursuivre ses activités, la présence simultanée d'autres maladies, les antécédents médicaux personnels et familiaux ou la susceptibilité génétique héréditaire constituent, parmi d'autres, des facteurs ayant un impact sur la survie dans presque tous les cancers. (20)

### **3.5 Les stades du cancer**

Le stade résume la taille de la tumeur et le degré d'invasion des cellules tumorales au sein de l'organisme. Le système de classification TNM est utilisé pour presque tous les cancers à quelques exceptions près, telles que les leucémies, les lymphomes et les tumeurs cérébrales. Le système TNM donne une description du degré d'extension du cancer. T (Tumeur) indique la taille de la tumeur et si elle a envahi le tissu adjacent, N (*Node* : ganglion en anglais) indique si des ganglions lymphatiques sont atteints et M (Métastases) indique la présence de métastases.

La combinaison de T, N et M aboutit à un stade de 0, I, II, III ou IV, accompagné parfois d'une lettre pour subdiviser les stades, ex : stade IIA, stade IIB. Pour un type de cancer en particulier, plus le stade est élevé, plus le pronostic est sombre.

On ne peut pas généraliser les stades pour chaque type de cancer mais les définitions suivantes s'appliquent à presque tous les cancers :

- *Les cancers de stade 0* sont des carcinomes *in situ*, ce qui signifie que les cellules anormales se retrouvent uniquement dans la couche de cellules dans laquelle elles se sont initialement développées, elles n'envahissent pas les autres couches de l'organe.
- *Les cancers de stade I* restent localisés dans un organe ou une partie du corps.
- *Les cancers de stade II* se sont propagés localement.
- *Les cancers de stade III* se sont propagés localement et la différence entre le stade II et III repose sur le type de cancer.
- *Les cancers de stade IV* ont métastasé ou se sont propagés à d'autres organes ou dans tout le corps. (20)

### **3.6 Les types de cancer**

Les termes suivants sont largement utilisés pour décrire les cancers, selon l'origine des cellules devenues anormales en premier lieu :

- *Un carcinome* est un cancer qui débute dans les cellules épithéliales des tissus qui bordent ou couvrent les organes internes ou la peau. Ils peuvent se développer, entre autres, dans le côlon, le foie, le poumon ou l'estomac.
- *Un sarcome* est un cancer qui débute dans les cellules des tissus conjonctifs. Ils peuvent apparaître, entre autres, dans les os, le cartilage, la graisse, les muscles ou les vaisseaux sanguins.
- *Une leucémie* est un cancer qui débute dans la moelle osseuse où les cellules sanguines sont produites. En cas de leucémie, aucune tumeur solide n'est formée mais on observe la production d'un grand nombre de cellules sanguines anormales, qui sont habituellement des globules blancs.
- *Lymphome et myélome* sont des cancers qui débutent dans les cellules du système immunitaire.

- *Gliomes, neuroblastomes, schwannomes, médulloblastomes* sont des cancers qui débutent dans le tissu cérébral et la moelle épinière.

La plupart des noms de cancers sont une combinaison des caractéristiques mentionnées ci-avant. Par exemple, un cancer du sein est habituellement un adénocarcinome du sein.

Cependant dans certains cas, on identifie une ou plusieurs métastases sans pouvoir toutefois trouver l'endroit où la tumeur a débuté. Ce type de cancer est appelé cancer de primitif inconnu et représente entre 2 et 4 % de l'ensemble des cancers. En ce qui concerne les leucémies et les lymphomes, l'origine du cancer ne peut être attribuée à une localisation spécifique car on retrouve des cellules cancéreuses à différents endroits en même temps, sans que cela ne signifie pour autant que le cancer est métastatique.

Dans de rares cas, il arrive que le type de cellules tumorales soit impossible à identifier parce qu'elles sont devenues tellement différentes qu'elles ont perdu toutes les caractéristiques du tissu dont elles proviennent. Ce type de cancer est appelé cancer indéfini. (21)

**PARTIE II :**  
**PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE**  
**DES CANCERS**

Le but des thérapies anti-cancéreuses est de permettre la guérison grâce aux meilleurs traitements, ou, si cela n'est plus possible, d'offrir une qualité de vie avec un minimum de désagréments. Le traitement doit si possible faire disparaître les tumeurs, empêcher les métastases et les récives, renforcer les défenses immunitaires, prolonger la durée de vie, améliorer la qualité de vie et diminuer les douleurs.

# 1. Traitements conventionnels des cancers

Les traitements spécifiques anticancéreux telles que la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie, l'hormonothérapie et l'immunothérapie sont dirigés contre la tumeur et les cellules néoplasiques et sont combinés pour renforcer leur efficacité et réduire leur toxicité.

## 1.1 La chirurgie

La plupart des personnes atteintes de cancer subissent une intervention chirurgicale. L'opération consiste à enlever la tumeur ou à éviter certaines complications (douleurs ou compression d'un organe). Au fil du temps les techniques opératoires se sont affinées et, de plus en plus souvent, il est possible de conserver la fonction de l'organe atteint. Il en résulte une amélioration de la qualité de vie de la personne.

La chirurgie spécifique rassemble « tous les actes opératoires dirigés sur une tumeur cancéreuse pour pratiquer une ablation, et si possible guérir le malade ». Son rôle est aussi bien diagnostique que pronostique et thérapeutique à l'encontre d'une tumeur primitive, de ganglions lymphatiques satellites, d'une récive ou même de métastases. (14)

On distingue plusieurs types de chirurgie :

- A visée curative : radicale lorsque la tumeur est extraite pour une exérèse totale de l'organe, ou conservatrice si la résection de l'organe est limitée.
- A visée palliative : de cytoréduction (réduction au maximum du volume de la tumeur), des métastases résécables, des récives localisées ou des complications de fin de vie.
- A visée préventive, de reconstruction, anti-douleur.

La chirurgie est le traitement anticancéreux le plus efficace mais pour s'assurer d'une rémission complète, elle peut être associée à d'autres traitements. Son efficacité est proportionnelle à sa précocité, à la largeur de l'exérèse et au faible envahissement tumoral. Les notions d'opérabilité et de résécabilité sont primordiales. La première notion précise que le patient est opérable, c'est-à-dire que sa condition physique permet une intervention avec un risque vital extrêmement faible et la deuxième caractérise la capacité à exercer une exérèse radicale de la tumeur. Les principales complications chirurgicales sont l'œdème lymphatique et les préjudices esthétiques. (22)

## 1.2 La radiothérapie

La radiothérapie consiste à irradier par des électrons, photons ou rayonnements Gamma des cellules afin d'induire des lésions du patrimoine génétique suffisamment importantes pour entraîner la mort cellulaire. Les rayons touchent à la fois les cellules tumorales et les cellules saines. Mais étant donné leur meilleure capacité de récupération par rapport aux cellules tumorales, cela n'occasionne que des troubles passagers.

De nos jours la radiothérapie s'effectue de manière assistée par ordinateur, notamment grâce à des logiciels établissant des images en trois dimensions. Ces nouvelles techniques permettent d'irradier très précisément la tumeur et de préserver les tissus sains.

La radiothérapie externe utilise une source d'irradiation à distance tandis que la curiethérapie (ou radiothérapie interne) place la source radioactive à l'intérieur de la tumeur ou dans une cavité corporelle proche. La radiothérapie métabolique consiste à injecter un isotope radioactif à forte affinité pour un organe donné.

On distingue plusieurs types de radiothérapie :

- A visée curative : seule ou en association.
- A visée palliative : pour freiner l'évolution néoplasique.
- A visée préventive. (14)

### Principaux effets indésirables :

Leur gravité varie selon l'organe irradié et leur fréquence est de plus en plus faible avec l'amélioration des techniques d'irradiation. (23)

Les effets indésirables sont aigus (œdème cérébral, vomissements, diarrhées, radio-dermite) ou retardés (troubles cognitifs, fibrose, sclérose) et apparaissent au niveau de la zone irradiée. (14)

## 1.3 L'hormonothérapie

Les traitements médicamenteux agissant sur le système hormonal endocrinien ont une action anticancéreuse en bloquant la synthèse ou l'action de certaines hormones de l'organisme pour éviter qu'elles ne stimulent les cellules tumorales. Ils concernent les œstrogènes et les androgènes pour les cancers du sein et de la prostate.

### Classes pharmaco-thérapeutiques (Tableau 1) :

- Hormones et agents similaires : œstrogènes, progestatifs, analogues de la GnRH (*gonadotropin-releasing hormone*).
- Antagonistes hormonaux et agents similaires : anti-œstrogènes, anti-androgènes, inhibiteurs de l'aromatase. (2)

<b>Hormonothérapie</b>	
<b>Dénomination commune internationale</b>	<b>Nom de spécialité</b>
<b>Antagonistes hormonaux et inhibiteurs de l'aromatase</b>	
<b>Dirigés « contre » les œstrogènes</b>	
<b>Antagonistes du récepteur des œstrogènes</b>	
fulvestrant tamoxifène torémifène	Faslodex® Nolvadex® Fareston®
<b>Inhibiteurs de l'aromatase</b>	
anastrozole exémestane létrozole	Arimidex® Aromasine® Fémara®
<b>Dirigés « contre » la testostérone</b>	
<b>Antagoniste de la Gn-RH</b>	
dégarélix	Firmagon®
<b>Antagonistes de la testostérone</b>	
bicalutamide cyprotérone flutamide nilutamide	Casodex® Androcur® Prostadirex® Anandron®

<b>Agonistes hormonaux</b>	
<b>Agonistes de la LH-RH</b>	
buséreléline goséreléline leuproréline triptoréline	Supréfact® Zoladex® Enantone® Décapeptyl®
<b>Œstrogènes</b>	
diéthylstilbestrol	Distilbène®
<b>Progestatifs</b>	
médroxyprogestérone mégéstrol	Dépo-Prodason® Farlutal® Mégace®
<b>Analogues de la somatostatine</b>	
lanréotide octréotide	Somatuline® Sandostatine®

**Tableau 1 : Les médicaments de l'hormonothérapie (24)**

L'hormonothérapie additive bloque le signal hormonal grâce à un antagoniste hormonal qui agit par action compétitive sur le récepteur cellulaire de l'hormone. L'hormonothérapie suppressive supprime la fonction hormonale à la source, soit par ablation chirurgicale des organes participant à la synthèse de l'hormone, soit par des traitements médicaux inhibant cette même synthèse. (22)

A cause de l'action anti-hormonale, les effets indésirables seront métaboliques. La femme présentera une ménopause précoce avec bouffées de chaleur, baisse de la libido et ostéoporose, tandis que l'hormonothérapie induira une andropause précoce chez l'homme.

## 1.4 L'immunothérapie

Moins utilisée que les autres thérapeutiques, l'immunothérapie vise à produire une réponse immunitaire anti-tumorale efficace par des immunostimulants. On en distingue plusieurs types :

- *L'immunothérapie passive* : elle consiste à apporter des anticorps dirigés contre des composants propres des cellules cancéreuses. Il s'agit en fait des thérapies ciblées.
- *L'immunothérapie active* : le but est de stimuler les défenses du patient grâce à des cytokines stimulant des lymphocytes ciblés.

- *L'immunothérapie adoptive* : il s'agit d'apporter au patient, par greffe de moelle osseuse ou de cellules souches sanguines, des cellules immunologiques compétentes dirigées contre les cellules tumorales du receveur. (14)

## 1.5 La chimiothérapie

### 1.5.1 Les chimiothérapies cytotoxiques

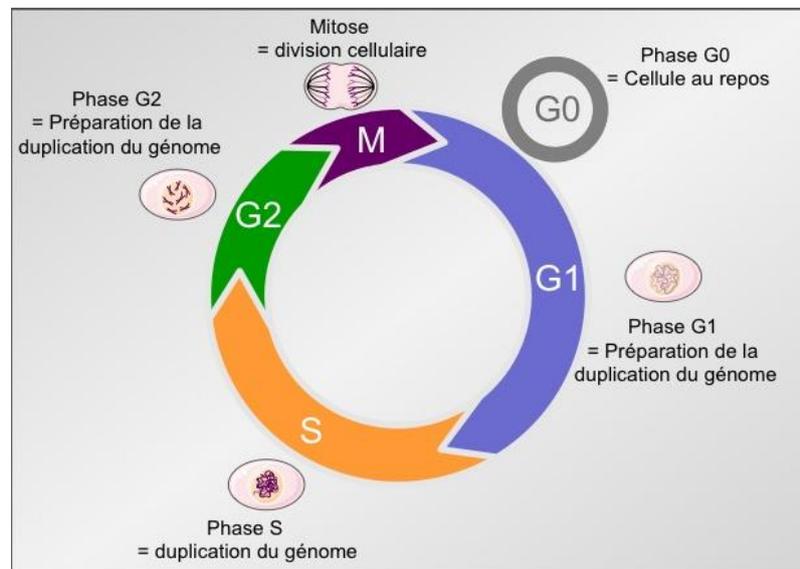
Le processus de division existe pour toutes les cellules, tumorales ou non, d'où la non spécificité des chimiothérapies. Cependant, les cellules tumorales, par perte de contrôle du cycle cellulaire, se divisent plus rapidement que les cellules normales, ainsi elles sont sensiblement plus atteintes que ces dernières.

Une tumeur maligne est hétérogène. Elle est composée de cellules proliférantes (dans le cycle cellulaire), de cellules quiescentes (phase G0) et de cellules ayant perdu leur capacité à se diviser. Seules les cellules qui prolifèrent sont détruites par les agents cytotoxiques qui sont cycle-dépendants. Pour éradiquer la totalité des cellules tumorales, il faut répéter les séances de chimiothérapie et souvent combiner plusieurs agents anticancéreux. (25)

Le cycle cellulaire se compose de la succession des phases suivantes (Figure 9) :

- *La phase G1* (ou G0 pour des cellules quasiment quiescentes) est la plus longue et la plus variable. Tous les métabolismes ont lieu à l'exception de la synthèse de l'ADN. Selon les cancers, 75 à 90 % des cellules sont dans cette phase et sont donc peu sensibles aux médicaments « cycle-dépendant ».
- *La phase S* suit la phase G1. Elle se caractérise par une activité intense de synthèse d'ADN en préparation à la réplication.
- *La phase G2* permettra la constitution de l'appareil mitotique. Pendant cette phase, la cellule synthétise des protéines et a donc besoin de transcrire son ADN en acide ribonucléique messager (ARNm).

- *La mitose ou phase M* est l'aboutissement de la succession des phases S et G2. Elle est rapide et constituée par la succession de la prophase (condensation des chromosomes, puis disparition de la membrane nucléaire), de la métaphase (polymérisations et dépolymérisations des microtubules qui conduisent à la localisation équatoriale des chromosomes), de l'anaphase (migration polaire des chromosomes) et de la télophase (division cellulaire).



**Figure 9 : Cycle cellulaire (26)**

Les cytotoxiques tuent les cellules en agissant soit directement sur l'ADN en modifiant ses propriétés physicochimiques, soit indirectement en inhibant les enzymes nécessaires à la réplication et à la transcription de l'ADN ou en interagissant avec le fuseau mitotique.

### **1.5.1.1 Les cytotoxiques interagissant directement avec l'ADN**

#### Les agents alkylants (Tableau 2)

Ce sont des substances capables de créer par alkylation des liaisons covalentes avec les acides nucléiques de l'ADN, empêchant ainsi sa réplication.

Les principaux médicaments sont :

- Les moutardes azotées.
- Les sels de platine.
- Les nitroso-urées.

<b>Les alkylants</b>	
<b>Dénomination commune internationale</b>	<b>Nom de spécialité</b>
<b>Moutardes à l'azote</b>	
busulphan	Busilvex®
melphalan	Alkéran®
chlorméthine	Caryolysine®
chlorambucil	Chloraminophène®
cyclophosphamide	Endoxan®
ifosfamide	Holoxan®
<b>Dérivés du platine</b>	
cisplatine	Cisplatine® Cisplatyl®
carboplatine	Carboplatine®
oxaliplatine	Eloxatine® Oxaliplatine®
<b>Nitroso-urées</b>	
lomustine	Belustine®
carmustine	Bicnu® Gliadel®
fotémustine	Muphoran®
streptozocine	Zanosar®
<b>Autres</b>	
mitomycine C	Amétycine®
dacarbazine	Déticène®
estramustine	Estracyt®
altrétamine	Hexastat®
busulphan	Myléran®
procarbazine	Natulan®
témozolomide	Témodal®
thiotépa	Thiotépa®
pipobroman	Vercyte®
trabectedine	Yondélis®

**Tableau 2 : Les médicaments cytotoxiques dits « alkylants » (24)**

### Les agents intercalants (Tableau 3)

Ils ont la capacité de s'insérer entre deux paires de bases de la molécule d'ADN empêchant ainsi la réplication et la transcription par inhibition de l'ADN et l'ARN polymérase. On retrouve parmi eux :

- Les anthracyclines.
- Les anthracènediones.

<b>Les intercalants</b>	
<b>Dénomination commune internationale</b>	<b>Nom de spécialité</b>
<b>Anthracyclines</b>	
doxorubicine	Adriblastine®
idarubicine	Zavedos®
daunorubicine	Cérubidine® Daunoxome®
épirubicine	Farmorubicine®
<b>Anthracènediones</b>	
mitoxantrone	Novantrone®

**Tableau 3 : Les médicaments intercalants (24)**

## Les agents scindants

Ils provoquent une dégradation de l'ADN par cassure. Le seul représentant de cette classe est la bléomycine. (27)

### 1.5.1.2 Les cytotoxiques interagissant indirectement avec l'ADN

#### Les antimétabolites (Tableau 4)

Les bases puriques et pyrimidiques sont essentielles à la synthèse de l'ADN, les folates participent à la synthèse de ces bases. Par inhibition enzymatique du cycle des folates ou par inhibition de la biosynthèse des bases puriques ou pyrimidiques, ils enravent la biosynthèse protéique et freinent la croissance tumorale.

On retrouve dans ce groupe :

- Les analogues de l'acide folique.
- Les analogues des purines.
- Les analogues des pyrimidines. (27)

<b>Les antimétabolites</b>	
<b>Dénomination commune internationale</b>	<b>Nom de spécialité</b>
<b>Antiprimidiniques</b>	
fluorouracile (5-FU)	Fluorouracile®
capécitabine	Xéloda®
gemcitabine	Gemcitabine® Gemzar®
tegafur-uracile	UFT®
cytarabine	Aracytine® Cytarabine® Depocyte®
azacitidine	Vidaza®
<b>Antipuriques</b>	
mercaptopurine	Purinéthol®
azathioprine	Imurel®
fludarabine	Fludara®
cladribine	Leustatine® Litak®
clofarabine	Evoltra®
nélarabine	Atriance®
pentostatine	Nipent®
<b>Anti-foliques</b>	
méthotrexate	Méthotrexate® Ledertrexate®
pémétréxed	Alimta®
<b>Autres</b>	
Hydroxycarbamide	Hydréa® Siklos®

**Tableau 4 : Les médicaments cytotoxiques dits « antimétabolites » (24)**

## Les inhibiteurs des topoisomérases I ou II (Tableau 5)

Les topoisomérases sont des enzymes qui assurent la spiralisation et la dés-  
spiralisation de l'ADN lors de sa réplication, transcription et réparation. Ces inhibiteurs  
induisent donc des anomalies conformationnelles de l'ADN.

- Les topoisomérases I coupent transitoirement et ressoudent un seul brin  
d'ADN.
- Les topoisomérases II coupent les deux brins de l'ADN puis les ressoudent.

Les inhibiteurs de topoisomérases	
Dénomination commune internationale	Nom de spécialité
<b>Inhibiteurs de la topoisomérase I</b>	
irinotécan	Campto®
topotécan	Hycamptin®
<b>Inhibiteurs de la topoisomérase II</b>	
étoposide	Vépéside®

**Tableau 5 : Les inhibiteurs des topoisomérases (24)**

## Les antiméitotiques (Tableau 6)

Leur cible est la tubuline cytoplasmique, protéine dont la polymérisation/dépo-  
lymérisation est indispensable à la formation du fuseau mitotique. Le résultat final sera  
le blocage de la cellule en mitose.

Deux classes se distinguent par leur mode d'action :

- Les alcaloïdes de la Pervenche ou vinca-alcaloïdes : surnommés « poisons du  
fuseau », ils inhibent la polymérisation de la tubuline.
- Les taxanes : surnommés « stabilisants du fuseau », ils inhibent la dépolymé-  
risation de la tubuline. (28)

Les poisons du fuseau mitotique	
Dénomination commune internationale	Nom de spécialité
<b>Les alcaloïdes de la Pervenche</b>	
vinblastine	Velbe®
vindésine	Eldisine®
vinorelbine	Navelbine® Vinorelbine®
vincristine	Oncovin® Vincristine®
<b>Les alcaloïdes de l'If (taxanes)</b>	
paclitaxel	Taxol®
docétaxel	Taxotère®

**Tableau 6 : Les poisons du fuseau mitotique (24)**

### 1.5.1.3 Les autres anticancéreux

- L'hydroxycarbamide est un inhibiteur de la ribonucléotide réductase.
- L'asparaginase est une enzyme catalysant l'asparagine, acide aminé non synthétisé par les cellules tumorales.
- Le bortézomib Velcade® est un inhibiteur du protéasome stimulant l'apoptose des cellules tumorales. (14)

### 1.5.2 Les thérapies ciblées

Les thérapies ciblées sont apparues tardivement dans les années 1970, mais la voie orale ne s'est développée que très récemment.

Les chimiothérapies dites ciblées, par opposition aux chimiothérapies classiques, correspondent aux médicaments dont le mode d'action principal s'adresse aux mécanismes mêmes de l'oncogenèse avec une spécificité importante pour les cellules cancéreuses. Ces médicaments ciblent des protéines impliquées dans le contrôle de la prolifération et de la mort cellulaire, autrement dit, ciblent une cause de l'anomalie à l'origine du cancer et non plus l'effet qui en résulte.

Cette catégorie est représentée par deux classes pharmaco-thérapeutiques : les anticorps monoclonaux et les inhibiteurs de tyrosine kinase et apparentés. (2)

#### 1.5.2.1 Les anticorps monoclonaux

Les anticorps monoclonaux (**Tableau 7**) se fixent sur le récepteur extracellulaire à la place de son ligand naturel et empêchent ainsi la transduction du signal. Les principaux ligands ciblés sont des facteurs de croissance. Les anticorps sont des produits injectables et à temps de demi-vie d'élimination prolongée. Ils peuvent occasionner des réactions allergiques. (14)

Dénomination commune internationale	Nom de spécialité
<b>Anticorps monoclonaux dirigés contre les lymphocytes (cible entre parenthèses)</b>	
rituximab (CD20, lymphocytes B)	Mabthera®
alemtuzumab (CD52, lymphocytes B et T)	Mabcampath®
catumaxomab (CD3, lymphocytes B)	Removab®
ibritumomab (CD2, lymphocytes B)	Zévalin®
<b>Anticorps monoclonaux dirigés contre les récepteurs HER (cible entre parenthèses)</b>	
cétuximab (EGFR, HER1)	Erbitux®
panitumumab (EGFR, HER1)	Vectibix®
trastuzumab (HER2)	Herceptin®
<b>Anticorps monoclonal dirigé contre le VEGF</b>	
bévacizumab (VEGF)	Avastin®

Tableau 7 : Les anticorps monoclonaux (24)

### 1.5.2.2 Les inhibiteurs de protéines-kinases

#### Les inhibiteurs des tyrosines-kinases–récepteurs membranaires enzymatiques (Tableau 8)

Ils inhibent la tyrosine kinase (surexprimée dans certaines tumeurs et dont l'activation est à l'origine des divisions cellulaires) au niveau intracellulaire. Même si le ligand se fixe, la transduction du signal sera bloquée. (29)

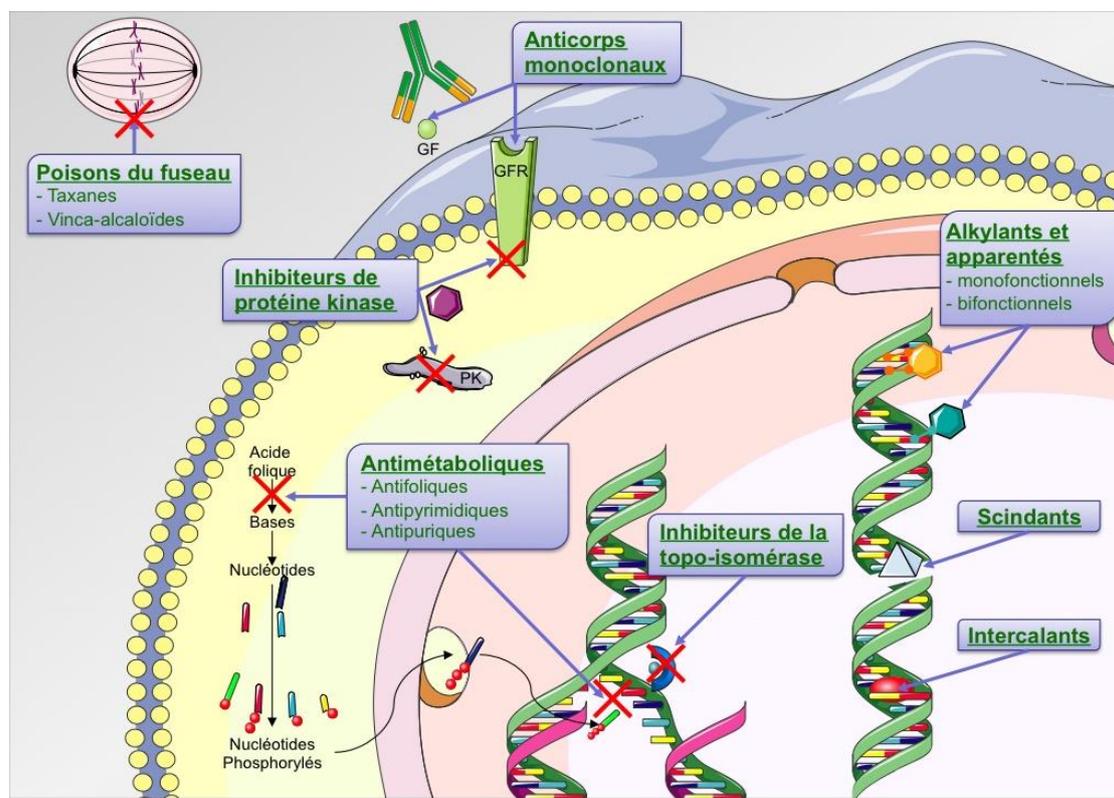
#### Les inhibiteurs des sérines-thréonines-kinases (Tableau 8)

Ils inhibent la prolifération des cellules tumorales et leur vascularisation en inhibant sélectivement la mTOR (*mammalian Target Of Rapamycin*), protéine intracellulaire régulant la division cellulaire et intervenant dans la synthèse de VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor* : facteur de croissance de l'épithélium vasculaire).

Dénomination commune internationale	Nom de spécialité
<b>Inhibiteurs des tyrosines-kinases (cible entre parenthèses)</b>	
dasatinib (Bcr-Abl)	Sprycel®
imatinib (Bcr-Abl)	Glivec®
nilotinib (Bcr-Abl)	Tasigna®
erlotinib (HER1)	Tarcéva®
géfitinib (HER1)	Iressa®
lapatinib (HER1/HER2)	Tyverb®
sorafénib (multikinases)	Nexavar®
sunitinib (multikinases)	Sutent®
<b>Inhibiteurs de la protéine kinase mTOR</b>	
évérolimus	Afinitor®
temsirolimus	Torisel®

Tableau 8 : Les inhibiteurs de kinases (24)

Les mécanismes aboutissant à l'inhibition de prolifération des cellules cancéreuses sont donc variés et résultent de l'interaction des médicaments anticancéreux avec diverses cibles cellulaires (Figure 10).



GF : Growth Factor (Facteur de croissance), GFR : Growth Factor Recepteur (Récepteur au Facteur de croissance), PK : Protéine Kinase

Figure 10 : Cibles cellulaires des médicaments anticancéreux (26)

## 2. Principes généraux de la chimiothérapie

### 2.1 Le bilan pré-thérapeutique

Les médecins procèdent à de nombreuses investigations avant de définir le traitement le mieux adapté à la situation.

Les critères suivants sont importants :

- le type de cancer dont le patient est atteint ;
- la localisation, la taille, l'agressivité et l'infiltration de la tumeur ;
- le profil génétique et ses protéines pour certains types de tumeur ;
- l'atteinte ou non des ganglions lymphatiques ;

- la présence éventuelle de métastases ;
- l'état général du patient ;
- les maladies préexistantes ;
- l'objectif thérapeutique : guérison ou stabilisation de la maladie. (30)

A l'hôpital comme à domicile, un certain nombre de conditions sont nécessaires pour initialiser une cure de chimiothérapie. Ainsi, au moment de la prescription, il convient pour le spécialiste :

- d'avoir prouvé la pathologie tumorale par biopsie et de la mesurer afin de juger de l'efficacité du traitement ;
- d'éliminer tout syndrome infectieux (bactérien, viral, parasitaire ou fongique) ;
- d'éliminer toute porte d'entrée aux infections : pathologies dentaires ;
- de rechercher toute affection cardiaque, pulmonaire, rénale ou hépatique et d'en mesurer le retentissement clinique et biologique ;
- d'évaluer le capital veineux afin de prévoir un site d'administration central ;
- de s'assurer de l'absence de grossesse ou d'allaitement, d'un recours à une contraception adaptée et de mesures de préservation de la fertilité.

Le jour ou la veille du traitement, un bilan complet biologique, radiologique et clinique doit être réalisé. (14), (27)

## 2.2 Le choix du protocole

Le traitement par chimiothérapie, s'il a lieu d'être, peut débuter après la RCP, l'élaboration du PPS, le bilan pré-thérapeutique et l'accord du patient. Il suit un protocole rédigé à l'avance, définissant le nombre de produits à administrer, leurs doses, les voies d'administration et le volume de dilution des solutés. Il fait office de guide pour le médecin qui reste libre de le modifier au vu de l'évolution de la maladie et de l'état physique et psychologique du patient.

Le protocole est choisi parmi des protocoles référencés en fonction du stade de la maladie, de ses caractéristiques et de l'état de santé du sujet. Ce choix est conditionné par une connaissance complète de l'état clinique du patient, de ses antécédents pathologiques, des pathologies associées et de son cancer.

## 2.3 Les principes de la chimiothérapie actuelle

La chimiothérapie moderne a connu son essor dans les années 1940 avec la découverte de l'effet toxique de certains gaz de combats (gaz moutarde) sur l'homme. De là, des travaux ont suivis, et l'arsenal de chimiothérapie s'est enrichi, soit par des découvertes hasardeuses, soit par déduction logique à partir d'actions biologiques, soit par recherche rationnelle.

Actuellement, les recherches intensives se sont atténuées laissant la place à une recherche plus ciblée et approfondie, basée notamment sur les produits ou familles les plus prometteuses. Parallèlement, grâce à une meilleure compréhension de la biologie du cancer, les thérapies ciblées se développent. (14)

### 2.3.1 La poly-chimiothérapie

À quelques rares exceptions près, l'emploi d'un seul médicament cytotoxique ne permet pas d'obtenir de guérison ou de rémission durable de la tumeur. Cet échec est dû au développement spontané de résistance à l'agent utilisé. L'association d'anticancéreux, a permis d'augmenter la fréquence, l'importance et la durée des rémissions.

Actuellement, l'apparition de molécules nouvelles, à mode d'action proche, complémentaire ou opposé, a conduit à rationaliser les modalités d'association des anticancéreux selon de véritables règles. Il est recherché un gain d'efficacité sans augmentation pour autant des effets toxiques, voire une diminution de cette toxicité par l'utilisation d'une posologie moins élevée de chaque médicament. (27)

### 2.3.2 Les associations chimiothérapie-radiothérapie

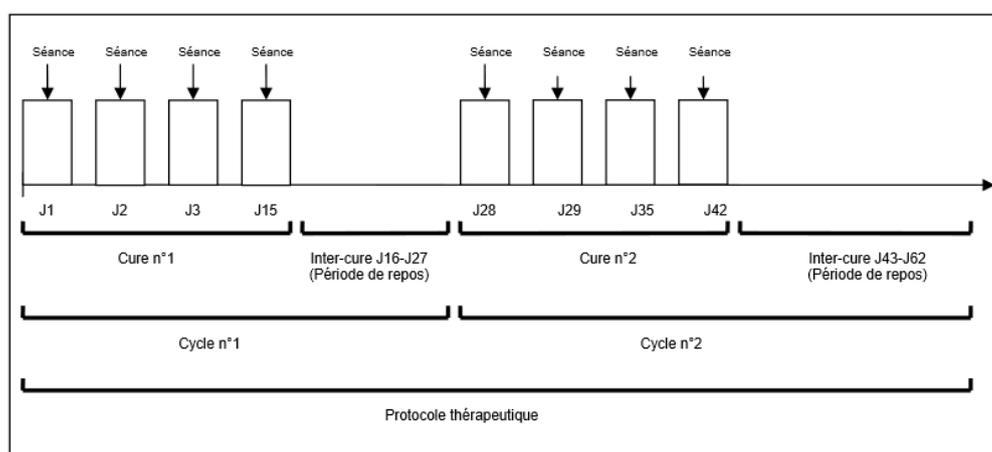
Ce type d'association posséderait trois avantages théoriques :

- *Une coopération spatiale* : la radiothérapie s'adresse au traitement de la maladie locorégionale alors que la chimiothérapie anticancéreuse systémique agit sur les éventuelles micro-métastases présentes au moment du traitement.

- Une *additivité* des effets anti-tumoraux indépendante des effets toxiques : l'additivité implique que les deux modalités soient utilisées chacune à des doses cytotoxiques et dans des conditions optimales.
- Une *supra-additivité* correspondant à une synergie des effets cytotoxiques, notamment par l'utilisation de cytotoxiques dits « radio-sensibilisants ». (27)

## 2.4 La chronologie d'une cure de chimiothérapie

Une cure de chimiothérapie est la période pendant laquelle le patient reçoit la chimiothérapie anticancéreuse. Elle dure de un à quelques jours et est répétée tous les 15 jours, 21 jours ou 28 jours. Un cycle de chimiothérapie délimite la période qui s'étend du premier jour d'une cure jusqu'à la veille de la cure suivante (**Figure 11**). Un même cycle est répété plusieurs fois jusqu'à l'arrêt de la chimiothérapie ou la reprise d'un nouveau protocole.



**Figure 11 : Exemple de schéma d'administration d'une chimiothérapie (31)**

La répartition des médicaments à l'intérieur d'un cycle se fait en fonction de la tolérance au médicament et de son efficacité. Il est parfois nécessaire d'étaler la dose totale sur plusieurs jours. Entrent aussi en compte la cytotinétique, visant à introduire les cytotoxiques dans un ordre défini pour une réponse cellulaire optimale, et la chronobiologie, basée sur la potentialisation de l'effet de l'anticancéreux en fonction du rythme circadien.

La répétition des cycles est indispensable à l'efficacité des cures et du traitement par chimiothérapie. Elle permet une meilleure tolérance, surtout hématologique et immunologique, puisque les cellules normales lésées s'auto-réparent plus rapidement que les cellules tumorales. Ainsi, une cure répétée tous les 15 ou 21 jours permet aux cellules sanguines de retrouver un taux normal ou subnormal entre deux cures. De plus, le repos entre deux cures évite les surcharges médicamenteuses. Enfin, une dose administrée sur quelques jours ou en administration unique semble plus efficace que cette même dose administrée en prise journalière sur plusieurs semaines. (32)

## 2.5 Les doses et voies d'administration

La voie veineuse est le plus souvent préférée à la voie orale à cause des problèmes d'observance et d'absorption digestive de cette dernière. La voie orale est toutefois de plus en plus utilisée, de par le nombre croissant de spécialités présentant cette galénique mais aussi devant la praticité et la facilité de ce mode de prise.

La voie sous cutanée est parfois imposée par l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) du produit, elle reste assez fréquente.

D'autres voies sont utilisées en fonction du type de cancer, de sa localisation, de son étendue et des propriétés physico-chimiques de l'anticancéreux comme les voies intrapéritonéales, intrapleurales, intrarachidiennes, intravésicales ou intramusculaires.

Le dispositif intravasculaire permanent permet de disposer d'une voie d'abord vasculaire sécurisée au niveau des veines jugulaires, sous-clavières voire fémorales.

Il existe deux principaux types de Dispositif Veineux de Longue Durée (DIVLD) :

- Le cathéter veineux central ou cathéter tunnelisé à émergence cutanée.
- La chambre à cathéter implantable, où le cathéter est situé entièrement sous la peau. Elle est le DIVLD le plus souvent choisi. (27)

Les doses sont calculées en règle générale en fonction de la surface corporelle (**Tableau 9**). D'autres modes de calcul existent, comme celui adapté au poids corporel.

Au cours de cures suivantes, en fonction des tolérances hématologique, rénale ou encore hépatique de l'organisme aux cytotoxiques, les doses pourront être adaptées.

Les adaptations se font grâce à des règles strictes : plus les signes de toxicité sont marqués, plus les doses sont diminuées (de 25 à 50 % en règle générale) et à l'inverse, si la tolérance est bonne, elles peuvent être augmentées. (14)

### **Protocole FEC 100 (5-FU + Epirubicine + Cyclophosphamide Endoxan®)**

*En fonction de la posologie de l'épirubicine, le protocole est nommé FEC 50, 75 ou 100*

Indication : Traitement du carcinome mammaire

Nombre de cycle : 6

<b>Périodicité</b>	<b>Molécules</b>	<b>Posologie</b>	<b>Reconstitution et/ou dilution</b>	<b>Administration (Voie et Dure)</b>
<b>J1 = J22</b>	Epirubicine	100 mg/m <sup>2</sup> - J1	100 ml G 5 % ou NaCl 0.9 %	IV – 15 min
	Cyclophosphamide	500 mg/m <sup>2</sup> - J1	100 ml à 250 ml G 5 % ou NaCl 0.9 %	IV – 30 min
	5-Fluorouracile	500 mg/m <sup>2</sup> - J1	100 ml à 250 ml G 5 % ou NaCl 0.9 %	IV – 30 min

G : Glucose ; NaCl : Chlorure de Sodium ; IV : IntraVeineuse

**Tableau 9 : Exemple d'un protocole de chimiothérapie (33)**

## **3. Chimiothérapie par voie orale**

Grâce aux succès thérapeutiques, le cancer tend à devenir une maladie chronique privilégiant une prise en charge ambulatoire. C'est dans ce contexte que se sont développées les chimiothérapies par voie orale constituant une véritable avancée dans le domaine de la cancérologie. Un tableau en **Annexe 1** regroupe un exemple des molécules de chimiothérapie orale disponibles en officine. Leur nombre va encore se multiplier avec les progrès de la biologie moléculaire et le développement des thérapies ciblées. Cette voie d'administration contribue à améliorer la qualité de vie du patient et lui permet de vivre normalement en conservant une vie sociale et professionnelle.

Par contre, le patient doit désormais gérer lui-même ses prises médicamenteuses, ce qui peut générer des problèmes d'observance et affecter l'efficacité du traitement.

Les patients sous chimiothérapies orales sont amenés à suivre ce traitement au long cours et il serait justifié d'optimiser le suivi de ces patients et de les intégrer dans cette démarche. Cette prise en charge personnalisée du patient place le pharmacien au cœur du système de soins et lui attribue de nouvelles responsabilités. (34)

### **3.1 Les avantages et contraintes de la voie orale**

Pour l'équipe médicale, la chimiothérapie orale présente l'avantage de s'affranchir de la pose d'une voie veineuse, qui peut s'infecter ou se boucher.

Pour les patients, on constate des effets bénéfiques ou délétères :

#### Avantages :

- Diminution du nombre de trajet domicile-hôpital, et du stress engendré par l'univers hospitalier.
- Traitement dans un cadre moins anxiogène, puisque les patients ont la possibilité de rester à leur domicile, parmi leur entourage.
- Meilleure qualité de vie des patients : si son état général le permet, le patient peut prendre son traitement sans que cela n'ait d'impact sur l'organisation de son activité professionnelle, ses habitudes de vie, et ses loisirs.

#### Contraintes :

- Défaut d'encadrement médical.

### **3.2 Les limites biologiques et organisationnelles de la voie orale**

#### **3.2.1 La biodisponibilité**

Elle est plus faible pour la voie orale et surtout elle est variable d'un patient à l'autre. L'absorption intestinale et le métabolisme du médicament déterminent sa biodisponibilité.

De nombreux facteurs comme le pH du milieu gastrique, la lipophilie de la molécule, la présence d'un bol alimentaire, vont avoir une influence sur la biodisponibilité. Certaines molécules voient leur absorption diminuée en cas de prise de nourriture concomitante et doivent être prises en dehors des repas. Enfin, selon leur demi-vie, la prise devra être fractionnée. Cette biodisponibilité variable, entraîne des taux sanguins instables, ce qui peut avoir un impact sur l'efficacité et sur la toxicité du traitement.

### **3.2.2 La tolérance**

Le profil de tolérance des chimiothérapies par voie orale est parfois différent des mêmes chimiothérapies par voie intraveineuse, mais les effets indésirables peuvent être tout aussi sévères. La prise de ces traitements nécessite donc une surveillance clinique et biologique. Cela implique une « auto surveillance » du patient qui doit savoir quels signes doivent le conduire à consulter son médecin. Pour les patients, il est nécessaire de faire un hémogramme chaque semaine pour surveiller le nombre de leucocytes. Il est très important que le patient soit rigoureux dans son suivi biologique.

### **3.2.3 L'observance**

Le patient va devoir gérer son traitement lui-même, les oublis et les erreurs de prise peuvent générer un échec du traitement, ou une toxicité, avec un risque de ré-hospitalisation et une perte de chance de guérison. Il existe de nombreux facteurs de non compliance :

#### La banalisation

Le fait de prendre le traitement anticancéreux par voie orale, à domicile, peut entraîner une banalisation du traitement. Le patient ou son entourage peut également sous-estimer l'importance de bien prendre le traitement, ou penser qu'il n'y aura pas d'effet indésirable important avec une « simple » voie orale.

## La complexité des schémas de prise

D'une part, la complexité des schémas tient à la galénique. Certaines formules ne sont souvent pas adaptées car les dosages sont fixes, alors que la posologie est adaptée au patient. Ainsi, certains nécessitent la prise d'un grand nombre de comprimés (jusqu'à 6 à 8). De plus, peu de dosages sont disponibles. L'adaptation posologique est alors difficile à réaliser (espacement des prises, diminution des doses).

D'autre part, la complexité des schémas est également intrinsèque au protocole : le médicament doit être pris chaque jour, (en une ou plusieurs fois selon la biodisponibilité), ou au contraire en une seule prise hebdomadaire. Certains schémas impliquent des prises pendant quelques jours puis une pause.

## Les difficultés dans la gestion des effets indésirables

Ces traitements sont aussi à l'origine de nombreux effets indésirables difficiles à gérer. Par exemple, les nausées et vomissements sont des effets indésirables souvent redoutés par les patients. Ils peuvent être aigus ou retardés. Leur fréquence dépend des molécules utilisées, des doses, et du mode d'administration. (4), (35)

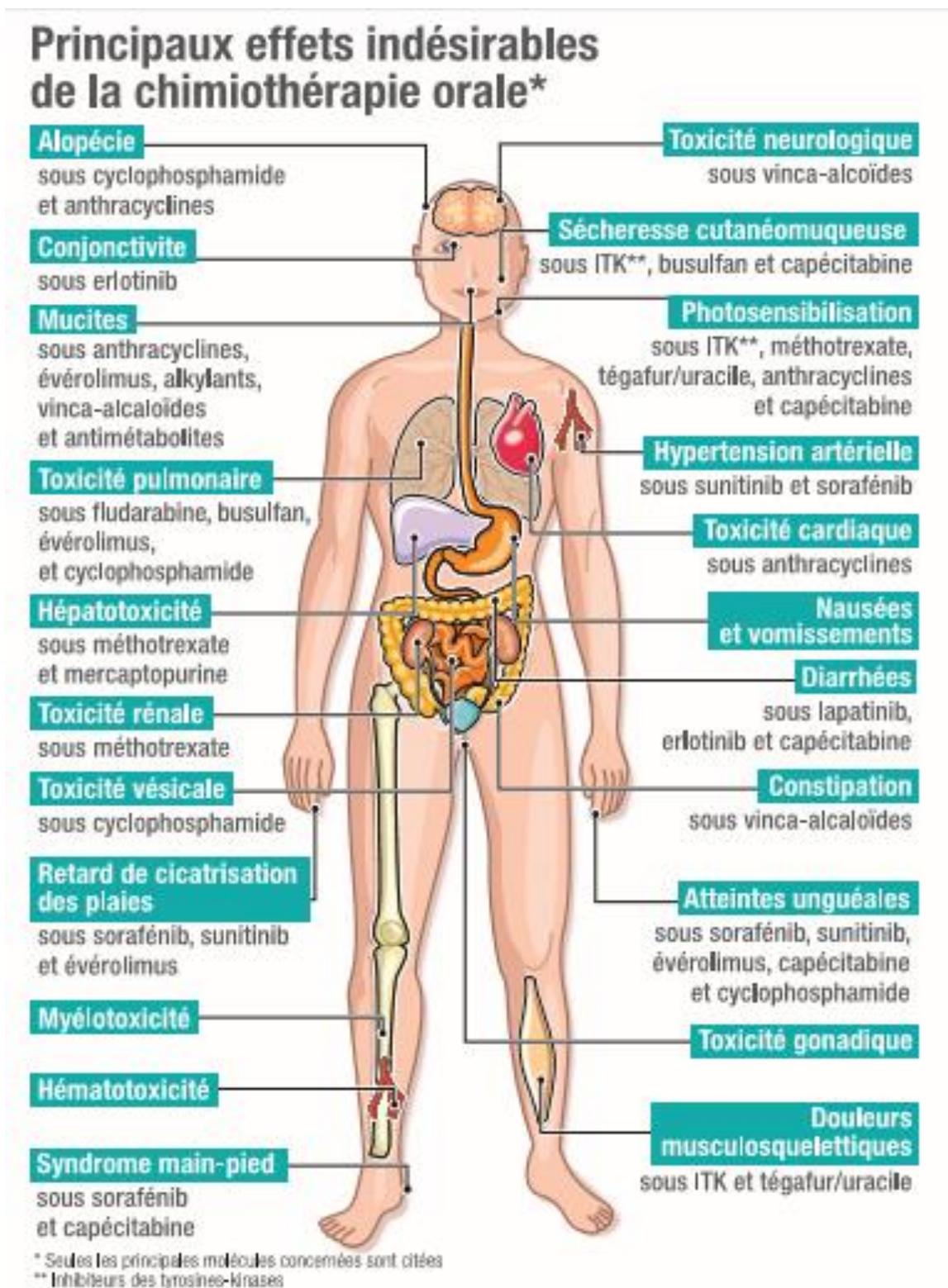
### **3.3 Les médicaments sortis de la réserve hospitalière**

La chimiothérapie orale s'est considérablement développée ces dernières années. En 1995, 12 molécules cytotoxiques étaient disponibles par voie orale et depuis, cette liste ne cesse de s'agrandir avec notamment l'explosion des thérapies ciblées. Aujourd'hui toutes les classes pharmacologiques de cytotoxiques sont disponibles sous forme orale. En 2020, la proportion des anticancéreux oraux pourrait atteindre 50 % des traitements à base d'anticancéreux.

Même si ces molécules se révèlent moins contraignantes que les traditionnelles chimiothérapies administrées par voie parentérale, elles ne sont pas pour autant dénuées d'effets indésirables et sont souvent d'utilisation complexe. Par conséquent, ces nouveaux traitements requièrent des compétences approfondies en cancérologie et une extrême vigilance. (7), (25)

**PARTIE III :**  
**PRINCIPAUX EFFETS INDESIRABLES**  
**DES ANTICANCEREUX**

Les chimiothérapies cytotoxiques, de par leur mécanisme d'action, agissent sur toutes les cellules en cours de division. Les cellules néoplasiques, dont le système de division est dérégulé, sont les plus touchées, mais les autres cellules de l'organisme sont également touchées à cause de cette non spécificité, entraînant des effets indésirables (**Figure 12**).



**Figure 12 : Principaux effets indésirables de la chimiothérapie orale (29)**

Les effets indésirables sont nommés comme tels et non « effets secondaires », car ils ne sont pas consécutifs à l'effet antinéoplasique mais placés au même rang que ceux-ci. Leur particularité par rapport aux effets thérapeutiques est présentée dans leur définition : un effet indésirable est une réaction nocive et non voulue à un médicament, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour le traitement d'une maladie.

On distingue deux types de toxicités :

- Toxicité aiguë

Elle apparaît quelques heures à quelques jours après l'administration du traitement. Réversible et non dépendante de la dose cumulée, c'est-à-dire de la dose totale reçue par le patient au décours des administrations successives de l'anticancéreux, elle ne s'aggrave pas au fil du traitement.

- Toxicité retardée

Elle est inconstante et incomplètement réversible, le plus souvent dose-dépendante. On retrouve parfois une spécificité d'organe pour une famille ou un type d'anticancéreux donné.

Les effets indésirables d'une chimiothérapie sont directement liés au type de médicament administré, à ses doses, à son association avec d'autres médicaments, à la réaction individuelle de chaque patient ainsi qu'à son état général. Chaque médicament a une ou plusieurs toxicités spécifiques en agressant plus ou moins tel ou tel type de cellule. C'est pourquoi il est important d'attribuer à chaque protocole une liste d'effets indésirables probables. Ils sont variables d'une cure à l'autre, peuvent être absents ou survenir de manière décalée mais cela ne signifie pas que le traitement soit inefficace ou inadapté.

Actuellement, les professionnels de santé utilisent des systèmes de graduation standardisés afin de classer les effets indésirables selon leur sévérité. Les deux principaux systèmes utilisés sont ceux de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (**Tableau 10**) et du National Cancer Institut (NCI). (30)

	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
<b>Hématologique (adulte)</b>					
Hémoglobine	> 11g/100 ml	9,5-10,9 g/100 ml	8,0-9,4 g/100 ml	6,5-7,9 g/100 ml	< 6,5 g/100 ml
Leucocytes (G/l)	> 4,0	3,0 - 3,9	2,0 - 3,9	1,0 - 1,9	< 1,0
Poly. neutrophiles (G/l)	> 2,0	1,5 - 1,9	1,0 - 1,4	0,5 - 0,9	< 0,5
Plaquettes (G/l)	> 100	75 - 99	50 - 74	25 - 49	< 25
Hémorragie	Absence	Pétéchies	Modérée	Moyenne	Importante
<b>Gastro-intestinal</b>					
Bilirubine	< 1,25 x N	1,26 - 2,5 x N	2,6 - 5 x N	5,1 - 10 x N	> 10 x N
Transaminases	< 1,25 x N	1,26 - 2,5 x N	2,6 - 5 x N	5,1 - 10 x N	> 10 x N
Phosphatases alcalines	< 1,25 x N	1,26 - 2,5 x N	2,6 - 5 x N	5,1 - 10 x N	> 10 x N
Muqueuse buccale	Sans changement	Douleur	Érythème	Ulcération, alimentation liquide seulement	Alimentation impossible
Nausées, vomissements	Absence	Nausées	Vomissements transitoires	Vomissements nécessitant un traitement anti-émétique	Vomissements incoercibles
Diarrhée	Absence	Transitoire < 2 jours	Tolérable > 2 jours	Intolérable demandant traitement	Hémorragies - Déshydratation
<b>Rénal</b>					
Urémie ou créatininémie	< 1,25 x Na	1,26 - 2,5 x Na	2,6 - 5 x Na	5 - 10 x Na	> 10 x Na
Protéinurie	Sans changement	1 + ou < 3 g/l	2 - 3 + ou 3 - 10 g/l	4 + ou > 10 g/l	Syndrome néphrotique
Hématurie	Sans changement	Microscopique	Macroscopique	Macroscopique + caillots	Anurie

<b>Pulmonaire</b>	Sans changement	Léger symptôme	Dyspnée d'effort	Dyspnée de repos	Repos au lit complet
<b>Fièvre</b>	Absente	< 38 °C	38 °C - 40 °C	> 40 °C	Fièvre avec hypotension
<b>Réaction allergique</b>	Sans changement	Œdème	Bronchospasme n'appelant pas réanimation	Bronchospasme appelant réanimation	Choc anaphylactique
<b>Cutané</b>	Sans changement	Érythème	Desquamation Vésicules Prurit	Suintement Desquamation Ulcération	Dermatite exfoliative. Nécrose appelant une exérèse
<b>Effet alopeciant</b>	Sans changement	Perte de cheveux	Alopécie modérée par plaques	Alopécie complète mais réversible	Alopécie irréversible
<b>Infection</b>	Absence	Mineure	Modérée	Majeure	Choc infectieux
<b>Neurotoxicité</b>					
État de conscience	Vigile	Assouplissements	Somnolence < 50 % des heures d'éveil	Somnolence > 50 % des heures d'éveil	Coma
Périphérique	Absence	Paresthésies et/ou diminution des réflexes tendineux	Paresthésie sévères et/ou faiblesse modérée	Paresthésies intolérables et/ou diminution importante de la force motrice	Paralyse
Douleur (en rapport avec le traitement et non liées à la maladie)	Absence	Légère	Modérée	Météorisme abdominal	Météorisme et vomissements
Cardiaque	Absence	Ne nécessitant pas l'arrêt du traitement	Modérée Ne nécessitant pas l'arrêt du traitement	Sévère	Intolérable

g : gramme ; G : giga ; N : limite supérieure de la valeur normale ; Na : sodium

**Tableau 10 : Cotation OMS des effets toxiques des anticancéreux (27)**

Les principaux effets indésirables observés à l'officine sont multiples, tels que les troubles psychiques, digestifs, cutanéomuqueux ou encore des phanères, ainsi que la toxicité hématologique, la douleur et la fatigue.

## 1. Troubles psychiques

Le cancer s'impose et le patient ne le choisit pas. Il est compréhensible d'éprouver des difficultés à faire face à une telle épreuve. Un certain nombre de situations pourront susciter détresse psychologique, angoisse, solitude voire dépression.

Mais chaque individu vivra les étapes qu'il rencontrera à sa façon, en fonction de son histoire, des événements rencontrés, de sa sensibilité personnelle. Les troubles psychologiques se produiront à des moments distincts, avec des symptômes différents et seront d'intensité et de durée variables. (14)

## 2. Douleur

La douleur cancéreuse est toujours de nature complexe. Elle résulte non seulement de composantes physiques (stimuli physiques nocifs), mais aussi de composantes psychologiques telles la dépression due au contexte de la maladie associant la fatigue, l'insomnie, la perte de position sociale et l'anxiété.

La chimiothérapie détruit les cellules à division rapide comme les cellules du sang, de la peau ou des muqueuses. Elle peut alors entraîner des douleurs aiguës qui apparaissent après deux à trois semaines de traitement et disparaissent à l'arrêt de la chimiothérapie. Il s'agit de douleurs de nociception. La destruction des structures nerveuses entraîne quant à elle des douleurs neuropathiques à distance de l'administration des anticancéreux. Lorsque ces deux types de douleur sont présents, on parle de douleur mixte.

Les causes de la douleur cancéreuse sont multiples :

- l'extension de la tumeur : cause principale ;
- les douleurs associées au traitement du cancer : moins fréquentes ;
- la dégradation de l'état général ou les facteurs psychologiques participant au déclenchement, à l'amplification ou à l'entretien des processus douloureux.

Les règles de prescription des analgésiques suivent 5 concepts de base selon l'OMS :

- l'administration selon un horaire fixe : dose ajustée à la douleur ressentie et augmentée progressivement jusqu'au soulagement,
- l'administration par paliers,
- la préférence de la voie orale,
- la prescription personnalisée,
- la prescription ne devant négliger aucun détail. (27)

### 3. Troubles digestifs

Les muqueuses de l'appareil digestif sont des tissus à renouvellement rapide donc touchés par les médicaments cytotoxiques.

#### 3.1 Les nausées et vomissements

Les anticancéreux présentent un potentiel émétisant variable, tant sur le plan de la sévérité des manifestations que sur les délais d'apparition et la durée des nausées et vomissements. L'utilisation des poly-chimiothérapies associant un ou plusieurs anticancéreux à fort potentiel émétisant rend pratiquement systématique l'adjonction d'un traitement antiémétique. (27)

Les Nausées et Vomissements Chimio-Induits (NVCI) représentent un effet indésirable important pouvant influencer la poursuite du traitement : refus du patient, fatigue, troubles hydroélectriques, déshydratation, hospitalisation.

Il existe trois catégories de NVCI :

- *Immédiats* : ils surviennent dans les 24 heures après le début de la chimiothérapie.
- *Retardés* : au-delà des 24 premières heures, ils sont moins intenses mais peuvent durer plusieurs jours.
- *Anticipés* : déclenchés par des stimuli visuels ou olfactifs à l'arrivée sur les lieux de la chimiothérapie après plusieurs cures, ils sont liés au stress et à l'appréhension. (36)

## 3.2 La diarrhée

La diarrhée se définit comme l'émission de selles trop fréquentes, trop abondantes et trop liquides. Dans le cadre de la toxicité de la chimiothérapie, il s'agit d'une diarrhée aiguë sécrétoire avant tout, apparaissant dans les 24 à 96 heures qui suivent la fin du traitement. Elle est la conséquence à la fois de la réduction de l'absorption intestinale et de la sécrétion excessive d'eau et d'électrolytes. Les cellules de la muqueuse intestinale se divisant rapidement, elles seront très touchées par les anticancéreux.

Du point de vue du praticien, cette diarrhée est gênante car si elle persiste, elle peut entraîner douleur, faiblesse, déshydratation, perte de poids, déséquilibre électrolytique et insuffisance rénale. Elle peut mettre en jeu le pronostic vital, l'hospitalisation en urgence est alors impérative.

Une diarrhée due à une colite infectieuse à bactérie ou à champignons peut survenir lorsque l'immunité du patient est diminuée. Non liée à la toxicité digestive des anticancéreux, elle est soignée par des ralentisseurs du transit ou des antibiotiques. Il est important de bien différencier la diarrhée post-chimiothérapie d'une diarrhée infectieuse. (14)

## 3.3 La constipation

Cliniquement, la personne constipée va à la selle moins de 3 fois par semaine. Le patient peut se plaindre également de plénitude, de distension abdominale, de flatulence, de nausées et de douleur. Physiologiquement, la constipation existe quand les résidus alimentaires progressent mal dans le gros intestin ou ne sont pas évacués dans l'intestin terminal.

Les grades de toxicité s'échelonnent à partir de symptômes occasionnels ou intermittents : nécessitant l'utilisation occasionnelle de laxatif (Grade 1) ; mettant en jeu le pronostic vital : fécalome, obstruction intestinale, mégacôlon toxique (Grade 4). La constipation est un effet indésirable majeur entraînant une diminution de la nutrition et de la qualité de vie du patient. (14)

## **4. Troubles des phanères**

### **4.1 L'alopecie**

Les cellules des bulbes pileux étant à division rapide, elles sont très sensibles aux médicaments cytotoxiques, d'où la chute fréquente des cheveux et des poils, dont les cils et les sourcils pendant une chimiothérapie. L'importance de ces effets indésirables dépend des médicaments et des doses administrées, du nombre de séances mais aussi de la nature des cheveux. (36)

L'alopecie, totale ou partielle, est un des effets indésirables fréquemment rencontré lors de certaines chimiothérapies anticancéreuses. Elle est toujours réversible mais représente un obstacle psychologique sérieux à une bonne observance du traitement. La chute de cheveux débute 10 jours après le début de la chimiothérapie. L'effet maximal n'apparaît qu'au bout d'un à deux mois. Après l'arrêt de la chimiothérapie, la repousse des cheveux demande plusieurs semaines à plusieurs mois. La texture et la couleur de la chevelure peuvent être modifiées.

### **4.2 Les troubles unguéaux**

La toxicité unguéale se traduit par différents mécanismes : l'hyperpigmentation, la leuconychie (décoloration des ongles), le retard de croissance unguéal, la réduction de la tablette (partie dure et colorée) ou de la lunule (partie blanche) de l'ongle, l'onycholyse (décollement de l'ongle) et les paronychies.

Les paronychies correspondent à une inflammation des tissus périunguéraux liée à une réponse vasculaire anormale, également appelées périonyxis. Après ces phénomènes inflammatoires, surviennent des surinfections bactériennes, surtout staphylococciques. Les lésions ont un aspect de pseudo-panaris évoluant vers des lésions bourgeonnantes, saignant facilement. Ces lésions sont différées dans le temps, de 4 à 8 semaines, par rapport au début de l'administration du traitement anticancéreux. (37)

## 5. Troubles cutanéomuqueux

### 5.1 Les mucites orales

Inflammation des muqueuses de la cavité buccale responsables de douleurs, d'une dysphagie et d'une dysphonie, les mucites buccales et pharyngées sont un effet indésirable fréquent de la chimiothérapie et de la radiothérapie. Elles apparaissent généralement 1 à 2 semaines après le début du traitement et cicatrisent le plus souvent en 2 à 4 semaines.

L'OMS définit 5 grades en fonction de l'intensité de la douleur, des signes d'érosion de la muqueuse buccale (de la rougeur à l'ulcération profonde) et de la capacité à s'alimenter par voie orale. Les mucites sont dites sévères lorsque le patient ne peut plus s'alimenter ou s'hydrater par voie orale.

Elles peuvent être à l'origine d'une dénutrition, d'une déshydratation, d'hémorragies et d'infections localisées (mycose buccale) ou plus profondes (d'autant plus en cas de neutropénie). Dans certains cas, il peut être nécessaire de modifier le protocole anticancéreux.

Les facteurs de risque sont soit propres au patient (âge, état nutritionnel et buccodentaire, fonction salivaire), soit dépendants du protocole de chimiothérapie (molécule, dose et durée). Parmi les traitements les plus à risque nous pouvons citer : le méthotrexate, les taxanes, la doxorubicine, le 5-FU. (36)

### 5.2 Les troubles cutanés

La peau, en raison de son renouvellement rapide est la cible de nombreuses toxicités (**Figure 13**). En raison de leur fréquence, la prise en charge de ces toxicités a pris une importance significative ces dernières années. Des formes très variables de toxicité cutanée sont observées : sécheresse, hyperpigmentation, érythème, éruptions, prurit, épidermolyse ou des toxicités plus spécifiques comme le syndrome main-pied.



**Figure 13 : Effets indésirables cutanés des traitements anticancéreux (38)**

### 5.2.1 La radiodermite

Elle représente le principal effet indésirable à craindre après une radiothérapie. Classées en différents stades de gravité (de l'érythème avec desquamation sèche à une desquamation suintante voire une ulcération), les radiodermites apparaissent généralement entre la 5<sup>ème</sup> et la 10<sup>ème</sup> séance de radiothérapie.

Le plus souvent, il s'agit d'érythèmes pouvant laisser une pigmentation foncée durant quelques semaines. Des réactions tardives peuvent apparaître plusieurs mois ou années après la fin du traitement : troubles de la pigmentation, télangiectasies, atrophie et sécheresse cutanée. Irréversibles, elles sont le plus souvent limitées si les conseils de prévention sont respectés. (36)

Les radiodermites aiguës apparaissent vers la deuxième semaine de traitement. Il s'agit de brûlures que l'on classe en 3 degrés :

- érythème (1er degré) : uniforme, prurigineux, accompagné d'une dépilation, il guérit en 8 à 10 jours si l'irradiation est stoppée ;
- radiodermite exsudative (2ème degré) : lésion plus profonde, avec mise à nu du derme en une ulcération suintante, douloureuse. La guérison demande 1 à 2 mois, par épidermisation ;
- radiodermite aiguë ulcérate (3ème degré) : lésion œdématiée, rouge, douloureuse, phlycténulaire, voire nécrotique, évoluant vers la radiodermite chronique. Elle implique un suivi à vie, en raison d'un risque de cancérisation cutanée post-radique. (38)

## 5.2.2 La xérose

Les cytotoxiques rendent en général la peau plus fine et plus sèche. La sécheresse cutanée de la peau ou xérose cutanée est un symptôme fréquent, environ un tiers des patients traités présente une sécheresse diffuse de la peau. Elle siège préférentiellement au niveau du tronc et des membres. La peau devient grisâtre, parfois associée à des craquelures, ressemblant à un eczéma, parfois la peau devient plus inflammatoire, un prurit peut apparaître. La sévérité de la xérose est classée en trois grades :

<b>1</b>	< 10 % de la surface corporelle, sans érythème ni prurit.
<b>2</b>	10-30 % de la surface corporelle et associée à un érythème ou un prurit, interférant avec les activités physiques de la vie quotidienne.
<b>3</b>	> 30 % de la surface corporelle et associée à un érythème ou un prurit, interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne.

Cette xérose peut s'accompagner au fil du temps d'une sensation de douleur, de tiraillement. Des fissures peuvent survenir aux extrémités des doigts (pulpe), des talons ou des orteils. Elle peut concerner les muqueuses, surtout les lèvres, mais également la conjonctive et, un peu moins fréquemment, les muqueuses buccale et génitale. (39)

## 5.2.3 L'éruption acnéiforme

Il s'agit d'une éruption papulo-pustuleuse monomorphe associée à un érythème sec, à un prurit et à un inconfort cutané. Elle touche les zones séborrhéiques du visage, du haut du tronc et du cuir chevelu.

Apparaissant précocement dans les 10 jours suivant le début du traitement, elle touche 50 à 80 % des patients. Son évolution est favorable, elle régresse en 4 à 6 semaines sans interrompre ni modifier le traitement et est réversible à l'arrêt.

## 5.2.4 Le syndrome main-pied

Appelé également érythrodysesthésie palmo-plantaire, il se présente sous la forme d'un érythème douloureux localisé sur la plante des pieds ou la paume des mains, et se manifeste par la survenue de modifications légères de la peau (érythème, sensation de brûlures) et de lésions de toxicité cutanée qui peuvent être modérées à sévères.

Relativement fréquent, il apparaît au cours des deux premiers cycles de chimiothérapie et est réversible en 2 à 3 semaines sans séquelles avec la diminution des doses ou à l'arrêt du traitement. La ré-épithélialisation complète se fait en 4 à 8 semaines.

Les syndromes main-pied se manifestent, au début, par des modifications légères de la peau (érythème, œdème ou hyperkératose) ou dermite légère, sans douleur (grade 1). Puis, au fil de son évolution (grade 2), surviennent des manifestations cutanées modérées (desquamation, bulles, saignement, œdème ou hyperkératose) avec des douleurs qui gênent les activités physiques de la vie quotidienne. Le troisième grade est marqué par la sévérité de ces manifestations cutanées avec des douleurs importantes qui perturbent les activités élémentaires de la vie quotidienne.

Il existe deux types de syndromes main-pied selon le traitement en cause, dont le retentissement et la prise en charge sont différents :

- Le syndrome main-pied *lié à la prise de cytotoxiques*, se manifeste par un érythème au niveau des paumes des mains et des plantes des pieds avec une sécheresse cutanée. Il est le plus souvent modéré, mais peut parfois être invalidant.
  - Le syndrome main-pied *lié à la prise d'une thérapie ciblée* par inhibiteur de tyrosine kinase est plus invalidant du fait de la survenue de lésions plus sévères.
- (40)

### **5.2.5 L'hyperpigmentation**

La couleur de la peau peut être modifiée de différentes façons en fonction du cytotoxique utilisé. L'hyperpigmentation reste localisée à la peau ou se généralise au contraire en touchant cheveux, muqueuses, dents et ongles.

Le 5-FU provoque une hyperpigmentation brune en macules due à une surcharge de mélanine dans les kératinocytes. Les anthracyclines et l'hydroxyurée induisent de larges lignes blanches transversales sur les ongles (mélanonychie). Le cyclophosphamide et le busulfan entraînent des hyperpigmentations diffuses : ongles, dents, muqueuses, paumes des mains et plantes des pieds. La bléomycine entraîne une hyperpigmentation particulière formée sur les zones du corps soumises à des pressions. Ces anomalies disparaissent lentement à l'arrêt du traitement.

### **5.2.6 La photosensibilisation**

L'exposition au soleil pendant le traitement favorise l'hyperréactivité cutanée de la chimiothérapie. Elle peut conduire à accélérer les processus de tous les effets indésirables touchant la peau, surtout l'hyperpigmentation. (14)

## **6. Risque infectieux**

Le risque infectieux est majeur en cas de cancer. Il représente une cause fréquente de mortalité et nécessite l'administration d'une antibiothérapie à large spectre. Tous les agents infectieux peuvent être rencontrés (bactéries, virus, champignons, parasites) mais les infections bactériennes demeurent de loin les plus fréquentes (90 %). Le risque d'infections majeures est lié à la profondeur (nadir) de la neutropénie ainsi qu'à sa durée (risque augmenté au-delà de 7 jours). Ces deux facteurs dépendent de la posologie, du mode d'administration et des associations anticancéreuses utilisées.

L'origine des infections est d'ordre mécanique (utilisation de cathéters centraux et de sondes) ou liée à la chimiothérapie ou la radiothérapie neutropéniantes (la toxicité hématologique des agents anticancéreux est quasi constante aboutissant à une neutropénie voire une aplasie).

Cette aplasie est :

- soit spontanément réversible : aplasie transitoire,
- soit durable après greffe de cellules souches hématopoïétiques ou consécutive à une atteinte métastatique de la moelle osseuse.

Les termes de neutropénie, d'agranulocytose et d'aplasie sont définis par les taux de leucocytes et de polynucléaires neutrophiles :

<b>Neutropénie</b>	- Leucocytes < 2 G/l - Neutrophiles < 1,5 G/l
<b>Agranulocytose</b>	- Leucocytes < 1 G/l - Neutrophiles < 0,5 G/l
<b>Aplasia</b>	- Hémoglobine < 6,5 g/dl - Neutrophiles < 0,5 G/l - Plaquettes < 100 G/l

(G = Giga = 10<sup>9</sup>)

## 7. Toxicité hématologique

### 7.1 La leuconeutropénie

La leuconeutropénie est la première manifestation de la myélosuppression. Sa gravité dépend de sa sévérité et de sa durée, elle s'accompagne d'accidents infectieux dès que la neutropénie descend au-dessous de 1 G/l. Elle peut être prévenue par l'administration de facteurs de croissance hématopoïétique administrés par voie sous-cutanée. L'injection peut être douloureuse et un changement régulier des sites d'injection doit être réalisé.

Plusieurs facteurs de croissance de la lignée granulocytaire sont actuellement commercialisés (liste non exhaustive) : le G-CSF (*granulocyte colony stimulating factor*) Neupogen®, Granocyte®, Zarzio® et le GM-CSF (*granulocyte macrophage colony stimulating factor*) Neulasta® qui est une forme pegylée prolongeant ainsi la durée d'action. (27)

Les symptômes d'une neutropénie peuvent être : un syndrome pseudo-grippal, l'apparition de fièvre, d'une fatigue, d'une mucite, d'une angine ulcéreuse nécrotique. Une surveillance de la numération de la formule sanguine est donc obligatoire avant chaque cure.

Une immunodépression peut intervenir parallèlement à la neutropénie, mais elle est quantitativement plus brève et moins sévère. L'appréciation du déficit induit est difficile car non corrélé au chiffre des leucocytes.

## **7.2 L'anémie**

L'anémie est définie par un taux d'hémoglobine pondérale inférieure à 11 g/dl chez la femme et 12 g/dl chez l'homme. Elle apparaît le plus souvent tardivement, après plusieurs semaines de traitement. Elle est d'installation progressive et souvent bien supportée. La chimiothérapie anticancéreuse, et principalement les sels de platine par leur toxicité rénale, peuvent provoquer une anémie.

Le traitement préventif ou curatif par un facteur de croissance de la lignée érythrocytaire, l'érythropoïétine (Éprex®, Aranesp®, Néorecormon®, Eporatio®), est possible. Il doit être administré dès le début de la chimiothérapie, si le taux d'hémoglobine est inférieur à 11 g/dl, à la dose initiale de 450 UI/kg/semaine, jusqu'à 3 semaines après l'arrêt des cures.

## **7.3 La thrombopénie**

La thrombopénie (plaquettes < 150 G/L) apparaît pour des doses généralement plus élevées que celles neutropéniantes, sauf en cas d'atteinte préférentielle de la lignée mégacaryocytaire.

Le risque hémorragique n'est pas corrélé au chiffre de plaquettes, mais il devient important quand ce chiffre descend au-dessous de 30 G/l, et est majoré en cas de fièvre, de méningite et chez les enfants. Les signes d'une thrombopénie sont divers tels que épistaxis, gingivorragie, hématurie, purpura, hémorragie cérébrale ou viscérale. Le traitement repose sur la transfusion de culot plaquettaire. (27)

## 8. Fatigue

La fatigue est l'effet indésirable majeur de la chimiothérapie et plus généralement du cancer mais elle reste mal prise en charge car sous-estimée.

Lors d'une chimiothérapie, le mal-être ressenti provient d'une grande fatigue sans effort particulier ou encore d'un affaiblissement général de l'organisme appelé « asthénie ». Une simple nuit de sommeil ne sera pas suffisante pour récupérer l'énergie perdue. La fatigue est souvent invalidante : des simples activités quotidiennes comme le ménage, la lecture, l'habillage ou la prise de décision deviennent des épreuves pour le patient. Plus gênant encore, la fatigue affecte la capacité à travailler, à se sociabiliser et à profiter de la vie. Elle se fait sentir dans la semaine qui suit l'administration de la chimiothérapie (4 à 10 jours) puis elle décline pour revenir à son niveau pré-chimiothérapie avant la cure suivante (en 2 à 3 semaines).

D'une part, les ressources de l'organisme seront utilisées au maximum afin de restaurer les cellules détruites par l'action cytotoxique des anticancéreux. Il s'agit d'un épuisement métabolique. En second lieu, la chimiothérapie agit sur la moelle osseuse et induit neutropénie, lymphopénie, anémie et thrombopénie. L'anémie est la principale cause de fatigue physique. Neutropénie et lymphopénie rendent l'organisme plus vulnérable aux infections, lequel devra lutter intensivement pour les combattre. Enfin, les autres effets indésirables comme les nausées, les vomissements, la diarrhée, la constipation ou la mucite, affaiblissent physiologiquement le patient tandis que les toxicités cutanées ou unguéales et l'alopécie affectent la force morale de l'individu.

Le pharmacien est en première ligne pour détecter et gérer les effets indésirables des chimiothérapies : il pourra informer et conseiller sur les conduites à tenir ou bien diriger le patient vers une consultation chez le médecin généraliste en fonction de la gravité de l'effet indésirable. (14)

**PARTIE IV :**  
**RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE**  
**DANS LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS**  
**ATTEINTS D'UN CANCER**

Le patient qui vient d'apprendre de son oncologue le diagnostic d'un cancer et l'inclusion immédiate dans un parcours de soins intensifs vient de recevoir un grand choc émotionnel qui bouleverse sa vie. Il naît donc une grande attente de pouvoir se confier, de reprendre le temps d'échanger et d'être accompagné.

Les pharmaciens officinaux y contribuent en termes d'écoute mais aussi de soins de support. Ainsi, ces professionnels de santé peuvent proposer aux patients un accompagnement personnalisé, dès l'annonce et la dispensation des premières chimiothérapies orales.

Objectifs du traitement, aide à l'observance, modalités de prise, effets indésirables éventuels seront expliqués au patient afin d'obtenir son adhésion au traitement et favoriser ainsi une bonne observance. Dans le cas des chimiothérapies par voie orale, des guides de dispensation, des livrets patients et des carnets de liaison sont mis à disposition par les laboratoires.

## **1. Education thérapeutique en cancérologie**

Selon l'OMS, l'éducation thérapeutique du patient vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. Elle fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient.

Elle comprend des activités organisées, y compris un soutien psychosocial. Ceci a pour but d'aider les patients, ainsi que leurs familles, à comprendre la maladie et les traitements. (41)

L'éducation pour la santé est une obligation déontologique pour le pharmacien. L'article R. 4235-2 du Code de la santé publique précise en effet que le pharmacien « doit contribuer à l'information et à l'éducation du public en matière sanitaire et sociale ». L'article L. 5125-1-1 A du Code de la santé publique définit les missions des pharmaciens d'officine. Il mentionne notamment que les pharmaciens officinaux « contribuent aux soins de premier recours » (parmi lesquels l'éducation pour la santé, la prévention et le dépistage) et « peuvent participer à l'éducation thérapeutique et aux actions d'accompagnement de patients ».

### Les pharmaciens disposent pour cela de nombreux atouts :

- leur proximité géographique ;
- leur accessibilité et leur disponibilité sur de longues plages horaires ;
- leurs contacts fréquents avec le patient ;
- leur connaissance globale du patient (contexte familial et socioprofessionnel, contact avec l'entourage, historique médicamenteux) ;
- leur relation de confiance instaurée avec le patient ;
- leurs qualités d'écoute et de disponibilité ;
- leur crédibilité auprès du public en tant que professionnel de santé ;
- leur formation à la fois scientifique et professionnelle. (34), (42)

Le pharmacien s'avère plus que jamais indispensable dans la prise en charge ambulatoire des pathologies cancéreuses, dès les premiers jours suivant le diagnostic et durant toute la durée du traitement. Il est le premier relais de l'hôpital vers la ville et assure la continuité des soins.

### Le rôle du pharmacien, médiateur « au carrefour » de la chaîne des soins, se conjugue en plusieurs niveaux de services :

- Expliquer et informer le patient sur sa pathologie et les traitements qui lui sont proposés.

Pour adhérer à la proposition de traitement, le patient doit comprendre a minima ce qui lui arrive, quels sont les médicaments proposés, quels sont leurs mécanismes d'action, quels en sont les bénéfices et les risques. La sécurisation du bon usage des traitements demande aussi que le pharmacien communique très spécifiquement sur les effets indésirables, de manière adaptée, hiérarchisée, rigoureuse, en mettant en place avec le patient des moyens de reconnaissance des signes et des conduites à tenir très pragmatiques.

- Veiller à une organisation pratique de la prise des médicaments adaptée au patient.

Cela commence par l'élaboration d'un plan de prise (**Annexe 2**) avec le patient en intégrant ses contraintes et ses habitudes de vie. De mêmes sont expliqués, la gestion domestique et la manipulation pratique des médicaments ainsi que leur approvisionnement.

- Etre disponible et à l'écoute pour accompagner le patient.

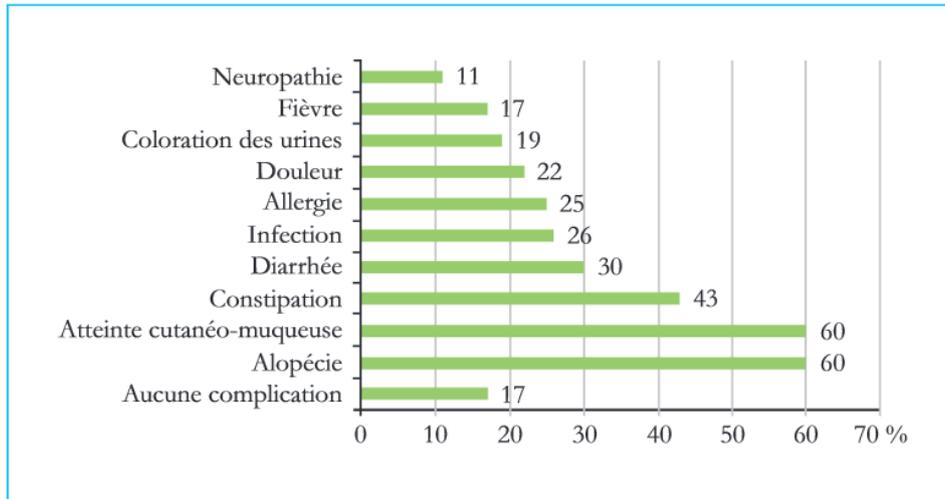
Dans ce rôle d'écoute, de vigilance active et de prévention de la iatrogénie, le pharmacien est particulièrement qualifié pour repérer les informations pouvant perturber le patient dans son comportement d'observance.

L'éducation thérapeutique doit être accessible à tous les patients qui restent libres d'en bénéficier ou pas. Pour le pharmacien, quel que soit son mode d'exercice, elle s'intègre comme un des services rendus à l'officine, dans la philosophie du « soin pharmaceutique ». Au-delà de la constitution d'une observation pharmaceutique, de la validation (**Annexe 3**) et de l'optimisation de la prescription, il s'agit de mettre en œuvre au long cours, un accompagnement personnalisé du patient. (43)

L'objectif d'une étude prospective menée sur une période de deux semaines dans un hôpital de jour d'oncologie et d'hématologie à Strasbourg, était d'estimer l'impact clinique potentiel de l'éducation thérapeutique chez les patients traités par des médicaments anticancéreux.

Si la majorité des traitements anticancéreux administrée dans une structure hospitalière font l'objet de peu de problèmes d'observance, l'éducation thérapeutique du patient traité par médicaments anticancéreux permettrait aux malades et à leurs familles de mieux comprendre leur pathologie et leur traitement, de collaborer avec les équipes médicales, d'assumer leurs responsabilités dans leur propre prise en charge et de prévenir la survenue d'effets indésirables graves

Dans cette étude, plus de 11 % des effets indésirables identifiés chez les patients traités par des médicaments anti-cancéreux (**Figure 14**) ont pu être associés à une absence d'éducation thérapeutique. Si pour une mise en œuvre optimale, l'éducation thérapeutique à l'hôpital nécessite l'encadrement du patient par plusieurs professionnels de santé (médecin, pharmacien, infirmier, psychologue, nutritionniste...), il impose aussi une collaboration étroite entre les professionnels de santé de ville et hospitalier afin d'assurer le suivi éducatif du patient. (44)



**Figure 14 : Fréquence des effets indésirables rapportés par les patients (44)**

## 2. Soins de support

Complémentaires aux traitements spécifiques anticancéreux, les soins de support participent à la prise en charge globale du patient.

### 2.1 La définition des soins de support

Les soins de support oncologiques ont été définis à la suite de la publication du plan cancer dans le cadre de la circulaire de la direction de l'Hospitalisation et de l'Offre de soins du 22 février 2005 : « ensemble des soins et soutiens nécessaires aux personnes malades tout au long de la maladie conjointement aux traitements onco-hématologiques spécifiques, lorsqu'il y en a. »

Ces soins ne sont en aucun cas une révolution des pratiques professionnelles. Le concept de soins de support, introduit en France au début des années 2000, n'a de nouveau que la volonté d'une meilleure coordination des soutiens à proposer aux patients atteints de cancer. Il englobe de façon non exhaustive des prises en charge symptomatiques telles que : douleur, fatigue, souffrance psychique, nutrition, troubles moteurs, handicaps et troubles digestifs etc... (45)

## 2.2 Le rôle du pharmacien dans les soins de support en oncologie

Le rôle des pharmaciens est évident à chaque étape de l'accompagnement du malade, lors du dépistage, du traitement, de la gestion des incidents de parcours comme de la phase thérapeutique.

Une fois de retour au domicile, le patient peut se trouver dans deux situations :

- un retour après traitement anticancéreux administré à l'hôpital ;
- un traitement ambulatoire dispensé en pharmacie d'officine.

Dans la première situation, le patient (ou ses proches) amène l'ordonnance hospitalière. Le pharmacien tient alors le rôle de premier lien avec la ville. Il devra vérifier les prescriptions, expliquer les traitements et s'assurer de la bonne compréhension du patient. Il est alors en relation étroite avec le concept de soins de support en agissant directement sur les soins prodigués.

Dans la seconde situation, il remet directement le traitement de chimiothérapie au malade en suivant la prescription hospitalière. Il prend alors la responsabilité de s'assurer que le patient a bien compris le mode d'administration, mais également les toxicités attendues.

Si l'équipe pharmaceutique n'a évidemment pas de rôle direct dans la psychothérapie, l'écoute et le contact adaptés à chaque situation, peuvent aider le patient à mieux tolérer son traitement. La complicité en officine, lors de chaque visite, permet une mise en confiance du patient et de son entourage face au médicament. (45)

Les objectifs du pharmacien dans les soins de support sont de :

- S'inscrire pleinement dans les objectifs des missions de la loi HPST.
- Développer le conseil et l'action de prévention dans le cadre des problématiques de santé publique.
- Répondre à l'attente des patients.
- Jouer pleinement son rôle dans le réseau de santé publique.

Les difficultés rencontrées sont de :

- Trouver du temps pour se former et actualiser ses connaissances dans un domaine en pleine évolution.
- Maintenir l'espace de soins de support avec une documentation actualisée de manière à ce que tous les outils soient toujours disponibles.
- Savoir s'adapter à chaque patient. (46)

## **3. Accompagnement du patient à l'officine**

### **3.1 Le contrôle et l'optimisation de l'observance**

L'administration orale apporte de nombreux avantages et améliore considérablement la qualité de vie. Cette voie d'administration est aussi efficace que la voie injectable à condition que le patient soit observant.

Estelle Lecointe, Présidente de l'Association européenne des patients atteints de sarcomes a mené, il y a 8 ans, une enquête sur la baisse d'observance voire les arrêts de traitements sous Glivec® pour les cancers appelés sarcomes gastro-intestinaux. Elle a constaté jusqu'à 25 % d'arrêt de traitement du fait des effets indésirables puissants sans que le prescripteur ne soit systématiquement informé. En pratique, avec l'aide du dossier pharmaceutique et des historiques de dispensation, le pharmacien peut facilement déduire qu'un patient a arrêté sa prise de médicament pour des raisons de motivations, de tolérance ou autre. (13)

Lors de l'explication du traitement, le pharmacien recherche l'adhésion totale du patient à sa thérapeutique. Il doit s'assurer que le patient a bien tout compris et l'encourage à suivre scrupuleusement le protocole établi par le cancérologue. Le pharmacien exerce un rôle majeur dans le suivi de cette observance. Pour cela différents outils sont à sa disposition. Il dispose d'un accès à l'historique médicamenteux du patient lui permettant de surveiller la prise régulière des médicaments.

L'optimisation de l'observance permet d'augmenter l'efficacité des traitements par voie orale et donc les chances de survie du patient.

Un patient sera mieux observant si le pharmacien revoit avec lui régulièrement les modalités de prises des médicaments et simplifie les schémas de prise, en faisant coïncider les prises médicamenteuses avec des événements de la vie quotidienne. Un patient prévenu au préalable du risque de survenue d'effets indésirables et de la conduite à tenir, sera plus observant qu'un patient mal informé et qui risquerait d'arrêter son traitement dès leur apparition. L'utilisation par exemple de piluliers journaliers peut remédier aux problèmes d'observance. (34)

### **3.2 Les modalités de prise et les posologies**

Un traitement par chimiothérapie orale n'est pas un traitement anodin et impose au patient de respecter certaines modalités d'administration. En effet, les comprimés doivent être pris en quantité exacte les jours recommandés par le médecin et à des horaires fixes.

Un livret d'information et de suivi accompagnant le traitement peut être remis par le cancérologue ou distribué par le laboratoire. Les posologies inscrites sur les ordonnances sont parfois exprimées en fonction de la surface corporelle et doivent être converties en dosage et unités de prise. La plupart des agents de chimiothérapies orales ont une marge thérapeutique étroite. Le moment de prise des médicaments va donc influencer leur pharmacocinétique. Ainsi, certains anticancéreux oraux sont à prendre au cours des repas afin de limiter leur toxicité. D'autres traitements sont au contraire à prendre à jeun ou au moins 1h avant ou 2h après un repas.

De nombreux traitements s'administrent de manière cyclique et il revient au pharmacien, lors de la dispensation, de réexpliquer au patient le protocole qui peut sembler complexe. Il rappellera l'importance de respecter rigoureusement les horaires et rythmes d'administration.

En cas d'oubli de dose, le patient ne doit pas prendre la dose manquée. Il reprendra son traitement à l'heure normale le lendemain sans doubler les doses. Cet oubli est à noter dans son carnet de suivi et le patient doit en informer son médecin. En cas de vomissements survenus après la prise des comprimés ou des capsules, il est recommandé au patient de joindre son médecin cancérologue pour établir la conduite à tenir. (34)

## 3.3 La prévention des effets indésirables des traitements anticancéreux

La gestion des effets indésirables des chimiothérapies fait partie intégrante des soins de support. Le rôle du pharmacien est d'apprendre au patient à reconnaître et à gérer ces effets, de l'informer sur les moyens de diminuer le risque de leur apparition et enfin de lui expliquer la conduite à tenir s'ils surviennent. (cf tableau de suivi hebdomadaire des effets indésirables : **Annexe 4**).

### 3.3.1 Troubles digestifs

#### 3.3.1.1 Les nausées et vomissements

##### Conseils :

- Fractionner les prises alimentaires : repas légers, boissons en petites quantités.
- Ne pas s'angoisser si la quantité d'aliments ingérés est insuffisante.
- Manger ce dont on a envie.
- Privilégier les produits qui ont une saveur peu prononcée.
- Bien mâcher les aliments.
- Privilégier les aliments froids qui ont moins d'odeur.
- Eviter la nourriture grasse.
- Boire suffisamment pour éviter la déshydratation.
- Garder des biscuits à proximité de son lit : l'appétit peut revenir la nuit.
- Penser à se reposer après les repas, ceci permet de diminuer les nausées.
- Focaliser son attention sur autre chose peut permettre de maîtriser les nausées.
- En cas de vomissements, faire un bain de bouche tout de suite après. (29), (36)

#### 3.3.1.2 La diarrhée

Le patient doit signaler systématiquement au médecin ou au pharmacien toute diarrhée de plus de 4 selles par jour afin que soit prescrit un traitement anti-diarrhéique adapté et éventuellement une réhydratation. En cas de diarrhée sans signes de gravité, il sera proposé un traitement symptomatique.

### Règles hygiéno-diététiques :

- Apport hydrique important (2 litres par jour en eau, thé, bouillons).
- A proscrire : les légumes, fruits crus, boissons glacées, café et laitages.
- Alimentation pauvre en fibres, à base de riz, pâtes, compotes de coings, carottes bien cuites, bananes mûres et fruits secs riches en potassium.

Une fois l'étiologie infectieuse écartée, le traitement anti-diarrhéique repose sur un ralentisseur du transit : le loperamide, Imodium® ou bien un antisécrétoire intestinal : le racécadotril, Tiorfan®. Un pansement intestinal peut également être proposé (diosmectite, Smecta®) à prendre à 2 heures d'intervalle au minimum de la prise du cytotoxique pour ne pas en diminuer l'efficacité.

En cas de diarrhée sévère, le pharmacien n'hésitera pas à orienter le patient vers les urgences pour une éventuelle hospitalisation avec réhydratation, antibiothérapie si infection suspectée, et traitement anti-diarrhéique. (29)

### **3.3.1.3 La constipation**

#### Conseils :

- Boire au moins 1,5 litre d'eau par jour, de préférence enrichie en magnésium.
- Privilégier les fibres, consommer des fruits et des légumes.
- Exercer une activité physique régulière.

Si les mesures hygiéno-diététiques ne suffisent pas, le patient pourra recourir aux laxatifs doux non irritants ou en dernier recours aux micro-lavements.

### **3.3.2 Troubles des phanères**

#### **3.3.2.1 L'alopecie**

Un casque réfrigérant peut être utilisé afin de limiter l'alopecie. Le froid provoque une vasoconstriction sur le cuir chevelu et diminue ainsi la quantité de produit cytotoxique entrant en contact avec les follicules pileux ce qui permet de limiter la chute des cheveux.

Il est placé quinze minutes avant le début de la perfusion et reste tout le long de l'administration. Néanmoins, son efficacité reste incertaine et variable selon les patients. Le casque réfrigérant est rarement bien toléré par les patients surtout si ils sont migraineux. Il est susceptible de provoquer des céphalées et des tremblements. Ce casque est contre-indiqué en cas de métastases cérébrales, de localisations crâniennes d'un cancer ou de tumeurs à doublement rapide (leucémies). (27)

#### Conseils :

- Anticiper la chute des cheveux en choisissant une perruque, avant le début du traitement pour se rapprocher le plus possible de sa couleur et de son style.
- Adopter une coupe de cheveux courte pour faciliter la transition.
- Porter une perruque ou un foulard permet de protéger le cuir chevelu du soleil et de l'exposition au froid.
- Le sèche-cheveux, les colorations, les permanentes, le brossage répété, trop agressifs pour le cheveu sont fortement déconseillés.
- L'emploi d'un shampoing doux après la chute des cheveux limitera les éventuelles démangeaisons. (36)

### **3.3.2.2 Les troubles unguéaux**

#### Mesures préventives :

- Réaliser des soins de manucures et de pédicures sans toucher les cuticules.
- Ne pas couper les ongles trop courts.
- Protéger les mains avec des gants pour toute activité traumatisante ou manipulation de produits chimiques, lessives, détergents.
- Se chauffer correctement pour éviter tout traumatisme.
- Hydrater la base de l'ongle, matin et soir, avec une crème hydratante ou un baume.
- Appliquer avant chaque séance de chimiothérapie un vernis fortifiant incolore au silicium pour limiter l'onycholyse, ainsi qu'une couche de vernis foncé non nacré pour protéger l'ongle de la lumière. (29), (36), (37)

### 3.3.3 Troubles cutanéomuqueux

#### 3.3.3.1 Les mucites orales

##### Conseils :

- Effectuer auparavant un bilan dentaire.
- Respecter les mesures d'hygiène buccale : brossage des dents régulier, rinçage fréquent de la bouche, hydratation suffisante.
- Utiliser une brosse à dents souple ; se brosser en douceur ; ne porter les prothèses qu'au moment des repas ; s'hydrater régulièrement les lèvres.
- Sucrer des bonbons ou des gommes à mâcher sans sucre pour stimuler la fonction salivaire.
- Boire suffisamment, humidifier l'air.
- Utiliser des substituts salivaires (Artisial®, Aequasyl®).
- Éviter les aliments trop chauds, croquants, le tabac, l'alcool, les épices, les aliments acides, la vinaigrette.
- Privilégier les compotes, les potages, les purées.
- Sucrer des glaçons pendant les séances de chimiothérapie.

Le traitement des mucites repose généralement sur la prescription de bains de bouche au bicarbonate de sodium (1,4 %) auquel peut être rajouté un antifongique (Mycostatine®, Fungizone®) et un antiseptique (Eludril®).

Il est parfois ajouté un anesthésique local en cas de fortes douleurs (Xylocaine®). Le bain de bouche est à conserver au réfrigérateur et à utiliser dans un délai de 3 à 5 jours maximum. Le patient renouvelera les bains de bouche jusqu'à 6 fois par jour.  
(36) (29)

#### 3.3.3.2 La radiodermite

##### Conseils :

- Hydrater la peau quotidiennement.
- Éviter tout traumatisme au niveau de la zone irradiée.
- Éviter les bains et préférer les douches.

- Utiliser des produits n'asséchant pas la peau.
- Bien se sécher en tamponnant, particulièrement au niveau des zones humides.
- Eviter déodorants alcoolisés ou parfumés, parfums, produits alcoolisés qui assèchent la peau.
- Ne pas utiliser de rasoir mécanique ou de crème dépilatoire. Si possible éviter de s'épiler ou éventuellement avec un rasoir électrique.
- Selon avis médical, continuer ou non l'hydratation de la peau (certains radiothérapeutes le déconseillent). Dans tous les cas, stopper toute application les 3 ou 4 heures précédant la séance.
- Porter des vêtements amples et confortables, de préférence en coton.
- Ne pas porter de soutien-gorge ou utiliser un soutien-gorge spécifiquement conçu pour la radiothérapie (en coton et sans armature).
- Eviter toute exposition solaire.
- Prévenir le médecin en cas d'apparition de petits boutons, d'une rougeur sur la zone irradiée.
- Protéger les zones irradiées du soleil pendant un an. (36)

### **3.3.3.3 Le syndrome main-pied**

A l'évocation de signes caractéristiques d'un syndrome main-pied, le pharmacien doit impérativement inciter le patient à consulter son médecin pour qu'il détermine la conduite à tenir.

Le traitement préventif vise à supprimer les zones d'hyperkératose avant la mise en place d'un traitement par thérapie ciblée avec des soins de pédicurie et, plus rarement, de manucurie. Ces soins seront suivis par l'application (sous surveillance dermatologique) de pommades kératolytiques à base d'acide salicylique ou d'urée concentrée pour leur effet relipidant, hydratant et kératolytique (crèmes ou baumes avec 10 % minimum d'urée ou vaseline salicylée à 30 %).

#### Conseils :

- Éviter les bains et douches chauds ainsi que l'exposition solaire.
- Tremper ses mains et ses pieds dans de l'eau froide ou appliquer de la glace plusieurs fois par jour.

- Bien se sécher les mains et les pieds sans frotter et les laisser découverts le plus possible.
- Appliquer régulièrement des crèmes émollientes sur les zones atteintes.
- Privilégier le port de vêtements et de chaussures amples.
- Limiter les activités sportives comportant un risque de frottement et de traumatismes pour les mains et les pieds. (40)

### **3.3.4 Troubles sanguins**

#### **3.3.4.1 La neutropénie**

La neutropénie chimio-induite représente, par ses complications infectieuses, une menace pour le bon déroulement du traitement.

Deux situations peuvent être envisagées :

- En cas de neutropénie sans signe infectieux, le patient reste à son domicile et surveille sa température.
- En cas de neutropénie avec fièvre associée, l'hospitalisation peut être justifiée pour rechercher l'étiologie infectieuse et instaurer une antibiothérapie à large spectre. Le malade est alors placé en chambre individuelle avec des précautions d'asepsie.

Conseils :

- Éviter l'exposition au froid et les endroits très fréquentés.
- Éviter le contact avec un entourage malade et les animaux.
- Se laver soigneusement les mains, avoir une bonne hygiène buccale.
- Bien laver les crudités, bien faire cuire la viande, éviter les pâtisseries à base de crème, la mayonnaise, les fromages au lait cru, la charcuterie.
- Porter des gants pour jardiner ou bricoler, ne pas marcher pieds nus.
- Respecter le rythme des bilans sanguins et consulter en cas de fièvre.
- Ne pas masquer une éventuelle fièvre par la prise d'antipyrétique en continu.
- Être à jour de ses vaccinations. (29), (36)

### 3.3.4.2 La thrombopénie

#### Conseils :

- Surveiller l'apparition de signes évocateurs : épistaxis, gingivorragies, hématurie, selles noires ou sanglantes, purpura pétéchial, hématomes.
- Limiter les saignements sous chimiothérapie : utilisation d'une brosse à dents souple, d'un rasoir électrique, d'un thermomètre axillaire ou auriculaire et non rectal et porter des gants pour jardiner ou bricoler.
- Toujours avoir à disposition des mèches hémostatiques (Coalgan®, Bloxang®).

## 3.4 Interactions médicamenteuses et contre-indications

L'automédication chez les patients sous chimiothérapies orales est à bannir. En effet, tout traitement supplémentaire est susceptible d'interférer avec le traitement anticancéreux et de diminuer son efficacité ou au contraire augmenter sa toxicité.

La prise de médicaments antiacides (par exemple les inhibiteurs de la pompe à protons) en automédication peut abaisser l'efficacité des inhibiteurs de tyrosines-kinases.

La prescription d'inducteurs ou d'inhibiteurs du cytochrome (CYP) P450 3A4 est redoutée lors d'un traitement anticancéreux. En effet, de nombreuses molécules sont métabolisées par ce cytochrome. Il convient donc de vérifier lors de chaque délivrance l'absence d'interactions médicamenteuses et le cas échéant d'en informer le prescripteur afin de modifier la prescription ou d'adapter les posologies.

Les inducteurs enzymatiques du CYP 3A4 comptent parmi eux les molécules suivantes : carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, rifampicine, éfavirenz, névirapine, dexaméthasone ; exposant le patient à un risque d'inefficacité thérapeutique.

Les inhibiteurs enzymatiques du CYP 3A4 sont les antifongiques azolés tels que fluconazole, itraconazole, kétoconazole, voriconazole ; les macrolides tels que érythromycine, clarithromycine ; les inhibiteurs de la protéase. Ils exposent le patient à un risque de surdosage.

Le pharmacien doit aussi avertir le patient que la consommation de jus de pamplemousse peut également interférer avec son traitement. Le jus de pamplemousse inhibe le CYP P450 3A4 intestinal. La plupart des inhibiteurs de tyrosine kinase sont des substrats de ce cytochrome et le jus de pamplemousse augmente leur exposition.

La prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et d'aspirine majorent la toxicité hématologique du méthotrexate. Cette association est même contre-indiquée pour des posologies de méthotrexate supérieures à 15 mg par semaine.

L'immunosuppression instaurée par les agents cytotoxiques contre-indique de manière absolue l'utilisation du vaccin contre la fièvre jaune, par risque de maladie vaccinale généralisée mortelle, et de manière relative les autres vaccins vivants atténués : rougeole, oreillons, rubéole, poliomyélite, tuberculose, varicelle. (34)

#### Principales interactions médicamenteuses avec un traitement anticancéreux :

LES CYTOTOXIQUES		
Tous	Vaccin antiamaril (fièvre jaune)	Risque de maladie vaccinale généralisée mortelle
	Autres vaccins vivants	Risque de maladie vaccinale généralisée, éventuellement mortelle
	Phénytoïne (et fosphénytoïne par extrapolation)	Risque de convulsion ou de diminution d'efficacité du cytotoxique
Busulfan (à fortes doses)	Itraconazole	Doublement des concentrations plasmatiques du cytotoxique par diminution de sa clairance
Estramustine	IEC	Risque d'angio-cedème
Tégafur/uracile (prodrug du 5-FU)	AVK	Risque hémorragique : contrôle plus fréquent de l'INR
	Allopurinol	Risque de diminution de l'activité du cytotoxique
Mercaptopurine	Allopurinol	Insuffisance médullaire réversible mais grave
Méthotrexate, quelle que soit la posologie	Probénécide, triméthoprim et phénylbutazone	Majoration de la toxicité hématologique du méthotrexate soit par déplacement de liaison à l'albumine, soit par diminution de sécrétion tubulaire
	Pénicillines	
Méthotrexate > 15 mg/semaine	Aspirine	
	AINS	
Vinorelbine	Itraconazole	Majoration de la neurotoxicité.
LES THÉRAPIES CIBLÉES		
Inhibiteurs de tyrosineskinases (ITK)	Millepertuis	Diminution des concentrations plasmatiques de l'ITK par augmentation de son métabolisme hépatique
	Anticonvulsivants inducteurs de CYP450	
	Rifampicine, dexaméthasone	
Évérolimus	Kétoconazole (et par extrapolation autres inhibiteurs puissants de CYP450)	Risque d'augmentation importante des concentrations plasmatiques de l'évérolimus
	Rifampicine (et par extrapolation autres inducteurs puissants de CYP 450)	Risque de diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'évérolimus
<span style="background-color: #c00000; color: white; padding: 2px;">■</span> Association contre-indiquée <span style="background-color: #ff9900; color: white; padding: 2px;">■</span> Association contre-indiquée ou déconseillée selon le cytotoxique <span style="background-color: #ffcc00; color: white; padding: 2px;">■</span> Association déconseillée		

Tableau 11 : Principales interactions de la chimiothérapie orale (29)

## 4. Outils d'accompagnement

### 4.1 Le carnet de suivi

Ce carnet de suivi unique, est remis aux patients par les prescripteurs de chimiothérapie orale. Il comprend un tableau par semaine sur lequel le patient doit reporter le nombre de prises et de comprimés de chimiothérapies orales, les effets indésirables ressentis. Une page pour chaque semaine est également consacrée aux éventuels commentaires du patient, mais également ceux du médecin traitant, du pharmacien et/ou de l'infirmière lors de chaque visite. Le pharmacien doit indiquer dans le carnet la date de délivrance pour avoir une estimation de l'observance. Ce carnet permet de faire le lien entre le patient et les différents acteurs de santé qui gravitent autour de lui. Le carnet permet de garder une trace écrite des problèmes rencontrés tout au long du traitement et d'y remédier de manière adaptée. (34)

### 4.2 Les fiches conseils

Le RRC ONCO Nord-Pas-de-Calais a initié, un groupe de travail régional afin d'élaborer des fiches conseils par traitement anti-cancéreux en réponse aux besoins des patients et des professionnels de santé de premier recours.

Ces fiches d'information (**Annexe 5**) pour chaque molécule de chimiothérapie orale sont de deux types. Elles s'adressent soit aux professionnels de santé soit aux patients.

Elles reprennent les indications AMM (seulement sur les fiches pour professionnels), les conditions de prescription et de délivrance, les différentes présentations, les posologies, les interactions médicamenteuses, les principaux effets indésirables ainsi que leur prévention et la conduite à tenir, et enfin des recommandations de bonnes pratiques. (34)

### 4.3 Les sites Internet

Plusieurs sites internet, notamment le site Cancer Info instauré par l'INCa, [www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr), ont mis à disposition des patients des informations relatives à leur maladie et aux traitements (Figure 15). Ces sites ont pour vocation d'apporter des réponses et d'accompagner les patients et leurs proches aux étapes clés de la maladie, en complément bien sûr de leurs échanges avec les équipes soignantes. (34)

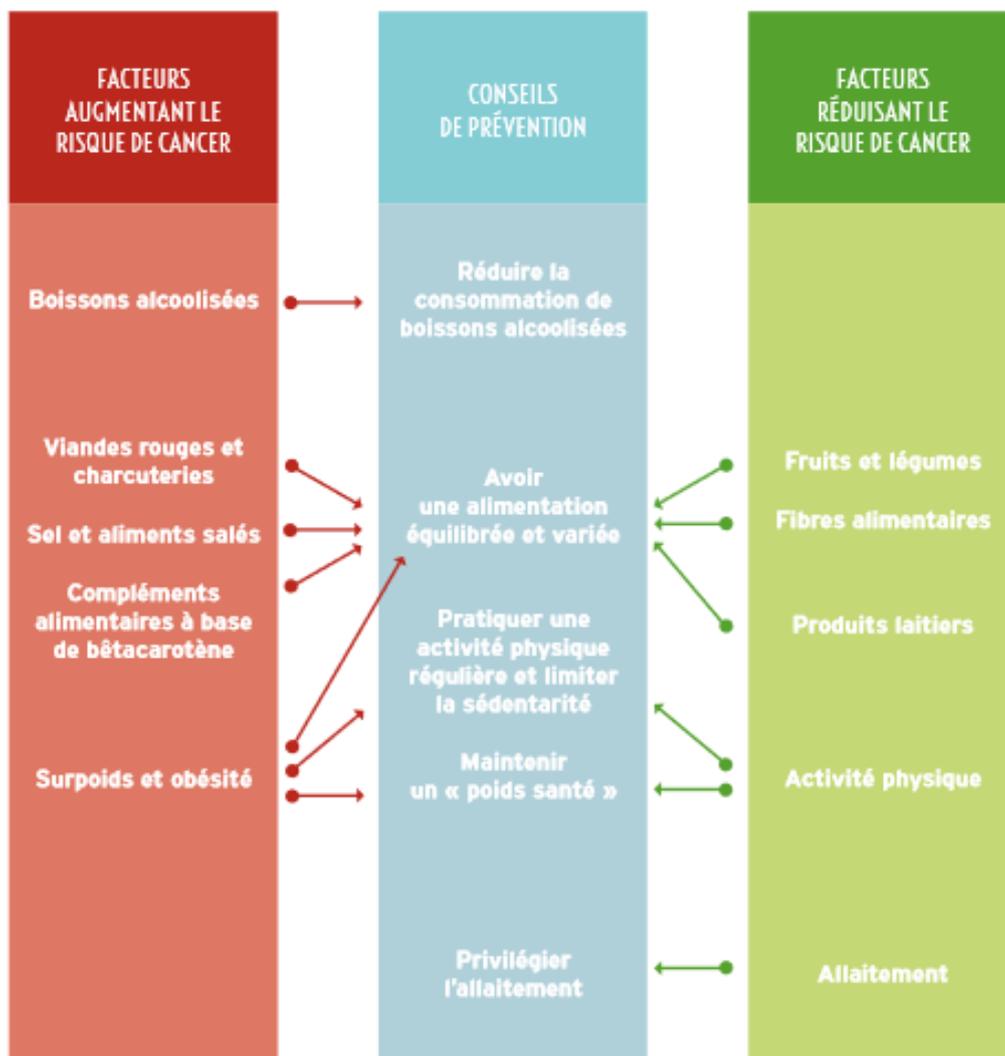


Figure 15 : Nutrition et prévention des cancers (47)

**PARTIE V :**  
**PRINCIPALES MEDECINES**  
**COMPLEMENTAIRES**  
**DISPONIBLES A L'OFFICINE**  
**ET SOINS DE SUPPORT**  
**EN CANCEROLOGIE**

# 1. Les médecines complémentaires

Le pharmacien a un rôle à jouer vis-à-vis de la gestion des effets indésirables des chimiothérapies orales et injectables, qu'elles soient délivrées en ville ou à l'hôpital. Certains traitements sans ordonnance pourront être délivrés sous condition d'une connaissance précise de leurs utilisations et de la symptomatologie du patient. Il s'agit de médecines complémentaires comme l'homéopathie, la phytothérapie, les vitamines et minéraux ou encore l'aromathérapie. Les conseils et informations délivrés seront d'autant plus importants que ces médicaments sont dispensés sous la seule responsabilité du pharmacien.

## 1.1 Les différentes définitions des médecines complémentaires

Cette dernière décennie a vu, et ce, dans le monde entier, une augmentation de l'utilisation de la médecine complémentaire, voire alternative. Plusieurs auteurs ou institutions ont apporté leurs définitions à ces médecines.

La médecine conventionnelle (aussi appelée occidentale ou allopathique) est fondée sur une validation scientifique par des essais cliniques et/ou un consensus de la communauté professionnelle. Toutefois, il existe des pratiques visant à préserver et rétablir la santé, autres que celles qui sous-tendent les systèmes de santé officiels. En l'absence de définition universelle, elles sont souvent décrites en opposition à la médecine allopathique.

Dans la littérature anglo-saxonne, les médecines complémentaires sont souvent associées aux médecines alternatives et désignées sous le terme de complementary and alternative medicine (CAM). Elles sont définies par le National Center for Complementary and Alternative Medicine (NCCAM) comme « un groupe de systèmes médicaux et de santé, de pratiques et de produits divers qui ne sont actuellement pas considérés comme faisant partie de la médecine conventionnelle ».

Cette définition est imprécise et ne permet pas de faire la distinction entre la médecine complémentaire, utilisée en complément de la médecine conventionnelle, et la médecine alternative, utilisée à la place de la médecine conventionnelle. Comme on peut le concevoir, il s'agit là de deux approches très différentes, dont les conséquences thérapeutiques chez un patient cancéreux peuvent être totalement opposées. (48), (49)

L'OMS utilise le terme de médecine traditionnelle et complémentaire.

Elle distingue ainsi la médecine traditionnelle, très ancienne, qui est la somme des connaissances, compétences et pratiques reposant sur les théories, croyances et expériences propres à différentes cultures, qu'elles soient explicables ou non, et qui sont utilisées dans la préservation de la santé, ainsi que dans la prévention, le diagnostic, l'amélioration ou le traitement de maladies physiques ou mentales.

Les termes « médecine complémentaire » ou « médecine alternative » quant à eux font référence, selon l'OMS, à un ensemble de pratiques de santé qui ne font pas partie de la tradition ni de la médecine conventionnelle du pays et ne sont pas pleinement intégrées à son système de santé prédominant. Dans certains pays, ces termes sont utilisés de manière interchangeable avec l'appellation « médecine traditionnelle ».

La notion de médecine intégrative désigne le recours simultané à la médecine conventionnelle et aux thérapies complémentaires. (50)

Le Conseil national de l'Ordre des médecins a délibérément choisi d'utiliser le terme « Médecines Alternatives et Complémentaires » (MAC), reprenant ainsi l'appellation utilisée en Europe et dans les pays anglo-saxons.

Seules quatre MAC sont reconnues actuellement par le Conseil de l'Ordre des médecins : l'acupuncture, l'ostéopathie, la mésothérapie et l'homéopathie. (51)

La médecine désigne un ensemble de techniques et de pratiques qui ont pour objet la conservation et le rétablissement de la santé. Ce terme est donc approprié pour désigner ces pratiques dans la mesure où elles sont réalisées par des médecins, ou sous leur autorité. L'appellation « alternative » désigne un choix. Ce choix peut relever de la décision du patient, légitimement acteur de sa santé.

Cela souligne l'importance du dialogue médecin/patient qui permet une information et des mises en garde éventuelles. Ce choix entre un traitement allopathique ou un traitement non conventionnel peut aussi s'avérer nécessaire dans certains cas pour un motif médical. Par exemple, lors d'un recours à l'hypnose pour une anesthésie afin de pallier une intolérance aux produits anesthésiants usuels.

Enfin, le terme « complémentaire » se justifie pleinement dans la mesure où ces techniques et pratiques peuvent être associées à l'arsenal thérapeutique conventionnel.

Aujourd'hui, le consensus s'est plutôt établi autour du terme de médecines non conventionnelles, soit les soins, pratiques et croyances autres que ceux du système de santé dominant, à un endroit et à une période donnés. Il n'en existe pas de liste limitative (la prière est par exemple intégrée dans ces thérapies aux États-Unis). Selon les pays, les méthodes les plus répandues diffèrent : si l'homéopathie est la pratique non conventionnelle la plus utilisée en France, les Allemands ou les Portugais ont davantage recours à la naturopathie, les Espagnols au yoga et les Danois à la réflexologie. (52)

Les MAC font appel à des techniques et pratiques aussi nombreuses que diversifiées. L'OMS, l'Inserm ainsi que le NCCAM distinguent ainsi :

- Les thérapies biologiques, c'est-à-dire utilisant des produits naturels issus de plantes, de minéraux ou d'animaux (phytothérapie, aromathérapie...).
- Les thérapies manuelles, axées sur la manipulation (ostéopathie, chiropraxie...).
- Les approches corps-esprit (hypnose médicale, méditation, sophrologie...).
- Les systèmes complets reposant sur des fondements théoriques et pratiques propres (acupuncture, homéopathie...). (51), (53)

## **1.2 La prévalence de l'utilisation des médecines complémentaires**

Les études concernant les MAC se sont d'abord intéressées à la population générale. Comme la prévalence de leur utilisation était élevée, les études se sont, alors, intéressées aux patients ayant une maladie chronique et notamment le cancer. L'objectif de ces études était de connaître les prévalences dans les différentes populations et de caractériser un profil d'utilisateur de ces médecines. On constate qu'il existe une grande disparité entre les études, ce qui s'explique en partie par une méthodologie différente.

### **1.2.1 Dans le monde**

En 1998, une méta-analyse de 26 études réalisées dans 13 pays différents révélait 7 à 64 % d'utilisateurs de MAC avec une moyenne de 31,4 %. (48)

Une autre méta-analyse d'études menées en Australie, Canada, Europe, Nouvelle-Zélande, et aux États-Unis a révélé une augmentation de l'utilisation de MAC, passant d'environ 25 % dans les années 1970 et 1980 à plus de 32 % dans les années 1990 et à 49 % après 2000. La prévalence moyenne d'utilisation dans toutes les études était de 40 %. La plus élevée était aux États-Unis et la plus faible en Italie et aux Pays-Bas. (54)

### **1.2.2 Aux Etats-Unis**

De nombreuses études ont été réalisées aux Etats-Unis sur l'utilisation des MAC. Une étude nationale américaine, comparant les années 1990 et 1997 et portant sur 1 539 et 2 055 patients respectivement, a montré une augmentation significative de l'utilisation de ces traitements, passant de 33,8 à 42,1 %. Le recours à ces médecines se retrouve tout particulièrement chez les patients atteints de maladie chronique, notamment de cancer, avec des taux allant jusqu'à 88 % dans certaines études. Les différents types de médecine complémentaire retrouvés dans la littérature sont les vitamines, les minéraux et les plantes. (49) (55)

### 1.2.3 En Europe

En Europe, l'étude Molassiotis, menée auprès de 956 patients dans 14 pays européens par des membres de la société européenne de soins en oncologie, publiée dans les annales d'oncologie en 2005, dresse une esquisse de la place des médecines non conventionnelles en Europe : plus d'un tiers (35.9 %) des patients européens atteints d'un cancer ont recours à des médecines non conventionnelles. Elles sont utilisées notamment pour aider l'organisme à lutter contre la maladie et améliorer leur bien-être physique et émotionnel. Ces résultats montrent de grandes variations à travers l'Europe avec une variation de prévalence allant de 14.8 % en Grèce jusqu'à 73.1 % en Italie. Les plantes constituent le traitement non conventionnel le plus fréquent en Europe, avec l'homéopathie et les tisanes médicinales. Les compléments alimentaires et les compléments vitaminiques sont aussi souvent cités. (56), (57), (58)

### 1.2.4 En France

En France, en 2005, une étude menée par S. Träger-Maury, porte sur l'utilisation de médecines non conventionnelles chez les patients atteints de cancer suivis dans un service de cancérologie français. Un questionnaire anonyme a été mis à la disposition de patients volontaires en surveillance ou en cours de traitement. L'étude descriptive porte sur 207 questionnaires au total. Sur les 195 exploitables, 34 % des patients ont recours à la médecine complémentaire. L'homéopathie (42 %), les plantes (27 %) et les vitamines (18 %) sont les substances les plus utilisées. L'acupuncture (22 %) et les massages (15 %) sont les techniques les plus représentées. Aucun profil type de l'utilisateur de médecine complémentaire n'a été mis en évidence.

La principale raison de cette utilisation n'était pas de guérir le cancer mais de soulager les effets secondaires du traitement conventionnel (66 %). Plus de la moitié des utilisateurs (57 %) ne révélaient pas cette utilisation au cancérologue parce que cette question n'avait jamais été abordée en consultation. Un patient sur trois atteints de cancer utilise la médecine complémentaire pendant et après le traitement de sa maladie. Dans cette étude, seule la médecine complémentaire était prise en compte, contrairement à la majorité des articles qui la regroupait avec la médecine alternative. La psychologie, les techniques spirituelles, les pratiques religieuses et les groupes de soutien ne faisaient pas partie dans cette étude de la médecine complémentaire. (49)

Une deuxième étude, également réalisée en France, datant de 2005, a été menée par L. Simon à Strasbourg, sur la place des médecines non conventionnelles dans la qualité de vie des patients suivis en oncologie à partir de 244 malades cancéreux. Près de 28 % des patients ont utilisé au moins une forme de MAC, par ordre d'importance, l'homéopathie, des régimes diététiques particuliers et suppléments alimentaires, la phytothérapie, des injections d'extraits de gui et, moins fréquemment, l'acupuncture ou d'autres traitements. Ces MAC étaient pris en moyenne 4 à 5 mois après le début du traitement anticancéreux dans le but, essentiellement, selon les malades, de renforcer les défenses de l'organisme, de mieux supporter le traitement anticancéreux et, pour une part non négligeable, de traiter la maladie cancéreuse elle-même. Pour la plupart des patients, l'existence d'une maladie grave et les effets secondaires des traitements constituent le facteur déclenchant les orientant vers ces thérapeutiques. En analyse multivariée, le sexe féminin et un âge compris entre 20 et 50 ans apparaissent significativement associés au recours aux médecines complémentaires. Ces patients sont, dans l'ensemble, satisfaits de l'amélioration de leur état général et des symptômes comme la fatigue, les nausées et les vomissements, et rares sont ceux n'ayant pas constaté d'amélioration. Ces études confirment les données des autres pays européens. (59)

En conclusion, les chiffres de ces différentes études dépendent de trois critères : la définition des médecines complémentaire et alternative, le type de médecines complémentaires utilisées et la population étudiée.

**Prévalence de l'utilisation des thérapies complémentaires :**

- En Europe : 35,9 % en moyenne
- En France : 28 % à 60 % (selon les études)

Les différences de pourcentage dépendent des définitions des thérapies complémentaires utilisées pour chaque étude.

**Thérapies complémentaires les plus utilisées par les patients en France :**

- Homéopathie, phytothérapie
- Suppléments alimentaires, régimes diététiques
- Acupuncture

La prévalence et le type de thérapies complémentaires utilisées varient selon les cultures et les pays.

### 1.3 Les raisons de l'utilisation des médecines complémentaires

Contrairement aux années 1970-80, les patients n'utilisent plus la médecine complémentaire pour guérir leur maladie mais essentiellement pour les aider à supporter le traitement conventionnel leur permettant de guérir. Le patient estime que c'est le traitement conventionnel qui lui permet de guérir son cancer. En effet, les utilisateurs et les non-utilisateurs évaluent de la même façon la médecine conventionnelle et estiment que cette médecine est plus efficace que la médecine complémentaire. L'explication qui consiste à dire que le recours à la médecine complémentaire est en rapport avec une moindre confiance en la médecine conventionnelle n'est donc pas valable.

On note toutefois une certaine ambiguïté de la part des patients quant au choix du recours à la médecine complémentaire. En effet, ils ignorent le mode d'action de ces traitements et se disent globalement peu informés. En revanche, une moitié d'entre eux pense que la médecine complémentaire ne peut ni comporter d'effets secondaires, ni avoir d'interactions avec le traitement conventionnel.

Ces informations contradictoires semblent suggérer que le recours à la médecine complémentaire repose pour beaucoup sur des critères psychologiques. À ce titre, on peut émettre certaines hypothèses : le recours à la médecine complémentaire pourrait être un moyen d'intervenir dans le traitement de la maladie face à un praticien imposant des protocoles souvent difficiles. En utilisant une médecine complémentaire, le patient pourrait revendiquer une autonomie perdue. (49)

En 1997, 205 patients atteints de cancer ont participé à une étude autrichienne visant à étudier l'utilisation et l'intérêt pour les différentes méthodes de MAC. L'utilisation de la médecine complémentaire et alternative par les patients atteints de cancer n'est pas associée à la détresse perçue ou une mauvaise observance du traitement médical, mais à un comportement d'adaptation active. Les patients semblent considérer les MAC comme complémentaire aux méthodes médicales standard et une façon d'éviter la passivité et de faire face à des sentiments de désespoir. (60)

De même, les raisons pour lesquelles les patients utilisent ces thérapies sont comparables, quelle que soit leur origine géographique. L'atténuation des effets secondaires des traitements anti-cancéreux et la « stimulation du système immunitaire et des défenses de l'organisme » sont les raisons les plus évoquées. Protéger ou activer son système immunitaire ne pourra que mieux participer à la guérison d'un cancer ou permettre à l'organisme d'accepter une chimiothérapie. (48)

La signification de la maladie, la « recherche de sens » peut expliquer un désir de « retour aux sources », l'appropriation de médecines traditionnelles ou de remèdes populaires qui existent « depuis toujours ». La recherche d'une participation active dans le choix des traitements, dans le cadre d'une aspiration à l'autonomie, est aussi une explication. (61)

#### **Raisons de l'utilisation des thérapies complémentaires**

##### • Citées par les patients :

- Atténuer les effets indésirables du traitement anticancéreux.
- Stimuler le système immunitaire, renforcer les défenses de l'organisme.
- Augmenter la qualité de vie, le bien-être global.
- Guérir la maladie.

⇒ 84 % des utilisateurs trouvent les thérapies complémentaires efficaces.

##### • Citées par les soignants :

- Soulager les effets indésirables du traitement conventionnel.
- Atténuer les problèmes psychologiques accompagnant la maladie.
- Accompagner, préparer les patients aux chimiothérapies. (50)

## **1.4 Le profil des patients utilisant les médecines complémentaires**

Les publications sur les médecines complémentaires ont étudié le profil type des utilisateurs, qui se révèle très comparable dans les différentes séries internationales. Les médecines complémentaires sont préférentiellement utilisées ou pratiquées par des femmes, par des patients jeunes, âgés de 20-50 ans, ayant un niveau d'étude élevé ou présentant un stade évolué de la maladie. (48)

## 1.5 Le dialogue avec le médecin

Environ deux tiers des patients ne font pas état de l'utilisation de médecine complémentaire à leur thérapeute. (48)

Une enquête américaine a exploré en 2010 la connaissance des oncologues sur l'utilisation des médecines complémentaires par leurs patients. En moyenne, les oncologues discutaient de l'utilisation des MAC avec 41 % de leurs patients. Seulement 26 % des discussions ont été initiées par l'oncologue. Un peu plus de la moitié (59 %) de ces praticiens, indiquent que le manque de connaissances et de formation est un obstacle à de telles discussions. En pratique, il est important que l'oncologue s'informe d'un éventuel recours à la médecine complémentaire afin de pouvoir conseiller son patient. (62)

Deux situations sont ensuite possibles :

- Le praticien peut vérifier que la médecine complémentaire adoptée est compatible avec le traitement conventionnel, s'il existe des données sur la substance.
- Le praticien ne trouve aucune information sur ce produit mais informe son patient qu'aucune étude n'est faite jusqu'à ce jour et qu'il peut exister des interactions avec le traitement conventionnel ou des effets secondaires. L'idéal serait, dans ce cas, de proposer une participation à des essais contrôlés randomisés de bonne qualité méthodologique.

L'important est que le patient prenne conscience qu'il peut exister des interactions avec le traitement conventionnel ou des effets secondaires et qu'il exerce ensuite son libre choix quant à la poursuite de l'utilisation de cette substance. (49)

## 2. Toxicité et contexte réglementaire

### 2.1 Les toxicités potentielles des médecines complémentaires

Les médecines complémentaires peuvent entraîner des risques d'interaction avec les traitements conventionnels, des risques de toxicité pour les patients, et parfois un abandon par les patients des traitements anticancéreux pour une médecine alternative.

Elles doivent bénéficier au même titre que la médecine conventionnelle d'études scientifiques évaluant leurs éventuels bénéfices, toxicités et interactions avec le traitement conventionnel.

Une enquête transversale a été réalisée dans un centre de cancérologie à Londres pour étudier l'utilisation des MAC et identifier les effets indésirables potentiels ou les interactions médicamenteuses avec les médicaments conventionnels. 318 patients ont accepté de participer à l'étude : 51,6 % ont utilisé des MAC, 11 % des patients ont pris des compléments aux doses supérieures à celles recommandées et des avertissements sanitaires ont été délivrés à 12,2 % des patients. (63)

Une autre étude prospective évaluant la prise d'antioxydants (AO) et d'autres thérapies complémentaires par les patients sous chimiothérapie a été réalisée en France. 79 patients recevant une cure de chimiothérapie, entre décembre 2008 et avril 2009 ont été interrogés.

42 % des patients ont utilisé des MAC : les AO (essentiellement sélénium, thé vert et vitamines ACE) étaient majoritaires (24 %), suivis des techniques type acupuncture, relaxation, hypnose (19 %) et de l'homéopathie (15 %). Parmi les patients ayant recours aux MAC, 66 % n'avaient pas averti leurs médecins de cette pratique et environ la moitié des patients en ignoraient les dangers potentiels. Or, chez 7 patients prenant des AO, des études antérieures réalisées in vitro et chez l'animal font suspecter des interactions avec les chimiothérapies. Les mécanismes de ces interactions peuvent être d'origine métabolique, comme par exemple l'induction du CYP 3A4 par le millepertuis ou d'origine pharmacodynamique comme cela a été décrit avec certains AO.

Le terme AO désigne des molécules qui peuvent réduire les radicaux libres (et par extension des espèces réactives de l'oxygène), et annihiler ainsi leur action délétère sur les constituants essentiels de la cellule. Les AO les plus connus incluent le sélénium, le carotène (provitamine A), la vitamine A, l'acide ascorbique (vitamine C), le tocophérol (vitamine E), les polyphénols et le lycopène. Ces traitements semblent bénéficier d'une grande popularité auprès des patients atteints de cancer. Le rationnel de cette utilisation repose sur le rôle reconnu du stress oxydant dans l'oncogenèse.

Cependant, un grand nombre de traitements anti-tumoraux utilisés en clinique induisent une production de formes réactives de l'oxygène, nécessaire à leur action cytotoxique. Il est donc possible qu'une supplémentation en AO puisse interférer avec la mort cellulaire induite par la chimiothérapie ou les radiations ionisantes.

Il semble donc important que les essais cliniques qui pourraient évaluer l'effet des MAC dans la prévention des effets toxiques des chimiothérapies comportent en critère secondaire une évaluation de la réponse tumorale au traitement anti-cancéreux. (64)

En conclusion, les professionnels de santé doivent être en mesure d'identifier les risques potentiels des MAC. De même, les patients devraient être encouragés à communiquer sur leur utilisation. Des études cliniques évaluant ces interactions doivent être envisagées ainsi que des campagnes d'informations.

## **2.2 La réglementation**

La variabilité des produits utilisés joue un rôle sur les risques de toxicité induits. La qualité des substances utilisées est importante puisque la falsification, la contamination ou la substitution d'ingrédients ou du produit entier, est un risque possible. Concernant les produits à base de plantes, le genre, l'espèce, la variété, le cultivar, l'hybride, le chémotype, la méthode et le mode de culture de la matière première, la partie de plante utilisée et les procédés de fabrication sont des données qui doivent être vérifiées avant utilisation. (65)

La Pharmacopée est un ouvrage réglementaire destiné aux professionnels de santé qui définit : les critères de pureté des matières premières ou des préparations entrant dans la fabrication des médicaments et les méthodes d'analyses à utiliser pour en assurer leur contrôle.

L'ensemble des critères permettant d'assurer un contrôle de la qualité optimale est regroupé et publié sous forme de monographies. Ces textes font autorité pour toute substance ou formule figurant dans la pharmacopée : ils constituent un référentiel régulièrement mis à jour.

La Pharmacopée comprend les textes de la Pharmacopée européenne et ceux de la Pharmacopée française. (66)

La Pharmacopée est l'ouvrage de référence en phytothérapie puisqu'elle recueille la liste des plantes médicinales. Ces dernières sont considérées comme des substances à action thérapeutique. Leur vente est réservée aux pharmaciens, à l'exception de 148 d'entre elles dont l'usage alimentaire ou cosmétique est reconnu.

La liste des plantes médicinales est scindée en une liste A et une liste B (disponibles sur le site de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé)). La liste A compte plus de 360 plantes et correspond aux plantes médicinales utilisées traditionnellement. Sur la liste B, plus courte (une centaine de plantes), apparaissent les plantes utilisées traditionnellement en l'état ou sous forme de préparation dont les effets indésirables potentiels sont supérieurs au bénéfice thérapeutique attendu. En pratique, la ou les parties toxiques des plantes sont précisées.

Les plantes peuvent entrer dans la composition de médicaments dont la dispensation est réservée aux pharmaciens. La réglementation en vigueur (Code de la santé publique) distingue deux catégories de médicaments :

- *Les médicaments à base de plantes* sont des médicaments dont les substances actives sont exclusivement des substances végétales ou des préparations à base de plantes. Une AMM, précisant l'indication thérapeutique, est nécessaire pour leur commercialisation.
- *Les médicaments traditionnels à base de plantes* constituent une catégorie à part (émanant d'une directive européenne de 2004), dont l'autorisation de commercialisation est allégée sous réserve d'une innocuité démontrée et d'une efficacité fondée sur un usage ancien. En France, ces médicaments doivent être enregistrés auprès de l'ANSM.

Les compléments alimentaires à base de plantes sont de plus en plus nombreux sur le marché. Contrairement aux médicaments, ils ne doivent pas revendiquer d'effets thérapeutiques et ne répondent pas aux mêmes critères de qualité. Cependant, la frontière entre ces deux types de produits apparaît souvent floue, surtout pour le consommateur.

La surveillance des compléments alimentaires repose sur le dispositif de nutrivi-gilance. Ce dispositif vise à mettre en évidence des éventuels effets indésirables associés à la consommation des compléments alimentaires. Leurs détections a pour objectif d'initier des expertises ciblées et de rendre publiques les découvertes récentes. Pour les effets indésirables susceptibles d'être dus à un médicament, l'ANSM a mis en place un dispositif de Pharmacovigilance. (67)

Les professionnels de santé sont tenus de déclarer tout effet indésirable porté à leur connaissance. Avec ces dispositifs, en fonction du nombre de signalements, de leur gravité et de leur imputabilité, les données sur les plantes se développent et permettent la diffusion de recommandations concernant leur usage. Il est indispensable que l'ensemble des professionnels de santé aient connaissance de ces dispositifs et qu'ils y aient recours lorsqu'un cas se présente à eux afin d'enrichir les données disponibles.

## **2.3 Le réseau européen**

Il est difficile en Europe d'harmoniser l'ouverture aux médecines non conventionnelles du fait des différences de système de santé et des pratiques médicales.

L'objectif principal d'une étude transversale menée par une enquête auprès de 236 centres européens en 2013, était d'analyser leurs pratiques en matière d'oncologie intégrative (médecines complémentaires et alternatives) et de cartographier ces centres à travers l'Europe. La cartographie des centres à travers l'Europe est une étape essentielle dans le processus de création d'un réseau européen, d'experts et de professionnels constamment engagés dans le domaine de l'oncologie intégrative, afin d'augmenter, de partager et de diffuser les connaissances dans ce domaine. (68)

## **2.4 Les structures et les associations dédiées à ces thérapies**

Le premier service de cancérologie intégrative de la côte Est des États-Unis a été créé au Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) de New York en 1999 afin de promouvoir la recherche et l'enseignement des thérapies complémentaires en oncologie.

En association avec ce service, la Society for Integrative Oncology a été créée afin de promouvoir la recherche clinique fondée sur des preuves et limiter les déviations en proposant aux professionnels de santé des recommandations standardisées. L'accès aux thérapies complémentaires dans un centre de cancérologie internationalement reconnu montre la possibilité d'allier qualité technique et qualité de vie.

Le plan cancer 3, défini en 2014, met l'accent sur la qualité de vie en améliorant l'accès aux soins de support mais également en insistant sur la prévention via l'alimentation et l'activité physique. La médecine intégrative semble avoir sa place dans ce contexte. Il semble nécessaire de regrouper dans un cadre scientifique les connaissances dans le domaine des médecines complémentaires afin de développer la recherche et l'enseignement pour mieux guider les patients. Les outils de la cancérologie intégrative font partie des soins de support à part entière. L'Association française des soins oncologiques de support (AFSOS) dédie un référentiel aux pratiques non conventionnelles. L'expérience de ce service pourra servir de modèle au développement d'une structure transversale dédiée aux médecines complémentaires en cancérologie en France. (69)

Les études de bonne qualité méthodologique, analysant les toxicités et/ou les bénéfices de la médecine complémentaire sont encore peu nombreuses. Des sites internet existent comme le site de la Food Standards Agency qui regroupe les différentes données de beaucoup de suppléments alimentaires et donne les doses limites pour les vitamines et les minéraux au-delà desquelles apparaissent des effets secondaires et des toxicités. Celui de l'American Cancer Society liste les différents types de médecine alternative et complémentaire et décrit pour chacune d'elle l'origine de la molécule, l'historique, les études déjà réalisées sur la toxicité et/ou les bénéfices de la molécule.

Parmi les autres outils disponibles au comptoir, un site gratuit peut être intéressant à investiguer. Il s'agit du site du grand centre de lutte contre le cancer aux États-Unis, le MSKCC qui propose une base de données très fournie sur les compléments alimentaires principalement à base de plantes. (13), (49)

Nous détaillerons dans les chapitres suivant trois médecines complémentaires disponibles à l'officine principalement utilisées.

## 3. Homéopathie

Les récentes études à grandes échelles menées en France et en Europe montrent que l'homéopathie est la première médecine non conventionnelle utilisée.

L'homéopathie ne soigne pas le cancer. Toutefois, en complément des traitements conventionnels, elle représente un atout précieux pour améliorer la qualité de vie des patients. Prescrits ou conseillés par un professionnel de santé, les médicaments homéopathiques peuvent aider les patients à mieux tolérer les effets indésirables de leurs traitements. Elle ne se substitue pas à la médecine classique, mais est utilisée en complément.

### 3.1 Historique et statut actuel

Découverte il y a plus de deux siècles par le Dr Samuel Hahnemann, un médecin allemand, l'homéopathie utilise des principes actifs d'origine minérale, végétale, animale ou chimique à dose ultra faible selon la loi de similitude : « les substances qui, à doses pondérales, sont capables de provoquer chez des sujets sains et sensibles un tableau symptomatique donné peuvent faire disparaître ces mêmes symptômes chez les malades qui les présentent, si elles sont prescrites à très faibles doses ».

C'est en observant que le quinquina, fébrifuge utilisé au XVIII<sup>ème</sup> siècle pour traiter le paludisme, provoquait lorsqu'il était pris à trop forte dose, de la fièvre, que Samuel Hahnemann découvrit l'inversion d'action des substances en fonction de leur concentration. (70)

L'homéopathie est inscrite à la pharmacopée française depuis 1965, possède une AMM, un statut de médicament et un remboursement par la sécurité sociale. Aujourd'hui, on évalue à 400 millions le nombre d'utilisateurs à travers le monde. On estime à 400 000, le nombre de patients atteints de cancer prenant de l'homéopathie en France. Son utilisation en cancérologie a doublé ces quatre dernières années. (71)

## 3.2 Définitions et principes

On entend par médicament homéopathique tout médicament obtenu à partir de produits, substances ou compositions appelés souches homéopathiques selon un procédé de fabrication homéopathique décrit par la pharmacopée européenne.

L'allopathie (fondée sur la loi des contraires) est formée par des remèdes antagonistes des symptômes physiologiques qui provoquent la maladie. La phytothérapie et l'aromathérapie appartiennent à l'allopathie. L'homéopathie quant à elle est fondée sur la loi des similitudes. En effet, l'homéopathie est un système thérapeutique reposant sur le principe de similitude et ses deux corollaires : le principe d'infinitésimalité et celui de globalité.

### Le principe de similitude

Toute substance capable de provoquer expérimentalement chez un sujet sain et sensible un ensemble de symptômes peut guérir un malade présentant les mêmes symptômes (les semblables soignent les semblables).

### Le principe d'infinitésimalité

Hahnemann a constaté qu'en baissant les doses lors de ses expérimentations, il diminuait le nombre d'effets secondaires mais que l'effet thérapeutique augmentait. De plus, l'infinitésimalité permettait de rendre active des substances inertes telles que *Natrum muriaticum* (sel marin) ou *Calcareo carbonica* (calcaire d'huître). Cette dilution infinitésimale doit être réalisée par dynamisation pour être considérée comme efficace. La dynamisation correspond à la centaine de secousses du tube réalisée à chaque dilution lors de la fabrication du médicament.

### Le principe de globalité

Le choix du remède homéopathique et de sa dilution dépend du trouble qui accompagne le symptôme, mais aussi du sujet dans sa globalité, c'est à dire sous ses aspects physiques, psychiques et fonctionnels. Ce principe consiste à traiter le patient dans sa totalité et non pas uniquement la maladie.

## Obtention des dilutions

La partie active contrôlée de la plante est mise en macération dans l'alcool pendant une dizaine de jours puis filtrée pour obtenir la teinture mère qui servira ensuite à réaliser les dilutions selon ce principe : 1 volume de teinture mère est mis dans 99 volumes de solvant (alcool) pour faire 1CH (traduisible par dilution Centésimale Hahnemaniennne), avec une dynamisation entre chaque dilution. Les dilutions Décimales Hahnemaniennes (DH) sont des dilutions successives au 1/10<sup>e</sup>. Les dilutions Korsakoviennes (K) sont obtenues par une technique de dilution dite « en flacon unique ». On utilise un seul flacon pour l'ensemble de la procédure. Si l'on vide un récipient, on peut considérer que environ 1 % reste sur la paroi et que si on remplit à nouveau le récipient l'on obtient une dilution de 1K ; on dynamise en secouant énergiquement, on vide le récipient que l'on remplit à nouveau et que l'on secoue, et ainsi de suite.

## Influence des dilutions

Les dilutions basses ou moyennes ont une action limitée dans le temps ; elles correspondent à des signes locaux ou généraux et sont administrées en général deux à trois fois par jour jusqu'à disparition des symptômes, en particulier dans les cas aigus. Les dilutions hautes sont généralement utilisées pour les maladies chroniques et administrées à raison d'une fois par semaine ou par quinzaine.

**Basse dilution** (4 CH/5 CH) : traitement des symptômes locaux

**Moyenne dilution** (7 CH/9 CH) : traitement des symptômes généraux

**Haute dilution** (15 CH/30 CH) : traitement des symptômes globaux (psychologiques)

## Description des remèdes homéopathiques :

Les remèdes homéopathiques ont des noms latins ; ceux-ci correspondent aux noms scientifiques des substances (minérales, animales, végétales...) qui sont à l'origine du remède homéopathique. Le nom latin en question est suivi de l'indication du degré de dilution. À titre d'exemple, *Aurum* 9 CH, correspond à une teinture mère obtenue à partir de l'or et diluée 9 fois.

Il existe différentes formes pharmaceutiques des remèdes homéopathiques. Tout d'abord, les formes classiques non issues de la méthode Hahnemannienne mais tout de même homéopathiques telles que les gouttes, les suppositoires, les comprimés, les pommades, les ampoules, les onguents et les sirops.

#### Formes en parfaite adéquation avec la tradition Hahnemannienne :

- Le tube de granules qui contient environ 80 granules (sphères de saccharose et de lactose imprégnées de la dilution du médicament choisi). Dans la plupart des cas, il est conseillé de laisser fondre sous la langue 3 voire 5 granules.
- La dose de globules, sous-produit de la fabrication des granules, contient environ 200 globules (plus petits que le granule). Il est conseillé dans la plupart des cas de prendre la totalité de la dose en une fois et ce, en laissant les globules fondre sous la langue. Les doses agissent sur le terrain donc dans la durée, alors que les granules agissent sur la journée. La prise de l'homéopathie se fait 15 minutes avant le brossage des dents et hors des repas (il ne faut pas de débris alimentaires). (70), (50), (72)

### **3.3 Homéopathie et soins de support en cancérologie**

La prévalence de l'utilisation de l'homéopathie en cancérologie est en progression régulière en France. En effet, à Strasbourg, la première étude sur ce sujet montre que 28 % des malades utilisent des MAC, l'homéopathie arrivant en première position avec 18,4 % d'utilisateurs.

L'étude Molassiotis et al. concernant l'Europe en 2005 révèle une prévalence de l'utilisation des MAC 35,9 %. L'homéopathie avec 6,3 % d'utilisateurs arrive en deuxième position derrière la phytothérapie.

Quatre ans plus tard, l'étude MAC-AERIO réalisée en France en 2010 dans 18 centres de soins montre que le pourcentage a doublé avec 60 % d'utilisateurs. Parmi eux, 1 patient sur 3 déclare avoir recours aux médicaments homéopathiques. (72)

Cette évolution peut s'expliquer de deux manières : l'augmentation de l'utilisation de l'homéopathie dans la population générale et le développement du plan cancer. Celui-ci recommande « d'assurer aux patients un accompagnement global de la personne, au-delà des protocoles techniques, par le développement des soins complémentaires et des soins palliatifs ». Le plan cancer favorise ainsi l'accès à une équipe de soins de support et fait de chaque patient un acteur plus engagé dans son parcours thérapeutique osant choisir en toute légitimité des médecines complémentaires lors de chaque étape du parcours de soins. Ces deux notions, de globalité et de soins complémentaires, font partie de la prise en charge homéopathique telle qu'elle est pratiquée depuis plus de deux siècles. (71)

L'homéopathie a sa place à tous les moments de la maladie, de l'annonce à la guérison ou pendant les soins palliatifs. Au début, elle viendra soutenir le psychisme pour faire face plus facilement au traumatisme possible du diagnostic. Pendant la biopsie on cherchera à prévenir un hématome, pendant la chirurgie à favoriser la cicatrisation et mieux tolérer l'anesthésie générale, pendant la radiothérapie à prévenir les rougeurs cutanées, pendant l'hormonothérapie à lutter contre les bouffées de chaleur et les douleurs articulaires. Mais c'est surtout pendant la chimiothérapie qu'elle sera utile, pour lutter contre les différents effets indésirables.

Les professionnels de santé reprochent souvent un manque d'études scientifiques qui démontrent l'efficacité de l'homéopathie. Il est difficile d'effectuer des études à grande échelle car un médicament homéopathique ne correspond pas à une pathologie (contrairement à l'allopathie). Il est également difficile de trouver des services hospitaliers qui acceptent de fournir un cadre de recherche pour évaluer ces médicaments (mais l'homéopathie arrive à l'hôpital).

La recherche clinique sert à prouver l'efficacité des médicaments homéopathiques *versus* l'allopathie ou un placebo, et permet ainsi d'identifier de nouveaux champs d'application de la thérapeutique homéopathique. En voici un exemple.

Un essai clinique mené en France entre janvier et août 2002, auprès de 80 patientes atteintes d'un cancer du sein, montre que la spécialité homéopathique *Cocculine*® est efficace dans la prévention des nausées et vomissements liés à une chimiothérapie.

Lors de cette étude, cette spécialité contenant *Cocculus* 4CH, *Tabacum* 4CH, *Nux Vomica* 4CH et *Petroleum* 4CH, a été administrée à raison de 2 comprimés 3 fois par jour la veille et le jour de la cure. Chez les patientes traitées avec Cocculine®, les épisodes de nausées sont significativement moins nombreux : 61,5 % des patientes sous Cocculine® ont présenté des vomissements ou nausées, contre 87,5 % sous placebo. (73)

### **3.4 Toxicités et interactions potentielles**

Les oncologues ont deux inquiétudes prioritaires : le risque d'interaction médicamenteuse et le risque d'abandon des traitements conventionnels ; sur ces deux points, l'homéopathie peut les rassurer pleinement puisqu'elle ne présente aucun effet secondaire ni aucune interaction médicamenteuse. Par ailleurs, de nombreuses études ont montré que les patients utilisateurs de médecine complémentaire n'abandonnaient pas leur traitement. En 2000 une méta-analyse a conclu que « les médicaments homéopathiques en hautes dilutions, prescrits par des professionnels formés, sont probablement sans danger et peu susceptibles de provoquer des réactions indésirables graves ».

Plus récemment, lors du congrès Eurocancer de 2010, l'homéopathie a été classée dans les médecines complémentaires « sans effets délétères retrouvés ». En France aucun médicament homéopathique n'a fait l'objet d'un retrait en raison d'un effet secondaire ou d'un effet toxique retrouvé.

En guise de conclusion, bien comprise et bien utilisée, l'homéopathie permet aux patients de vivre aux mieux les différents temps thérapeutiques du cancer. Sa prescription s'adapte aux réactions et aux symptômes de chacun, de façon globale et personnalisée. Par son efficacité, l'absence d'effets secondaires et d'interaction médicamenteuse avec les traitements du cancer et son faible coût, elle représente une médecine complémentaire de choix en cancérologie.

#### Les limites du conseil :

- Se limiter aux cas aigus et non répétitifs. S'il n'y a pas d'amélioration sous 48 heures, il faut réorienter vers le médecin.
- En aigu, il faut répéter les prises puis les espacer suivant l'amélioration.
- Rappeler que l'allopathie et l'homéopathie peuvent être associées.

## 4. Phytothérapie

La phytothérapie reste la médecine la plus employée dans le monde. Toutes les civilisations antiques ont développé à côté de l'agriculture, la médecine par les plantes et la plupart des grands médecins du passé ont été des phytothérapeutes.

### 4.1 Anticancéreux issus du règne végétal

En 2006, 42 % des médicaments anticancéreux ayant été utilisés en thérapeutique, étaient d'origine naturelle dont une part importante d'origine végétale ou fongique. Ces molécules, de grand intérêt pour la médecine, n'auraient jamais pu être découvertes sans la médecine traditionnelle et l'ethnopharmacologie. (74), (75)

Parmi les anticancéreux, certains sont obtenus par synthèse mais d'autres sont issus du règne végétal :

- la pervenche de Madagascar (*Catharanthus roseus*), d'origine malgache fournit des alcaloïdes : vinblastine, vincristine, navelbine ;
- l'if (*Taxus baccata*), d'origine européenne donne par hémisynthèse le docétaxel et le paclitaxel ;
- le podophylle pelté (*Podophyllum peltatum*), d'origine américaine fournit par hémisynthèse le ténoposide et l'étoposide ;
- *Camptoteca acuminata*, d'origine chinoise donne le topotécan et l'irinotecan.

### 4.2 Plantes médicinales et soins de support en cancérologie

De nombreux malades atteints de cancers ont recours à des plantes médicinales en plus de la prise en charge de la médecine dite conventionnelle.

#### Le curcuma

Cette plante originaire de l'Inde (*Curcuma longa*) fournit un rhizome qui, réduit en poudre jaune, constitue un des ingrédients majeur du curry. Le rhizome renferme des polyphénols, des curcuminoïdes et une huile essentielle riche en zingibérène.

Il est inscrit à la Pharmacopée européenne et doit contenir au moins 2,5 % de curcumine et plus de 25 ml/kg d'huile essentielle. Les travaux de pharmacologie ont montré une action anti-inflammatoire, hépatoprotectrice, cholérétique, antiulcéreuse et hypocholestérolémiante. (74)

### **Le thé vert**

Le théier (*Camellia sinensis*) est un arbuste originaire des forêts pluvieuses de l'Asie. Les bourgeons terminaux et les jeunes feuilles renferment des xanthines (caféine, théobromine et théophylline) dont les propriétés stimulantes, physiques et intellectuelles ont été bien démontrées. Il renferme également des polyphénols qui lui confèrent des effets antidiarrhéiques, antiviraux et antiradicaux libres.

### **Le chardon-marie**

Le chardon-marie (*Silybum marianum*) est une plante herbacée du bassin méditerranéen et de l'Europe centrale. Elle est connue de la médecine populaire qui recommande les racines et les parties aériennes dans les maladies du foie et de la rate, la constipation chronique, les retards de règles et les métrorragies. Ce sont les fruits qui sont aujourd'hui utilisés, ils renferment des flavolignanes appelés silymarine ainsi que des flavonoïdes. Les fruits ont une monographie à la Pharmacopée européenne et doivent renfermer au minimum 1,5 % de silymarine.

Le chardon-Marie a surtout été étudié pour ses propriétés hépatotropes et notamment pour ses propriétés hépatoprotectrices vis-à-vis de xénobiotiques. Quelques études précliniques in vitro et in vivo suggèrent que ses composés actifs (la silymarine) pourraient limiter les atteintes hépatiques et rénales induites par certains médicaments anticancéreux. La silymarine favorise la reconstitution du foie après destruction des cellules en augmentant la synthèse protéique ; elle possède également une action antiradicaux libres et hypocholestérolémiante.

Un essai clinique randomisé et contrôlé en double insu a évalué la silymarine chez des enfants et des jeunes adultes (entre 1 et 21 ans) traités pour une leucémie lymphoïde aiguë avec du méthotrexate, de la mercaptopurine et de la vincristine.

Les malades étaient inclus si une hépatotoxicité de grade 2 ou plus leur était diagnostiquée. Au jour 56, le taux d'aspartate aminotransférase (ASAT) était significativement moins élevé dans le groupe expérimental mais aucune différence n'a été observée concernant le taux d'alanine aminotransférase (ALAT). (75), (76)

### **Le guarana**

Cette plante du bassin de l'Amazonie (*Paullinia cupana*) est utilisée comme stimulant, tonifiant et aphrodisiaque. Une étude randomisée contrôlée de faible puissance a montré son intérêt sur la mémoire et dans les troubles cognitifs. L'objectif de cette étude, était d'évaluer l'efficacité du guarana chez des patientes fatiguées après leur premier cycle de chimiothérapie, dans le cadre d'un cancer du sein. Les patients des deux groupes ont présenté des troubles du sommeil importants tout au long de l'étude, bien que moins importants dans le groupe guarana. Les propriétés stimulantes de la caféine et des molécules psychoactives contenues dans le guarana expliquent cette activité. Les résultats de cette étude intéressante sont à confirmer dans une étude de cohorte plus importante. (77)

### **Le gingembre**

Dérivé du rhizome de la plante, le gingembre (*Zingiber officinale*) est originaire d'Asie. Il est utilisé traditionnellement dans de multiples affections digestives et notamment les nausées. Ces dernières années, les résultats de trois essais cliniques, visant à étudier l'intérêt du gingembre en plus des sétrons, pour atténuer les nausées et les vomissements induits par les chimiothérapies ont été publiés. Le premier n'a pas conclu à la supériorité d'un extrait par rapport au placebo et il a été observé plus de nausées retardées chez les malades qui recevaient l'extrait de gingembre et de l'aprépitant (Emend®). La poudre de gingembre a été testée dans un autre essai, chez des malades âgés de 8 à 21 ans, atteints de sarcomes osseux et traités par cisplatine et doxorubicine. Les nausées et les vomissements modérés à sévères, entre le premier et le quatrième jour, de même qu'entre le cinquième et le dixième jour ont été réduits dans le groupe expérimental. Un troisième essai contrôlé et randomisé en double insu a aussi été conduit sur des malades âgés de 18 ans et plus, traités par chimiothérapie aux États-Unis. L'intensité des nausées, le jour de la chimiothérapie, a été diminuée chez les malades recevant l'équivalent de 0,5 et 1 g de gingembre. (75)

## **Le calendula**

Une pommade à base calendula (*Calendula officinalis*) a été comparée à une crème à base de trolamine (Biafine®) pour la prise en charge des dermites induites par la radiothérapie chez des malades atteintes de cancer du sein. L'incidence des dermatites aiguës de grades 2 et 3 a été moins importante dans le groupe calendula (41 % contre 63 %). Dans le groupe calendula, aucun arrêt de traitement du fait de la toxicité dermique n'a été observé tandis que dans le groupe trolamine, 12 malades ont dû arrêter les irradiations avec une durée moyenne d'arrêt de dix jours. Quatre cas de réaction allergique ont été observés dans le groupe trolamine contre aucun dans le groupe calendula. La douleur maximale moyenne a également été moindre dans le groupe calendula. (75)

## **L'ail**

L'ail (*Allium sativum*) est utilisé traditionnellement dans les affections cardiaques. Des études pharmacologiques ont notamment montré un effet antiarythmique, antioxydant au niveau cardiaque, anti-inflammatoire, vasodilatateur, chronotrope et inotrope négatif, avec des extraits ou des molécules isolées. Quelques études précliniques in vivo suggèrent que divers extraits d'ail pourraient diminuer la cardiotoxicité des anthracyclines mais aucun essai clinique n'est rapporté. (75)

## **Le ginseng**

Le ginseng (*Panax ginseng*) est une des plantes médicinales les plus utilisées dans le monde, notamment comme tonique, elle est particulièrement valorisée pour lutter contre les états de fatigue ; on peut la qualifier d'adaptogène. À partir des utilisations traditionnelles et des études pharmacologiques, le ginseng est proposé pour prévenir et traiter des états de fatigue dus à un stress physique ou psychique. Certains voient aussi son effet sur l'inflammation et sur l'immunité comme justifiant son intérêt dans la prise en charge des effets indésirables des thérapeutiques anticancéreuses. Quelques études rapportent un effet bénéfique de l'association du ginseng à des chimiothérapies. Dans un essai contrôlé et randomisé coréen, une amélioration du score de qualité de vie sur le plan de la santé psychologique a été observée dans le groupe recevant une préparation à base de ginseng. (75)

L'édition 2007 du premier congrès mondial d'oncologie à Chicago, comportait une étude intéressante sur l'utilisation du ginseng pour aider les patients cancéreux à combattre la fatigue. Pendant huit semaines, 282 patients se plaignant de fatigue ont pris 750 mg de ginseng par jour, 1000 mg, 2000 mg ou un placebo. Les patients recevant les deux doses les plus élevées ont rapporté de plus grandes réductions de la fatigue que ceux recevant 750 mg ou un placebo. Ainsi, 25 % des patients sous 1000 mg et 27 % sous 2000 mg de ginseng ont indiqué que leur fatigue était moindre contre seulement 10 % dans les autres groupes. La vitalité était accrue de même que la sensation de bien-être physique et le traitement a été bien toléré. Ces résultats sont prometteurs et montrent que le ginseng mérite d'être évalué dans une étude plus grande. (78)

### **Les échinacées**

Les échinacées regroupent trois espèces du genre *Echinacea* (*Echinacea angustifolia*, *Echinacea pallida* et *Echinacea purpurea*). Elles sont utilisées pour renforcer l'immunité non spécifique de l'organisme. Cette activité est attribuée notamment à des polysaccharides. Leur indication la plus répandue est probablement la prévention des infections virales saisonnières. La stimulation de l'immunité attribuée permet d'envisager leur utilisation en accompagnement des chimiothérapies anticancéreuses du fait de leur effet immunosuppresseur. Aucune donnée clinique ne confirme cette hypothèse. (75)

### **Le soja**

Quelques travaux ont tenté d'évaluer si le soja et ses isoflavones étaient susceptibles de réduire la toxicité de diverses thérapeutiques anticancéreuses. Dans un essai clinique contrôlé et randomisé chez des hommes atteints d'un cancer de la prostate devant être traités par radiothérapie, l'administration de 200 mg d'isoflavones (commencée le premier jour de la radiothérapie) pendant six mois a diminué la fréquence d'effets indésirables tels que l'incontinence urinaire, diarrhées, douleurs intestinales et dysfonction érectile. Un essai clinique contrôlé et randomisé, en double insu, a été mené chez des malades atteints de cancers de la prostate traités en vue d'une castration chimique ou ayant subi une castration chirurgicale, depuis au moins trois mois. Le soja n'a pas induit de différence entre les groupes sur la cognition, la fonction sexuelle, la qualité de vie, le sommeil ou les bouffées de chaleurs. (75)

## 4.3 Effets indésirables et interactions potentielles

Il convient toutefois de rester prudent vis à vis des effets indésirables et interactions potentielles liés à l'utilisation de ces plantes (**Tableau 12**), notamment avec des doses importantes et des extraits concentrés.

Plantes	Effets indésirables	Contre-indications et précautions d'emploi
<b>Ail</b>	Mauvaise odeur de l'haleine et de la sueur Troubles gastro-intestinaux (gastralgies, flatulences) Troubles hémorragiques Réactions allergiques	
<b>Curcuma</b>	Troubles gastro-intestinaux (diarrhées, nausées)	Obstruction biliaire
<b>Thé vert</b>	Troubles neuropsychiques (nervosité, insomnie) Troubles cardiaques (tachyarythmies, palpitations) Troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements ballonnements et douleurs abdominales, dyspepsies) Hépatotoxicité	Surveillance des enzymes hépatiques en cas de fortes doses
<b>Chardon-Marie</b>	Troubles gastro-intestinaux (diarrhées, gastralgies) Réactions d'hypersensibilité	
<b>Soja</b>	Troubles gastro-intestinaux Myalgies Somnolence	Cancers estrogéno-dépendants
<b>Ginseng</b>	Céphalées Troubles du sommeil Troubles gastro-intestinaux Effets estrogéniques	
<b>Echinacée</b>	Troubles gastro-intestinaux Réactions cutanées Leucopénies	
<b>Gingembre</b>	Troubles gastro-intestinaux Céphalées	

**Tableau 12 : Exemples d'effets indésirables de plantes médicinales (75)**

Le millepertuis (*Hypericum perforatum*) est un exemple de plante présentant un risque important d'interactions médicamenteuses. Cette plante médicinale, traditionnellement utilisée dans les manifestations dépressives légères à modérées, est un inducteur du CYP P450 3A4 et de la glycoprotéine P. Son utilisation peut donc entraîner des effets particulièrement gênants en cancérologie :

- dermite intense ou photosensibilisation majorant les effets de la radiothérapie ;
- diminution de la concentration sanguine des médicaments liée à une biotransformation stimulée par le système CYP 3A4 avec risque de sous-dosage. Cette interaction est bien connue pour l'irinotécan. (61)

Les résultats d'une étude ont montré une diminution de la concentration maximale en imatinib (Glivec®) de 29 % et une diminution de la demi-vie de 21 % après administration durant 2 semaines d'*Hypericum perforatum* (300mg) trois fois par jour. Par conséquent une interaction de cette ampleur pourrait contribuer au développement de résistances et d'échec du traitement par imatinib. (79), (61)

Une étude récente montre que la curcumine est susceptible d'interférer avec la prolifération de cellules non cancéreuses. Des extraits de thé vert ont aussi été incriminés dans des cas d'hépatotoxicité. Le chardon-Marie inhibe le CYP P450 3A4 et peut affecter la concentration intracellulaire des médicaments métabolisés par cette enzyme, notamment le métabolisme de la doxorubicine et du paclitaxel. Par précaution, ces cures ne seront pas administrées pendant les traitements de chimiothérapie anticancéreuse car ces trois plantes ont des effets antioxydants puissants. (74)

Les propriétés estrogéniques des isoflavones du soja ainsi que celles potentielles de certains composés du ginseng incitent à les contre-indiquer chez les femmes atteintes de cancers hormonodépendants. (75)

Le gingembre peut inhiber la formation de thromboxane et l'agrégation plaquettaire, il devrait donc être évité en préopératoire. De même, les suppléments de gingembre doivent être évités chez les patients présentant des troubles hémorragiques ou prenant des anti-inflammatoires non stéroïdiens. (80)

Quatre niveaux de sécurité ont été déterminés pour les drogues végétales (dans le cadre d'un cancer du sein) (81) :

- Celles ne présentant ni toxicité ni interaction avec les molécules anticancéreuses aux doses recommandées (**Tableau 13**).
- Celles devant être employées avec précaution car l'un de leurs constituants est susceptible de provoquer des effets indésirables (**Tableau 14**).
- Celles exerçant une toxicité ou susceptibles d'être toxiques (**Tableau 15**) ; le foie étant un organe impliqué dans le métabolisme de nombreux médicaments, la prise concomitante de plantes exerçant une toxicité hépatique (chronique) avec des agents anticancéreux dont le métabolisme est hépatique, risque d'entraîner une interaction potentiellement néfaste.

- Celles ne devant pas être recommandées car elles présentent un risque d'interactions avec les molécules anticancéreuses ou parce qu'elles sont insuffisamment connues pour être utilisées en cas de cancer du sein (**Tableau 16**).

Indications thérapeutiques	Drogues végétales recommandées
<b>Lutter contre les flatulences et les ballonnements</b>	Camomille romaine (capitule) <sup>1</sup> ( <i>Chamaemelum nobile</i> ), Cannelle (écorce) <sup>1</sup> ( <i>Cinnamomum verum</i> , <i>C. zeylanicum</i> )
<b>Lutter contre les douleurs digestives et spasmodiques</b>	Camomille romaine (capitule) <sup>1</sup> ( <i>C. nobile</i> )
<b>Favoriser la digestion en augmentant la production de bile</b>	Artichaut (feuille) ( <i>Taraxacum officinale</i> ), Boldo (feuille) ( <i>Peumus boldus</i> ), Romarin (feuille) <sup>1</sup> ( <i>Rosmarinus officinalis</i> ), Tilleul (aubier) ( <i>Tilia cordata</i> )
<b>Protecteur hépatique</b>	Chardon marie (fruit) ( <i>Silybum marianum</i> )
<b>Favoriser l'élimination de l'eau dans les urines (diurétiques)</b>	Olivier (feuille) <sup>1</sup> ( <i>Olea europea</i> ), Pissenlit (feuille) <sup>1</sup> ( <i>Taraxacum officinalis</i> )
<b>Favoriser le sommeil</b>	Passiflore (partie aérienne) <sup>1</sup> ( <i>Passiflora incarnata</i> ), Tilleul (inflorescence) <sup>1</sup> ( <i>T. cordata</i> ), Valériane (racine) <sup>2</sup> ( <i>Valeriana officinalis</i> )
<b>Diminuer le stress</b>	Passiflore (partie aérienne) <sup>1</sup> ( <i>P. incarnata</i> )
<b>Lutter contre la fatigue</b>	Eglantier (fruit) ( <i>Rosa canina</i> )
<b>Sécheresse de la peau</b>	Bourrache (huile) ( <i>Borago officinalis</i> ), Onagre (huile) <sup>1</sup> ( <i>Oenothera biennis</i> )

<sup>1</sup> Usage traditionnel reconnu par l'HMPC. <sup>2</sup> Usage bien établi reconnu par l'HMPC.

**Tableau 13 : Drogues végétales ne présentant ni toxicité ni interaction avec les molécules anticancéreuses aux doses recommandées (81)**

Le Comité pour les médicaments à base de plantes (HMPC : Herbal Medicinal Products Committee) est le comité de l'Agence européenne des médicaments qui est responsable de la préparation des avis de l'Agence sur les médicaments à base de plantes. Il est chargé d'établir des monographies communautaires relatives aux plantes.

Indications thérapeutiques	Drogues végétales	Commentaires
<b>Lutter contre les douleurs digestives et spasmodiques, stress</b>	Mélisse (feuille) <sup>1</sup> ( <i>Melissa officinalis</i> )	Usage prolongé déconseillé
<b>Favoriser la digestion en augmentant la production de bile</b>	Chicorée sauvage (racine) <sup>1</sup> ( <i>Cichorium intybus</i> ), Pissenlit (partie souterraine) ( <i>Taraxacum officinalis</i> )	Plantes ayant un effet sur le transit pouvant ainsi diminuer l'efficacité des autres médicaments pris en même temps : à prendre à distance (2 heures)
<b>Lutter contre les vomissements chimio-induits</b>	Gingembre (rhizome) <sup>2</sup> ( <i>Zingiber officinale</i> )	
<b>Laxatif de lest (gel) ou stimulant (suc)</b>	Aloès (gel ou suc) ( <i>Aloe vera</i> par voie orale)	Le gel contient des fibres alimentaires : à prendre à distance des médicaments (2 heures) Le suc contient des hétérosides hydroxy-anthracéniques : usage prolongé à éviter ; ne doit pas être employé en cas de pathologies cardiovasculaires et traitements <i>ad hoc</i> <sup>3</sup>
<b>Favoriser l'élimination de l'eau dans les urines (diurétiques), anti-asthénique</b>	Caféier (graine) ( <i>Coffea arabica</i> )	Un surdosage en caféine provoque : excitation, nervosité, insomnie, diarrhée, tremblements et ulcères <sup>4</sup>
<b>Favoriser l'élimination de l'eau dans les urines (diurétiques)</b>	Céleri (racine) ( <i>Apium graveolens</i> )	Risque d'allergie et de photosensibilité

<sup>1</sup> Usage traditionnel reconnu par l'HMPC. <sup>2</sup> Usage bien établi reconnu par l'HMPC. <sup>3</sup> Ces précautions s'appliquent à l'ensemble des drogues végétales contenant des hétérosides hydroxy-anthracéniques (feuille et fruit du séné, écorce de bourdaine et de cascara, racine de rhubarbe). <sup>4</sup> De façon générale, avant de délivrer une drogue végétale contenant de la caféine (thé, guarana, cola, maté), il est souhaitable d'évaluer la quantité journalière de caféine consommée.

**Tableau 14 : Drogues végétales devant être employées avec précaution (81)**

Indications thérapeutiques	Plantes	Commentaires
<b>Favoriser la digestion en augmentant la production de bile</b>	Chélidoine (plante entière) ( <i>Chelidonium majus</i> )	Plante pouvant exercer une toxicité hépatique
<b>Diurétique, anti-asthénique, plante anti-oxydante dite « anti-cancer »<sup>3</sup></b>	Théier (feuille) <sup>1</sup> ( <i>Camelia sinensis</i> )	Plante pouvant exercer une toxicité hépatique : usage prolongé déconseillé
<b>Favoriser le sommeil</b>	Ballote (sommités fleuries) ( <i>Ballota nigra</i> )	Plante pour laquelle des cas d'hépatotoxicité sont suspectés (usage prolongé)
<b>Lutter contre les troubles de la ménopause (bouffées de chaleur)</b>	Actée à grappes (rhizome) <sup>2</sup> ( <i>Cimicifuga racemosa</i> )	Plante pour laquelle des cas d'hépatotoxicité sont suspectés

<sup>1</sup> Usage traditionnel reconnu par l'HMPC. <sup>2</sup> Usage bien établi reconnu par l'HMPC. <sup>3</sup> Les données scientifiques ne permettent pas de démontrer l'existence de plantes médicinales « anti-cancer » ; une supplémentation en antioxydants ne permet pas de prévenir les cancers, en revanche, dans certains cas (tabagisme notamment), cette conduite peut avoir des effets délétères.

**Tableau 15 : Drogues végétales exerçant ou susceptibles d'exercer une toxicité en cas d'usage prolongé (toxicité chronique) (81)**

Indications thérapeutiques	Plantes	Commentaires
<b>Lutter contre les flatulences et les ballonnements</b>	Camomille allemande (capitule) ( <i>Matricaria recutica</i> )	Plante pouvant avoir, à haute dose, des effets anti-estrogéniques
<b>Lutter contre les troubles digestifs</b>	Camomille allemande (capitule) ( <i>Matricaria recutica</i> )	Plante pouvant avoir, à haute dose, des effets anti-estrogéniques
	Réglisse (racine) <sup>1</sup> ( <i>Glycyrrhiza glabra</i> )	Plantes à phytoestrogènes : par précaution, à éviter en cas d'antécédents de cancer hormono-dépendant
<b>Favoriser la digestion en augmentant la production de bile</b>	Curcuma (rhizome) ( <i>Curcuma longa</i> )	Plante pouvant modifier l'efficacité de certains médicaments utilisés dans le traitement du cancer du sein

<b>Protecteur hépatique</b>	Desmodium (parties aériennes) ( <i>Desmodium adscendens</i> )	Plantes actuellement insuffisamment connues pour être recommandées chez les femmes atteintes d'un cancer du sein
<b>Lutter contre le stress</b>	Griffonia (graine) ( <i>Griffonia simplicifolia</i> )	
<b>Limiter les bouffées de chaleur</b>	Plantes à phyto-estrogènes : soja, trèfle rouge, luzerne, houblon, lin, kudzu, réglisse	Par précaution, à éviter en cas d'antécédents de cancer hormono-dépendant
<b>Plantes anti oxydantes dites « anti-cancer »<sup>2</sup></b>	Curcuma (rhizome) ( <i>C. longa</i> )	Plante pouvant modifier l'efficacité de certains médicaments utilisés dans le traitement du cancer du sein
	Pamplemousse (fruit) ( <i>Citrus paradisi</i> )	Inhibiteur enzymatique qui augmente les effets indésirables et la toxicité de certains médicaments utilisés dans le traitement du cancer du sein

<sup>1</sup> Usage traditionnel reconnu par l'HMPC. <sup>2</sup> Les données scientifiques ne permettent pas de démontrer l'existence de plantes médicinales « anti-cancer » ; une supplémentation en antioxydants ne permet pas de prévenir les cancers, en revanche, dans certains cas (tabagisme notamment), cette conduite peut avoir des effets délétères.

**Tableau 16 : Drogues végétales non recommandées chez les femmes traitées pour un cancer du sein (81)**

En conclusion, d'après les données rassemblées, il apparaît que peu de plantes ou d'extraits de plantes ont été correctement évalués dans la prise en charge des effets indésirables des thérapeutiques anticancéreuses. Quelques données sont en faveur de l'efficacité de la poudre de rhizome de gingembre pour réduire les nausées et vomissements induits par les chimiothérapies et d'une pommade contenant un extrait de calendula pour prendre en charge les dermites induites par radiothérapie mais d'autres études sont nécessaires pour confirmer ces résultats préliminaires. De même, le ginseng pourrait avoir un effet favorable sur la fatigue, les isoflavones de soja pourraient améliorer la tolérance à la radiothérapie mais des essais cliniques de bonne qualité méthodologique seraient bienvenus. Par ailleurs, il semble préférable, quand ils existent, de conseiller des phytomédicaments dont la qualité pharmaceutique est garantie par la réglementation. (75)

# 5. Aromathérapie

## 5.1 Historique et fondement scientifique

L'utilisation médicinale des huiles végétales bénéficie d'une longue histoire dans l'Égypte ancienne, la Chine et l'Inde. Le développement de l'aromathérapie moderne est attribué au chimiste français René-Maurice Gattefossé qui, s'étant brûlé la main alors qu'il était en train de travailler dans un laboratoire de parfumerie, l'a immédiatement plongée dans un récipient rempli d'huile essentielle de lavande qui se trouvait à proximité. La brûlure a guéri rapidement sans laisser de cicatrice, le conduisant à étudier les huiles essentielles et leurs propriétés. Il a inventé le terme d'aromathérapie en 1937.

Le parfum de l'huile essentielle active le sens olfactif. Cette activation déclenche le système limbique, qui régit les réactions émotionnelles et joue un rôle dans la formation et l'évocation des souvenirs acquis. Les huiles essentielles sont également absorbées dans la circulation sanguine, à travers la peau, par l'intermédiaire du derme et de la couche de graisse sous-cutanée. Les études de laboratoire suggèrent que les molécules contenues dans une huile essentielle ont la capacité d'agir sur la fonction des organes. Les actifs sont biochimiquement identifiés par chromatographie en phase gazeuse et donnent ainsi à l'aromathérapie scientifique tous ces fondements. (82)

## 5.2 Définitions et critères de qualité d'une huile essentielle

Une plante aromatique est une plante dont les tissus sécrètent suffisamment de composants aromatiques ou odorants pour qu'ils puissent être extraits. Toutes les plantes ne sont donc pas aromatiques.

L'aromathérapie est l'utilisation thérapeutique des huiles extraites de plante aromatique. Il s'agit donc de soigner par les huiles essentielles.

Les huiles essentielles sont des substances liquides volatiles extraites de la matière végétale aromatique par distillation à la vapeur d'eau ou par expression mécanique, ce sont donc des essences distillées. Une essence quant à elle, est extraite sans aucune modification biochimique par un moyen mécanique : l'expression à froid. L'aromathérapie n'utilise que des composés entraînés par la vapeur d'eau, tout ce qui est volatile ainsi que les composés non hydrosolubles sont exclus de l'huile essentielle. Tandis que la phytothérapie utilise la plante sous sa forme totale.

Elles sont constituées d'une large gamme de composés chimiques qui se composent des métabolites secondaires trouvés dans diverses matières végétales. Les principaux composants chimiques des huiles essentielles comprennent des terpènes, des esters, des aldéhydes, des cétones, des alcools, des phénols, et des oxydes, qui sont volatils et peuvent produire des odeurs caractéristiques. Différents types d'huiles contiennent des quantités variables de chacun de ces composés, qui sont censés donner à chaque huile son parfum particulier et ses caractéristiques thérapeutiques. (83)

Dans le cadre de la délivrance des huiles essentielles à l'officine, le pharmacien doit toujours se reporter et respecter les réglementations en vigueur. Les huiles essentielles inscrites à la pharmacopée (française ou européenne) sont dites officinales.

L'huile essentielle utilisée en thérapeutique doit posséder plusieurs critères de qualité :

- L'origine de la plante

L'identification botanique de la plante dont est issue l'huile essentielle est un des premiers critères de qualité. Le nom français et le nom latin (genre et espèce) doivent être précisément mentionnés sur le conditionnement. Il est indispensable d'avoir sur le flacon, la dénomination scientifique botanique précise de la plante distillée (genre, espèce, sous-espèce, cultivar), sous son nom latin, selon la nomenclature internationale.

- Les conditions de production de la plante et son origine géographique

Les conditions de culture, de récolte, de stockage ont une fonction déterminante sur la qualité des végétaux.

- La partie de la plante utilisée et son stade de développement

La composition qualitative et quantitative d'une huile essentielle varie en fonction de l'organe sécréteur de la plante.

- Le mode d'extraction

La composition des huiles essentielles peut varier selon le mode d'extraction utilisé : distillation, percolation, expression.

- La spécificité biochimique

Un autre élément est devenu indispensable : la caractérisation biochimique de l'huile essentielle par son ou ses chémotypes. L'analyse par chromatographie en phase gazeuse couplée au spectromètre de masse indique les structures moléculaires présentes dans les huiles essentielles. Le chémotype correspond à la composition en composés majoritaires d'une huile essentielle. Deux huiles essentielles issues d'une plante appartenant à une même espèce peuvent présenter des chémotypes différents, sous l'influence des facteurs environnementaux (écologiques, climatiques). Pour le thym vulgaire, par exemple, sept chémotypes ont été décrits, dont le thym à thymol, à linalol ou à géraniol. Le chémotype définit donc la molécule aromatique révélatrice des principales propriétés thérapeutiques de l'huile essentielle. Une huile essentielle peut contenir plusieurs dizaines de molécules biochimiques différentes expliquant ainsi la polyvalence de leurs actions. Le chémotype, notion capitale en aromathérapie, garantit la qualité thérapeutique et la sécurité d'emploi d'une huile essentielle.

#### La certification biologique :

Des labels non officiels tels que « HEBBD » (Huile Essentielle Botaniquement et Biochimiquement Définie) et « HECT » (Huile Essentielle Chémotypée) et des chartes de qualité sont proposés par certains laboratoires ou repris par des distributeurs pour garantir l'identification, botanique et biochimique, de leurs produits. Ces labels ne signifient pas que les huiles essentielles sont issues de l'agriculture biologique, mais juste qu'elles sont correctement dénommées.

Le label « AB » (Agriculture Biologique) certifie que l'huile essentielle possède au minimum 95 % de produits issus de l'agriculture biologique. Ce mode de culture exclut l'usage d'OGM (Organismes Génétiquement modifiés) et favorise les procédés non polluants. Seule une qualité biologique certifiée par un organisme de contrôle et de certification agréé (Ecocert en France) garantit l'absence de pesticides dans les huiles essentielles. Les produits phytosanitaires sont des produits liposolubles qui se combinent avec les huiles essentielles. En recueillant l'huile essentielle, on concentre aussi ces produits indésirables. Différents travaux ont montré que ces huiles essentielles étaient de qualité supérieure. (84) (85)

Le coût et la rareté de certaines huiles essentielles, tout comme l'utilisation des procédés d'obtention délicats et longs ont incité certains producteurs et intermédiaires peu scrupuleux à recourir à des huiles essentielles falsifiées et parfois même totalement synthétisées. C'est la raison pour laquelle une huile essentielle de qualité thérapeutique doit subir des contrôles réguliers et approfondis : chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse pour chacun des lots.

A part une quinzaine d'huiles essentielles faisant partie du monopole pharmaceutique pour des raisons de dangerosité, il n'y a aucune restriction de vente des huiles essentielles. Aucune norme ne régleme en France les mentions obligatoires sur les étiquettes (dénomination, espèce chimique, organe producteur...). Les huiles essentielles retrouvées en officine sont de qualité constante et contrôlée : elles subissent toutes avant leurs commercialisations différents tests d'identification permettant leurs traçabilités.

### **5.3 Aromathérapie et soins de support en cancérologie**

Malgré la popularité croissante de l'aromathérapie dans la dernière partie du XXème siècle (en particulier au Royaume-Uni), peu de recherches sur l'aromathérapie étaient disponibles dans la littérature médicale de langue anglaise jusqu'aux années 1990. Les essais cliniques humains ont étudié l'aromathérapie principalement dans le traitement du stress et de l'anxiété chez les patients atteints de maladies graves.

Plusieurs essais cliniques impliquant des patients atteints de cancer ont été publiés. En France, l'aromathérapie reste peu utilisée parmi les médecines complémentaires puisque 15 % des patients en font usage. (49)

Une étude sur 20 patientes atteintes d'un cancer du sein, a été menée en milieu hospitalier pour étudier l'effet de l'huile essentielle de niaouli (*Melaleuca quinquenervia*) dans le traitement des radiodermites provoquées par une radiothérapie. (Texte présenté au IVème Congrès International de Phyto-aromathérapie de Montpellier, en septembre 2002).

À la fin de la radiothérapie, 30 % des patientes présentaient un érythème de grade II, ce qui correspond à un pourcentage faible, puisque les chiffres attendus étaient de 60 %. L'épidermite exsudative est de 5 % (grade I), pourcentage faible par rapport au 15 % attendu. Les douleurs et démangeaisons dues à l'érythème sont de faible intensité. Il en est de même pour le lymphœdème, les nausées et brûlures d'estomac. D'autre part, l'huile de niaouli est très bien tolérée par la peau et appréciée par les patientes. Lorsque la radiothérapie est douloureuse, l'effet antalgique a été signalé. D'après les patientes, une très bonne tolérance de la radiothérapie a été constaté (80 % tolérance excellente ; 15 % tolérance bonne, 5 % pas de réponse).

Il semblerait donc que l'huile de niaouli diminue l'intensité et la durée des radiodermites et améliore la qualité de vie en cours de radiothérapie. Le nombre de patientes est nettement insuffisant pour évaluer l'efficacité de cette huile essentielle. D'après un statisticien, il faudrait 180 patientes dont la moitié traitée par l'huile de niaouli et l'autre moitié par un traitement de référence des radiodermites (huile d'amande douce, Déxeryl®). (86)

L'inhalation d'huiles essentielles a été étudiée au sein d'un établissement de soins de cancer aigu au Royaume-Uni. Un total de 160 patients a été inclus dans cette évaluation. Les chercheurs ont adapté les huiles essentielles en fonction des symptômes et des goûts des patients pour favoriser l'observance du traitement instauré. Les huiles essentielles étaient inhalées via un stick inhalateur rempli d'un mélange d'huiles essentielles choisi par le patient en concertation avec le spécialiste. Les résultats sont très intéressants puisque 77 % des patients utilisant le stick inhalateur ont déclaré obtenir un effet bénéfique.

Chez les patients anxieux, 65 % ont déclaré se sentir plus détendu et 51 % estimaient moins de stress, 47 % des patients l'utilisant pour les nausées et vomissements sont satisfaits et 55 % des patients ont observé une amélioration de la qualité de leur sommeil. (87)

Une étude menée au Royaume-Uni a été conçue pour comparer les effets sur la qualité du sommeil, l'évolution de l'anxiété et de la dépression chez les patients atteints de cancer avancé, en effectuant des massages avec une huile de support associée ou non à une huile essentielle de lavande. 42 patients ont été répartis au hasard pour recevoir ou non, des massages hebdomadaires avec une huile essentielle de lavande et une huile de support inerte (groupe aromathérapie) ou une huile de support inerte seulement (groupe de massage). Il apparaît qu'un massage par semaine avec ou sans huile essentielle sur une période de quatre semaines améliore la qualité du sommeil. Dans cette étude, l'ajout d'huile essentielle de lavande ne semble donc pas augmenter les effets bénéfiques du massage. (88)

D'autres études laissent penser que certains composants présents dans les huiles essentielles joueraient un rôle dans la potentialisation de l'action des chimiothérapies. En effet, une étude indique que le géraniol à faible concentration potentialiserait l'effet anti-tumoral du 5-FU afin d'inhiber la croissance des cellules cancéreuses, par son action sur la perméabilité de la membrane cellulaire, les voies de transduction de signal et le métabolisme du 5-FU. Le géraniol augmenterait la perméabilité de la membrane cellulaire conduisant à l'amélioration de l'absorption de 5-FU par les cellules cancéreuses du côlon humain. (89)

D'autres études ont été publiées (synthétisées dans les **Annexe 6 et 7**) concernant l'utilisation de l'aromathérapie comme soins de support dans les soins du cancer et les soins palliatifs. (83), (90), (91)

## **5.4 Toxicités potentielles des huiles essentielles**

En général, les huiles essentielles ne présentent pas de risque pour le patient cancéreux si celui-ci les utilise dans de bonnes conditions. Elles ont une toxicité relativement faible lorsqu'elles sont administrées par inhalation ou par application locale de façon diluée. (83)

## Utilisation des huiles essentielles :

- **Par voie orale**

Cette voie nécessite une vigilance importante, ne pas dépasser 6 gouttes par jour sur une période de 15-20 jours par mois. Les huiles essentielles doivent être diluées dans une cuillère à café d'huile végétale alimentaire, de miel, de sirop d'agave ; ou déposées sur un demi-sucre, un comprimé neutre ou un morceau de mie de pain.

- **Par voie cutanée**

C'est la voie principalement utilisée pour l'application des huiles essentielles dans le domaine thérapeutique et du bien-être car c'est la voie la moins toxique, la plus rapide et celle qui offre une action prolongée. Le support essentiel de cette voie est l'huile végétale. Les zones de massage concernées sont généralement le plexus solaire, les tempes, la nuque, la plante des pieds, les poignets (zone très irriguée où la pénétration est extrêmement rapide) et la paume des mains.

- **Par voie rectale**

Sous forme de suppositoire : cette voie permet une action locale et systémique rapide mais risque d'irritation de la muqueuse rectale.

- **Par voie vaginale**

Comme pour la voie orale et surtout rectale, il est préférable de l'employer sur avis médical. La concentration des ovules en huiles essentielles doit être très faible. Pour cette voie, mais également pour la voie rectale, le choix d'une huile essentielle non irritante, non dermocaustique et non allergisante est nécessaire.

- **Par voie respiratoire**

Dans un inhalateur, quelques gouttes d'huile essentielle rajoutées à de l'eau frémissante et non bouillante (inhalation humide) ou quelques gouttes sur un mouchoir ou un oreiller (inhalation sèche).

- **En diffusion atmosphérique**

Par l'intermédiaire d'un diffuseur électrique qui propulse les huiles essentielles en un fin brouillard par un jet d'air sec. Cette voie ne représente pas de toxicité à condition de respecter le temps de diffusion (une dizaine de minutes environ deux à trois fois par jour), et de bien choisir des huiles essentielles non irritantes pour les muqueuses. (85), (92)

Bien que les huiles essentielles aient généralement montré des effets négatifs minimes, les risques potentiels comprennent :

- une dermatite de contact allergique, une irritation locale de la peau ;
- une phototoxicité (en particulier les huiles essentielles d'agrumes) lorsque les huiles essentielles sont appliquées directement sur la peau avant l'exposition au soleil (risque de brûlure cutanée ou brunissement irréversible de la peau) ;
- un effet œstrogène-like retrouvé avec l'utilisation d'huile essentielle de cyprès, de sauge sclarée et de romarin à verbénone, donc contre-indiquées en cas de cancer hormono-dépendant ;
- une gynécomastie prépubertaire réversible suite à l'administration topique répétée de l'huile de lavande et d'arbre à thé.
- une hépatotoxicité (particulièrement en cas d'utilisation d'huiles essentielles riches en phénols à haute dose et sur une durée prolongée), une néphrotoxicité (en cas d'utilisation sur une longue période d'huiles essentielles riches en monoterpènes), une neurotoxicité (cela concerne les huiles essentielles riches en cétones). (83), (93)

Précautions d'emploi des huiles essentielles :

- Ne pas les utiliser chez les nourrissons, les femmes enceintes ou allaitantes (sauf exceptions).
- Ne pas avaler les huiles essentielles pures, sinon risque de brûlures des muqueuses oropharyngées. En cas d'ingestion d'une huile essentielle pure, il faut absorber plusieurs cuillerées d'une huile végétale.

- Ne pas les utiliser chez les personnes très allergiques. Pour savoir si une personne est allergique, faire un test préalable en appliquant 1 à 2 gouttes dans le pli du coude, puis attendre 10 à 15 minutes, on peut utiliser l'huile essentielle s'il n'y a pas de réaction.
- Ne pas inhaler une huile essentielle lorsque l'on est asthmatique (risque de bronchospasme ou de crise d'asthme) ou si antécédents épileptiques ou convulsifs. Des précautions particulières seront prises chez les épileptiques, les asthmatiques, les patients ayant des antécédents de cancers hormono-dépendants, d'hypo ou d'hyperthyroïdie, d'ulcère à l'estomac ou encore prenant des anticoagulants.
- Bien se laver les mains après avoir utilisé une huile essentielle afin d'éviter le contact avec les yeux.
- Diluer l'huile essentielle dans une huile végétale, appliquer sur une surface limitée, éviter l'application sur une peau fragile et sensible ou tout contact avec les muqueuses (6 à 10 gouttes maximum par jour).
- Ne pas s'exposer au soleil ou aux UV pendant les 24 heures qui suivent l'application des huiles essentielles photosensibilisantes.
- Pour la voie orale, ne pas dépasser 2 gouttes 3 fois par jour sur un comprimé neutre, un morceau de pain ou une cuillère à soupe de miel.
- Faire une fenêtre thérapeutique lors d'une utilisation prolongée.
- Ne jamais injecter par voie intramusculaire ou intraveineuse une huile essentielle.

En conclusion, les huiles essentielles sont utilisées depuis très longtemps dans des applications aussi multiples que variées, cela ne signifie pas pour autant qu'elles sont inoffensives ou qu'une automédication sans mesure ne présente aucun risque. Il est donc indispensable de connaître la toxicité de ces substances très actives pour bénéficier pleinement de leurs propriétés.

## **CONCLUSION**

Le plan cancer 2014-2019 propose une prise en charge globale du patient atteint d'un cancer, en tenant compte de l'ensemble de ses besoins pour préserver la continuité et la qualité de vie pendant et après la maladie. Il place le pharmacien au cœur du dispositif en l'impliquant dans la coordination ville – hôpital, la dispensation sécurisée des chimiothérapies orales et l'amélioration de la qualité de vie du patient par l'accès aux soins de support.

La sortie de la réserve hospitalière de certains médicaments cytotoxiques et la dispensation à l'officine de chimiothérapie amènent de plus en plus de patients atteints d'un cancer au contact de leur pharmacien. De par son accessibilité, la fréquence des contacts et la bonne connaissance des patients, le pharmacien d'officine occupe une place privilégiée pour accompagner ses patients tout au long de leur prise en charge.

Devant ce développement important des chimiothérapies orales, les patients mais aussi les professionnels de santé de proximité se retrouvent souvent démunis. Ces nouvelles molécules sont en effet de maniement parfois complexe, avec de nombreux effets indésirables perturbant la qualité de vie des patients mais dont la mauvaise observance peut avoir de lourdes conséquences. Objectifs du traitement, aide à l'observance, modalités de prise, effets indésirables éventuels seront expliqués au patient afin d'obtenir son adhésion au traitement et favoriser ainsi une bonne observance.

Ces dernières années s'inscrivent dans une dynamique de prévention et d'amélioration de ces effets indésirables. Néanmoins, les thérapeutiques allopathiques ne suffisent pas toujours à les contrôler. Les médecines complémentaires apparaissent alors parfois comme des solutions, complémentaires à la médecine conventionnelle elles se distinguent de la médecine alternative, qui est mise en œuvre en remplacement de la médecine conventionnelle.

Le recours à ces médecines est une pratique très répandue chez les patients atteints de cancers. Plus d'un tiers des patients les utilise au cours de leur maladie afin, pour la plupart, d'atténuer les effets secondaires du traitement conventionnel. Il semblerait que les patients manqueraient d'information à ce sujet et que la moitié des utilisateurs penseraient que la médecine complémentaire n'a pas d'effet secondaire ni d'interaction avec le traitement conventionnel.

De plus, l'oncologue ne serait que rarement informé de cette pratique. Le pharmacien d'officine représente alors une source fiable d'informations car en plus de dialoguer sur les possibles avantages des médecines complémentaires, il peut évaluer les risques d'interactions, de toxicités et de contre-indications potentielles. Il doit délivrer une information objective, compétente et scientifique pour guider leurs emplois, pour ce faire différents outils sont à sa disposition pour compléter ses connaissances, informer et accompagner le patient.

Au cours de ces 30 dernières années, de nombreuses études évaluant l'utilisation des MAC chez des patients atteints de cancer ont été réalisées. Il existe des inégalités de qualité et de rigueur selon ces études. En cas d'absence de données clinique probantes, il faut rappeler que l'absence de preuve d'efficacité n'est pas une preuve d'inefficacité. Un problème fréquemment cité dans les études sur les médecines complémentaires est le manque de standardisation des pratiques.

Afin de pouvoir informer et conseiller les patients atteints de cancer et leur entourage, il est important que les professionnels de santé puissent évaluer la balance bénéfico-risque à partir d'éléments scientifiques. De ce fait, dans le futur, ces médecines complémentaires devront faire l'objet de recherches additionnelles qui aideront à comprendre leurs effets et à évaluer leur efficacité. La nécessité de réaliser des expérimentations cliniques afin de confirmer ces résultats implique plusieurs difficultés, dont la principale est la recherche de critères cliniques objectifs et paracliniques pour prouver l'efficacité de ces médecines.

Les missions du pharmacien d'officine évoluent, ils doivent être des conseillers incontournables de la santé.

## **INDEX DES ANNEXES**

<b>Annexe 1</b> : Les médicaments de la chimiothérapie orale disponibles en ville (29)	144
<b>Annexe 2</b> : Exemple de plan d'administration de la chimiothérapie orale (95).....	146
<b>Annexe 3</b> : Validation pharmaceutique d'une prescription de chimiothérapie (96).	147
<b>Annexe 4</b> : Exemple de tableau de suivi par semaine des effets indésirables (95)	148
<b>Annexe 5</b> : Anticancéreux oraux, exemple de fiches de Recommandations de Bonnes Pratiques Régionales (97) .....	149
<b>Annexe 6</b> : Utilisation de l'aromathérapie comme soins de support dans les soins du cancer et les soins palliatifs (82).....	151
<b>Annexe 7</b> : Utilisation de l'aromathérapie dans la prévention des nausées et vomissements chimio-induits (94), (95), (96), (97) .....	154
<b>Annexe 8</b> : Oncologie, soins de support et homéopathie (93), (94).....	155
<b>Annexe 9</b> : Chimiothérapie courante, l'essentiel à retenir (93), (94) .....	165

## Annexe 1 : Les médicaments de la chimiothérapie orale disponibles en ville (29)

Spécialités, DC et présentation	Posologie adulte en monochimiothérapie	Statut	Modalités d'administration et de conservation	A dire aux patients
<b>AGENTS ALKYLANTS</b>				
<b>Moutardes à l'azote</b>				
<b>Alkéran</b> (melphalan) Cp à 2 mg	0,15 à 0,25 mg/kg/j pendant 4 à 7 j toutes les 4 à 8 semaines	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>15 à 30 mn avant les repas</li> <li>Conservation entre 2 et 8 °C</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Possibilité de réactions allergiques</li> </ul>
<b>Chloraminophène</b> (chlorambucil) Gélule à 2 mg	<ul style="list-style-type: none"> <li>1 à 6 gélules/j tous les j ou</li> <li>6 à 10 mg/m<sup>2</sup>/j pendant 5 j tous les 30 j</li> </ul>	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>Administrer la dose journalière en une fois, à jeun</li> <li>Conservation &lt; 25 °C</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nausées et vomissements sont rares</li> </ul>
<b>Endoxan</b> (cyclophosphamide) Cp à 50 mg	<ul style="list-style-type: none"> <li>2,5 à 5 mg/kg/j de 1 à 14 j toutes les 2 à 4 semaines ou</li> <li>1 à 2,5 mg/kg/j en continu</li> </ul>	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>Le matin à jeun avec une quantité suffisante de boissons pendant et après la prise</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Risque de cystites hémorragiques dose-dépendantes, nécessité d'une hydratation abondante</li> </ul>
<b>Autres agents alkylants</b>				
<b>Estracyt</b> (estramustine) Gélule à 140 mg	2 à 6 gélules en 2 ou 3 prises/j (sans dépasser 15 mg/kg)	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>Entières avec un verre d'eau, 1 h avant ou 2 h après les repas</li> <li>Ne pas ouvrir, sucer, mâcher ou mordre les gélules</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Risque de réactions allergiques</li> <li>Le calcium diminue l'absorption de l'estramustine (prendre à distance)</li> </ul>
<b>Myleran</b> (busulfan) Cp à 2 mg	0,06 mg/kg/jour en une seule prise (max de 4 mg/jour)	PH, PR, SP	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ne pas effriter ou broyer les comprimés</li> <li>Conservation &lt; 25 °C</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nécessité d'une hydratation suffisante voire d'allopurinol pour prévenir une néphropathie uratique</li> <li>Prévenir le médecin en cas de toux (toxicité pulmonaire) et d'hyperpigmentation du thorax, du cou, des plis (insuffisance surrénale)</li> </ul>
<b>Natulan</b> (procarbazine) Gélule à 50 mg	150 à 200 mg/m <sup>2</sup> /j	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>Posologie progressive</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ne pas consommer d'alcool (effet antabuse)</li> </ul>
<b>Vercyte</b> (pipobroman) Cp à 25 mg	0,1 à 1 mg/kg/j (max 1,5 à 3 mg/kg/j)	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>En prises fractionnées</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Si les leucocytes sont &lt; 3000/mm<sup>3</sup> ou les plaquettes &lt; 150 000/mm<sup>3</sup>, le traitement doit être suspendu</li> </ul>
<b>ANTIMÉTABOLITES</b>				
<b>Antifoliques</b>				
<b>Méthotrexate</b> <b>Bellon</b> (méthotrexate) Cp à 2,5 mg	10 à 15 mg/m <sup>2</sup> en une prise par semaine	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>Administration hebdomadaire</li> <li>Conservation &lt; 25 °C</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ne pas associer aux AINS ou à l'aspirine</li> <li>Nécessité d'une contraception efficace (effet tératogène et mutagène)</li> </ul>
<b>Antipuriques</b>				
<b>Fludara</b> (fludarabine) Cp à 10 mg	40mg/m <sup>2</sup> /j pendant 5 j tous les 28 j	PIH de 6 mois, PR	<ul style="list-style-type: none"> <li>En général 6 cures</li> <li>Ne pas croquer ou mâcher les comprimés</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nécessité d'une contraception fiable poursuivie pendant au moins 6 mois après l'arrêt, chez la femme comme chez l'homme</li> </ul>
<b>Purinéthol</b> (mercaptopurine) Cp sécables à 50 mg	1 à 2,5 mg/kg/j (max 5 mg/kg/j)	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>Conservation à l'abri de la lumière et de l'humidité</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bien respecter les bilans biologiques hépatiques hebdomadaires</li> </ul>
<b>Antipyrimidiques</b>				
<b>UFT</b> (tégaful, uracile) Gélule à 100 mg/24 mg	300 mg/m <sup>2</sup> /j de tégaful et 672 mg/m <sup>2</sup> /j d'uracile en 3 prises/j pendant 28 j et arrêt de 7 j	PH, PR, SP	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prise toutes les 8 h, au moins 1 h avant ou après les repas</li> <li>Conservation &lt; 25 °C</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Risque de photosensibilisation</li> <li>En cas de traitement par AVK, bien respecter le rythme des INR</li> <li>En association avec 90 mg/jour d'acide folinique par voie orale</li> </ul>
<b>Xeloda</b> (capécitabine) Cp à 150 et 500 mg	2000 à 2500 mg/m <sup>2</sup> /j en 2 prises/j pendant 14 j et arrêt de 7 j	PH, PR, SP	<ul style="list-style-type: none"> <li>Avaler les comprimés avec de l'eau dans les 30 min qui suivent les repas</li> <li>Conservation &lt; 30 °C</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Risque de syndrome main-pied et de diarrhées (50 % des patients)</li> <li>Surveiller les effets indésirables pour pouvoir modifier rapidement les doses (calendrier répertoriant les troubles)</li> </ul>
<b>POISONS DU FUSEAU</b>				
<b>Vinca-alcaloïdes</b>				
<b>Navelbine</b> (vinorelbine) Capsule molle à 20 ou 30 mg Boîte unitaire	60 à 80 mg/m <sup>2</sup> en une prise unique/semaine (max 120 à 160 mg/semaine)	PH, PR, SP	<ul style="list-style-type: none"> <li>Administration hebdomadaire</li> <li>Avaler les capsules avec de l'eau sans les sucer ni les mâcher, à la fin d'un repas</li> <li>Conservation entre 2 et 8°C, dans les pochettes hebdomadaires remises par le laboratoire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Respecter le rythme des NFS</li> <li>En cas de contact avec une capsule endommagée, rincer soigneusement, de préférence au sérum physiologique, et rapporter la capsule au pharmacien</li> <li>Livret d'information et de suivi destiné au patient</li> </ul>
<b>AGENTS INTERCALANTS</b>				
<b>Zavedos</b> (idarubicine) Gélule à 5, 10, 25 mg Flacon unitaire	<ul style="list-style-type: none"> <li>20 à 40 mg/m<sup>2</sup> une fois par semaine pendant 4 semaines ou</li> <li>30 mg/m<sup>2</sup>/j pdt 3 j consécutifs</li> </ul>	PH, PR, SP	<ul style="list-style-type: none"> <li>Administration directement à partir du flacon unitaire pour éviter tout contact cutané, au cours d'un repas léger</li> <li>Ne pas ouvrir, sucer, mâcher ou mordre les gélules</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>En cas de contact cutané, lavage abondant à l'eau et au savon ou avec une solution de bicarbonate de sodium</li> <li>Coloration rouge des urines 24 à 48 h après le traitement</li> </ul>

Spécialités, DC et présentation	Posologie adulte en monochimiothérapie	Statut	Modalités d'administration et de conservation	A dire aux patients
<b>INHIBITEURS DE TOPO-ISOMÉRASES</b>				
<b>Celltop</b> (étoposide) Capsule à 25, 50 et 100 mg	• 80 à 300 mg/m <sup>2</sup> /j pdt 3 à 5 j tous les 21 à 28 j ou • 50 à 100 mg/m <sup>2</sup> /j pdt 21 j par mois ou en continu	Dosage 100 mg, NR PH, PR, SP	–	• S'attendre à une chute de cheveux importante
<b>Vépéside</b> (étoposide) Capsule à 50 mg	• 100 à 300 mg/m <sup>2</sup> /j pdt 1 à 3 j • 50 mg/m <sup>2</sup> /j pdt 21 j par mois, voire en administration continue	PH, PR, SP	• En une prise avant ou pendant un des trois repas • Conservation < 30 °C	• S'attendre à une chute de cheveux importante
<b>Hycantin</b> (topotécán) Gélule à 0,25 et 1 mg	2,3 mg/m <sup>2</sup> /j pdt 5 j, avec un intervalle de 3 semaines entre chaque cure	PH, PR, SP	• Indifféremment par rapport aux repas • Ne pas ouvrir, mâcher, couper ou écraser les gélules • Conservation à l'abri de la lumière entre 2 et 8 °C	• Prévenir le médecin en cas de fièvre et de douleurs abdominales (risque de colite neutropénique)
<b>AUTRES CYTOTOXIQUES</b>				
<b>Hydréa</b> (hydroxycarbamide) Gélule à 500 mg	5 à 50 mg/kg/j, selon indications	–	• Possibilité de disperser le contenu des gélules dans un verre d'eau et ingérer immédiatement • Conservation < 25 °C	• Assurer une diurèse abondante pour prévenir un syndrome de lyse tumorale (un hypo-uricémiant peut être utile) • Éviter tout contact avec la peau ou les muqueuses et l'intérieur de la gélule chez les tierces personnes
<b>Xagrid</b> (anagrélide) Gélule à 0,5 mg	1 mg/j en 2 prises/jour (max 2,5 mg/prise)	PIH R annuelle	• L'augmentation de posologie ne doit pas dépasser 0,5 mg/jour sur une semaine	• Céphalées et palpitations sont les principaux E.I.
<b>INHIBITEURS DES PROTÉINES KINASES</b>				
<b>Inhibiteurs des tyrosines-kinases (ITK)</b>				
<b>Glivec</b> (imatinib) Cp à 100 et 400 mg	400 à 800 mg/j (400 mg-600 mg en 1 prise/j, 800 mg en 2 prises de 400 mg/j, matin et soir)	PIH de 6 mois PR	• Avec un grand verre d'eau, de préférence à la même heure • Possibilité de disperser les cp dans de l'eau minérale ou du jus de pomme (50 ml/100 mg) ; remuer jusqu'à dispersion complète • Conservation < 30 °C, à l'abri de l'humidité	• Se peser régulièrement (risque de rétention hydrique sévère) • Éviter l'utilisation de fortes doses de paracétamol (diminution du métabolisme du paracétamol)
<b>Iressa</b> (gefitinib) Cp à 250 mg	250 mg en une prise par jour	PH, PR, SP	• Indifféremment par rapport aux repas, à la même heure, avec un verre d'eau • Possibilité de disperser le cp dans de l'eau non pétillante, boire à dissolution complète (environ 20 min). Rincer le verre avec 1/2 verre d'eau et le boire	• En cas d'oubli, rattraper la prise seulement s'il reste plus de 12 h avant la prise suivante • Risque d'éruptions cutanées • Éviter l'association aux anti-H <sub>2</sub> et IPP (diminution de l'efficacité de l'ITK)
<b>Nexavar</b> (sorafénib) Cp à 200 mg	800 mg/j en deux prises	PH, PR, SP	• En dehors des repas ou avec un repas pauvre en graisses. En cas de repas riche en graisse, prendre le comprimé 1 h avant ou 2 h après le repas • Conservation < 25 °C	• Risque de syndrome main-pied • Surveillance régulière de la tension (risque d'HTA)
<b>Sprycel</b> (dasatinib) Cp à 20, 50, 70 et 100 mg	100 mg à 140 mg/j	PIH de 6 mois PR, SP	• Indifféremment par rapport aux repas, à la même heure • Ne pas écraser ni couper les comprimés	• Risque de rétention hydrique • Porter des gants pour manipuler les comprimés • Éviter l'association aux anti-H <sub>2</sub> et IPP (diminution de l'efficacité de l'ITK)
<b>Sutent</b> (sunitinib) Gélule à 12,5, 25 et 50 mg	50 mg/j (max 75 mg et min 25 mg) pendant 4 semaines, arrêt 2 semaines	PH, PR, SP	• Indifféremment par rapport aux repas	• Surveillance régulière de la tension (risque d'HTA)
<b>Tarceva</b> (erlotinib) Cp à 25, 100, 150 mg	100 mg/j à 150 mg/j	PH, PR, SP	• Administration au moins 1 h avant ou 2 h après un repas • Ne pas broyer les comprimés	• Risque d'éruptions cutanées et de diarrhées • Encourager l'arrêt du tabac et éviter l'association aux anti-H <sub>2</sub> et IPP (diminution de l'efficacité de l'ITK)
<b>Tasigna</b> (nilotinib) Gélule à 200 mg	400 mg 2 fois par jour espacés de 12 heures	PIH de 6 mois PR, SP	• Administration au moins 1 h avant ou 2 h après les repas • Conservation < 30 °C, à l'abri de l'humidité et de la lumière dans un emballage d'origine	• Risque d'éruptions cutanées • Éviter l'association aux anti-H <sub>2</sub> et IPP (diminution de l'efficacité de l'ITK)
<b>Tyverb</b> (lapatinib) Cp à 250 mg	1250 mg en une prise par jour	PH, PR, SP	• Prise standardisée par rapport à la nourriture • Administration au moins 1 h avant ou après un repas • Conservation < 30 °C	• Risque de diarrhées sévères • Éviter l'association aux anti-H <sub>2</sub> et IPP (diminution de l'efficacité de l'ITK)
<b>Inhibiteurs des sérines-thréonines-kinases</b>				
<b>Afinitor</b> (évérolimus) Cp à 5 et 10 mg	10 mg/jour	PH, PR, SP	• Indifféremment par rapport aux repas, avec un grand verre d'eau, à la même heure • Conservation < 30 °C, à l'abri de l'humidité	• Signaler au médecin tout signe respiratoire et cutané • Se couper les ongles au carré (atteintes unguéales) avec des ciseaux à bout rond
PH = prescription hospitalière ; PIH = prescription initiale hospitalière ; PR = prescription restreinte à certains spécialistes ; PIH R = prescription initiale hospitalière restreinte à certains spécialistes, renouvellement non restreint ; SP = médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.				

## Annexe 2 : Exemple de plan d'administration de la chimiothérapie orale (98)

**PLAN D'ADMINISTRATION**

**DATE:** \_\_\_\_\_

Ce schéma d'administration reprend tous les traitements habituels prescrits par votre médecin. Il est à remplir par votre médecin ou votre pharmacien. Il vous indique à quel moment de la journée vous devez prendre vos traitements anticancéreux et vos traitements habituels.

**A jeun, 30 minutes avant le petit-déjeuner:**



**Petit-déjeuner**

**1h après le petit-déjeuner:**

**1h avant déjeuner :**



**Déjeuner:**

**1h après le déjeuner:**

**1h avant le dîner:**



**Dîner:**

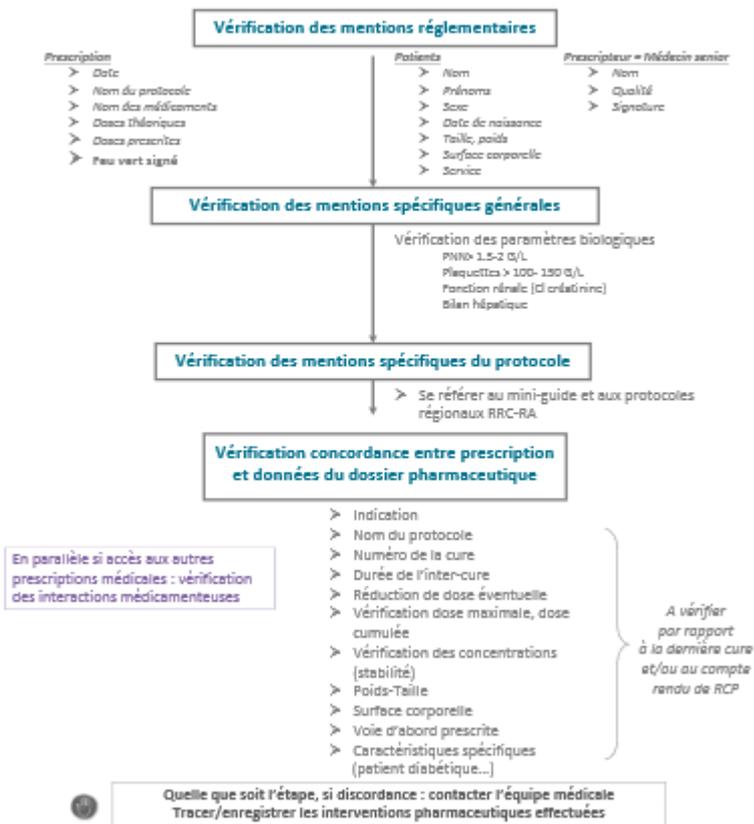
**Au coucher:**

**REPLI PAR :** \_\_\_\_\_

## Annexe 3 : Validation pharmaceutique d'une prescription de chimiothérapie (99)



### PROCESSUS D'ANALYSE PHARMACEUTIQUE EN CANCEROLOGIE



Réseau Espace Santé-Cancer - version validée 24/11/2011

Annexe 4 : Exemple de tableau de suivi par semaine des effets indésirables (98)

**Tableau de suivi : semaine du .... au .....**

Médicament		• Jour 1		• Jour 2		• Jour 3		• Jour 4		• Jour 5		• Jour 6		• Jour 7	
		Prise	Effets												
	MATIN	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
	MIDI	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
	SOIR	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
	MATIN	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
	MIDI	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
	SOIR	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*

B: je me sens bien PB: je ne me sens pas bien SMP: syndrome main-pied D: diarrhée N: nausée V: vomissement F: fièvre C: constipation E: éruption cutanée I: irritation, ulcération de la bouche X: autres RAS: rien à signaler O: oubli d'une prise A: arrêt du traitement

## Annexe 5 : Anticancéreux oraux, exemple de fiches de Recommandations de Bonnes Pratiques Régionales (100)

Fiche MOLECULE<sup>®</sup> professionnels de santé

Informations mises à jour - juin 2015



### Fiche Recommandation de Bonne Pratique Thérapie ciblée orale GEFITINIB (Iressa<sup>®</sup>)

Remerciement au groupe oncologie médicale et pharmacie  
<http://www.onco-npdc.fr/page-1321.html>

#### CLASSE THERAPEUTIQUE / INDICATIONS AMM

##### Classe thérapeutique:

Inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase (TK) du récepteur de l'EGF

L'EGF récepteur (EGFR) est une protéine de surface cellulaire dont la stimulation par différents ligands déclenche, via l'activation des tyrosines kinases, la prolifération tumorale et la résistance à l'apoptose. L'EGFR est un puissant driver oncogénique.

Certaines mutations des gènes codant pour l'EGFR le rendent hypersensible aux inhibiteurs des TK-EGFR (TK-EGFR). Il s'agit de mutations activatrices somatiques (c'est-à-dire survenant dans la tumeur) et non constitutionnelles (il n'y a pas de transmission de ces mutations de l'EGFR).

##### Indications AMM (révisée le 24/06/2009)

**Traitement des cancers bronchiques métastatiques** présentant une mutation activatrice de l'EGFR. Il est recommandé en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement. Tout patient atteint d'un cancer bronchique EGFR muté doit recevoir un TK-EGFR à un moment de son traitement.

Complément AMM 26/09/2014 : Si un échantillon de la tumeur n'est pas analysable, de l'ADN tumoral circulant (ADNct) obtenu à partir d'un échantillon de sang (plasma) peut alors être utilisé avec un test validé

#### PROFIL PATIENT

##### Profil patient

Les mutations (dites activatrices) de l'EGFR s'observent surtout dans les adénocarcinomes bronchiques (ADK). Les patients atteints de tumeurs EGFR mutées sont plutôt jeunes, de sexe féminin et non ou peu fumeurs mais ces caractéristiques peuvent manquer. C'est pourquoi ces mutations EGFR sont recherchées dans tous les cas d'ADK (rôle des plateformes de biologies moléculaires). Ces mutations sont rares (10% des cancers bronchiques des patients caucasiens, 60% des asiatiques).

**Patient à risque:** utiliser avec précaution en cas d'insuffisance hépatique

**Patient continuant à fumer malgré la recommandation d'arrêt du tabac:** risque de diminution d'efficacité

**Surveillance particulière chez les patients > 80 ans:** Non

#### CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DISPENSATION / PRESENTATION ET CARACTERISTIQUES

**Modalités de Prescription :** Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou hématologie et aux médecins compétents en cancérologie. Ce médicament est disponible dans les pharmacies de ville

**Dosage:** Gécitinib (Iressa<sup>®</sup>) 250mg

**Forme galénique du médicament**



Si PDA (préparation des doses à administrer) respecter le conditionnement primaire

**Nom du laboratoire:** Astrazeneca

**Excipient à effet notable:** Lactose

#### POSOLOGIE / MODE D'ADMINISTRATION

**Posologie :** 250 mg/jour en 1 prise

**Modalités d'administration :** Avec un verre d'eau plate avec ou sans aliment, à heure fixe, si besoin le comprimé peut être dispersé dans de l'eau plate, pendant 20 à 25 mn sans l'écraser. Boire de suite, puis bien rincer le verre avec 1/2 verre d'eau afin de récupérer le maximum de médicament et boire ce verre. Cette dispersion pouvant être administrée par sonde de gastrostomie ou naso-gastrique si besoin.

**En cas d'oubli ou de vomissements :** Le comprimé peut être pris s'il reste plus de 12 heures avant la prochaine prise. Dans le cas contraire, ne pas rattraper l'oubli en prenant 2 comprimés le lendemain.

**Suivis biologiques:** Surveillance hépatique

#### PRINCIPALES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES



Ce médicament peut interagir avec d'autres médicaments, plantes ou tisanes. Le patient doit préciser à son médecin, les médicaments, plantes ou tisanes qu'il prend ou qu'il souhaite prendre. Proscrire l'automédication.

Le gécitinib est métabolisé par le CYP3A4 (principalement) et le CYP2D6

Inhibiteurs	Inducteurs
AVK, inhibiteurs calciques, digitaux, fluoroquinolones, macrolides, antifongiques, anticonvulsivants, Inhibiteurs de la pompe à protons, amiodarone, diltazem, vérapamil, antiviraux, inhibiteurs de protéases, macrolides	Anticonvulsivants : Carbamazépine, Phénobarbital, Phénytoïne Anti-infectieux : Rifampicine, Rifabutine, Efavirenz, Névrapine Griséofulvine, Alcool (en prise chronique), Tabac, Corticoïdes à fortes doses

Les médicaments modifiant le pH gastrique risquent de modifier la biodisponibilité du médicament. De part sa métabolisation par le CYP2D6 : une adaptation posologique est à envisager avec certains médicaments à marge thérapeutique étroite comme : fécamine, métoprolol et propafenone dans certaines populations (métaboliseurs rapides). En cas d'association avec un AVK, renforcer la surveillance de l'INR

**IM alimentaires:** Jus de pamplemousse contre indiqué



## CONSEILS PRATIQUES / RECOMMANDATIONS A DONNER AUX PATIENTS

	Ce médicament est à conserver à une température < 25 °C		Ce médicament est à conserver à l'abri de l'humidité		Lors du traitement, il est fortement déconseillé de s'exposer au soleil.		Ne jetez pas vos médicaments à la poubelle. Rapportez-les à votre pharmacien.
	La consommation d'alcool et de tabac est fortement déconseillée.		Ce médicament ne peut être pris lors d'une grossesse ou de l'allaitement.		Utilisez une méthode de contraception efficace lors de votre traitement.		Pensez à toujours emporter vos médicaments et vos ordonnances lors de vos voyages.
	Respectez les règles d'hygiène lors de la prise de votre traitement.		Ne pas laisser ce médicament à la portée des enfants.		En cas de consultation médicale, de soins dentaires ou d'hospitalisation, pensez à préciser que vous êtes sous ce traitement.		
	Nécessite une surveillance biologique.						

**ATTENTION CETTE FICHE EST ASSOCIEE A UNE FICHE CONSEILS DEDIEE A LA PREVENTION DES EFFETS INDESIRABLES. A REMETTRE AU PATIENT ET A COMMENTER LORS DE LA DISPENSATION**

## QUE FAIRE EN CAS DE SIGNES D'ALERTE

### SIGNES D'ALERTE

### CONDUITES A TENIR (Pour le professionnel de santé)

FREQUENTS



OCCASIONNELS

#### CUTANES :

Sécheresse, rash, rash acnéiforme, pseudo folliculite, hyperpilosité, fragilité capillaire  
*Fréquence de grade 3 et 4 : 5%*

- Photoprotection
- Utilisation quotidienne d'un syndet et d'une crème émolliente (ex: Dexeryl)
- Traitement du rash acnéiforme (pseudo folliculite) par corticoïde local (visage y compris)
- Traitement éventuel par cyclines en renforçant dans ce cas les mesures de photoprotection

#### UNGUEAUX :

Paronychies (pseudo panaris), crevasses, fissures

- Hygiène et soins de manucure / pédicure
- Crèmes hydratantes et/ou pommades cicatrisantes
- Antiseptiques +/- antibiotiques locaux
- Chaussures larges, éviter les traumatismes

#### DIGESTIFS :

Diarrhée (4 à 6 selles liquides par jour)  
*Fréquence de grade 3 et 4 : <1%*

- En l'absence de retentissement sur l'état général : réhydrater le patient, manger des petites quantités, Diosmectite 1 sachet 3x/j, Loperamide 2mg (2gel après la 1ère selle liquide puis 1gel après chaque selle liquide) Racecadotril 1gel 4x/j (à privilégier surtout quand iléostomie)
- Si retentissement sur l'état général (si vomissement ou syndrome fébrile associé): Contacter le médecin traitant pour évaluer le niveau de gravité.

#### HEPATIQUES:

Augmentation des transaminases, Cytolyse, Ictère  
*Fréquence grade 3 et 4 : 26%*

- Contacter l'oncologue pour adaptation thérapeutique
- Vérifier l'absence d'Interactions Médicamenteuses

#### RESPIRATOIRES :

Dyspnée, toux sèche rebelle  
*Fréquence grade 3 et 4 : 3% (asiatiques), <1% (caucasiens)*

- Etiologie possible: Pneumopathie interstitielle
- Contacter l'oncologue de référence
- Scan du thorax si dyspnée aggravée en début de traitement

#### STOMATITE—MUCITE :

Aphte

- Bains de bouche : bicarbonate de sodium (cf référentiel AFSOS<sup>4</sup>)
- Si mycose, traitements antifongiques locaux (vérifier les Interactions Médicamenteuses)
- Lidocaïne gel

#### HEMATOLOGIQUES:

Neutropénie  
*Fréquence grade 3 et 4 : <1%*

- Contacter l'oncologue pour adaptation thérapeutique
- Vérifier l'absence d'Interactions Médicamenteuses

#### OPHTALMIQUE:

Conjonctivite, kératite

- Contacter l'oncologue
- Vitamine A collyre, si absence d'amélioration avis d'un ophtalmologue
- lavage oculaire au sérum physiologique.
- larmes artificielles ou hydrogel plusieurs fois par jour



### POUR ALLER PLUS LOIN ...

1. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isoobe H, Gemma A, Harada M, Yoshizawa H, Kinoshita I, Fujita Y, Okinaga S, Hirano H, Yoshimori K, Harada T, Ogura T, Ando M, Miyazawa H, Tanaka T, Saijo Y, Hagiwara K, Morita S, Nukiwa T; North-East Japan Study Group. *N Engl J Med*. 2010 Jun 24;362(25):2380-8 (accès libre)
2. Prise en charge des effets secondaires des thérapies ciblées : <http://www.baclesse.fr/pj/THECITOX.pdf>
3. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for non-small cell lung cancer. Asami K et al. *World J Clin Oncol*. 2014 Oct 10;5(4):646-59 (accès libre)
4. Site référentiel AFSOS «Prévention et traitement des mucites buccales chimio et/ou radio induites » V3 du 12.10.2011

## Annexe 6 : Utilisation de l'aromathérapie comme soins de support dans les soins du cancer et les soins palliatifs (83)

Références bibliographiques	Type d'étude / Huile essentielle / Mode d'administration	Nombre de patients inscrits / traités / contrôlés	Symptômes étudiés	Critères d'évaluation principale	Critères d'évaluation secondaire
(1)	Essai randomisé non aveuglé <sup>a</sup> Mélange Lavande et Camomille Massage	46 ; 11 ; 18	Humeur, qualité de vie, symptômes physiques	Aucun effet sur l'humeur, la qualité de vie, ou des symptômes physiques	Aucun
(2)	Essai randomisé non aveuglé <sup>a</sup> Lavande Massage	42 ; 29 ; 13	Douleur	Aucun effet sur la douleur	Amélioration du sommeil dans les deux groupes, réduction de la dépression (dans le groupe de massage), aucun effet sur la qualité de vie
(3)	Essai randomisé non aveuglé <sup>a</sup> Camomille Massage	103 ; 43 ; 44	Symptômes physiques et psychologiques, qualité de vie	Réduction de l'anxiété et des symptômes physiques et psychologiques, amélioration de la qualité de vie	Aucun
(4)	Essai randomisé non aveuglé <sup>a</sup> Camomille Massage	52 ; 26 ; 25	Qualité de vie, symptômes physiques, anxiété	Amélioration de la qualité de vie, moins de symptômes physiques, réduction de l'anxiété	Aucun
(5)	Essai randomisé non aveuglé <sup>a</sup> Mélange d'huiles essentielles <sup>d</sup> Massage	52 ; 34 ; 18	Anxiété, mobilité	Diminution de l'anxiété, de la douleur; amélioration de la mobilité	Aucun
(6)	Essai randomisé en double aveugle <sup>a</sup> Lavande, Bergamote et Cèdre Application indirecte	313	Anxiété	Aucun effet sur l'anxiété	Aucun effet sur la dépression ou la fatigue
(7)	Essai randomisé contre placebo en double aveugle Bergamote Inhalation	37 ; 17 ; 20	Anxiété, nausées, douleur chez les enfants subissant une transplantation de cellules souches	Augmentation de l'anxiété et des nausées chez les enfants 1 heure après injection de cellules souches dans le groupe de l'aromathérapie ; pas d'effet sur la douleur	Diminution de l'anxiété chez les parents dans les deux groupes

(8)	Essai contrôlé randomisé en simple aveugle Orange douce Inhalation	60 ; 23 ; 19 ; 18 (Aromathérapie; orange / inhalation, contrôle)	Intensité des symptômes (nausées, haut-le-cœur, toux)	Plus grande réduction de l'intensité des symptômes avec dégustation orange / inhalation	Aucun
(9)	Essai randomisé en simple aveugle Choix de 20 huiles essentielles Massage	39 ; 20 ; 19	Faisabilité, humeur	Amélioration de l'humeur dans les deux groupes (massage aromathérapie et la thérapie cognitivo-comportementale)	Préférence pour l'aromathérapie sur la thérapie cognitivo-comportementale
(10)	Essai randomisée en simple aveugle Choix de l'Orange amère, Poivre noir, Romarin, Marjolaine, et de Patchouli Massage	45 ; 15 ; 15 ; 15	Constipation, qualité de vie	Amélioration avec les massages aux huiles essentielles	Amélioration de la qualité de vie
(11)	Essai non randomisé <sup>b</sup> Lavande, Eucalyptus, Arbre à thé Application locale	16 ; 6 ; 10	Infection	Aucun effet sur l'incidence de l'infection	Aucun
(12)	Essai non contrôlé randomisé <sup>b</sup> Géranium, Camomille allemande, Curcuma Voie orale	48 ; 24 ; 24	Symptômes gastro-intestinaux	Aucun effet sur les symptômes gastro-intestinaux	Aucun
(13)	Série de cas consécutifs <sup>c</sup> Lavande ou Camomille Massage	18 ; 8	Anxiété, dépression	Aucune réduction de l'anxiété ou la dépression	Réduction de la pression artérielle, pouls, et respiration
(14)	Cas consécutifs <sup>a</sup> Diverses huiles Massage	69	Symptômes généraux	Amélioration générale des symptômes rapportés par les patients; aucune analyse statistique complétée	Aucun

<sup>a</sup> Patients atteints d'un cancer.

<sup>b</sup> Patientes atteintes d'un cancer du sein subissant une transplantation de moelle osseuse.

<sup>c</sup> Patients atteints de tumeurs cérébrales malignes.

<sup>d</sup> Lavande (43 %), Bois de rose (29 %), Rose (7 %), et Valériane (4 %).

## **Références bibliographiques**

1. Wilcock A, Manderson C, Weller R, et al.: Does aromatherapy massage benefit patients with cancer attending a specialist palliative care day centre? *Palliat Med* 18 (4): 287-90, 2004.
2. Soden K, Vincent K, Craske S, et al.: A randomized controlled trial of aromatherapy massage in a hospice setting. *Palliat Med* 18 (2): 87-92, 2004.
3. Wilkinson S, Aldridge J, Salmon I, et al.: An evaluation of aromatherapy massage in palliative care. *Palliat Med* 13 (5): 409-17, 1999.
4. Wilkinson S: Aromatherapy and massage in palliative care. *Int J Palliat Nurs* 1 (1): 21-30, 1995.
5. Corner J, Cawler N, Hildebrand S: An evaluation of the use of massage and essential oils on the wellbeing of cancer patients. *Int J Palliat Nurs* 1 (2): 67-73, 1995.
6. Graham PH, Browne L, Cox H, et al.: Inhalation aromatherapy during radiotherapy: results of a placebo-controlled double-blind randomized trial. *J Clin Oncol* 21 (12): 2372-6, 2003.
7. Ndao DH, Ladas EJ, Cheng B, et al.: Inhalation aromatherapy in children and adolescents undergoing stem cell infusion: results of a placebo-controlled double-blind trial. *Psychooncology* 21 (3): 247-54, 2012.
8. Potter P, Eisenberg S, Cain KC, et al.: Orange interventions for symptoms associated with dimethyl sulfoxide during stem cell reinfusions: a feasibility study. *Cancer Nurs* 34 (5): 361-8, 2011 Sep-Oct.
9. Serfaty M, Wilkinson S, Freeman C, et al.: The ToT study: helping with Touch or Talk (ToT): a pilot randomised controlled trial to examine the clinical effectiveness of aromatherapy massage versus cognitive behaviour therapy for emotional distress in patients in cancer/palliative care. *Psychooncology* 21 (5): 563-9, 2012.
10. Lai TK, Cheung MC, Lo CK, et al.: Effectiveness of aroma massage on advanced cancer patients with constipation: a pilot study. *Complement Ther Clin Pract* 17 (1): 37-43, 2011.
11. Gravett P: Aromatherapy treatment for patients with Hickman line infection following high-dose chemotherapy. *International Journal of Aromatherapy* 11 (1): 18-9, 2001.
12. Gravett P: Treatment of gastrointestinal upset following high-dose chemotherapy. *International Journal of Aromatherapy* 11 (2): 84-6, 2001.
13. Hadfield N: The role of aromatherapy massage in reducing anxiety in patients with malignant brain tumours. *Int J Palliat Nurs* 7 (6): 279-85, 2001.
14. Evans B: An audit into the effects of aromatherapy massage and the cancer patient in palliative and terminal care. *Complement Ther Med* 3 (4): 239-41, 1995.

**Annexe 7 : Utilisation de l'aromathérapie dans la prévention des nausées et vomissements chimio-induits (94), (95), (96), (97)**

Références bibliographiques	Nombre de patients étudiés	But	Protocole	Résultats
(94)	18	Les effets de l'inhalation de Menthe poivrée dans la prévention des nausées et vomissements post opératoires.	-1 <sup>er</sup> groupe : huile essentielle de Menthe poivrée (9 patients) -2 <sup>ème</sup> groupe : placebo arôme Menthe poivrée (9 patients)	-1 <sup>er</sup> groupe : 67 % de nausées, d'intensité 3 fois moins intenses -2 <sup>ème</sup> groupe : 100% de nausées ressenties
(95)	35	Les effets de l'inhalation de Menthe poivrée dans la prévention des nausées et vomissements post opératoires.	-1 <sup>er</sup> groupe : huile essentielle de Menthe poivrée -2 <sup>ème</sup> groupe : placebo (eau colorée en vert) -3 <sup>ème</sup> groupe : ondasétron IV ou prométhazine suppositoires  Dès qu'un patient était nauséeux, le traitement était donné. Les degrés de nausées étaient relevés toutes les 2 à 5 minutes sur une échelle de 0 à 6.	-1 <sup>er</sup> groupe : 17 patientes/22 n'avaient plus ou presque plus de nausées après 5 minutes -2 <sup>ème</sup> groupe : 7 patientes/8 étaient très nauséeuses après 5 minutes -3 <sup>ème</sup> groupe : 4 patientes/5 étaient encore très nauséeuses après 5 minutes
(96)	200	Les effets per os de Menthe poivrée ou de Menthe verte dans la prévention des nausées et vomissements chimio-induits.	4 groupes de 50 personnes ayant reçu les mêmes antiémétiques : un sétron, de la dexaméthasone ou du métoproclamide.  Chaque groupe reçoit 2 gouttes d'huile essentielle ou de placebo per os (2 gouttes diluées par prise) : 30 minutes avant la chimiothérapie puis 4h après et 8h après.  -1 <sup>er</sup> groupe : huile essentielle de Menthe poivrée -2 <sup>ème</sup> groupe : huile essentielle de Menthe verte -3 <sup>ème</sup> groupe : placebo -4 <sup>ème</sup> groupe : contrôle	Diminution significative des nausées et vomissements dans le groupe 1 et 2 et baisse du coût des traitements allopathiques par diminution au recours des antiémétiques.  Pas d'effets secondaires rapportés.
(97)	301	Les effets de l'inhalation de Menthe poivrée dans la prévention des nausées et vomissements post opératoires.	-1 <sup>er</sup> groupe : huile essentielle de Gingembre -2 <sup>ème</sup> groupe : Huile essentielle de Gingembre + Menthe verte + Cardamome -3 <sup>ème</sup> groupe : placebo (solution saline ou alcoolique)	-1 <sup>er</sup> groupe : 70% des patients ont été soulagés -2 <sup>ème</sup> groupe : 80% des patients sont soulagés -3 <sup>ème</sup> groupe : pas de soulagement

## Annexe 8 : Oncologie, soins de support et homéopathie (101), (102)

TROUBLES DIGESTIFS		
	Souches Homéopathiques	Conseils
NAUSEES ET VOMISSEMENTS	<p>A la posologie de 5 granules 3 à 4 fois par jour, et même plus souvent si besoin, au rythme des nausées :</p> <p>➤ <b>Nux Vomica 9 CH</b>  <b>Strychnos nux vomica L. (Loganiacées)</b>  <b>Noix vomique</b>  <b>Partie utilisée : noix séchée</b></p> <p>Suite d'intoxication médicamenteuse, nausées, vomissements qui soulagent, langue saburrale (partie antérieure propre et chargée d'un enduit blanc jaunâtre à la base) et aussi diarrhée, hypersensibilité aux odeurs et aux parfums.            En prévention la souche est conseillée systématiquement.</p>	<p>Pour ce type d'effet indésirable, la forme gouttes semble plus appropriée que les granules</p>
	<p>➤ <b>Colchicum autumnale 9 CH</b>  <b>Colchicum autumnale L. (Liliacées)</b>  <b>Colchique</b>  <b>Partie utilisée : bulbes frais cueillis à la fin du printemps</b></p> <p>Nausées aggravées par l'odeur d'aliments, langue saburrale, diarrhée.</p>	
	<p>➤ <b>Ipeca 9 CH</b>  <b>Cephaelis ipecacuanha (Rubiacees)</b>  <b>Ipéca</b>  <b>Partie utilisée : racine</b></p> <p>Nausées non calmées par les vomissements, langue propre, et aussi salivation importante, sensation de dérangement gastrique, face pale, cernes bleuâtres.</p>	
	<p>➤ <b>Cocculus 9 CH</b>  <b>Anamirta cocculus Wight Arn (Menispermacées)</b>  <b>Coque du Levant</b>  <b>Partie utilisée : fruit séché</b></p> <p>Nausées à la vue et à l'odeur d'aliments, à l'idée de manger, vomissements avec vertiges, pâleur, sensation de vide gastrique, symptômes non améliorés par le grand air.</p>	
	<p>➤ <b>Veratrum album 9 CH</b>  <b>Veratrum album L. (Liliacées)</b>  <b>Ellébore blanc</b>  <b>Partie utilisée : racine fraîche</b></p> <p>Vomissements très violents, algiques et pré syncopaux, pâleur, sueurs froides, malaise vagal, diarrhée.</p>	

<p style="text-align: center;"><b>MUCITES</b></p>	<p>◆ <b>En première intention</b></p> <p>5 granules une fois par jour en prévention et 3 à 5 fois par jour en curatif :</p> <p>➤ <b><i>Kalium bichromicum 9 CH</i></b>  <b>Bichromate de potassium</b>  Aphthose et ulcération digestive à bords nets réguliers dont le fond est recouvert d'une membrane jaune.</p> <p>➤ <b><i>Mercurius corrosivus 7 CH</i></b>  <b>Chlorure mercurique sublimé corrosif</b>  Gingivite, stomatite avec langue recouverte d'un enduit blanc jaunâtre qui garde l'empreinte des dents, salivation profuse épaisse et visqueuse, avec soif intense et haleine fétide.</p> <p>◆ <b>En cas d'ulcération</b></p> <p>5 granules 3 fois par jour de :</p> <p>➤ <b><i>Nitricum acidum 9 CH</i></b>  <b>Acide nitrique officinal, purifié</b>  Gingivite avec salive sanguinolente irritant le menton, haleine fétide.</p> <p>➤ <b><i>Kreosotum 7 CH</i></b>  <b>Créosote officinal</b>  Gingivostomatite à liseré bleuâtre ou noirâtre, haleine fétide, gencives enflées et spongieuses avec douleurs brûlantes et lancinantes, saignant facilement.</p> <p>◆ <b>En cas de candidose buccale</b></p> <p>Conseiller 5 granules matin et soir de :</p> <p>➤ <b><i>Monilia albicans 9 CH</i></b>  <b>Biothérapie préparé à partir d'un lysat de culture de <i>Monilia albicans</i> provenant de l'Institut Pasteur.</b></p>	<p>Dissoudre les granules dans un peu d'eau si nécessaire</p> <p>Un bain de bouche alcalin à base de bicarbonate de sodium à 1,4 % est également à proposer à titre préventif</p>
<p style="text-align: center;"><b>DIARRHEE</b></p>	<p>A la posologie de 5 granules 2 à 4 fois par jour et même plus souvent, au rythme des diarrhées :</p> <p>➤ <b><i>Arsenicum album 15 CH</i></b>  <b>Anhydride arsénieux</b>  Diarrhée avec selles brûlantes, frissons et altération de l'état général. Il est à conseiller en première intention.</p> <p>➤ <b><i>Aloe 5 CH</i></b>  <b>Aloe feroz Mill. (Asphodélacées)</b>  <b>Aloès du cap</b>  <b>Partie utilisée : suc concentré desséché issue des feuilles</b>  Diarrhées impérieuses au réveil et après avoir mangé ou bu avec pertes de selles involontaires lors des gaz.</p>	<p>Tenir le ventre au chaud</p> <p>Boire des tisanes chaudes</p>

➤ **Podophyllum 9 CH**

**Podophyllum peltatum L. (Berbérédacées)**

**Podophylle**

**Partie utilisée : rhizome séché**

Diarrhées matinales épuisantes de selles jaunâtres, aqueuses et féti-  
des avec douleur de la fosse iliaque droite ; améliorée par la friction  
et la position allongée sur le ventre.

➤ **Veratrum album 9 CH**

**Veratrum album L. (Liliacées)**

**Ellebore blanc**

**Partie utilisée : racine fraîche**

Diarrhées impérieuses et abondantes avec sueurs froides, crampes  
abdominales, suivie d'une prostration.

## PRISE EN CHARGE DU STRESS

### Souches Homéopathiques

### Conseils

Prendre 5 granules chaque jour à renouveler lors des crises d'an-  
goisse de :

➤ **Gelsemium 15 CH**

**Gelsemium sempervirens L. (Loganiacées)**

**Jasmin jaune ou de Caroline**

**Partie utilisée : racine**

Si le stress inhibe.

➤ **Argentum nitricum 15 CH**

**Nitrate d'argent**

Si le stress agite.

➤ **Ignatia amara 15 CH**

**Strychnos ignatii Berg. (Loganiacées)**

**Fève de Saint-Ignace**

**Partie utilisée : graine sèche**

Si les stress rend hypersensible et hyper réactif.

➤ **Aconitum 15 CH**

**Aconitum napellus L. (Renonculacées)**

**Aconit napel**

**Partie utilisée : plante entière fraîche**

Si le stress panique.

➤ **Staphysagria 15 CH**

**Delphinium staphysagria L. (Renonculacées)**

**Staphysaigre, Herbe aux poux**

**Partie utilisée : graine**

Si la maladie est vécue comme une injustice.

## TROUBLES CUTANES

	Souches Homéopathiques	Conseils
<p><b>SYNDROME MAIN-PIED</b></p>	<p>A la posologie de 5 granules 2 fois par jour :</p>	<p>Appliquer une crème émoulliente</p>
	<p>◆ <b>Phase érythémateuse</b></p> <p>➤ <b>Sanguinaria canadensis 9 CH</b>  <b>Sanguinaria canadensis L. (Papavéracées)</b>  <b>Sanguinaire du Canada</b>  <b>Partie utilisée : rhizome à l'état sec</b>  Rougeurs cutanées circonscrites avec douleurs brûlantes.</p>	<p>Boire suffisamment d'eau et avoir une alimentation riche en vitamine A (beurre, lait, jaune d'œuf, foie, huile de foie de poisson, légumes verts à feuille, fruits et légumes orangés et rouges), vitamine E (huiles végétales, germes de céréales...) et vitamine C (fruits et légumes)</p>
	<p>➤ <b>Carbo animalis 5 CH</b>  <b>Carbo animalis</b>  <b>Charbon animal purifié</b>  Rougeur avec œdème cutané, douleurs cutanées brûlantes.</p>	
	<p>➤ <b>Bovista gigantea 5 CH</b>  <b>Bovista gigantea Bull. (Lycoperdaciées)</b>  <b>Vesse-de-loup géante</b>  <b>Partie utilisée : champignon frais entier à maturité</b>  Œdème stase circulatoire en regard de la zone affectée.</p>	<p>Eviter l'exposition des mains et des pieds à la chaleur (douches et bains très chauds).</p>
	<p>➤ <b>Lachesis mutus 15 CH</b>  <b>Lachesis muta L. (Vipéridés)</b>  <b>Lachesis muet ou surucucu</b>  <b>Partie utilisée : venin</b>  Rougeur violacée et œdème avec intolérance locale aux strictions, hypersensibilité au toucher.</p>	<p>Les tremper dans de l'eau froide plusieurs fois par jour. Eviter les gants ou chaussettes serrées</p>
	<p>➤ <b>Phosphorus 15 CH</b>  <b>Phosphore blanc</b>  Congestion cutanée localisée.</p>	
	<p>◆ <b>Phase de desquamation</b></p> <p>➤ <b>Graphites 9 CH</b>  <b>Plombagine – Mine de plomb</b>  Dermatose prurigineuse avec desquamation prédominant dans les plis.</p>	
	<p>➤ <b>Natrum muriaticum 15 CH</b>  <b>Sel marin</b>  <b>Sel provenant des marais salants de Guérande</b>  Peau sèche et squameuse, fissurations cutanées.</p>	
	<p>➤ <b>Petroleum 5 CH</b>  <b>Pétrole blanc – mélange d'hydrocarbures</b>  Crevasses et fissures des mains, peau épaisse lichenifiée.</p>	

	<p>➤ <b>Rhus toxicodendron 5 CH</b>  <b>Rhus toxicodendron L. (Anacardiacées)</b>  <b>Sumac vénéneux</b>  <b>Partie utilisée : jeunes rameaux feuillés frais</b>  Inflammation cutanée avec vésicules et sensations de brûlures.</p>	
<p><b>DERMATITES ACNEIFORMES</b></p>	<p>Associer 5 granules 2 fois par jour de :</p> <p>➤ <b>Kalium Bromatum 9 CH</b>  <b>Bromure de Potassium</b>  (Acné remaniée, kystique, suppurée, laissant des cicatrices et de la fibrose sur la face et le haut du dos), indiqué dans l'acné médicamenteuse.</p> <p>A 5 granules une fois par jour de :</p> <p>➤ <b>Natrum muriaticum 15 CH</b>  <b>Sel marin</b>  <b>Sel provenant des marais salants de Guérande</b>  (acné sur peau pâle à jaunâtre, d'aspect huileux qui contraste avec des lèvres sèches et craquelées)</p> <p>Peut également y être associé à 5 granules 2 fois par jour :</p> <p>➤ <b>Selenium 7 CH</b>  <b>Sélénium</b>  (acné et comédons avec peau grasse, luisante, séborrhéique)</p>	<p>Des soins locaux antiseptiques, anti-inflammatoires et cicatrisants peuvent compléter le traitement</p>
<p><b>URTICAIRES ET RASH CUTANES</b></p>	<p>Systématiquement, 5 granules 3 fois par jour de :</p> <p>➤ <b>Poumon Histamine 15 CH</b>  <b>Poumon de cobaye soumis à un choc anaphylactique provoqué</b>  Médicament des réactions allergiques cutanées : œdème, urticaire, dermatographie, œdème de Quincke, érythème, eczéma allergique, choc anaphylactique.</p> <p>Y associer, à raison de 5 granules toutes les demi-heures (puis espacer selon l'amélioration des symptômes) :</p> <p>➤ <b>Apis mellifica 15 CH</b>  <b>Apis mellifica L. (Apidés)</b>  <b>Partie utilisée : abeille entière</b>  Si œdème rose avec sensation de piqûres et brûlures améliorées par le froid.</p> <p>➤ <b>Urtica urens 5 CH</b>  <b>Urtica urens (Urticacées)</b>  <b>Ortie brûlante</b>  <b>Partie utilisée : feuilles et fleurs fraîches</b>  Si œdème pâle avec prurit intense amélioré par le chaud.</p>	

## RADIODERMITE

### ◆ En préventif

#### ➤ *Radium bromatum 15 CH*

##### Bromure de radium

5 granules la veille de l'irradiation et 1 mois après la fin du traitement

#### ➤ *Apis mellifica 15 CH et Belladonna 9 CH*

5 granules de chaque à commencer la veille de la première séance de rayons et à poursuivre 1 à 2 mois après la fin de la radiothérapie.

### ◆ En curatif

5 granules matin, midi et soir

#### Grade I

Erythème folliculaire ou modéré, dépilation, desquamation sèche :

#### ➤ *Arsenicum album 15 CH*

##### Anhydride arsénieux

#### ➤ *Rhus toxicodendron 9 CH*

##### Rhus toxicodendron L. (Anacardiacees)

##### Sumac vénéneux

Partie utilisée : jeunes rameaux feuillés frais

#### Grade II

Erythème rouge vif, desquamation suintante au niveau des plis cutanés, œdème modéré :

#### ➤ *Belladonna 9 CH et Graphites 15 CH*

##### Atropa Belladonna L. (Solanacées)

##### Belladone

Partie utilisée : plante fleurie entière fraîche

#### Grade III

Desquamation suintante ailleurs qu'au niveau des plis cutanés, œdème prenant le godet, saignement :

#### ➤ *Nitricum acidum 9 CH*

##### Acide nitrique officinal purifié

#### Grade IV

Ulcération, hémorragie, nécrose :

#### ➤ *Nitricum acidum 9 CH*

##### Acide nitrique officinal purifié

#### ➤ *Kreosotum 9 CH*

##### Créosote officinale

<b>ASTHENIE</b>	<p>◆ <b>Traitement local</b></p> <p>➤ <b><i>Calendula officinalis TM</i></b> En pommade peut être appliqué sur la zone irradiée sauf avant la séance. L'efficacité de cette pommade a été démontrée par rapport à une référence comme la trolamine (Biafine®) dans une étude.</p>	
-----------------	---	--

## FATIGUE ET DOULEUR

	Souches Homéopathiques	Conseils
<b>ASTHENIE</b>	<p>A la posologie de 5 granules 2 fois par jour :</p> <p>➤ <b><i>Aceticum acidum 15 CH</i></b> <b>Acide acétique</b> Patients épuisés par leur traitement anticancéreux avec tendance aux œdèmes.</p> <p>➤ <b><i>China rubra 15 CH</i></b> <b>Cinchona pubescens (Rubiacées)</b> <b>Quinquina</b> <b>Partie utilisée : écorce séchée</b> Asthénie associée à un visage pâle anémique avec des cernes bleuâtres et des muqueuses décolorées, faisant suite à une perte liquidienne (diarrhée, vomissements, sueurs).</p> <p>➤ <b><i>Phosphoricum acidum 15 CH</i></b> <b>Acide phosphorique concentré</b> Profonde fatigue physique et psychologique avec tendance à la diarrhée. Le patient est dans un état d'indifférence générale et de perte d'intérêt avec une lenteur intellectuelle.</p>	<p>Exécuter les gestes quotidiens assis le plus souvent possible.</p> <p>Demander de l'aide pour économiser ses forces quand cela est possible.</p> <p>Répartir les activités incontournables tout au long de la journée.</p> <p>Prévoir des périodes de repos au cours de la journée. Ne pas hésiter à faire des siestes, mais courtes (20 minutes) pour ne pas entraver le bon déroulement de la nuit.</p> <p>Privilégier une alimentation équilibrée riche en protéines. Boire suffisamment.</p>
<b>ASTHENIE</b>	<p>A la posologie de 5 granules 3 fois par jour :</p> <p>◆ <b>En première intention</b></p> <p>➤ <b><i>Rhus toxicodendron 9 CH</i></b> <b>Rhus toxicodendron L. (Anacardiées)</b> <b>Sumac vénéneux</b> <b>Partie utilisée : jeunes rameaux feuillés frais</b> Douleurs et raideurs articulaires, améliorées par temps chaud et sec ou par la chaleur locale et aggravées par l'immobilité.</p>	

## DOULEURS ARTICULAIRES

### ➤ *Radium bromatum* 15 CH

#### Bromure de radium

Douleurs articulaires sans sensibilité particulière au froid, améliorées par le mouvement continu et en s'étirant.

Peut être conseillé en cas d'échec à *Rhus toxicodendron*. Son action est plus profonde que *Rhus toxicodendron* : à privilégier en cas de radiothérapie.

#### ◆ En complément

### ➤ *Bryonia alba* 9 CH

#### Bryonia alba L. (Cucurbitacées)

#### Bryone blanche

#### Partie utilisée : racine fraîche

Douleurs et raideurs articulaires améliorées par l'immobilité, la chaleur et la pression forte. A conseiller notamment en cas d'épanchement articulaire.

### ➤ *Causticum* 15 CH

#### Causticum d'Hahnemann

Douleurs déchirantes, tiraillantes avec sensation de brûlures et raideurs articulaires. A conseiller dans les douleurs du deltoïde avec limitation articulaire de l'épaule douloureuse surtout la nuit (notamment en cas de cancer du sein). Couvrir l'épaule chaudement pour dormir.

## ACCOMPAGNEMENT DE LA CHIRURGIE

## PROTOCOLE PRE-OPERATOIRE

### Souches Homéopathiques

### Conseils

5 granules de chaque matin et soir pendant les 8 jours qui précèdent l'opération :

### ➤ *Arnica Montana* 9 CH

#### Arnica montana L. (Composées)

#### Herbes de chutes

#### Partie utilisée : plante entière fleurie fraîche

### ➤ *Gelsemium* 15 CH

#### Gelsemium sempervirens L. (Loganiacées)

#### Jasmin jaune ou de Caroline

#### Partie utilisée : racine

#### ◆ Risque Hémorragique

1 dose la veille de l'opération

### ➤ *Phosphorus* 15 CH

#### Phosphore blanc

PROTOCOLE  
POST-OPERA-  
TOIRE

1 dose au réveil

➤ ***Apis mellifica 15 CH***

*Apis mellifica L. (Apidés)*

Abeille

Partie utilisée : abeille entière

◆ **Si anesthésie générale**

1 dose un quart d'heure après la dose d'Apis

➤ ***Opium 30 CH***

*Papaver somnifère L. (Papavéracées)*

Pavot somnifère

Partie utilisée : latex

5 granules de chaque toutes les

2 heures le 1<sup>er</sup> jour puis 4 fois pendant les 8 jours  
qui suivent l'opération.

➤ ***Apis Mellifica 15 CH***

+ ***Arnica montana 15 CH***

+ ***Nux vomica 9 CH***

◆ **Cicatrisation**

5 granules matin et soir

➤ ***Staphysagria 9 CH***

*Delphinium staphysagria L. (Renonculacées)*

Radis noir

Partie utilisée : racine séchée

◆ **Chirurgie du sein**

5 granules 4 fois par jour

➤ ***Bellis perennis 5 CH***

*Bellis perennis L. (Composées)*

Pâquerette

Partie utilisée : plante entière fleurie

## AUTRES TOXICITES

	Souches Homéopathiques	Conseils
<b>BOUFFEES DE CHALEUR</b>	<p>5 granules par jour :</p> <p>➤ <b><i>Lachesis mutus 15 CH</i></b> <b>Lachesis muta L. (Vipéridés)</b> <b>Lachesis muet ou surucucu</b> <b>Partie utilisée : venin</b></p> <p>Est le médicament principal des bouffées de chaleur (avec congestion céphalique, réveil nocturne pour les bouffées obligeant à se découvrir, à ouvrir les fenêtres, avec thermophobie, érythrose du visage, céphalées fréquentes, ecchymoses spontanées, modification de l'humeur avec alternance).</p> <p>Y associer 5 granules 3 à 4 fois par jour :</p> <p>➤ <b><i>Belladonna 9 CH</i></b> <b>Atropa Belladonna L. (Solanacées)</b> <b>Belladone</b> <b>Partie utilisée : plante fleurie entière fraîche</b></p> <p>En cas de sueurs abondantes et de rougeur du visage ou <i>Sanguinaria 15 CH</i> en cas de rougeurs circonscrites aux joues.</p>	

## Annexe 9 : Chimiothérapie courante, l'essentiel à retenir (101), (102)

Les médicaments homéopathiques sont à conseiller pour limiter les effets indésirables des chimiothérapies.

### Glivec®

(imatinib)

**Matin** : 1 ampoule perlinguale de *Rénine 8 DH* (œdèmes et atteintes rénales)

**Midi** : 5 granules *Phosphorus 15 CH* (œdèmes, atteintes rénales et neurologiques) et de *Bryonia alba 5 CH* (Troubles digestifs et de l'appareil locomoteur).

**Soir** : 5 granules d'*Apis Mellifica 15 CH* et de *Natrum sulfuricum 15 CH*

### Herceptin®

(trastuzumab)

#### Le jour de la cure

5 granules matin, midi et soir de *Gelsenium 15 CH* et d'*Arsenicum album 15 CH*

**Matin** : 5 granules de *Rhus toxicodendron 5 CH* et *Strophantus hispidus 5 CH*

**Midi** : 5 granules de *Natrum muriaticum 15 CH* et *Arsenicum iodatum 15 CH*

**Soir** : 5 granules de *Sulfur iodatum 9 CH* et 1 ampoule per linguale de *Cardine 8 DH*

### Taxotère®

(docétaxel)

**Matin** : 1 ampoule perlinguale de *Meduloss 8 DH* (troubles neurologiques) et de *Nerfs 8 DH* (atteintes neurologiques)

**Midi** : 5 granules de *Kalium bichromicum 9 CH* et de *Mercurius corrosivus 9 CH* (troubles digestifs).

**Soir** : 5 granules de *Graphite 9 CH* et de *Carbo animalis 5 CH* (atteintes cutanées et unguéales).

### Tarceva®

(erlotinib)

**Matin** : 5 granules de *Phosphorus 15 CH* (troubles digestifs) et de *Muraticum acidum 15 CH* (troubles cutanés)

**Soir** : 5 granules d'*Arsenicum album 15 CH* (troubles digestifs) et de *Mercurius Corrosivus 9 CH* (troubles digestifs).

### Protocole FEC

(5-fluorouracile, épuribicine, cylophosphamide)

#### De J-1 à J+4

◆ *Cardine 8 DH* : 1 ampoule perlinguale matin, midi et soir (troubles cardiaques)

◆ *Apis mellifica 15 CH* et *Cactus grandiflorus 5 CH* : 5 granules de chaque matin et soir (réactions immuno-allergiques et troubles cardiaques).

◆ *Kalium bichromicum 9 CH* et *Mercurius corrosivus 9 CH* : 5 granules de chaque midi (troubles digestifs).

#### Pendant le reste du traitement

**Matin** : 1 ampoule perlinguale de *Cardine 8 DH* et de *Meduloss 8 DH* (troubles hématologiques et troubles cardiaques).

**Midi** : 5 granules de *Mercurius corrosivus 9 CH* et de *Kalium bichromicum 9 CH* (troubles digestifs).

**Soir** : 5 granules de *Phosphorus 15 CH* et de *Sanguinaria canadensis 9 CH* (troubles cutanés).

### Xeloda®

(capécitabine)

**Matin** : 5 granules d'*Arsenicum album 15 CH* (troubles digestifs) et de *Phosphorus 15 CH* (troubles hématologiques, digestifs et altération de l'état général)

**Midi** : 1 ampoule perlinguale de *Meduloss 8 DH* (troubles hématologiques).

**Soir** : 5 granules *Mercurius corrosivus 9 CH* (troubles digestifs) et de *Natrum muriaticum 15 CH* (atteintes de l'état général)

### Fémara®

(letrozole)

Une dose de *Sepia officinalis 30 CH* le dimanche pour les troubles hormonaux. Les autres jours, 5 granules le matin de *Rhus toxicodendron 5 CH* et de *Radium bromatum 15 CH*.

Pour les bouffées de chaleurs, suivre le protocole de l'anastrozole.

### Arimidex®

(anastrozole)

**Bouffées de chaleur** : *Lachesis mutus 15 CH*  
5 granules par jour associé à 5 granules 3 à 4 fois par jour de *Belladonna 9 CH* en cas de sueurs abondantes et de rougeur du visage ou de *Sanguinaria canadensis 15 CH* en cas de rougeur circonscrite aux joues.

**Osteoporose** : 5 granules de *Symphytum 9 CH* le matin et 5 granules de *Calcarea composé*

### Fémara®

(letrozole)

Une dose de *Sepia officinalis 30 CH* le dimanche pour les troubles hormonaux. Les autres jours, 5 granules le matin de *Rhus toxicodendron 5 CH* et de *Radium bromatum 15 CH*.

Pour les bouffées de chaleurs, suivre le protocole de l'anastrozole.

L'homéopathie ne remplace pas les traitements allopathiques. Il s'agit d'une thérapie complémentaire qui prend place dans les soins de support.

## **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

1. Epidémiologie des cancers - Les chiffres du cancer en France | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 13 déc 2015]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers>
2. Chimiothérapie - Les traitements | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 13 déc 2015]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-traitements/Chimiotherapie>
3. Leone N, Voirin N, Roche L, Binder-Foucard F, Woronoff A-S, Delafosse P, et al. Rapport technique. 2015 [cité 20 mai 2016]; Disponible sur: [http://www.chu-besancon.fr/registretumeursdoub/rapport\\_projection\\_incidence\\_mortalite\\_cancer\\_france\\_2015.pdf](http://www.chu-besancon.fr/registretumeursdoub/rapport_projection_incidence_mortalite_cancer_france_2015.pdf)
4. Dupiot J. Lien ville-hôpital autour de la chimiothérapie orale : connaissance et utilisation pratique des outils existants. 16 oct 2014;79.
5. Expérimentation du parcours - Parcours personnalisé du patient pendant et après le cancer | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 13 déc 2015]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Parcours-de-soins-des-patients/Parcours-personnalise-du-patient-pendant-et-apres-le-cancer/Experimentation-du-parcours>
6. Buzyn A. Les apports des Plans cancer à la cancérologie. Oncologie. 7 août 2014;16(1):4-6.
7. Documents institutionnels - Publications sur le cancer | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 13 oct 2015]. Disponible sur: [http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Collections/Documents-institutionnels#collection\\_64493](http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Collections/Documents-institutionnels#collection_64493)
8. Organisation des soins en cancérologie [Internet]. [cité 8 févr 2016]. Disponible sur: <http://www.onco-npdc.fr/organisation-soins-cancerologie/organisation-soins-en-cancerologie>
9. 3C, centre de coordination en cancérologie CHU Bordeaux [Internet]. 3C, centre de coordination en cancérologie CHU Bordeaux. [cité 8 févr 2016]. Disponible sur: <https://www.chu-bordeaux.fr/>

10. Le dossier communicant de cancérologie - Parcours de soins des patients | Institut National Du Cancer.
11. ONCOPACA » historique du dossier comunciant en cancerologie [Internet]. [cité 15 janv 2016]. Disponible sur: <http://www.oncopaca.org/fr/professionnels/DCC/historique>
12. ONCOPACA » reunion de concertation pluridisciplinaire PACA [Internet]. [cité 15 janv 2016]. Disponible sur: <http://www.oncopaca.org/fr/professionnels/RCP>
13. Sicard J, Veron F, Launay-Vacher V, Rey J-B. CancerOfficine® 2014 Comptendu du congrès mondial de cancérologie, par des officinaux pour des officinaux®. J Pharm Clin. 1 sept 2014;33(3):143-69.
14. L'information sur les effets indésirables de la chimiothérapie anticancéreuse : les besoins du patient et la place du pharmacien [Internet]. [cité 13 oct 2015]. Disponible sur: <http://petale.univ-lorraine.fr/notice/view/univ-lorraine-ori-24701?result-BackUrl=>
15. Seguin J. Caractérisation de modèles de tumeurs murines et leurs applications en thérapie anti-angiogénique vectorisée [Internet] [phdthesis]. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI; 2012 [cité 7 févr 2016]. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00836310/document>
16. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. Cell. 4 mars 2011;144(5):646-74.
17. Dupasquier S, Quittau-Prévostel C. Une expression dérégulée dans les cancers : des causes potentielles multiples./data/revues [Internet]. 9 févr 2009 [cité 14 févr 2016]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/200602>
18. Mécanismes moléculaires de l'oncogénèse [Internet]. [cité 2 févr 2016]. Disponible sur: [http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/cycle\\_2/MIB/Ressources\\_locales/cancero/MIB\\_cancero\\_138\\_oncogenese.pdf](http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/cycle_2/MIB/Ressources_locales/cancero/MIB_cancero_138_oncogenese.pdf)
19. Encyclopédie Larousse en ligne - cancer [Internet]. [cité 13 déc 2015]. Disponible sur: <http://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/cancer/11745>

20. Comment établir le pronostic d'un cancer en particulier ? | Anticancer Fund [Internet]. [cité 15 déc 2015]. Disponible sur: <http://www.anticancerfund.org/fr/cancers/prognostic-dun-cancer>
21. Quels sont les différents types de cancer ? | Anticancer Fund [Internet]. [cité 15 déc 2015]. Disponible sur: <http://www.anticancerfund.org/fr/cancers/differents-types-de-cancer>
22. Hoerni B, Robert J. Dictionnaire humanisé des cancers. Éditions Frison-Roche; 2011. 607 p.
23. Notions radiobiologiques ; Principaux effets secondaires [Internet]. [cité 2 févr 2016]. Disponible sur : [http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/cycle\\_2/MIB/Ressources\\_locales/cancero/MIB\\_cancero\\_141\\_radiotherapie.pdf](http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/cycle_2/MIB/Ressources_locales/cancero/MIB_cancero_141_radiotherapie.pdf)
24. Chimiothérapie anticancéreuse.pdf [Internet]. [cité 10 févr 2016]. Disponible sur: [http://udsmed.u-strasbg.fr/pharmaco/pdf/dcm3/DCEM3-Pharmaco\\_Chap22-chimio\\_anticancereuse\\_2012.pdf](http://udsmed.u-strasbg.fr/pharmaco/pdf/dcm3/DCEM3-Pharmaco_Chap22-chimio_anticancereuse_2012.pdf)
25. Mantel E, Coanon R. Implication du pharmacien d'officine dans la prise en charge du patient bénéficiant d'une chimiothérapie anticancéreuse [Thèse d'exercice]. [Lille, France]: Université du droit et de la santé; 2011.
26. Anticancéreux : Les points essentiels [Internet]. [cité 7 févr 2016]. Disponible sur: <http://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anticance-reux-les-points-essentiels>
27. Dossier du CNHIM Revue d'évaluation sur le médicament [Internet]. [cité 2 févr 2016]. Disponible sur: <http://www.cnhim.org>
28. Lepezel A. Passage en ville des anticancéreux par voie orale: enquête sur les attentes des officinaux sur le bassin hospitalier de Briey [Thèse d'exercice]. [France]: Université de Nancy I. UFR Sciences pharmaceutiques et biologiques; 2008.
29. Chimiothérapie orale en ville 15 cas pratiques [Internet]. [cité 29 janv 2016]. Disponible sur: <http://www.lemoniteurdespharmacies.fr>

30. Parallèles? complémentaires? - risques et bénéfiques des méthodes non vérifiées en oncologie: un guide de la Ligue contre le cancer pour les personnes atteintes de cancer et leurs proches. Ligue suisse contre le cancer; 2002. 45 p.
31. Conditions du développement de la chimiothérapie en HAD - Rapport - conditions\_du\_developpement\_de\_la\_chimiotherapie\_en\_hospitalisation\_a\_domicile\_-\_rapport.pdf [Internet]. [cité 8 mars 2016]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-03/conditions\\_du\\_developpement\\_de\\_la\\_chimiotherapie\\_en\\_hospitalisation\\_a\\_domicile\\_-\\_rapport.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-03/conditions_du_developpement_de_la_chimiotherapie_en_hospitalisation_a_domicile_-_rapport.pdf)
32. Chauvergne J, Hoerni B. Chimiothérapie anticancéreuse. Paris, France; 1998. vi+105.
33. Thésaurus régional harmonisé des protocoles de chimiothérapie - sein\_version\_finale\_du\_7\_mars\_2013\_\_1\_.pdf [Internet]. [cité 11 févr 2016]. Disponible sur: <http://www.omedit-hautenormandie.fr>
34. Deschepper L. Chimiothérapies orales en officine : évaluation des conditions de dispensation en Haute-Normandie. 10 févr 2014;139.
35. Wood L. A review on adherence management in patients on oral cancer therapies. Eur J Oncol Nurs. sept 2012;16(4):432-8.
36. Autour du cancer du sein [Internet]. [cité 29 janv 2016]. Disponible sur: <http://www.lemoniteurdespharmacies.fr>
37. Nouveaux itinéraires à l'officine - Effets cutanés des traitements anti-cancéreux - Etape 5 [Internet]. [cité 3 févr 2016]. Disponible sur: <https://lequotidiensante.typeform.com/to/P8Jm29>
38. Nouveaux itinéraires à l'officine - Effets cutanés des traitements anti-cancéreux - Etape 1 [Internet]. Le Quotidien du Pharmacien. [cité 3 févr 2016]. Disponible sur: <http://www.lequotidiendupharmacien.fr/nouveaux-itineraires-lofficine-effets-cutanes-des-traitements-anti-cancereux/etape-1-0>
39. Nouveaux itinéraires à l'officine - Effets cutanés des traitements anti-cancéreux - Etape 4 [Internet]. Le Quotidien du Pharmacien. [cité 3 févr 2016]. Disponible sur: <http://www.lequotidiendupharmacien.fr/nouveaux-itineraires-lofficine-effets-cutanes-des-traitements-anti-cancereux/etape-4>

40. Nouveaux itinéraires à l'officine - Effets cutanés des traitements anti-cancéreux - Etape 2 [Internet]. Le Quotidien du Pharmacien. [cité 3 févr 2016]. Disponible sur: <http://www.lequotidiendupharmacien.fr/nouveaux-itineraires-lofficine-effets-cutanes-des-traitements-anti-cancereux/etape-2>
41. Haute Autorité de Santé - Education thérapeutique du patient (ETP) [Internet]. [cité 13 déc 2015]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1241714/fr/education-therapeutique-du-patient-etp](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1241714/fr/education-therapeutique-du-patient-etp)
42. Cespharm - Rôle du pharmacien [Internet]. [cité 2 févr 2016]. Disponible sur: <http://www.cespharm.fr/fr/Prevention-sante/L-education-pour-la-sante/Role-du-pharmacien>
43. Baudrant M, Rouprêt J, Trout H, Certain A, Tissot E, Allenet B. Réflexions sur la place du pharmacien dans l'éducation thérapeutique du patient. J Pharm Clin. 1 oct 2008;27(4):201-4.
44. Santucci R, Aatmani AE, Lescoute A, Levêque D, Serra S, Bergerat J-P, et al. Fréquence des effets indésirables graves imputables à un potentiel défaut d'éducation thérapeutique chez des patients traités par chimiothérapie anticancéreuse. [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatarevues](http://www.em-premium.com/doc-distant.univ-lille2.fr/data/revues) [Internet]. 27 mars 2015 [cité 7 févr 2016]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com/doc-distant.univ-lille2.fr/article/965477/resultatrecherche/3>
45. BONAN B. Prise en charge pharmaceutique des patients cancéreux. John Libbey Eurotext; 2008. 118 p.
46. Cancer, soins et confort de vie - Le Moniteur des Pharmacies n° 2864 du 15/01/2011-Revues- Le Moniteur des pharmacies.fr [Internet]. Le Moniteur des pharmacies.fr. [cité 1 sept 2015]. Disponible sur: <http://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-2864/cancer-soins-et-confort-de-vie.html>
47. Nutrition-et-cancers-grand-public\_2015.pdf [Internet]. [cité 4 févr 2016]. Disponible sur: [http://www.cancer.lu/sites/cancer/files/files/Nutrition-et-cancers-grand-public\\_2015.pdf](http://www.cancer.lu/sites/cancer/files/files/Nutrition-et-cancers-grand-public_2015.pdf)

48. Mathelin C, Bagot J-L. L'utilisation des médecines complémentaires et des soins de support par les patientes atteintes d'un cancer du sein. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* mars 2008;36(3):245-7.
49. Träger-Maury S, Tournigand C, Maindrault-Goebel F, Afchain P, Gramont A de, Garcia-Larnicol M-L, et al. Utilisation de médecine complémentaire chez les patients atteints de cancer dans un service de cancérologie français. *Bull Cancer (Paris)*. 1 nov 2007;94(11):1017-25.
50. CISMef. Place des thérapies complémentaires dans les soins oncologiques de support AFSOS [Internet]. [cité 25 sept 2015]. Disponible sur: <http://doccismef.chu-rouen.fr>
51. Ordre des médecins - Quelle place pour les médecines complémentaires? [Internet]. [cité 5 févr 2016]. Disponible sur: <https://www.conseil-national.medecin.fr>
52. Quelle réponse des pouvoirs publics à l'engouement pour les médecines non conventionnelles? [Internet]. [cité 29 janv 2016]. Disponible sur: <http://archives.strategie.gouv.fr>
53. What Is Complementary, Alternative or Integrative Health? [Internet]. NCCIH. 2011 [cité 5 févr 2016]. Disponible sur: <https://nccih.nih.gov/health/integrative-health>
54. Horneber M, Bueschel G, Dennert G, Less D, Ritter E, Zwahlen M. How many cancer patients use complementary and alternative medicine: a systematic review and metaanalysis. *Integr Cancer Ther.* sept 2012;11(3):187-203.
55. Eisenberg DM, Davis RB, Ettner SL, et al. Trends in alternative medicine use in the united states, 1990-1997: Results of a follow-up national survey. *JAMA*. 11 nov 1998;280(18):1569-75.
56. Morandini C. La place des médecines complémentaires chez les patients sous chimiothérapie: étude prospective multicentrique réalisée auprès des patients et des professionnels de santé de cancérologie dans 4 hôpitaux de la région Rhône-Alpes [Thèse d'exercice]. [Grenoble, France]: Université Joseph Fourier; 2010.

57. Bergeret L. Quelle place pour l'homéopathie en soins palliatifs à l'hôpital ? [Thèse d'exercice]. [Grenoble, France]: Université Joseph Fourier; 2014.
58. Molassiotis A, Fernandez-Ortega P, Pud D, Ozden G, Scott JA, Panteli V, et al. Use of complementary and alternative medicine in cancer patients: a European survey. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. avr 2005;16(4):655-63.
59. L S, D P, A B, JI B, A L, I R, et al. Médecines complémentaires et alternatives suivies par les patients cancéreux en France. *Bull Cancer (Paris)*. mai 2007;94(5):483-8.
60. Söllner W, Maislinger S, DeVries A, Steixner E, Rumpold G, Lukas P. Use of complementary and alternative medicine by cancer patients is not associated with perceived distress or poor compliance with standard treatment but with active coping behavior: a survey. *Cancer*. 15 août 2000;89(4):873-80.
61. DILHUYDY J-M. Les médecines complémentaires et alternatives en cancérologie : traitements inévalués ou pratiques inapprouvées. *Dogmes Doutes Rev Crit Stand En Sénologie* ISBN 2-915968-02-0 P 396-416. 2005;
62. Lee RT, Barbo A, Lopez G, Melhem-Bertrandt A, Lin H, Olopade OI, et al. National Survey of US Oncologists' Knowledge, Attitudes, and Practice Patterns Regarding Herb and Supplement Use by Patients With Cancer. *J Clin Oncol*. 20 déc 2014;32(36):4095-101.
63. Werneke U, Earl J, Seydel C, Horn O, Crichton P, Fannon D. Potential health risks of complementary alternative medicines in cancer patients. *Br J Cancer*. 2004;90(2):408-13.
64. Thomas-Schoemann A, Alexandre J, Mongaret C, Azibi S, Dauphin A, Goldwasser F, et al. Prise d'antioxydants et d'autres thérapies complémentaires par les patients sous chimiothérapie antitumorale : étude prospective. [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatarevues](http://www.em-premium.com/doc-distant-univ-lille2/fr/revues) [Internet]. 27 mars 2015 [cité 23 oct 2015]; Disponible sur: [http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/965400/resultatrecherche/45](http://www.em-premium.com/doc-distant.univ-lille2.fr/article/965400/resultatrecherche/45)

65. Wardle J (Jon) L, Adams J. Indirect and non-health risks associated with complementary and alternative medicine use: An integrative review. *Eur J Integr Med.* août 2014;6(4):409-22.
66. Qu'est-ce que la Pharmacopée ? - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 11 mars 2016]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/Activites/Pharmacopée/Qu-est-ce-que-la-Pharmacopée>
67. Plantes médicinales et huiles essentielles : une réglementation complexe [Internet]. *Le Quotidien du Pharmacien.* [cité 3 févr 2016]. Disponible sur: [http://www.le-quotidiendupharmacien.fr/actualite/article/2015/09/28/plantes-medicinales-et-huiles-essentielles-une-reglementation-complexe\\_219586](http://www.le-quotidiendupharmacien.fr/actualite/article/2015/09/28/plantes-medicinales-et-huiles-essentielles-une-reglementation-complexe_219586)
68. Rossi E, Vita A, Baccetti S, Di Stefano M, Voller F, Zanobini A. Complementary and alternative medicine for cancer patients: results of the EPAAC survey on integrative oncology centres in Europe. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer.* juin 2015;23(6):1795-806.
69. Bami C, Bouché O, Karp J-C, Curé H. La cancérologie intégrative ou l'utilisation des thérapies complémentaires. À propos d'un modèle américain. [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatarevues](http://www.em-premium.com/doc-Distantuniv-Lille2frdatarevues) [Internet]. 19 mars 2015 [cité 25 sept 2015]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/963075/resultatrecherche/3>
70. Quemoun A-C. *Homéopathie guide pratique: La référence pour se soigner simplement et naturellement grâce à l'homéopathie.* Leduc.s Éditions; 2010. 333 p.
71. Bagot J-L, Tourneur-Bagot O. L'homéopathe, l'oncologue et le patient. *Psycho-Oncol.* 10 sept 2011;5(3):168-72.
72. Fabrication des médicaments homéopathiques - Boiron [Internet]. [cité 1 févr 2016]. Disponible sur: <http://www.boiron.fr/Boiron/Un-savoir-faire-pharmaceutique/Fabrication-des-medicaments>
73. Genre D, Tarpin C, Braud A, Camerlo J, Protiere C, Eisinger F, et al. Randomized, double-blind study comparing homeopathy (cocculine) to placebo in prevention of nausea/vomiting among patients receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer. 2003;

74. Huet M, Fleurentin J. Curcuma, thé vert et chardon-marie : quelle stratégie adopter en prévention du cancer ou en complément des traitements ? ResearchGate [Internet]. 1 nov 2013 [cité 4 févr 2016];(4). Disponible sur: <https://www.researchgate.net/publication/270849775>
75. Huet M. Les plantes médicinales chez les malades atteints de cancers : pratiques courantes et éléments de leur évaluation. Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatarevues [Internet]. 23 mars 2015 [cité 11 sept 2015]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/963734/resultatrecherche/4>
76. Milk Thistle [Internet]. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. [cité 1 févr 2016]. Disponible sur: <https://www.mskcc.org/cancer-care/integrative-medicine/herbs/milk-thistle>
77. Soins de support – Supportive care - 16550.pdf [Internet]. [cité 15 janv 2016]. Disponible sur: <http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/16550.pdf>
78. APM International - Médecines alternatives dans le cancer: le ginseng et les graines de lin prometteurs mais inefficacité du cartilage de requin [Internet]. [cité 11 févr 2016]. Disponible sur: [http://www.apmnews.com/Medecines-alternatives-dans-le-cancer-le-ginseng-et-les-graines-de-lin-prometteurs-mais-inefficacite-du-cartilage-de-requin-NS\\_167668.html](http://www.apmnews.com/Medecines-alternatives-dans-le-cancer-le-ginseng-et-les-graines-de-lin-prometteurs-mais-inefficacite-du-cartilage-de-requin-NS_167668.html)
79. Smith PF, Bullock JM, Booker BM, Haas CE, Berenson CS, Jusko WJ. Induction of imatinib metabolism by hypericum perforatum. Blood. 15 août 2004;104(4):1229-30.
80. Ginger [Internet]. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. [cité 1 févr 2016]. Disponible sur: <https://www.mskcc.org/cancer-care/integrative-medicine/herbs/ginger>
81. Chabosseau S, Derbré S. Cancer du sein : recommandations sur l'usage de la phytothérapie. Actual Pharm. janv 2016;55(552):45-9.
82. Ernst E, Pittler MH. Médecines alternatives : le guide critique. Elsevier Masson; 2005. 532 p.

83. Aromatherapy and Essential Oils [Internet]. National Cancer Institute. [cité 15 janv 2016]. Disponible sur: <http://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/cam/hp/aromatherapy-pdq#section/all>
84. Huiles essentielles : la qualité et les labels au service de la prescription [Internet]. Le Quotidien du Pharmacien. [cité 3 févr 2016]. Disponible sur: [http://www.lequotidiendupharmacien.fr/actualite/article/2015/11/03/huiles-essentielles-la-qualite-et-les-labels-au-service-de-la-prescription\\_223571](http://www.lequotidiendupharmacien.fr/actualite/article/2015/11/03/huiles-essentielles-la-qualite-et-les-labels-au-service-de-la-prescription_223571)
85. COUIC-MARINIER F. Se soigner avec les huiles essentielles. Place Des Editeurs; 2016. 143 p.
86. Giraud-Robert A-M. L'huile essentielle de niaouli (*Melaleuca quinquenervia*) dans la prévention des radiodermites du cancer du sein\*. *Phytotherapie*. mai 2004;2(3):72-6.
87. Stringer J, Donald G. Aromasticks in cancer care: an innovation not to be sniffed at. *Complement Ther Clin Pract*. mai 2011;17(2):116-21.
88. Soden K, Vincent K, Craske S, Lucas C, Ashley S. A randomized controlled trial of aromatherapy massage in a hospice setting. *Palliat Med*. mars 2004;18(2):87-92.
89. Carnesecchi S, Bras-Gonçalves R, Bradaia A, Zeisel M, Gossé F, Poupon M-F, et al. Geraniol, a component of plant essential oils, modulates DNA synthesis and potentiates 5-fluorouracil efficacy on human colon tumor xenografts. *Cancer Lett*. 8 nov 2004;215(1):53-9.
90. Wilkinson S, Aldridge J, Salmon I, Cain E, Wilson B. An evaluation of aromatherapy massage in palliative care. *Palliat Med*. sept 1999;13(5):409-17.
91. Wilkinson S, Aldridge J, Salmon I, Cain E, Wilson B. An evaluation of aromatherapy massage in palliative care. *Palliat Med*. sept 1999;13(5):409-17.
92. Faucon M. *Traité d'aromathérapie scientifique et médicale: Fondements & aide à la prescription. Monographies : huiles essentielles, huiles végétales, hydrolats aromatiques*. Médial Editions; 2012. 879 p.

93. Boehm K, Büssing A, Ostermann T. Aromatherapy as an adjuvant treatment in cancer care--a descriptive systematic review. *Afr J Tradit Complement Altern Med AJTCAM Afr Netw Ethnomedicines*. 2012;9(4):503-18.
94. Tate S. Peppermint oil: a treatment for postoperative nausea. *J Adv Nurs*. sept 1997;26(3):543-9.
95. Lane B, Cannella K, Bowen C, Copelan D, Nteff G, Barnes K, et al. Examination of the effectiveness of peppermint aromatherapy on nausea in women post C-section. *J Holist Nurs Off J Am Holist Nurses Assoc*. juin 2012;30(2):90-104-106.
96. Tayarani-Najaran Z, Talasaz-Firoozi E, Nasiri R, Jalali N, Hassanzadeh M. Antiemetic activity of volatile oil from *Mentha spicata* and *Mentha x piperita* in chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Ecancermedicallscience*. 2013;7:290.
97. Hunt R, Dienemann J, Norton HJ, Hartley W, Hudgens A, Stern T, et al. Aromatherapy as treatment for postoperative nausea: a randomized trial. *Anesth Analg*. sept 2013;117(3):597-604.
98. Chimiothérapies orales [Internet]. [cité 29 janv 2016]. Disponible sur: [http://www.omedit-hautenormandie.fr/chimiotherapies\\_orales\\_412.htm](http://www.omedit-hautenormandie.fr/chimiotherapies_orales_412.htm)
99. PROCESSUS D'ANALYSE PHARMACEUTIQUE EN CANCEROLOGIE [Internet]. [cité 15 janv 2016]. Disponible sur: <http://espacecancer.sante-ra.fr/Ressources/referentiels.pdf>
100. Voie orale [Internet]. [cité 11 févr 2016]. Disponible sur: <http://www.onco-npdc.fr/page-1321.html>
101. pharmacies.fr LM des. SOINS DE SUPPORT HOMÉOPATHIQUES EN ONCOLOGIE - Le Moniteur des Pharmacies n° 2933 du 12/05/2012-Revues- Le Moniteur des pharmacies.fr [Internet]. Le Moniteur des pharmacie.fr. [cité 11 mars 2016]. Disponible sur: <http://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-2933/soins-de-support-homeopathiques-en-oncologie.html>
102. Boiron M, Roux F. *Accompagnement en oncologie*. Éd. Le Moniteur des pharmacies - Newsmed; 2014. 165 p.

**FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES**

**DECISION D'AUTORISATION DE SOUTENANCE**

Le Doyen de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de LILLE,

Vu la loi d'orientation de l'Enseignement Supérieur,

Vu l'arrêté du 17 JUILLET 1987 et notamment ses articles 28 et 29,

Vu la décision du Président de l'Université en date du 14 mai 2012 relative aux délégations de signature :

**DECIDE**

**ARTICLE 1 : Madame Harmonie DELANGRE est autorisée à soutenir une thèse en vue de l'obtention du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie sur le sujet suivant :**

**ONCOLOGIE, SOINS DE SUPPORT ET DEMECINES COMPLEMENTAIRES DISPONIBLES A L'OFFICINE :  
ROLE DU PHARMACIEN**

**ARTICLE 2 : La soutenance aura lieu le 23 SEPTEMBRE 2016**

**à 18H15**

**Amphithéâtre Pauling**

**ARTICLE 3 :** Le jury sera composé ainsi qu'il suit :

**PRESIDENT :** **Monsieur le Professeur Bernard GRESSIER**  
Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques LILLE  
UNIVERSITE LILLE 2

**ASSESEURS :** **Monsieur le Professeur Thierry DINE**  
Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques LILLE  
UNIVERSITE LILLE 2

**MEMBRE(S) EXTERIEUR(S)** **Madame Blandine GARBE**  
Docteur en Pharmacie

LILLE, le **27** juin 2016

LE DOYEN,

D. CUNY



**Nom :** DELANGRE  
**Prénom :** Harmonie

## **Cancer, soins de support et médecines complémentaires disponibles à l'officine : rôle du pharmacien**

**Mots-clés :** cancer, médecines complémentaires, soins de support, pharmacien, homéopathie, aromathérapie, phytothérapie.

---

### **Résumé :**

Le cancer est une maladie redoutée, souvent perçue comme « la pire des maladies ». Première cause de mortalité en France, elle est devenue un problème majeur de santé publique porté par l'activation de plusieurs plans cancers. Le traitement du cancer dépend d'une multitude de facteurs : type de cancer, localisation, évolution de la maladie et de l'état de santé du patient. Selon le degré d'évolution de la maladie, différentes approches thérapeutiques sont proposées, curatives, adjuvantes ou palliatives. Selon les traitements, des effets indésirables apparaissent. Une approche complémentaire peut aider à améliorer la qualité de vie des patients. Aujourd'hui les « médecines complémentaires » peuvent être associées à l'arsenal thérapeutique conventionnel. Pour cela le pharmacien et les autres professionnels de santé doivent établir un colloque singulier avec le patient permettant la mise en place de stratégies thérapeutiques les plus efficaces possibles.

---

### **Membres du jury :**

**Président :** **Monsieur Bernard GRESSIER**  
Professeur de Pharmacologie,  
Faculté de pharmacie, Université de Lille II.  
Praticien Hospitalier au CH d'Armentières.

**Assesseur :** **Monsieur Thierry DINE**  
Professeur de Pharmacie Clinique,  
Faculté de pharmacie, Université de Lille II.  
Praticien Hospitalier au CH Loos-Haubourdin.

**Membre extérieur :** **Madame Blandine GARBE**  
Docteur en Pharmacie,  
Pharmacien d'officine à Pont-à-Marcq.