Faculté de Pharmacie de Lille

# THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 27 avril 2022 Par Mme Marion BAILLEUL

\_\_\_\_\_

# Prise en charge à l'officine des effets indésirables des chimiothérapies et radiothérapies par la phytothérapie

### Membres du jury:

**Président** : Professeur CAZIN Jean-Louis, Professeur de Pharmacologie et Pharmacie Clinique à la Faculté de Pharmacie (UFR 3S, Université de Lille)

**Assesseur** : Professeur SAHPAZ Sevser, Professeur de Pharmacognosie à la Faculté de Pharmacie (UFR 3S, Université de Lille)

Membre extérieur : Docteur HUYGHE Adeline, Pharmacien d'officine à Hazebrouck

ufr3s W Université de Lille	LISTE GÉRÉE	LG/FAC/001
FACULTÉ DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2021-2022	Version 2.0 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		

RÉDACTION	VÉRIFICATION	APPROBATION
Audrey Hennebelle	Cyrille Porta	Delphine Allorge
Assistante de direction	Responsable des Services	Doyen
	_	-

#### Université de Lille

Président Régis BORDET
Premier Vice-président Etienne PEYRAT
Vice-présidente Formation Christel BEAUCOURT
Vice-président Recherche Olivier COLOT
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens Kathleen O'CONNOR
Vice-président Ressources humaines Jérôme FONCEL

Directrice Générale des Services

Marie-Dominique SAVINA

#### **UFR3S**

Doyen Dominique LACROIX Premier Vice-Doyen Guillaume PENEL Vice-Doyen Recherche Éric BOULANGER Vice-Doyen Finances et Patrimoine Damien CUNY Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires Sébastien D'HARANCY Vice-Doyen RH, SI et Qualité Hervé HUBERT Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie Caroline LANIER Vice-Doyen Territoires-Partenariats Thomas MORGENROTH Vice-Doyenne Vie de Campus Claire PINÇON Vice-Doyen International et Communication Vincent SOBANSKI Vice-Doyen étudiant Dorian QUINZAIN

### Faculté de Pharmacie

Doyen
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études
Assesseur aux Ressources et Personnels
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté
Responsable des Services
Représentant étudiant

Delphine ALLORGE
Benjamin BERTIN
Stéphanie DELBAERE
Anne GARAT
Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE

## Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

## Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSE	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85

Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

## Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

## Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	восни	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86

Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86

Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

#### Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### **Professeurs Associés**

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

### **Maîtres de Conférences Associés**

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Économie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Économie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

## **Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)**

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81

M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

## Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

## **Enseignant contractuel**

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

## CYCLE DE VIE DU DOCUMENT

Version	Modifié par	Date	Principales modifications
1.0		20/02/2020	Création
2.0		02/01/2022	Mise à jour





## Faculté de Pharmacie 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

#### Je tiens à remercier

Madame le Professeur Sevser Sahpaz, merci d'avoir accepté de m'accompagner pour l'élaboration de cette thèse. Merci d'avoir été disponible, merci pour votre bienveillance et votre gentillesse. Merci pour vos cours qui me donnent encore aujourd'hui l'envie d'approfondir mes connaissances en phytothérapie.

Monsieur le Professeur Cazin Jean-Louis, c'est un grand honneur pour moi de vous avoir dans mon jury de thèse, merci d'avoir accepté de prendre la place de Président de jury. Merci pour vos cours.

Madame Huyghe Adeline, merci de m'avoir suivie pendant toutes mes années en Pharmacie. Tu es la personne qui m'a confirmé l'envie de faire Pharmacien d'officine. Tu m'as beaucoup apporté et je suis très fière de travailler avec toi et de faire partie de ton équipe.

**Maman**, merci de m'avoir toujours encouragée et suivie dans mon parcours scolaire et professionnel. Merci d'avoir toujours cru en moi. Je t'aime fort.

**Papi et Mamie**, merci d'avoir toujours été là quand j'avais besoin de vous, de me rassurer sur chaque étape de ma vie. Je vous aime.

Un grand merci Mamie, d'avoir lu et corrigé ma thèse.

Romain et Bérengère, merci pour votre soutien pendant toutes mes études. Merci d'avoir fait de moi la marraine de Robin.

**Sébastien**, merci à toi d'être tous les jours à mes côtés. Merci de m'avoir toujours soutenue pendant le stress des examens et pendant l'écriture de cette thèse. Je t'aime fort et je suis très fière de nos projets!

**Sidonie et Ilyes** Merci d'avoir rendu la vie étudiante plus agréable, merci pour tous les fous rires en cours et lors des TP.

Louise, d'être toujours à mes côtés après toutes ces années. Merci de m'avoir encouragée à chaque étape d'avancement de cette thèse et de m'avoir rassurée tout le long de mes études. Tu es une amie en or !

Toute l'équipe de la Pharmacie Notre Dame, Angélique, Anne, Marina, Isabelle, Damien, Victoire. Merci de m'avoir si bien intégrée dans l'équipe. Merci pour toutes les choses que vous m'apportez et m'apprenez chaque jour. Merci de m'avoir suivie et encouragée tout le long de mes études, merci pour votre bonne humeur chaque jour et tous les fous rires que l'on peut avoir ensemble. Je suis fière de travailler avec vous ! J'ai des collègues en or !!

Toute l'équipe de la Pharmacie Liefooghe, merci de m'avoir accompagnée pour le stage de 6ème année. Merci pour tout ce que vous m'avez apporté, vous êtes une équipe géniale.

Toute l'équipe de la Pharmacie Bataille, merci de m'avoir si bien accompagnée lors de mes tous débuts au comptoir. Merci pour tous les précieux conseils et votre bonne humeur. Une pensée particulière pour Madame Isabelle Bataille, merci pour vos encouragements et vos mots rassurants quant à mon choix dans la filière officine. J'ai été très peinée d'apprendre votre départ.

# **Sommaire**

I. Introduction	19
II. Le cancer	21
1. Épidémiologie en France	21
A. Incidence	21
B. Mortalité	23
2. Prévention et lutte contre les facteurs de risques du cancer	24
3. Campagne de dépistage	25
4. Organisation des soins en oncologie en France du diagnostic au suivi du patient	27
A. Le diagnostic	27
B. L'annonce	27
C. Les réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP)	27
D. La demande d'admission en ALD 30	
E. Parcours de soins personnalisé	28
5. Le plan cancer	29
6. L'offre de soins en cancérologie	33
7. Notions générales sur le cancer	
A. Différence entre une cellule normale et une cellule cancéreuse	
B. Cancérogenèse	
III. Traitement du cancer	
1. Choix de la thérapie	
2. les traitements conventionnels des cancers	
A. La chirurgie	
B. La radiothérapie	
C. L'hormonothérapie	
D. Les thérapies ciblées	
E. La chimiothérapie	
Chimiothérapie néo-adjuvante	
Chimiothérapie adjuvante	
Chimioradiothérapie	
Les différentes familles de chimiothérapie	
Les antimétabolites	
Les agents alkylants	
Les inhibiteurs des topo-isomérases	
Les agents intercalants	
Les poisons du fuseau	
IV. Les effets indésirables des chimiothérapies	
1. Cotation des effets indésirables	
2. Toxicité digestive	
A. Les nausées et vomissements.	
B. Diarrhée	
C. Constipation	
3. Toxicité cutanéomuqueuse et phanérienne	
A. Le syndrome main-pied	
B. Alopécie	
C. Les mucites	
D. Les éruptions cutanées	
4. Toxicité hématologique	
A. Leuco-neutropénie	

B. Thrombopenie	
C. Anémie	63
5. Les troubles psychiques	64
A. La fatigue	64
B. L'insomnie	65
V. Effets indésirables des radiothérapies	67
1. La fatigue	
2. Troubles cutanées	
3. Céphalée	68
4. Troubles digestifs	
A. Les nausées et vomissements	
B. Trouble du transit	69
VI. Les soins de support	
1. Définition du soin de support	
2. Les différents types de soin de support	
3. Le pharmacien dans le parcours de soins du patient	
4. Prévention des effets indésirables à l'officine	
A. Prévention des nausées et vomissements	
B. Prévention des diarrhées	
C. Prévention de la constipation	
D. Prévention du syndrome main-pied	
E. L'alopécie	
F. Prévention des mucites	
G. Prévention d'érythème et d'éruption cutanée	
H. Gestion de l'asthénie	
VII. La phytothérapie pour soulager les effets indésirables	
1. L'Aloe vera - <i>Aloe barbadensis</i> Mill. ( <i>A.vera</i> Burm f.) - <i>Xanthorrhoeaceae</i>	
A. Le suc/latex/sève	
B. Le mucilage (gel)	
C. Usage en oncologie	
L'Aloe Vera dans la radiodermite	
L'Aloe vera pour les mucites	
D. Interactions médicamenteuses	
E. Effets indésirables	
F. Contre-indication.	
G. Conclusion de l'utilisation de l'Aloe vera dans le cadre du cancer	
2. Calendula ou Souci des jardins - <i>Calendula officinalis</i> L <i>Asteraceae</i>	
A. Calendula pour la radiodermite	
B. Calendula pour les mucites	
C. Préparation à base de Calendula	
D. Effets indésirables	
E. Contre-indication.	
F. Conclusion de l'utilisation du Calendula dans le cadre du cancer	
3. Gingembre - Zingiber officinale Roscoe -Zingiberaceae	
A. Gingembre pour les nausées et les vomissements	
B. Interactions médicamenteuses	
C. Effets indésirables	
D. Contre-indication.	
E. Utilisation du Gingembre dans le cadre du cancer	
4. Charuuli Marie – Shvuuli illul lullulli (L.) Gaerui, - Asteruceae	

A. Chardon Marie dans i nepato-protection	
B. Chardon Marie pour la néphro-protection	
C. Chardon Marie pour le syndrome main-pied	97
D. Chardon Marie pour la mucite radio-induite	
E. Chardon Marie pour la radiodermite	
F. Interactions médicamenteuses	100
G. Effets indésirables	100
H. Contre-indication	
I. Conclusion de l'utilisation du Chardon Marie dans le cadre du cancer	
5. Curcuma – Curcuma longa L Zingiberaceae	
A. Curcuma un potentialisateur des traitements contre le cancer	
B. Le Curcuma pour la radiodermite	
C. Le Curcuma pour la mucite buccal	
D. Interactions médicamenteuses	
E. Effets indésirables	
F. Contre-indication	
G. Conclusion de l'utilisation du Curcuma dans le cadre du cancer	
6. Echinacée – Echinacea purpurea (L.) Moench - Echinacea angustifolia DC. – Echinace	
palluda Nutt Asteraceae	
A. L'échinacée dans le cadre du cancer	
B. Interactions médicamenteuses	
C. Effets indésirables	
D. Contre-indication	
E. Conclusion de l'utilisation de l'échinacée dans le cadre du cancer	
7. Ginseng – Panax Ginseng C.A. Meyer - Araliaceae	
A. Le Ginseng pour l'amélioration de la qualité de vie des patients en oncologie	
B. Interactions médicamenteuses	
L'Agence Européenne du Médicament, ne répertorie aucune interaction médicamenteu	
le Ginseng. (EMA, 2014)	
C. Effets indésirables	
D. Contre-indication	
E. Conclusion de l'utilisation du Ginseng dans le cadre du cancer	
8. Cannabis - Cannabis Sativa L. Cannabaceae	
A. Le Cannabis pour les nausées et vomissements	
B. Le Cannabis contre les douleurs	
C. Le Cannabis médical.	
D. Interactions médicamenteuses E. Effets indésirables	
F. Conclusion de l'utilisation du Cannabis dans le cadre du cancer	
9. Millepertuis – <i>Hypericum Perforatum</i> L. <i>Hypericaceae</i>	
B. Interactions médicamenteuses	
C. Effets indésirables	
D. Contre-indication.	
E. Conclusion de l'utilisation du Millepertuis dans le cadre du cancer	
10. Guarana - <i>Paullinia cupana</i> Kunth - <i>Sapindaceae</i>	
A. Guarana pour son effet anti fatigue	
B. Guarana contre la perte de poids	
C. Interactions médicamenteuses	
D. Effets indésirables	

E. Contre-indication	130
F. Conclusion de l'utilisation du Guarana dans le cadre du cancer	130
11. Valériane – Valeriana Officinalis L. Caprifioliaceae	131
A. La Valériane contre l'anxiété et l'insomnie	131
B. Interactions médicamenteuses	133
C. Effets indésirables	134
D. Contre-indication	134
E. Conclusion de l'utilisation de la Valériane dans le cadre du cancer	135
VIII. Les limites de la phytothérapie dans le cadre de soin de support	137
A. Les interactions médicamenteuses en oncologie	
L'effet antioxydant	
Via les cytochromes	138
B. Le lien ville-hôpital	
IX. Conclusion.	
X. Bibliographie	

# Sommaire des illustrations

Schéma n°1 : Nombre de cas de cancer en 2018 et évolution du taux d'incidence entre 2010 et	2018
chez les hommes et chez les femmes. (1)	22
Schéma n°2 expliquant le mécanisme d'action de l'hormonothérapie. (27)	41
Schéma n°3 : Les différentes familles de chimiothérapie, illustration de Claire Witt-Deguillaun	ne -
Moniteur MPL-2835-1	44
Schéma n°4 : Principaux effets indésirables des chimiothérapies orales - Moniteur des pharma	ciens.
(36)	51
Tableau n°1 : Cotation des effets toxiques aiguës et subaigus des médicaments anticancéreux -	_
Classification de l'Organisation mondial de la santé (OMS) (37)	53
Tableau n°2 :Risque émétisant en fonction de la molécule administrée. (38)	54
Tableau n°3 : les différents grades des leuco-neutropénies	61
Tableau n°4: Les différents grades des thrombopénies	
Tableau n°5 : Les différents grades de l'anémie	
Illustration n°1: Coupe transversale d'une feuille d'Aloe vera - Rahman et al., 2017	81
Illustration n°2 : Plant de Calendula Officinalis par Franz Eugen Köhler	87
Illustration n°3 : Plant de Gingembre par Franz Eugen Köhler	91
Illustration n°4 : Photographie d'un plant de Chardon Marie	95
Illustration n°5 : Plante de Curcuma par Franz Eugen Köhler	103
Illustration n°6: Rhizome de Curcuma par Simon A. Eugster	103
Illustration n°7 : Photographie de plante d'échinacée	109
Illustration n°8 : Plant de Panax ginseng	113
Illustration n°9 : Photographie de plant de Cannabis par H. Zell	117
Illustration n°10 : Photographie du Millepertuis	123
Illustration n°11 : Plante de Guarana par Franz Eugen Köhler	
Illustration n°12 :Plant de Valériane par Franz Eugen Köhler	131

# I. Introduction

Le cancer est un véritable enjeu de santé publique. En France, le cancer est la première cause de décès chez l'homme et la deuxième chez la femme. La prise en charge des patients atteints de cancer a fortement évolué ces dernières années grâce au développement des chimiothérapies orales. Le patient en oncologie devient de plus en plus acteur de sa prise en charge et devient de plus en plus en demande de traitement d'automédication que ce soit pour soulager ses symptômes ou soulager des effets indésirables des traitements.

A l'officine, la demande de traitements « naturel » est quotidienne pour toutes sortes de pathologies chroniques et aiguës. J'ai également pu me rendre compte de l'attrait des patients en oncologie pour des traitements naturels à l'occasion d'un stage hospitalo-universitaire de 3 mois à l'hôpital de jour d'oncologie à l'hôpital Claude Huriez à Lille. J'ai pu suivre pendant 3 mois, le courage des patients, leur volonté de se battre, des moments de joies dans le cadre d'une amélioration de leur cancer et des moments de peines, ce fut l'un de mes stages les plus enrichissants humainement. Au cours de ce stage, j'ai eu la chance de rencontrer des patients extraordinaires qui m'ont donné l'idée et l'envie d'écrire cette thèse. J'ai pu suivre plusieurs d'entre eux pour lesquels le recours à des traitements naturels à coté de leur chimiothérapie étaient importants. Certains soignaient leurs effets indésirables de chimiothérapie uniquement avec une médecine naturelle tout en ayant l'aval et l'accord de leur médecin oncologue.

Pour ce document, dans un premier temps, j'ai souhaité réalisé un état des lieux du cancer en France, de l'épidémiologie, des moyens mis en œuvre par l'État pour améliorer la prise en charge et sur l'importance de la prévention. Dans un deuxième temps, j'ai fait une partie sur les traitements contre le cancer disponibles en France. Dans un troisième temps, j'ai souhaité développer les effets indésirables des traitements contre le cancer notamment la chimiothérapie et la radiothérapie et tous les soins de support que le Pharmacien peut donner à l'officine pour soulager le patient. Dans un dernier temps, j'ai voulu développer la phytothérapie dans le cadre de soin de support. J'ai choisi 11 plantes assez connus des patients dans le cadre d'une automédication, pour lesquelles j'ai cherché des études d'efficacité en oncologie, des effets secondaires et surtout des probables interactions voir contre-indication avec les traitements contre le cancer.

# II. Le cancer

# 1. Épidémiologie en France

En 2018, le nombre de personnes de 15 ans et plus vivantes et ayant eu un cancer au cours de leur vie est de l'ordre de 3,8 millions. Le cancer est un problème majeur de santé publique, ces chiffres permettent de se rendre compte de l'impact de cette pathologie sur notre population française.

Pour cette partie, j'ai exploité la rubrique « les données » de l'institut National du Cancer (INCa) qui recense les indicateurs relatifs à l'épidémiologie du cancer (incidence, mortalité, survie et prévalence). Je me suis basée sur le rapport « Panorama des cancers en France, édition 2021 » de l'institut. Ce rapport se base sur les chiffres épidémiologiques du cancer en 2018.

## A. Incidence

En 2018, selon un rapport de l'INCa, la cancer a été diagnostiqué en France métropolitaine chez 382 0000 français répartis entre 204 600 hommes et 177 400 femmes. Les taux d'incidence sont estimés à 330,2 pour 100 000 hommes et 274,0 pour 100 000 femmes. (1) En 2018, l'âge médian du diagnostic de cancer est de 68 ans chez l'homme et 67 ans chez la femme.

Le cancer de la prostate reste le cancer le plus fréquent chez l'homme, devant le cancer du poumon et le cancer colorectal. Chez la femme, le cancer du sein est de loin le plus fréquent, devant le cancer colorectal et le cancer du poumon.

#### NOMBRE DE CAS EN 2018 ET ÉVOLUTION DU TAUX D'INCIDENCE ENTRE 2010 ET 2018

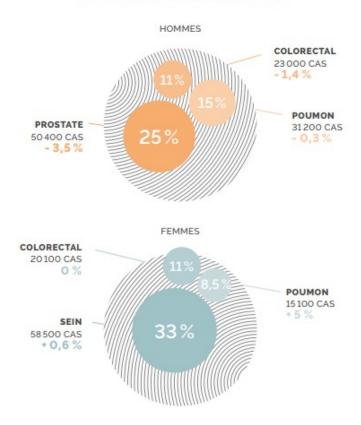


Schéma n°1 : Nombre de cas de cancer en 2018 et évolution du taux d'incidence entre 2010 et 2018 chez les hommes et chez les femmes. (1)

Chez les hommes l'incidence, tous cancers confondus, est stable (+0,1 % par an) alors qu'elle s'accroît chez la femme (+1,1 % par an) notamment dû à l'augmentation importante du cancer du poumon chez la femme.

Chez les femmes, le cancer du sein reste majoritaire et stable (+0,6%) mais on observe une augmentation dramatique du cancer du poumon chez la femme avec +5% entre 2010 et 2018, alors qu'il est en légère diminution chez les hommes ces dix dernières années (-0,03 % entre 2010 et 2018). Cela reflète une modification de la consommation chez les femmes avec une forte augmentation du tabagisme.

En 2019, un rapport sur l'estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 est sorti en collaboration avec Santé Publique France, Registres des Cancers, HCL, et l'Institut National du Cancer. (2)

Le document estime qu'entre 1990 et 2018, le nombre de nouveaux cas de cancer a augmenté de 65 % chez l'homme et 93 % chez la femme. Cette augmentation des nouveaux cas s'explique par une augmentation de la population, un vieillissement de la population et un accroissement du risque de cancer. Chez l'homme, l'augmentation de l'incidence est essentiellement liée à l'augmentation de la population et à son vieillissement. Par contre, chez la femme cette augmentation est essentiellement due à une augmentation du risque du cancer notamment à l'augmentation du tabagisme chez la femme.

## B. Mortalité

Le cancer est la première cause de mortalité en France devant les maladies cardiovasculaires depuis 2004. Le cancer est la première cause de mortalité chez l'homme et la deuxième chez la femme. (3) En 2018, le cancer a tué 157 400 français, 89 600 hommes et 67 500 femmes. Chez l'homme, le cancer le plus meurtrier est le cancer du poumon (22 761 décès en 2018) devant le cancer du colorectal (9 209 décès) et de la prostate (8 115 décès). Chez la femme, le cancer du sein est la première cause de décès par cancer (12 146 décès) devant le cancer du poumon (10 356 décès) et le cancer du colorectal (7 908 décès). (2)

De 1990 à 2018, le taux de mortalité par cancer a diminué de façon plus prononcé chez l'homme (-1,8 % par an) que chez la femme (-0,8% par an). De part l'amélioration des traitements, des méthodes diagnostiques qui permettent de déceler les cancers à un stade plus précoce et donc plus facile à prendre en charge et de part les campagnes de sensibilisation aux cancer du sein, de la prostate et colorectal, le taux de mortalité est en constante diminution depuis 25 ans. (4)

Néanmoins, une évolution défavorable de l'incidence du cancer du poumon chez la femme, conduit a une augmentation de la mortalité. L'évolution est préoccupante de part sa fréquence et son pronostic sombre. Entre 1990 et 2018, l'évolution de la mortalité par cancer du poumon chez les femmes est de +3,5 % par an.

# 2. Prévention et lutte contre les facteurs de risques du cancer

L'évolution de l'incidence du cancer est due à l'accroissement de la population française, au vieillissement de la population et également à l'augmentation du risque de cancer. Le cancer est une préoccupation majeure de santé publique. En effet, selon l'organisation mondiale de la santé un tiers des cancers pourrait être évité grâce à la prévention or seulement 3 % des budgets de santé des 38 pays de l'OCDE (Organisation de coopération et de développement économiques) sont consacrés à la prévention contre 97 % restants financent les traitements et les soins. (5)

Sur une initiative française, en 1965, une agence de recherche sur le cancer de l'OMS a été créée, le CIRC (Centre international de recherche sur le cancer). Le CIRC est dédié à la lutte contre le cancer et a pour but de rechercher les causes du cancer chez l'être humain. Le CIRC examine la cancérogénicité de produits chimiques, de substances seules ou mélangées, d'expositions professionnelles, d'agents physiques, biologiques et comportementaux. Le CIRC définit 4 groupes de 1 à 4, correspondant à des degrés d'indication de cancérogénicité pour l'être humain : (2)

- Groupe 1 : agent cancérogène (parfois appelé cancérogène avéré ou cancérogène certain),
- Groupe 2A : agent probablement cancérogène,
- Groupe 2B : agent peut-être cancérogène (parfois appelé cancérogène possible),
- Groupe 3 : agent inclassable quant à sa cancérogénicité,
- Groupe 4 : agent probablement pas cancérogène.

En France, selon un rapport de l'Institut National du Cancer sorti en 2018, 40 % des cancers diagnostiqués en France restent évitables. Des cancers pourraient être évités par un changement des comportements. (6)

Les facteurs de risques de cancer en France sont le tabac, l'alcool, une alimentation déséquilibrée, le surpoids, les expositions professionnelles, les rayonnements UV, les radiations ionisantes, le manque d'activité physique, les traitements hormonaux, ... (6)

Les principaux facteurs de risque de développer un cancer restent de loin le tabac et l'alcool qui sont responsable de près de 60 000 décès par cancer chaque année en France. Environ 45 000 décès par cancer sont chaque année imputables au tabac. Le tabac peut être à l'origine de 17 localisations de cancer. Le cancer du poumon est celui le plus provoqué par le tabac (80 % de ces cancers) mais il n'est pas le seul cancer. Le tabac est responsable de 70 % des cancers des voies aérodigestives supérieures (bouche, larynx, pharynx, œsophage), de 50 % des cancers de la vessie et de 30 % des cancers du pancréas. L'abandon du tabac reste donc le meilleur moyen de prévenir son risque individuel de cancer en France.

En ce qui concerne l'alcool, plus de 15 000 décès par cancer sont chaque année imputables à l'alcool. L'alcool peut être à l'origine de 7 localisations de cancer. L'alcool est responsable de 58 % des cancers de l'œsophage, 16 % des cancers du côlon et du rectum et de 15 % des cancers du sein. Il est donc recommandé de réduire la quantité et la fréquence d'alcool consommé. (7)

La consommation conjointe de tabac et d'alcool augmente considérablement le risque de cancer, notamment de cancers des voies aérodigestives supérieurs (bouche, larynx, pharynx, œsophage). Le risque de développer un cancer de la cavité buccale est multiplié par 45 chez les grands consommateurs de tabac et d'alcool. (7)

L'objectif de l'Institut National du Cancer est donc de porter au grand public toutes les informations objectives et essentielles sur les facteurs de risque de survenue des cancers, notamment le risque du tabac et de l'alcool. Pour ce fait, en 2018, l'Institut National du Cancer a porté une campagne d'information au grand publique à l'aide de spots télévisés et web ainsi qu'une campagne dans la presse et sur les réseaux sociaux.(7)

# 3. Campagne de dépistage

En plus d'éviter les facteurs de risques de développer un cancer, il est fondamental de penser au dépistage régulier. Le dépistage permet de diagnostiquer tôt certains cancers avant l'apparition de symptômes et de pouvoir au mieux les soigner. Dans certains cas, un dépistage précoce permet d'éviter l'apparition du cancer grâce au traitement précoce d'une anomalie qui aurait pu évoluer vers un cancer.(8)

En France le parcours de soins prévoit le dépistage de certains cancers :

- **Dépistage du cancer du sein**, chez les femmes dès l'âge de 25 ans, tous les ans par un examen clinique des seins par palpation par un professionnel de santé et une mammographie tous les 2 ans chez les femmes entre 50 et 74 ans sans symptômes, ni facteurs de risque.(9)
- **Dépistage du cancer colorectal**, par un test immunologique de recherche de sang occulte dans les selles. Ce test est rapide et à faire par le patient chez lui. Ce dépistage s'adresse aux femmes et aux hommes de 50 à 74 ans, tous les 2 ans. (10)(11)
- **Dépistage du cancer du col de l'utérus**, provoqué par des virus de la famille des papillomavirus humains (HPV) est réalisé chez toutes les femmes de 25 à 65 ans. (11)

Pour les femmes de 25 à 29 ans, un examen cytologique par un frottis cervico-utérin est recommandé tous les 3 ans après deux premiers tests réalisés à 1 an d'intervalle et dont les résultats sont normaux.

Pour les femmes de 30 à 65 ans, de nouvelles modalités de dépistage sont mises en place, par un test HPV-HR sur frottis cervico-utérin, plus efficace chez ces femmes. Le test HPV-HR est réalisé 3 ans après le dernier examen cytologique dont le résultat est normal et un nouveau test est refait tous les 5 ans jusqu'à l'age de 65 ans. (12)

En dehors de ces dépistage, il est important de rappeler à la population générale de rester attentif et consulter un médecin à l'apparition de certains symptômes et ne pas négliger un signe inhabituel, tel que : (13)

- Des douleurs inexpliquées ou ne passant pas
- Des problèmes respiratoires ou de la bouche comme des essoufflements, des ulcérations de la bouche persistantes, une toux persistante
- Des saignements dans les urines, dans les crachats, dans les selles...
- Des troubles digestifs ou urinaires persistants
- Changements physiques: induration sur un sein ou changement inhabituel d'un sein, perte
  de poids inexpliquée, modification d'un grain de beauté, apparition d'une grosseur, difficulté
  à avaler,....

# 4. Organisation des soins en oncologie en France du diagnostic au suivi du patient.

Pour cette partie j'ai utilisé un dossier publié en 2016 par l'Institut National du Cancer intitulé « organisation des soins en cancérologie ». (14)

## A. Le diagnostic

Après une suspicion de cancer par un signe anormale ou un examen, la confirmation du diagnostique se fait par un examen anatomo-cytopathologique d'une biopsie ou d'une pièce opératoire. Dans le cas des hémopathies malignes, l'analyse se fait sur des analyses biologiques. Dans le cadre d'une coordination ville-hôpital, chaque résultat d'examen complémentaire ou anatomo-cytopathologiques est envoyé au médecin généraliste et à l'équipe spécialisée en oncologie.

## B. L'annonce

L'annonce du diagnostic est une étape importante pour le patient et ses proches.

Un dispositif d'annonce du cancer a été instauré en 2005 dans le secteur hospitalier de manière à donner au patient les meilleures conditions d'information, d'écoute et de soutien lors de l'annonce de son cancer. Cette annonce se fait en coordination ville-hôpital avec le médecin généraliste et l'équipe hospitalière.

# C. Les réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP)

Les réunions de concertation pluridisciplinaire vont regrouper différentes spécialités médicales entourant le patient pour discuter et proposer une stratégie de prise en charge. La décision

de la stratégie médicale s'appuie sur des référentiels et des recommandations de bonne pratique (RBP) afin de proposer au patient des examens ou des traitement adaptés dans une situation donnée.

Si un traitement est validé pour la situation clinique du patient ou si le traitement revêt d'un caractère urgent, le dossier peut être enregistré en RCP.

Toujours dans le cadre de la coordination ville-hôpital, le médecin généraliste est informé de la RCP afin d'échanger les informations nécessaire sur le patient.

Le compte rendu de la RCP est transmis au médecin généraliste.

## D. La demande d'admission en ALD 30

Le médecin généraliste fait la demande d'admission en ALD30 en se référant au document « actes et prestations ALD30 » et en se concertant avec le patient et les médecins intervenants. Le médecin généraliste remplit le formulaire de demande accessible sur le site Ameli, la durée de l'ALD30 sera de 6 mois et pourra être prolonger par le médecin généraliste.

En cas de suspicion de maladie professionnelle, le médecin généraliste rédige également le certificat initial faisant état d'un lien possible entre la maladie et son origine professionnelle utile à la déclaration de maladie professionnelle.

# E. Parcours de soins personnalisé

En dehors de la thérapeutique contre le cancer, l'accompagnement du patient est pluridisciplinaire afin de conserver au mieux la qualité de vie du patient. Tout au long du parcours de soin la préservation de la qualité de vie du patient et de ses proches fait l'objet d'une attention particulière par l'équipe de soin. La qualité de vie est réévaluée tout au long du parcours, en concertation avec le médecin généraliste et en tenant compte du projet de vie du patient.

Le recours à des équipes spécialisées en soins de support est primordial et doit être organisé et anticipé :

- Le traitement de la douleur, par des médecins spécialisés en centre de la douleur ou par des approches non pharmacologique avec un kinésithérapeute et/ou un ergothérapeute.
- Les souffrances psychiques, peuvent être dues à une modification de l'image de soi, par l'angoisse de la mort, par des difficultés professionnelles, financières, personnelles ou familiales. En plus du soutien et de l'écoute du médecin généraliste, des consultations avec un psychologique ou un psychiatre sont organisées au sein de l'hôpital. L'équipe de soin peut également proposée des associations de patient.
- Les troubles nutritionnels par un diététicien ou un nutritionniste. Des compléments nutritionnels oraux peuvent être prescrit, des conseils nutritionnels par des enrichissement de l'alimentation peuvent être également promulgués. En cas d'alimentation orale insuffisante, une nutrition artificielle entérale ou parentérale peut être prescrite.
- La fatigue, par des conseils hygiéno-diététiques et un maintien d'une activité physique adaptée.
- L'accompagnement des sevrages tabagique et alcoolique, par des spécialistes de l'addictologie, des psychologues, des psychiatres, des associations d'entraides...

# 5. Le plan cancer

Le cancer est aujourd'hui un problème majeur de santé publique. Le gouvernement en a fait une priorité sanitaire (15): le Plan Cancer 2003-2007 lancé sous l'impulsion du président Jacques Chirac, le plan Cancer 2009-2013, le plan cancer 2014-2019 et aujourd'hui le plan Cancer 2021-2030. La succession de ces plans cancer marquent la volonté de la France de lutte contre le cancer et d'une amélioration de la prise en charge des malades.

C'est le 4 février 2021 à l'occasion de la journée mondiale contre le cancer que le président de la République Emmanuel Macron a dévoilé la stratégie décennale de lutte contre les cancers 2021-2030. Cette stratégie est le quatrième Plan Cancer établi en France. Le but de cette nouvelle stratégie est de réduire significativement le poids que font peser les cancers sur la santé et la vie quotidienne des Français.

#### Les objectifs chiffrés:

- Réduire de 60 000 par an le nombre de cancers évitables à l'horizon 2040, le chiffre actuel de cancer évitables est en 2021 de 153 000 par an.
- Dépister un million de personnes en plus par an à partir de 2025. En 2021, 9 millions de dépistages sont réalisés chaque année.
- Réduire de deux tiers à un tiers la part des patients souffrant de séquelles 5 ans après un diagnostic.
- Infléchir significativement le rythme de progression du taux de survie des cancers de plus mauvais pronostic, à horizon 2030.

Pour répondre à ses 4 objectifs cité ci-dessus, 4 axes stratégiques ont été définis :

- Améliorer la prévention, primaire et secondaire.
- Limiter les séquelles et améliorer la qualité de vie des patients.
- Lutter contre les cancers de mauvais pronostic chez l'adulte et chez l'enfant.
- S'assurer que les progrès en matière de lutte contre les cancers bénéficient à tous.

Afin de mener au mieux cette nouvelle stratégie décennale de lutte contre le cancer un budget de 1,74 milliard d'euros sera établi, soit une augmentation de 20 % par rapport au plan précédent Plan Cancer 2014-2019.

Le Plan Cancer précédent 2014-2019, initié en janvier 2014, s'est achevé avec près de 90 % des objectifs. Ces objectifs étaient la réduction des inégalités et des pertes de chance face aux cancers. On entends par inégalité, les inégalités génétiques, comportementaux, d'information, de parcours de prise en charge du fait de la situation sociale, territoriale et des pertes de chances liées au non respect des bonnes pratiques ...

Le Plan Cancer 2014-2019 a eu un point d'attention sur les enfants, adolescent et jeunes adultes pour faire progresser l'accès à l'innovation et améliorer la qualité des soins et de l'accompagnement des enfants et de leurs familles pendant et après la maladie.

En ce qui concerne le bilan de ce Plan Cancer 2014-2019, on peut citer plusieurs objectifs réalisés et des exemples concrets (16):

## • Favoriser les diagnostics plus précoces :

- Déploiement du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus avec un lancement d'invitation au dépistage notamment dans les territoires d'outre-mer,
- Renforcement du dépistage organisé du cancer du sein avec des actions d'information et de sensibilisation auprès de la population cible,
- O Diversification de l'accès au test de dépistage organisé du cancer colorectal avec un projet de pré-invitation ainsi que des relances par SMS dans la stratégie d'invitation,
- Mobilisation contre les inégalités d'accès et de recours au dépistage avec des accompagnements des personnes en situation de handicap, de résident des foyers sociaux vers des programmes de dépistage,
- Mobilisation pour expérimenter des modalités de détection précoce d'autres cancers, par exemple dans les Hauts-de-France, étude sur la possibilité de détection précoce des cancers broncho-pulmonaires par une méthode non invasive.

### • Garantir la qualité et la sécurité des prises en charge :

 Engagement dans l'amélioration des délais d'accès aux examens, avec des nouvelles organisations afin de réduire les délais d'accès et de renforcer la qualité et la coordination des soins, cela passe par des renforcements des équipements.

Des dispositifs dédiées à la prise en charge des cancers pédiatriques en région.

- Accompagnement des évolutions technologiques et thérapeutiques :
  - o Déploiement de la chirurgie ambulatoire,
  - Faciliter la dispensation des traitements anticancéreux oraux avec une articulation villehôpital où les liens interprofessionnels ont été renforcés via la formation des pharmaciens hospitaliers et d'officine. Réalisation de conciliation médicamenteuse,
  - Favoriser l'accès aux essais cliniques.
- Assurer des prises en charge globales et personnalisées :
  - Développer des outils pour diffuser l'information et faciliter l'accès aux soins de support, développement des livrets d'information sur les soins de support.
  - Activités physiques adaptées qui sont soutenues financièrement,
  - Accompagnement psychologique, création de groupe de parole pour certains cancers,
  - Accompagnement social des patients, pour la prise en charge des prothèses capillaires, des lits d'accueil médicalisés, de la chirurgie réparatrice.

#### • Réduire le risque de cancer :

- Promotion d'une alimentation équilibrée, avec des initiatives touchant notamment les enfants avec, dans les Hauts-de-France, une formation des personnels de la restauration scolaire sur les circuits courts et le respect de l'équilibre alimentaire,
- Promotion de l'activité physique combinée aux actions sur la nutrition,

 Lutte contre la consommation d'alcool et autres addictions. Action menée dans les collèges et lycée sur la sensibilisation à l'alcool et les addictions.

# 6. L'offre de soins en cancérologie

L'offre de soins permet de garantir à tous les français, quelle que soit la localisation géographique, des soins de qualité, de sécurité et un accès à l'innovation.

Il existe en France un dispositif d'autorisation de traitement du cancer à tous les établissements de santé publics et privés pour les pratiques de chirurgie carcinologique, de radiothérapie externe et pour la chimiothérapie.

Ces autorisations sont délivrées par les Agences régionales de santé (ARS) pour une durée de 5 ans si l'établissement respecte 3 piliers (17) :

- Des conditions transversales de qualité quel que soit le type de prise en charge et de thérapeutique (annonce, pluridisciplinarité, application de référentiels,...),
- Des critères d'agrément définis par l'Institut National du Cancer pour les trois pratiques thérapeutiques du cancer (chirurgie, médicament, radiothérapie),
- Des seuils d'activité minimale à atteindre pour chacune des trois pratiques thérapeutiques.

En janvier 2021, 867 établissements de santé et centres de radiothérapie libéraux étaient autorisés par l'ARS à traiter des patients du cancer. (18)

# 7. Notions générales sur le cancer

# A. Différence entre une cellule normale et une cellule cancéreuse

Les cellules saines de l'organisme se multiplient de manière contrôlée, elles se divisent lorsque cela est nécessaire et sont programmées pour ne pas se multiplier qu'un nombre de fois fini. Lorsqu'elles se sont divisées un trop grand nombre de fois ou lorsqu'elles présentent des altérations qui ne sont pas réparables, elles meurent.

Un cancer correspond à une prolifération incontrôlée de cellules au sein de l'organisme, cette prolifération de cellules conduit à la formation d'une masse nommée tumeur. Des cellules peuvent s'échapper de cette masse et se diffuser dans l'organisme et conduire à la formation de tumeurs secondaires, des métastases. Une cellule cancéreuse échappe à tout contrôle et peut se diviser à l'infini. Pour pouvoir se diviser et diffuser dans l'organisme, les cellules cancéreuses ont la capacité d'induire la formation de vaisseaux sanguins qui vont leur fournir de l'oxygène et les nutriments nécessaires à leur multiplication. (19)

# B. Cancérogenèse

Les cellules cancéreuses naissent de cellules au départ saines et fonctionnelles qui sont devenues anormales suite à l'accumulation d'altérations dans leur patrimoine génétique, dites des mutations. Ces mutations peuvent se produire, échapper aux mécanismes de contrôle, s'accumuler et transformer petit à petit la cellule saine en cellule cancéreuse. (20)

Ces altérations de l'ADN cellulaire peuvent venir d'exposition à différentes substances, naturelles ou artificielles, dites mutagènes. Ces substances peuvent être pour exemple, la fumée du tabac, l'alcool, les rayonnements ionisants, les rayonnements solaires, un virus tel que le papillomavirus, de bactérie tel que *Helicobacter pylori*... Ces altérations de l'ADN sont aussi

influencées par notre patrimoine génétique transmis par les parents, certaines personnes ont un risque plus important que la population générale de développer un cancer. On parle de prédisposition génétique au cancer.

# III. Traitement du cancer

Le but des thérapies anticancéreuses est de permettre la guérison ou si cela n'est pas possible d'offrir au patient une qualité de vie avec un minimum de désagrément.

Le traitement sera adapté au patient et discuté par une équipe multidisciplinaire au cours de réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Cette équipe comprenant l'oncologue, le radiothérapeute, le chirurgien, le pharmacien et un ou plusieurs spécialistes d'organe ou de groupe d'organe concernés par le cancer (pneumologue, neurologie, gynécologue, gastro-entérologie, gériatre, pédiatre...). (21)

# 1. Choix de la thérapie.

Le traitement sera adapté en fonction du type de cancer, du degré d'extension du cancer, de la présence de pathologies associées, de l'âge du patient et de son état général. Chaque patient est un cas particulier pour lequel il lui sera attribué une ou plusieurs thérapies. (22)

Le patient peut s'attendre par le traitement curatif à une guérison définitive ou si la guérison définitive n'est pas possible à un ralentissement de l'évolution de la maladie dans le cas de traitements palliatifs. L'essentiel est d'offrir au patient la meilleure qualité de vie possible et le moins de douleur possible.(22)

Le traitement pourra être localisé et/ou général :

- Soit le traitement sera local, c'est à dire qu'il va agir directement sur la tumeur ou sur la région où elle est située, permettant d'éliminer localement les cellules cancéreuses. La chirurgie et la radiothérapie sont des traitements dits locaux également appelés traitements locorégionaux. (23)
- Le traitement peut également être général, dans ce cas la thérapie va agir sur l'ensemble des cellules cancéreuses présentes dans l'organisme quelque soit l'endroit où elles se trouvent et

même si elles sont isolées et n'ont pas été détectées lors du diagnostic. La chimiothérapie et l'hormonothérapie sont des exemples de traitements dits généraux. (24)

Le choix du traitement sera adapté au mieux au patient et son état en associant ou non plusieurs types de thérapie.

#### 2. les traitements conventionnels des cancers

Les traitements tels que la chirurgie, la radiothérapie, l'hormonothérapie, les thérapies ciblées, la chimiothérapie sont dirigés contre la tumeur et les cellules néoplasiques. Ces différentes thérapeutiques pourront être combinées pour renforcer l'efficacité du traitement.

#### A. La chirurgie

Le traitement chirurgical consiste à enlever en partie ou complètement la tumeur ou à éviter certaines complications. La chirurgie est la forme de traitement la plus ancienne du cancer datant de la fin du 19ème siècle et a été pendant longtemps le seul traitement des tumeurs cancéreuses dites solides. Les techniques proposées se sont améliorées et affinées au fil des années. A ce jour, la chirurgie est le premier traitement qui est proposé aux personnes chez qui un cancer a été diagnostiqué qu'elle soit utilisée seule ou en combinaison avec d'autres traitements.

La chirurgie est le traitement le plus efficace pour s'assurer d'une rémission complète, associée ou non à d'autres traitements. La chirurgie pourra être proposée au patient dans des conditions d'opérabilité et résécabilité de la tumeur, établies au cours du diagnostic et du bilan d'évaluation.

Il existe plusieurs types de chirurgie en oncologie :

• La chirurgie diagnostique : Elle vise à apporter des éléments contribuant au diagnostic. La biopsie est le geste chirurgical habituellement employé, cela consiste en un prélèvement de fragments de tissus qui seront ensuite analyser au microscope. La chirurgie diagnostic

permet également de définir une stadification qui consiste en une évaluation de l'extension tumorale par appréciation visuelle de l'étendue du cancer dans les tissus. La chirurgie diagnostic est de plus en plus remplacée par des techniques moins invasives telles que le scanner et l'IRM.

- La chirurgie à visée curative : Le but est de retirer la tumeur, la chirurgie est dite radicale lorsque l'organe qui contient la tumeur est totalement retiré ou conservatrice lorsque une partie de l'organe et la fonction de l'organe est conservée.

  L'ablation partielle de l'organe ou de la zone opérée est parfois possible en complétant l'acte chirurgical par des traitements néo adjuvants ou adjuvants.
- La chirurgie à visée préventive : Elle consiste à intervenir sur un organe avant qu'un cancer ne s'y développe. Cela est pratiqué chez les personnes qui ont des fort facteurs de risque de développer un cancer (facteur de risque familiale, porteur de maladie/mutation génétique, lésion précancéreuse,...),
- La chirurgie palliative : Elle est proposée pour améliorer la qualité de vie d'un patient, de soulager des douleurs (par exemple osseuse), de préserver une fonction vitale, de prolonger la vie du patient. Cette chirurgie va agir notamment sur la conséquence de compression d'organe liée à l'extension de la tumeur.

#### B. La radiothérapie

La radiothérapie est un traitement locorégional des cancers. Cette thérapie concerne plus de la moitié des patients atteints d'un cancer dans leurs parcours de soins et sera discutée en fonction du type de cancer et de l'état du patient. (25)

Le principe de la radiothérapie est de détruire les cellules cancéreuses en bloquant leur

capacité à se multiplier. Actuellement la radiothérapie s'est affinée et cible le plus possible la tumeur afin d'épargner au maximum les tissus sains aux alentours de la tumeur et de limiter les effets secondaires.

On distingue trois types de radiothérapie :

- La radiothérapie externe : qui est la plus fréquemment utilisée. Les rayons sont émis par un accélérateur linéaire de particules et transmis par un faisceau qui traverse la peau du patient pour atteindre la tumeur. Cette technique utilise dans la grande majorité du temps des rayons X mais peut également utiliser des photons et électrons.
- La curiethérapie : La source radioactive est directement implantée au contact de la zone tumorale. Les éléments radioactifs sont de l'iridium ou de césium placés directement au contact de la tumeur ou dans la tumeur elle-même.
- La radiothérapie métabolique : La substance radioactive est administrée par voie orale et va se fixer préférentiellement sur les cellules cancéreuses pour les détruire.

La radiothérapie est proposée en curative visant à détruire la totalité des cellules cancéreuses ou en palliatives afin de freiner l'évolution d'une tumeur ou traiter des symptômes ou douleur dûs à la tumeur.

La radiothérapie peut être utilisée seule, on parle alors de radiothérapie exclusive ou le plus souvent en association avec une chirurgie ou un traitement médicamenteux. Quand elle est associée à la chirurgie, la radiothérapie sera dite de néo-adjuvante ou préopératoire si elle est réalisée avant la chirurgie, son but sera essentiellement de facilité l'intervention chirurgicale en réduisant la taille de la tumeur. La radiothérapie peut également être un traitement dit adjuvant ou post-opératoire si elle est réalisée après la chirurgie, son rôle sera alors de compléter la chirurgie en détruisant les éventuelles cellules cancéreuses restantes et de diminuer le risque de récidive.

La radiothérapie peut également être associée à un traitement médicamenteux comme la chimiothérapie. On parlera alors de radiochimiothérapie par l'utilisation de médicament qui rendent

les cellules cancéreuses plus sensibles aux rayonnements augmentant ainsi l'efficacité de la thérapie.

#### C. L'hormonothérapie

L'hormonothérapie consiste à stopper l'action stimulante de certaines hormones naturellement présentes dans l'organisme sur les cellules cancéreuses hormonosensibles. (26) Pour agir, l'hormonothérapie doit être pratiquée sur une tumeur hormonosensible c'est-à-dire qui possède des récepteurs hormonaux captant la présence d'hormone dans la circulation sanguine.

Ce traitement concerne essentiellement le cancer du sein et de la prostate par l'utilisation dans le cancer du sein de médicaments anti-aromatases qui empêche la fabrication des œstrogènes à partir d'autres hormones ou l'utilisation d'anti-androgènes pour le cancer de la prostate qui bloque la synthèse de la testostérone.

Le principe de l'hormonothérapie est le blocage par l'hormonothérapie de la production des hormones ou blocage de l'action des hormones au niveau de la tumeur. Le but est de stopper la croissance hormonale et/ou induire la mort de la cellule cancéreuse.

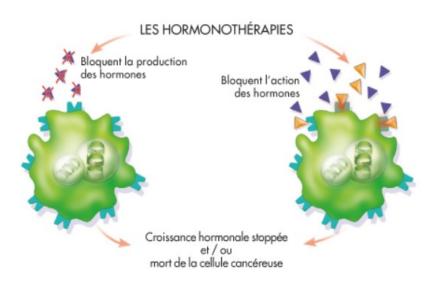


Schéma n°2 expliquant le mécanisme d'action de l'hormonothérapie. (27)

# D. Les thérapies ciblées

Les thérapies ciblées utilisent des médicaments capables de détruire spécifiquement, par le biais de marqueurs de la tumeur, les cellules cancéreuses et épargnant le maximum de cellules saines.(28) Ces médicaments permettent ainsi de freiner la croissance de la tumeur et/ou de détruire spécifiquement les cellules cancéreuses.

C'est un domaine de la cancérologie en cours de développement qui a débuté dans les années 2000.

# E. La chimiothérapie

La chimiothérapie anticancéreuse fait appel à des molécules qui empêchent les cellules de se diviser. L'effet des médicaments cytotoxiques s'exerce sur les cellules tumorales et non tumorales en prolifération. (29)

La chimiothérapie peut être utilisée à visée curative lorsqu'elle permet à elle seule la disparition de la masse tumorale, à titre néo-adjuvante, à visée adjuvante concomitant avec la radiothérapie ou à visée palliative. Lors d'une chimiothérapie à visée palliative, l'objectif est d'augmenter la durée de survie avec une amélioration fonctionnelle tout en préservant le confort de vie du patient.

## Chimiothérapie néo-adjuvante

La chimiothérapie néo-adjuvante est la chimiothérapie qui précède le traitement principal. Le but de ce traitement néo-adjuvante est de réduire la taille de la tumeur afin de faciliter une opération ou une radiothérapie. (29)

Le traitement néo-adjuvant peut être une chimiothérapie, une hormonothérapie ou une radiothérapie.

#### Chimiothérapie adjuvante

La chimiothérapie adjuvante est la chimiothérapie qui suit un traitement par chirurgie ou radiothérapie. Le but de la chimiothérapie adjuvante est d'éliminer les cellules cancéreuses persistantes et résiduelles éventuelles. (29)

#### Chimioradiothérapie

La chimioradiothérapie consiste a administrer la chimiothérapie durant la même période que la radiothérapie. Le but est que chaque traitement rend plus efficace l'autre. (30)

La chimioradiothérapie est principalement utilisée pour les cancers thoraciques, c'est par exemple le traitement standard des cancers bronchiques non à petites cellules localement évolués non résécables. (31)

#### Les différentes familles de chimiothérapie

Il existe différentes familles de médicament de chimiothérapie représentées sur le schéma cidessous (32): Les anti-métaboliques, les agents alkylants et apparentés, les inhibiteurs de la topoisomérases, les agents intercalants et les poisons du fuseau.

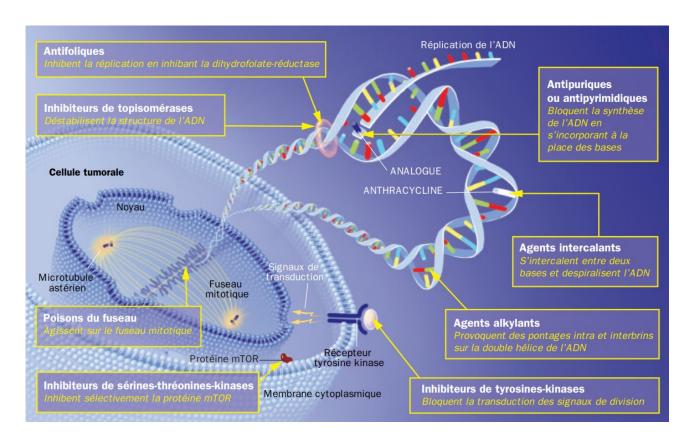


Schéma n°3 : Les différentes familles de chimiothérapie, illustration de Claire Witt-Deguillaume - Moniteur MPL-2835-1

#### Les antimétabolites

Développés initialement pour traiter les maladies parasitaires, les chercheurs ont mis en évidence une activité antimitotique intéressante des antimétabolites dans le traitement du cancer. Les chimiothérapies antimétabolites bloquent le développement des cellules en interférant avec la synthèse de l'ADN en affectant la cellule au cours de la phase S du cycle cellulaire. Les antimétabolites se substituent aux acides aminés ou aux nucléotides, ils interférents alors avec la synthèse des bases puriques et pyrimidiques, nécessaire à l'ADN. (33)

Les antimétabolites sont utiles dans le cancer des leucémies aiguës et chroniques, du choriocarcinome, des tumeurs digestives, et peuvent être utilisés dans le traitement des cancers du sein et de l'ovaire.

Les chimiothérapies existantes sont des :

- Antifoliques (méthotrexate, permetrexed, raltitrexed)
- Antipuriques (cladribine, fludarabine, 6-mercaptopurine, nelarabine, pentostatine, 6-thioguanine)

- Antipyrimidiques (Capécitabine, Cytarabine, 5-Fluorouracile, Gemcitabine)
- Inclassable (avec hydroxyurée ou hydroxycarbamide)

Le principal représentant des antifoliques est le méthotrexate, qui est l'antimétabolite le plus couramment utilisé en chimiothérapie anticancéreuse. Les folates sont essentiels à la synthèse de l'ADN et la division cellulaire. Les folates pour agir doivent être réduits en tetrahydrofolate par la dihydrofolate réductase. Le méthotrexate est un analogue des folates qui présente une affinité supérieur pour la dihydrofolate reductase que les folates eux mêmes. La compétition entre méthotrexate et les folates naturels conduit rapidement à une diminution de la tetrahydrofolate et donc à l'interruption de la synthèse de l'ADN. (33)

Les antipuriques ressemblent aux bases puriques, la guanine ou l'adénosine. Ils interférents avec la conversion de l'acide inosinique en adenine et guanine conduisant à une inhibition de la synthèse de l'ADN et de l'ARN. (33)

Concernant les analogues pyrimidiques, son principal représentant la 5-fluorouracile (5FU). La fluorouracile inhibe la synthèse des thymidilates et bloque la synthèse de l'ADN. Le fluorouracile est métabolisé en fluorodeoxyuridine monophosphate qui inhibe la thymidilate synthèse enzyme essentielle à la synthèse des pyrimidines ou être incorporé de façon erronée dans la chaîne d'ADN dont il altère le métabolisme et la fonction. (33)

Les antimétabolites causent pour la plupart,une toxicité digestive et des mucites, avec des spécificités en fonction des différentes classes. Les antifoliques présentent une toxicité hématologique et digestive, les antipuriques une myélotoxicité, une immunosuppression et une neuropathie périphérique, les antipyrimidiques une toxicité hématologique, digestive et un syndrome pseudo-grippal et les inclassables une toxicité hématologique.

#### Les agents alkylants

Les agents alkylants sont des molécules pouvant former des liaisons covalentes avec les acides nucléiques de la cellule. (32) La plupart des alkylants en thérapeutique sont bifonctionnels c'est à dire qu'ils possèdent deux groupes alkyls, pouvant ainsi lié deux nucléotides adjacents. Étant capable de réagir avec deux nucléotides, l'agent alkylant va former des ponts intra- ou intercaténaires, rendant ainsi impossible la transcription ou la réplication de l'ADN cellulaire. Ce blocage de la transcription ou de la réplication de l'ADN conduit à la mort de la cellule.

Tous les agents alkylants sont myélo-suppresseurs et provoquent des troubles gastro-intestinaux. En usage prolongé, le risque est d'avoir des troubles de la gamétogenèse et une stérilité permanente chez l'homme et un risque accru de leucémie aiguë non lymphoblastique.

Les molécules les plus couramment utilisées : cyclophosphamide, lomustine, cisplastine.

#### Les inhibiteurs des topo-isomérases

Les inhibiteurs des topo-isomérases ciblent directement l'ADN.(34) En temps normal, les enzymes coupent et ressoudent un seul brin de la molécule d'ADN. En cas de traitement par un inhibiteur des topo-isomérases, il y a une inhibition de la ressoudure des deux extrémités de l'ADN qui induit un arrêt de la division cellulaire en G2.

Leurs principales toxicités sont digestives avec des diarrhées et médullaire avec des neutropénies. Lors d'une perfusion, l'effet indésirable le plus marqué est le syndrome cholinergique.

Les molécules les plus couramment utilisées sont : irinotécan et topotécan, Elles sont généralement utilisées en association avec d'autres chimiothérapies. Elles agissent en synergie avec les sels de platine, les alkylants et les radiations ionisantes.

#### Les agents intercalants

Ce sont des antibiotiques cytotoxiques qui s'intercalent directes dans l'ADN, comme la Dauxorubicine qui est une anthracyclines. Elle s'intercale dans l'ADN et stabilise le complexe topoisomérase-II/ADN produisant des cassures de la chaîne et une défaillance de la réplication.

#### Les poisons du fuseau

Dans les années 50, découverte dans les feuilles de la petite pervenche (Cantharanthus roseus) des propriétés anticancéreuses des alcaloïdes. Cette plante était utilisée historiquement comme antiseptique. (35) L'action anticancéreuse est dûe au effet anti mitotiques, empêchant la formation du fuseau chromatique qui permet la séparation des chromosomes au cours de la mitose. Les cellules restent bloquées au stade de la mitose et ne peuvent pas se diviser.

Les toxicités sont principalement des neuropathies des extrémités et digestives et une toxicité hématologique avec des neutropénies.

Les molécules utilisées sont : la vincaleucoblastine, la vincristine, la vindesine la vinorelbine, la vinflumine.

# IV.Les effets indésirables des chimiothérapies

Les chimiothérapies cytotoxiques agissent de par leur mécanisme sur toutes les cellules en cours de division. Les cellules cancéreuses, dont le système de division est dérégulé, sont les plus touchées, mais les autres cellules de l'organisme sont également touché par ce manque de spécificité, entraînant des effets indésirables. L'efficacité du traitement cytotoxiques se jugera sur l'action différentielle entre le tissu sain et le tissu tumoral. L'atteinte des tissus sains limite l'utilisation de la chimiothérapie, d'où l'importance d'une prise en charge précoce et adaptée des effets indésirables potentiels des chimiothérapies.

Les effets indésirables sont des réactions nocives et non voulue à un médicament, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour le traitement d'une maladie.

La chimiothérapie est responsable d'un nombre important d'effets indésirables imposant une surveillance particulière. Ces effets indésirables de chimiothérapies ne sont pas systématiques et sont variables selon le traitement utilisé, la voie d'administration, le dosage et la variabilité inter individuelle. Chaque patient réagit différemment aux médicaments utilisés à un moment donné, les effets peuvent être même différents d'une cure de chimiothérapie à une autre pour un même patient.

Les effets indésirables présent ou absent sont indépendants de l'efficacité du traitement, cela signifie qu'une absence d'effet indésirable n'est pas synonyme à une absence d'effet thérapeutique et inversement la présence d'effets indésirables ne signifie pas que le traitement est plus efficace. Par ailleurs, ces effets indésirables font l'objet d'une surveillance étroite et s'ils sont trop présents voir altèrent la qualité de vie du patient, l'équipe de soignant peut être amené à changer de chimiothérapie.

Les effets indésirables peuvent être très variés et sont la conséquence du manque de spécificité des médicaments anticancéreux vis-à-vis des cellules tumorales. Les molécules cytotoxiques touchent donc d'autres cellules notamment des cellules saines à division rapide, ce qui cause les effets secondaires.

Une liste non exhaustive d'effets indésirables de chimiothérapie sont représentés sur le schéma cidessous, on peut citer :

- La toxicité hématologique : Leucopénie, neutropénie, thrombopénie, anémie sévères,...
- La toxicité digestive : Nausées et vomissements : anticipés, aigus ou retardés, diarrhées, constipation,...
- La toxicité cardiovasculaire : Hypertension artérielle , allongement de l'espace QT, diminution du rythme cardiaque, trouble thrombo-embolique,...
- La toxicité cutanéomuqueuse et phanérienne : Le syndrome main-pied, sécheresse cutanéomuqueuse, réaction d'hypersensibilité type Lyell ou Stevens-Johnson, photosensibilisation, l'alopécie, les mucites qui peut être responsable de dénutrition ou de surinfections candidosiques ou herpétiques, conjonctivite,..
- Autres toxicités: Pulmonaire, urinaires, rénales, hépatiques, neurologique, gonadique et foetale,
   myélotoxicité,...

# Principaux effets indésirables de la chimiothérapie orale\*

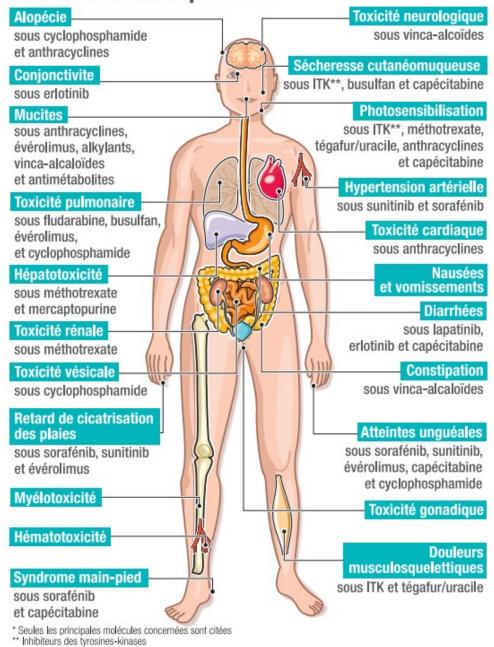


Schéma n°4 : Principaux effets indésirables des chimiothérapies orales - Moniteur des pharmaciens.(36)

#### 1. Cotation des effets indésirables

Il existe une cotation internationale, mise en place par l'Organisation mondiale de la santé, des toxicités induites par les traitements anticancéreux en fonction de leurs intensités et de leurs conséquences. Ce système de cotation classe les effets indésirables d'un grade 0 à un grade 4.

- Le grade 0 correspond à une absence d'effet indésirable,
- Le grade 1 correspond à des symptômes asymptomatiques ou légers,
- Le grade 2 correspond à des symptômes modérés, minime local ou non invasif
- Le grade 3 correspond un effet indésirable grave mais ne mettant pas immédiatement la vie du patient en danger, une hospitalisation peut être indiquée,
- Le grade 4 le plus grave met la vie du patient en danger pour ce stade une intervention d'urgence est indiquée.

Le tableau suivant présente les différents effets indésirables des traitements contre le cancer. Chaque effet indésirable est classé en différents grades de cotations de 0 à 4. 0 étant le grade le moins grave et 4 la plus grave manifestation de l'effet indésirable.

Tableau n°1 : Cotation des effets toxiques aiguës et subaigus des médicaments anticancéreux – Classification de l'Organisation mondial de la santé (OMS) (37)

	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Hémotologique (adulte)					
Hém oglobine	> 11g/100ml > 6 8mmol/l	9,5-10,9g/100m1 5,6-6,7mmol/l	8,0-9,4g/100ml 4 95-5 8mmol/l	6,5-7,9g/100ml 4 0-4 9mm ol /	< 6,5g/100m1 < 4.0mmol/l
Leucocytes (G1)	>4,0	3,0-3,9	2,0-3,9	1,0-1,9	K1,0
Polymuciéaires neutrophiles (GA)	> 2,0	1,5-1,9	1,0-1,4	0,5-0,9	5,0 X
Plaquettes (G/1)	> 100	75-99	50-74	25-49	K 25
Henorragie	Absence	Petechies	Modérée	Moyerne	Importante
Gastro-intestinal					
Bilirubine	<1,25 x N	1,26-2,5 x N	2,6-5xN	5,1-10 x N	> 10 x N
Transaminases	<1,25 x N	2,26-2,5 x N	3.6-5xN	6,1-10 x N	> 10 x N
Phosphatases alcalines	<1,25 x N	3,26-2,5 x N	4,6-5xN	7,1-10 x N	> 10 x N
1,000				Ulceration	Alimentation
tymdrense processe	cars changement		Erjaneme.	The green eart	mpossine
			Vomissements	Vomissements nécessitant	
Nausées, vomissements	Absence	Nausées	Transitoires	un traitement anti-émétique	Vomissements incoercibles
Diarrhée	Absence	Transitoire < 2 jours	Tolérable > 2 jours	Intolerable demandant traitement	hemorragies- Déstry dratation
Rénal					
Urémie ou créatininémie	<1,25 x N	1,26-2,5 x N	2,6-5xN	5,1-10 x N	> 10 x N
Proteinme	Sans changement	1 + ou < 3g/1	2-3 + ou 3-10g/l	4 + ou > 10g/l	Syndrome néphrotique
Hématuri e	Sans changement	Microscopique	Macroscopique	Macroscopique + caillots	Amrie
Pulmonaire					
	Sans changement	Léger symptôme	Dyspnée d'effort	Dyspnée de repos	Repos au lit complet
Fièrre					
	Absence	သ 38 2.	38 °C - 40 °C	2, 40 °C	Fievre avec hypotension
Réa ction allergique					
	Sans changement	Oedème	Bronchospasme n'appelant Pas à la réanimation	Broncho spasme appelant Réanimation	Choc anaphylactique
Cutané	Sans changement	Erythème	Desquamation, vésicules, Pruit	Suintement, desquamation, Ulcération	Demante extonante, Nécrose appelant une Exérèse
Effet alopéciant					
	Absence	Mineure	Modérée	Majeure	Choc infectieux
Neurotoxicité					
Etat de conscience	Vigile	Assoupissements	Somnolence < 50 % des Heures d'éveil	Somnolence < 50 % des Heures d'éveil	Coma
D.	V.	Paresthèses et/ou diminution des reflexes	Paresthésies sévères et/ou	Paresthèses intolérables et ou diminution importante de	
anbusudne	Dogue	Taldined	L'a chesse illoueree	la loice mource	म् वायात्रेजन
Douleur	Absence	Legere		Meteorism e abdominal	Météorism e et vomissem ents
Cardiaque	Absence	Traitement	Moderee, ne necessitant Pas l'arrêt du traitement	sévère	Intolérable

# 2. Toxicité digestive

#### A. Les nausées et vomissements

Au cours d'une chimiothérapie anticancéreuse, les mécanismes induisant nausées et vomissements peuvent être multiples : liées à la chimiothérapie en elle-même ou des facteurs propres au patient.

Concernant les chimiothérapies, on distingue trois groupes : à potentiel émétisant élevé, moyen, faible, très faible. (38)

- Une chimiothérapie à potentiel émétisant élevé avec plus de 60 % de vomissements voire plus de 90 %,
- Une chimiothérapie à potentiel émétisant moyen avec 30 à 60 % de vomissements,
- Une chimiothérapie à potentiel émétisant faible avec un risque de 10 à 30 % voire moins.

Tableau n°2 :Risque émétisant en fonction de la molécule administrée. (38)

Risques émétogène	Incidence	Molécule			
Faiblement	Grade I < 10 %	Bléomycine, Busulfan, Chlorambucil, Fludarabine,			
émétisant		Hydroxyurée, Vincristine, Vinorelbine.			
	Grade II 10-30 %	Cytarabine, docétaxel, Etoposide, Gemcitabine,			
		Melphalan, Mercaptopurine, Méthotrexate (faible			
		dose), Paclitaxel, Vinblastine			
Moyennement	Grade III 30-60 %	Iritotécan, Doxorubicine, Epirubicine, Idarubicine,			
émétisant		Ifosfamide, Mitomycine, Mitoxantrone, 5-FU			
Hautement	Grade IV 60-90 %	Carboplastine, Carmustine, Cyclophophamide,			
émétisant		Cytarabine, Doxorubicine, Methotrexate (haute			
		dose), Procarbazine, Imatinib, Trifluridine,			
		Cyclophophamide, Lomustine, Actinomycine D.			
	Grade V > 90 %	Cisplatine, Dacarbazine, Mechloréthamine,			
		Melphalan (haute dose), streptozotocine,			
		Procarbazine.			

Les nausées et vomissements après une chimiothérapie peuvent survenir de manière **aiguë**, c'est à dire dans les heures qui suivent l'administration de la chimiothérapie ou **tardive** dans les journées qui suivent voir persister après le traitement. Chez certaines personnes, une nausée **d'anticipation** peut également se manifester, c'est une nausée ou des vomissements qui arrivent avant l'administration du médicament, suite à l'anxiété, au stress ou à des expériences antérieures négatives. Ces nausées et vomissements anticipés apparaissent principalement chez des patient ayant déjà subi une chimiothérapie anticancéreuse et ayant alors présenté des nausées ou vomissements aiguës et retardés. (39)

On distingue donc 3 types de nausées et de vomissements : (40)

- Les vomissements aigus apparaissent dans les 24 heures suivant l'administration de la chimiothérapie anticancéreuse. Différents mécanismes se mettent en place conduisant à une libération de sérotonine dans la zone chémoréceptrice qui stimule les récepteurs 5 HT3 entraînants ainsi des influx au centre du vomissement cérébral.
- Les vomissements tardifs apparaissent entre 2 à 7 jours suivant l'administration du cytostatique et les mécanismes ne sont pas encore clairement connus.
- Les nausées et vomissements anticipés résultent de l'activation de structures nerveuses cortico-limbique reposant essentiellement sur la mise en place d'un conditionnement. Lors des premières cures de chimiothérapies, le patient associe les nausées et vomissements à un environnement propre à l'hôpital (visuel, sonore, olfactif, gustatif) qui devient le facteur déclenchant un réflexe conditionné. L'équipe de soin peut limiter l'incidence des nausées et vomissements anticipés par la prévention des nausées et vomissements aiguës et retardés dès les premières cures par l'utilisation d'anti émétique. Il peut également être proposé au patient des anxiolytiques notamment les benzodiazépines avec une action anxiolytique et amnésiante.

Une méthode de relaxation active ou d'hypnose peut également soulager ses patients.

L'équipe de soins peut atténuer les nausées et vomissements en prescrivant des médicaments antinauséeux : (38)

• Les gastroprocinétiques, anciennement les plus utilisés dans la prévention des nausées et vomissements post chimiothérapie. Ils agissent par l'action antidopaminergique centrale et périphérique et permettent à haute dose de bloquer les récepteurs 5 HT3.

Molécules : Alizapride (Litican®), Dompéridone (Motilium®), Métoclopramide (Primpéran®)

• Les anti 5 HT3 ils ont une efficacité supérieure au gastroprocinétiques. Ils agissent en bloquant sélectivement les récepteurs 5 HT3 empêchant ainsi l'action de la sérotonine au niveau de la région chémoréceptrice.

Molécules: Granisétron (Kytril®), Tropisétron (Navoban®), Ondansétron (Zofran®)

• Les neuroleptiques sont moins utilisés, ils ont une place dans les cas de vomissements sévères. Ils agissent par un mécanisme antidopaminergique.

Molécules : Métopimazine (Vogalène®), Halopéridol (Haldol®)

• Les corticoïdes sont efficaces en association soit avec un anti-HT3, soit un gastroprocinétique par un mécanisme inconnu.

Molécules : Alprazolam (Xanax®), Lorazepam (Temesta®), Diazépam (Valium®)

• Les benzodiazépines efficaces dans les vomissements anticipés.

Molécules : Méthylprédnisolone (Medrol®)

#### B. Diarrhée

La diarrhée est l'émission d'au moins trois selles molles ou liquides par jour, ou à une fréquence anormale pour l'individu.

Dans le cadre de l'oncologie, la diarrhée peut être due au cancer ou au traitement anticancéreux. Les patients atteints de cancer digestif, de l'estomac, du colon, du rectum souffrent régulièrement de diarrhée. Les diarrhées peuvent également venir du traitement, les cellules qui tapissent le tube digestif se divisent rapidement, c'est pourquoi elles peuvent être facilement atteintes par les traitements anticancéreux comme la chimiothérapie, la radiothérapie ou les thérapies ciblées.

Dans le cas de la radiothérapie, les diarrhées apparaissent vers la troisième semaine et peuvent s'accompagner de nausées ou vomissements associés ou non à des douleurs abdominales. (41)

Les médicaments de chimiothérapie les plus susceptibles d'engendrer de la diarrhée sont le 5-FU, de l'UFT, capécitabine, irinotécan, docétaxel. méthotrexate, doxorubucine, cisplatine (42).

En cas de traitement susceptible d'engendrer de la diarrhée, l'équipe de soin peut prescrire un traitement anti diarrhéique à prendre dès les premiers symptômes tels que du lopéramide, racécadotril ou diosmectite.

# C. Constipation

La constipation est la diminution de la fréquence et du nombre de selles (moins de 3 selles par semaine) et/ou la difficulté de passage de selles dures qui provoquent des douleurs, de l'inconfort et peut causer des saignements.

Le cancer et le traitement peuvent entraîner de la constipation. Le cancer en lui-même peut être responsable d'un ralentissement du transit par complications mécaniques, neurologiques ou métabolique. (42)

Les traitements de support du patient atteint d'un cancer peuvent également être responsables d'une constipation, tel que les anti douleurs (opiacés : codéine, tramadol, opium, morphiniques). Les sétrons utilisés contre les vomissements ainsi que certaines chimiothérapies comme les alcaloïdes de la Pervenche de Madagascar et certaines thérapies ciblées peuvent aussi provoquer de la constipation. La prescription de laxatif peut prévenir ces effets indésirables.

# 3. Toxicité cutanéomuqueuse et phanérienne

#### A. Le syndrome main-pied

L'Erythrodysesthésie palmo-plantaire plus communément appelé le syndrome main-pied est un effet secondaire de certaines chimiothérapies et thérapies ciblées. Ce syndrome est dû à une fragilisation des petits vaisseaux sanguins au niveau de la peau des mains et des pieds causé par certains traitements. Cette fragilisation cause une réaction inflammatoire à l'origine du syndrome main-pied. Le syndrome main-pied peut apparaître dans les jours, semaines ou mois suivant le début des traitements et disparaît progressivement à l'arrêt du traitement. (43)

Ce syndrome se manifeste par une atteinte de la peau au niveau de la paume des mains et de la plante des pieds causant des rougeurs, gonflements, sécheresses, ampoules, crevasses, hypersensibilités, fourmillements, douleurs, etc. L'ampleur du syndrome main-pied dépend de chaque patient, du traitement et de la posologie de la chimiothérapie.

Dans les traitements qui sont les plus incriminés dans le syndrome main-pied on peut citer : 5-fluorouracile, capécitabine, anthracycline, adriamycine, épirubicine, taxanes, cytarabine, sunitinib ou encore sorafénib, etc. (43)

#### B. Alopécie

L'alopécie est une chute partielle ou totale des poils de tout le corps et du visage notamment les cheveux. La chimiothérapie en agissant sur les cellules en cours de divisions cancéreuses et saines, peut toucher les cellules du follicule pileux.

Dans le cadre d'une chimiothérapie tous les poils peuvent être concernés : les cheveux, les sourcils, les poils pubiens, les poils sous axillaires ainsi que la barbe chez les hommes. Tant que la chimiothérapie est en cours les cheveux et poils ne repoussent pas, ce n'est qu'une fois la fin des traitements que les cheveux peuvent repousser. L'alopécie peut s'accompagner de douleur ou de picotement du cuir chevelu.

L'alopécie peut être vécue comme un traumatisme pour les patients en touchant à leur propre image corporelle et les ramenant à la violence du combat contre la maladie. La perte des cheveux étant un reflet de la pathologie au monde extérieur. L'alopécie semble affecter davantage les femmes que les hommes. Chez les femmes, l'alopécie est l'effet indésirable le plus redouté d'après l'onco-psychologue, Dr Reich, oncologue à Lille. (44)

Tous les traitements de chimiothérapie n'entraînent pas une alopécie, c'est au médecin oncologue de prévenir le patient afin de le préparer au mieux. Les agents cytotoxiques le plus incriminés dans la perte de poils et cheveux sont le cyclophophamide, dactinomycine, daunorubicine, docétaxal, étoposide, ifosfamide, irinotécan, paclitaxel, topotécan, etc. (45). L'alopécie peut également être causée par une radiothérapie crânienne, elle peut être plus ou moins irréversible en cas de radiothérapie en fonction de la dose délivrée par séance et de la dose totale. Au cours d'un traitement par chimiothérapie, la chute des cheveux survient progressivement entre 15 jours à 3 semaines après la première administration. Les cheveux recommencent à pousser environ 6 à 8 semaines après la fin du traitement et retrouvent petit à petit leur aspect initial. (46)

Afin de limiter la chute de cheveux lors de chimiothérapie en perfusion, un casque réfrigérant est parfois proposé pendant la séance. Le but est de limiter la perte de cheveux par un casque dont la température est de moins 25 degrés, entraînant une vasoconstriction. Cette dernière diminue l'apport sanguin au niveau du follicule pileux permettant ainsi de limiter la quantité de produit de chimiothérapie leur parvenant. (47)

Le casque réfrigérant peut causer des maux de tête, des vertiges ou des nausées devant contraindre son utilisation.

#### C. Les mucites

Les mucites buccopharyngées sont des lésions inflammatoires ou ulcérées de l'épithélium oropharyngé causé par une action directe de la chimiothérapie ou des radiations ionisantes de la radiothérapie sur la muqueuse et par un phénomène inflammatoire local majoré par la neutropénie et la présence d'infections locales. (48)

La survenue des mucites est amplifiée par l'association de la radiothérapie avec la chimiothérapie, par la récurrence des traitements, par les antécédents de mucite du patient, par la mauvaise hygiène bucco-dentaire, l'âge, le tabac et l'alcool, le diabète et la corticothérapie.

Les chimiothérapies les plus incriminées sont : capécitabine, irinotécan. 5FU, melphalan

# D. Les éruptions cutanées

Au cours d'un traitement par chimiothérapie des érythèmes peuvent apparaître, pouvant s'accompagner de vésicules, de plaques, de sécheresse cutanée, ...

Les éruptions cutanées se caractérisent par l'apparition de petits boutons/vésicules sur le visage, le cuir chevelu, le torse, le haut du dos, on parle de rash cutané.

Ces érythèmes peuvent être causés par la chimiothérapie elle-même, tel que le 5-FU ou la capécitabine ou par une sensibilisation accrue de la peau au soleil (chimiothérapie photosensibilisante).

# 4. Toxicité hématologique

Les traitements anti-cancéreux en touchant les cellules à division rapide peuvent agir également sur les cellules de la moelle osseuse en cours de différenciation amenant les différentes lignés cellulaires sanguines. Cette atteinte cellulaire provoque une baisse de production et de concentration sanguine de la lignée érythrocytaire, leucocytaire et thrombocytaire. Dans la majorité des cas cette toxicité hématologique est réversible, non cumulative et dose dépendante, sauf pour les nitros-urées (carmustine, lomustine, fotémustine), la mitomycine C, le busulfan et le carboplatine qui présentent des toxicités cumulatives, retardées et durables.

Avant chaque cure de chimiothérapie, des prises de sang doivent être effectuées pour contrôler le taux des cellules sanguines. En cas de baisse significative d'une ou plusieurs lignées

sanguines, le médecin oncologue peut reporter le traitement afin de limiter et traiter la toxicité hématologique.

Une baisse simultanée des érythrocytes, leucocytes et des thrombocytes est appelée une aplasie médullaire. En fonction de la gravité de l'aplasie, le médecin oncologue peut décider d'une hospitalisation en urgence car le risque infectieux y est important. (49)

#### A. Leuco-neutropénie

La leuco-neutropénie est la première manifestation de la myélosuppression, la gravité dépend de la sévérité et de la durée. La baisse des polynucléaires neutrophiles et des lymphocytes entraîne un risque infectieux pour le patient, le risque est d'autant plus élevé si la neutropénie est fébrile. (49)

#### L'OMS défini quatre grades :

Tableau n°3 : les différents grades des leuco-neutropénies.

Grade	Leucocytes (G/L)	Polynucléaire neutrophiles		
		(G/L)		
1	3 à 3,9	1,5 à 1,9		
2	2 à 2,9	1 à 1,4		
3	1 à 1,9	0,5 à 0,9		
4	<1	<0,5		

La leuco-neutropénie peut être prévenue par l'administration d'un facteur de croissance hématopoïétique, le granulocyte colony stimuling factor (G-CSF) recombinant ou biosimilaires : Filgrastim (Accofil®, Neupogen®, Nivestim®, Ratiograstim®, Tevagrastim®, Zarzio®, Ziextenzo®), Lenograstim (Gracoyte®), lipegfilgrastim (Lonquex®), pegfilgrastim (Cegfila®, Fulphila®, Neulasta®, Pelgraz®, Pelmeg®), sargramostime (Leukine®). (50)

Le G-CSF permet la réduction de la durée de la neutropénie et de l'incidence des neutropénies fébriles. (51)

En cas d'hyperthermie au cours du traitement sous chimiothérapie le patient doit consulter rapidement son médecin généraliste ou son oncologue qui pourra mettre en place une antibiothérapie.

En cas de leucopénie non fébrile le patient doit éviter le contact avec des personnes souffrantes de maladies infectieuses, éviter les sorties dans des lieux publics, ne pas négliger des blessures même anodines, renforcer les règles d'hygiène telles que le lavage des mains et le port du masque en extérieur. Tous les ans à la période hivernale, la question de la vaccination contre la grippe doit se poser avec le médecin oncologue.

# B. Thrombopénie

Les thrombocytes participent à la coagulation sanguine. La baisse du taux des thrombocytes peut provoquer un risque de saignement voire d'hémorragie et des hématomes, le risque est majoré en cas de fièvre, de méningite et chez les enfants. (49)

Le patient peut présenter au quotidien :

- Des gingivorragies, le médecin et le pharmacien peuvent alors lui conseiller une brosse a dent souple et de mouiller la brosse à dent avant l'utilisation
- Des épistaxis : peut lui être conseillé de rester en position assise la tête en avant, de comprimer les narines entre le pouce et l'index au moins 10 minutes, des mèches hémostatiques ou encore de sucer un glaçon ce qui favorise la vasoconstriction.
- Autres : des petites taches rouges sur la peau (des pétéchies), du sang dans les urines, ...

L'OMS défini quatre grades de thrombopénie :

Tableau n°4: Les différents grades des thrombopénies.

Grade	Thrombocyte (G/L)
1	75 à 99
2	50 à 75
3	25 à 50
4	< 25

Des transfusions de concentrés plaquettaires est pratiquées en cas de thrombopénie inférieure à 30 G/L et/ou de signes hémorragiques.

#### C. Anémie

L'anémie est définie par un taux d'hémoglobine (Hb) inférieure à 11 g/dl chez la femme et 12 g/dl chez l'homme. L'anémie est une baisse des globules rouges, permettant le transport de l'oxygène aux différents organes du corps.

L'anémie peut être ressentie par le patient par une asthénie ne s'atténuant pas au repos, associée à une pâleur, une hypotension, une tachycardie, un essoufflement, une sueur à l'effort, des étourdissements, une léthargie, pouvant altérer la qualité de vie du patient. (49) Il arrive que l'anémie passe inaperçue chez le patient et est détectée par le médecin lors des prises de sang régulier.

L'OMS défini quatre grades d'anémie sont définies en fonction du taux d'hémoglobine :

Tableau n°5 : Les différents grades de l'anémie

Grade	Hémoglobine (g/dl)	Prise en charge
1	9,5 à 10,9	
2	8 à 9,4	
3	6,5 à 7,9	Transfusion
4	< 6,5	Intervention urgente / pronostic
		vital engagé

Afin de palier l'anémie, à titre curatif ou préventif, le médecin peut mettre en place un traitement par érythropoïétine (EPO), facteur de croissance de la lignée érythrocytaire. Spécialités disponibles : Eprex®, Aranesp®, Binocrit®, Mircera®, Eporatio®, Neorecormon®. (52)

En cas d'anémie sévère une transfusion du culots de globules rouges est mis en place.

# 5. Les troubles psychiques

#### A. La fatigue

L'asthénie est un symptôme majeur en oncologie, jusqu'à 80% des patients ressentent de la fatigue chronique liée au cancer. Elle peut être associée à un trouble du sommeil qui est courant chez les patients en oncologie. La prévalence des troubles du sommeil y est de 30 à 85 % (53) contre seulement 20 % dans la population générale. (54)

La fatigue est un épuisement chronique qui n'est pas soulagée par une nuit de sommeil. Elle affecte la qualité de vie du patient associée à des difficultés de concentration, d'effectuer des activités simples, une irritabilité accrue, ...

Les causes de la fatigue sont multifactorielles dans le cadre du cancer. La fatigue peut être causée par :

- Le cancer lui-même, fonction de l'organe touché et de son évolution,
- Les traitements: La chirurgie, la chimiothérapie, l'immunothérapie, l'hormonothérapie ou la radiothérapie occasionnent une fatigue plus ou moins importante, majorée quand le patient doit combiner plusieurs traitements,
- Tous les effets indésirables des traitements cités précédemment, tels que les nausées, les vomissements, les anémies, la perte d'appétit etc., entraînent de la fatigue pour le patient,
- La douleur due au cancer et aux traitements,
- La prise en charge du cancer : Les consultations fréquentes, les déplacements, les hospitalisations, les examens et le stress associé aux examens,
- Le stress occasionné par le cancer avec l'angoisse de l'avenir, de l'impact familial et professionnel.

La fatigue peut impacter la qualité de vie du patient. Il est donc nécessaire d'avoir une prise en charge adaptée pour le patient en fonction de l'intensité et la fréquence de l'asthénie.

#### B. L'insomnie

L'insomnie est un trouble du sommeil où les patients éprouvent des difficultés extrêmes à s'endormir et/ou à rester endormis. L'insomnie survient chez 6 % de la population générale contre 50 % chez les patients cancéreux. (55) L'insomnie est multifactorielle chez les patients cancéreux, elle peut être causée par :

- Des causes physiques tels que de la douleur, des nausées, des vomissements, des démangeaisons, des difficultés respiratoires,
- Des effets indésirables de l'hormonothérapie ou encore l'usage de la corticothérapie pour soulager les nausées de la chimiothérapie,
- Les causes psychiques telles que l'anxiété
- Les chirurgies qui modifient les habitudes de sommeil ou affectent la sécrétion de mélatonine.
- Le manque d'exercice physique.

# V. Effets indésirables des

# radiothérapies

La radiothérapie permet d'abîmer les cellules cancéreuses essentiellement au niveau de leur ADN par un rayonnement. L'ADN altéré ne permet pas à la cellule cancéreuse de se multiplier et la cellule finit par mourir.

Malgré les techniques de radiothérapie de plus en plus précises, les effets secondaires de la radiothérapie sont principalement liés à la difficulté d'irradier la tumeur sans toucher aux cellules saines environnantes.

# 1. La fatigue

Les déplacements quotidiens pour se rendre aux séances de radiothérapie, les traitements antérieurs (chirurgie ou chimiothérapie), l'appréhension du traitement et de la maladie sont autant de source de la fatigue pour le patient.

#### 2. Troubles cutanées

Les rayonnements provoquent parfois des réactions cutanées. La réaction cutanée la plus fréquente est un érythème au niveau de la zone irradiée, elle varie selon de type de peau.

Ces réactions sont courantes lors d'une irradiation au niveau des seins, de la tête et du cou.

Afin de limiter l'apparition de l'érythème et de diminuer son intensité, il est recommandé :

• D'éviter d'appliquer des produits alcoolisés ou des crèmes grasses sur la zone traitée avant la séance.

- D'éviter les vêtements serrés et privilégier des vêtements larges, doux avec des matières naturelles telles que du coton ou de la soie, plutôt que des vêtements en matières synthétiques.
- Utiliser des savons surgras pour la toilette, la toilette doit être faite avec douceur, sans frotter avec une eau pas trop chaude.
- D'éviter l'exposition au soleil.
- D'appliquer une crème hydratante entre les séances de rayons mais jamais avant une séance.
- D'éviter l'automédication pendant le traitement notamment les compléments alimentaires, la phytothérapie et les médicaments qui sont photosensibilisants.

En plus de ses radiodermites, la radiothérapie peut également provoquer une inflammation des muqueuses notamment au niveau du nez, de la bouche et de la gorge lorsque la zone est irradiée.

Quand la radiothérapie est localisée au niveau de la tête quelques recommandations peuvent être données au patient tel que :

- Un bilan dentaire doit être effectué avant le début de la radiothérapie.
- Se brosser les dents régulièrement
- Boire beaucoup d'eau pour maintenir la bouche humide
- Faire des bains de bouche sans alcool
- Éviter la consommation de produits irritants tels que l'alcool et le tabac.

# 3. Céphalée

Des maux de tête, parfois accompagnés de nausées et de vomissements, peuvent être provoqués par une radiothérapie au niveau de la tête ou du cerveau.

Des antalgiques et antiémétiques peuvent être proposés aux patients pour le soulager.

# 4. Troubles digestifs

#### A. Les nausées et vomissements

Des troubles digestifs tels que des nausées et vomissements peuvent survenir par un effet irritant de la radiothérapie, par exemple dans le cadre des radiothérapies irradiant l'abdomen, l'intestin, l'estomac et le foie.

Ces troubles peuvent apparaître rapidement dès la première semaine de traitement et persister pendant toute sa durée. Des antiémétiques peuvent être prescrits par suppositoires ou par voie orale.

Quelques conseils peuvent aider à soulager les nausées du patient :

- Privilégier des aliments froids ou tièdes,
- Manger lentement,
- Le jour de la séance de radiothérapie, prendre un repas léger et éviter de manger une à deux heures avant et après,
- Éviter les aliments trop riches ou difficiles à digérer,
- La consommation de boissons gazeuses aident parfois à diminuer les nausées.

#### B. Trouble du transit

Une accélération du transit est également un effet indésirable de la radiothérapie notamment quand celle-ci irradie une partie de l'intestin.

Dans le cas de diarrhée il est conseillé :

- D'éviter le café, les boissons glacées, le lait, les aliments riches en fibres telles que des fruits et légumes crus, les céréales, le pain complet,
- De privilégier une alimentation pauvre en fibres,

•	De boire beaucoup, diarrhée étant la désh		x litres o	de liquide	par jour.	Le risque	principal	de 1	la
		y <del>uruuur</del> em							
			70						

## VI. Les soins de support

## 1. Définition du soin de support

Les soins de support sont définis comme l'ensemble des soins et soutient nécessaire pour améliorer la qualité de vie des patients atteints d'une maladie grave ou potentiellement mortelle et cela pendant et après la maladie.

L'objectif des soins de support est de prévenir ou de traiter le plus tôt possible les symptômes d'une maladie, les effets secondaires causés par le traitement d'une maladie. Ils proposent une approche globale de la personne visant à assurer la meilleure qualité de vie possible du patient sur le plan physique, psychologique et social.

Les soins de support ne sont pas une alternative au traitement conventionnel mais se font en association avec les traitements spécifiques contre le cancer lorsqu'ils sont mis en place. Ils ne sont pas à confondre avec les traitements alternatifs non conventionnel.

## 2. Les différents types de soin de support

L'Instruction du 23 février 2017 (56) relative à l'amélioration de l'accès aux soins de support des patients atteints de cancer présente un panier en soins de support constitué d'un socle de base, un « panier-référentiel » de 4 soins de supports indispensables et à garantir à tous les patients. Il est complété par 5 soins de support complémentaires à intégrer aux 4 soins de support de base et 2 techniques particulières d'analgésie, l'ensemble formant le nouveau socle de base « élargi » ou panier « actualisé ». (57)

Le socle de base est constitué de 4 soins de support :

• La prise en charge de la douleur,

- La prise en charge diététique et nutritionnelle,
- La prise en charge psychologique,
- La prise en charge sociale, familiale et professionnelle.

Le socle élargi est constitué de 5 soins de support complémentaires et 2 techniques d'analgésies :

- L'activité physique,
- Les conseils d'hygiène de vie,
- Le soutien psychologique des proches et aidants des personnes atteintes de cancer,
- Le soutient à la mise en œuvre de la préservation de la fertilité,
- La prise en charge des troubles de la sexualité,
- L'hypnoanalgésie
- L'analgésie intrathécale

Plus globalement, les soins de support concernent tous les soins qui permettent de gérer les conséquences de la maladie et des traitements. Ils regroupent donc au-delà de ceux évoqués précédemment notamment :

- La gestion des effets indésirables des traitements,
- L'aide à l'amélioration de l'image de soi,
- Les soins palliatifs.

## 3. Le pharmacien dans le parcours de soins du patient

Le pharmacien d'officine est un acteur de santé impliqué dans le parcours de soins du patient en oncologie. Il garantit le bon usage des médicaments, le suivi de l'observance, prévient la iatrogénie médicamenteuse, peut mettre en place des actions de suivi et d'accompagnement pharmaceutique à travers des entretiens pharmaceutiques.

Le pharmacien d'officine est un professionnel de santé de proximité, accessible sans rendez-vous, il apparaît comme l'un des premiers acteurs de soins en ville, le plus fréquemment vu.

#### 4. Prévention des effets indésirables à l'officine

Le pharmacien d'officine a une place importante dans la gestion des effets indésirables des traitements. Cette prévention des effets indésirables fait partie des soins de support en oncologie. Le pharmacien informe le patient sur les potentiels effets indésirables du traitement, permettant aux patient de mieux les reconnaître et l'informe également sur la conduite à tenir s'ils surviennent.

#### A. Prévention des nausées et vomissements

- Privilégier les aliments froids ou tièdes qui sont moins odorants que les aliments chauds,
- Éviter les aliments fortement odorants (ail, oignon, choux),
- Fractionner les repas en plusieurs petits repas plutôt de deux repas importants plus longs à digérer,
- Manger lentement, dans le calme et bien mâcher les aliments,
- Manger léger juste avant et après le traitement,
- Les boissons gazeuses fraîches peuvent diminuer les nausées,
- Éviter les aliments gras, frits ou épicés qui sont lourds à digérer,
- Éviter de boire pendant les repas mais plutôt avant ou après. (58) (49)

## B. Prévention des diarrhées

Le pharmacien d'officine peut conseiller au patient d'adapter son alimentation :

- En optant pour une alimentation pauvre en graisse et en fibres, qui sont difficilement digérées,
- Les aliments à privilégier : le riz blanc, pomme de terre vapeur, pâtes, biscottes, fromages à pâte cuite (emmental, gruyère, comté), bananes mûres, carottes, etc.,
- Les aliments à éviter : Fruits et légumes crus, céréales, pain complet, les plats épicés irritants pour le tube digestif.

Il est également important que le patient reste suffisamment hydraté. Les diarrhées font perdre beaucoup d'eau via les selles, le principal risque est la déshydratation. On peut conseiller au patient d'avoir des apports hydriques d'au moins 2 litres par jour. Si les pertes d'eau sont très importantes, une solution de réhydratation orale peut être envisagée.

L'eau est la boisson principalement conseillée, mais le patient peut également varier ses apports avec du thé, des tisanes, de l'eau de riz, du bouillon de légumes, du jus de carotte, des boissons gazeuses tempérées.

Certaines boissons sont au contraire à éviter telles que les boissons glacées, le lait et produits laitiers, le café, l'alcool etc.

En cas de traitement avec une chimiothérapie risquant d'entraîner des diarrhées, un traitement peut être prescrit par l'oncologue.

En cas de persistance des diarrhées malgré le traitement et les conseils hygiéno-diététiques, le patient se dirige vers une consultation médicale.

## C. Prévention de la constipation

Plusieurs conseils hygiéno-diététiques peuvent être proposés à l'officine pour pallier la constipation :

- L'alimentation peut être adaptée en augmentant les quantités quotidiennes d'aliments riches en fibres. Dans les aliments riches en fibres on retrouve : les fruits secs et les légumineuses (soja, lentille, pois chiche, haricot sec, ...), les produits céréaliers (riz, pain complet, pâtes complètes, avoine) et les légumes et fruits (pruneau, des abricots secs, de l'artichaut, des haricots rouges, des haricots verts, des épinards, des brocolis, etc.),
- Diminuer la consommation des aliments entraînant de la constipation tels que la banane, le riz blanc, les carottes, les pommes de terre...
- Augmenter les quantités de liquides absorbés, essayer de boire 1,5 L de liquide par jour,
- Certaines boissons stimulent le transit comme le jus de fruit frais, les boissons chaudes ou tièdes surtout le matin,
- Conseiller une activité physique qui respecte l'état de fatigue et de force du patient. On peut proposer de la marche sur des courtes distances régulièrement.

### D. Prévention du syndrome main-pied

Avant le traitement de chimiothérapie, le patient peut se voir proposer un soin de manucure et pédicure afin d'ôter les callosités pouvant devenir des zones à risques de développer le syndrome main-pied. On peut conseiller au patient d'hydrater généreusement sa peau à l'aide d'émollient avant et pendant son traitement de chimiothérapie.

Pendant le traitement, le but est de prévenir et de soulager les symptômes, le pharmacien peut conseiller aux patients : (59)

- Pour la toilette, le patient devra être doux avec sa peau et ne pas avoir de frottement trop abrasif. On peut conseiller au patient d'utiliser un pain surgras ou une huile de douche pour nettoyer et relipider la peau. Après l'avoir nettoyée, sécher la peau avec une serviette douce en tamponnant sans frottement et hydrater la peau avec un émollient pour que la peau remplisse pleinement son rôle de barrière,
- L'hydratation de la peau doit être quotidienne voir bi quotidienne sur les mains et les pieds avec une crème nourrissante pour peau très sèche,
- Au moment du coucher, on peut conseiller au patient de mettre une couche abondante de crème hydratante sur les mains et les pieds et de les couvrir avec des gants et des chaussettes amples,
- Éviter les sources de chaleur comme les bains chauds et hammams et éviter l'exposition au soleil. En cas d'exposition solaire, le patient doit appliquer une crème solaire indice 50,
- Appliquer du froid permet de soulager les douleurs de syndrome main-pied avec des bains de pieds d'eaux fraîches ou une poche de glace directement en contact des mains. Il existe également des semelles de gel amortissantes à mettre directement dans la chaussure qui apportent de la fraîcheur aux pieds,
- Toute irritation de la peau peut aggraver les symptômes, il faut donc limiter les frottements avec des vêtements amples, des chaussures larges et bien aérées et des chaussettes en coton,
- La nuit le patient peut mettre un coussin entre les genoux pour limiter les frottements de la peau,
- Il faut également limiter les pressions sur la peau, les bandages, les pansements, les bijoux serrés et limiter les activités qui demandent d'exercer une pression sur les mains et les pieds telles que tenir fermement un outil de jardinage ou lors des tâches ménagères, pratiquer un jogging ou marcher longtemps, ...
- Mettre des gants au contact de produits irritants.

## E. L'alopécie

La chute des cheveux peut être limitée en suivant quelques conseils limitant la fragilisation du cheveu. Les conseils peuvent être :

- Ne pas se brosser les cheveux le jour de la cure de chimiothérapie,
- Dans les 8 jours suivant la cure, traiter les cheveux avec précaution avec des shampoings doux en faible quantité, un lavage à l'eau tiède et un séchage à l'air libre,
- Privilégier des brosses à poils souples ou un peigne à larges dents,
- Éviter les teintures, les mises en plis, les brushings, les permanentes.

Quand la chute de cheveux est inévitable et désagréable, le médecin peut conseiller au patient de se raser les cheveux avant qu'ils ne tombent totalement. Dans ce cas, le patient peut se voir proposer de masquer l'alopécie par le port d'une perruque, d'un foulard, bandeaux, chapeaux ou casquette.

Le but étant de retrouver une confiance en soi et d'avoir un impact sur la qualité de vie du patient.

Depuis avril 2019, les perruques de classe 1, en fibres synthétiques sont remboursées intégralement avec un prix limité de vente de 350€. Les perruques de classe 2, avec au moins 30 % de cheveux naturels pour un meilleur confort, sont remboursées à hauteur de 250€ avec un prix limite de vente de 700€. Pour les prothèses capillaires partielles, le remboursement et le prix limite de vente est plafonnés à 125€. (60)

En ce qui concerne les accessoires textiles et capillaires tels que les turbans, foulard, bonnet et franges une prise en charge est possible dans la limite de 3 accessoires dont le montant total ne doit pas dépasser 40€. Le remboursement est plafonné à 20 €. (60)

#### F. Prévention des mucites

Les mucites peuvent être prévenues par : (61) (48)

- Des soins bucco-dentaires initiés avant l'instauration du traitement avec un bilan buccodentaire comprenant un examen attentif de la cavité buccale,
- Le maintien de l'hygiène bucco-dentaire pendant toute la durée du traitement avec un brossage des dents et des bains de bouche répétés le plus souvent possible et au moins 4 fois par jour,
- L'utilisation d'une brosse à dents souple après chaque repas,
- L'utilisation d'un dentifrice non abrasif sans menthol,
- Le changement de la brosse à dents tous les mois et bien rincée après chaque brossage,
- Pas de fil dentaire ni de cure dent,
- En cas d'appareil dentaire, l'enlever et le nettoyer après chaque repas, le faire tremper dans une solution antiseptique chaque jour. Le patient doit également veiller à ce que l'appareil dentaire soit toujours bien ajusté, notamment en cas de perte de poids,
- La cryothérapie peut soulager les douleurs et peut être proposé en préventif pour diminuer le risque de survenue des mucites en suçant des glaçons pendant les perfusions de chimiothérapie,
- Des bains de bouche antalgiques ou un anesthésique local peuvent être proposés avant et après les repas,
- L'utilisation du sucralfate utilisé en bain de bouche peut être proposée pour soulager le patient. (62)

L'alimentation doit être adaptée dès l'apparition d'une mucite afin de limiter l'inconfort et les douleurs des ulcérations.

- Éviter de manger des aliments trop chauds, durs, croquants, acides (tomates, raisins, pommes) ou épicés,
- Manger lentement en mastiquant bien,

- Privilégier les aliments finement hachés ou coupés en petits morceaux,
- En cas de lésion, l'utilisation d'une paille permet d'éviter que les boissons entrent en contact direct avec les muqueuses lésées,
- Éviter l'alcool et le tabac qui sont des irritants pour les muqueuses.

### G. Prévention d'érythème et d'éruption cutanée.

Les conseils à donner pour limiter les troubles cutanés :

- Pour la toilette, utiliser un pain surgras ou une huile de douche, sécher en tamponnant avec une serviette douce en coton,
- Après la toilette appliquer un agent hydratant,
- Porter des vêtements amples et des chaussures souples pour éviter les frottements,
- Éviter l'exposition à des sources de chaleur comme le soleil, les bains chauds, hammams, etc.
- En cas d'exposition solaire utiliser un indice 50 et en appliquer régulièrement,
- Éviter les activités qui entraînent un frottement de la peau ou une pression importante sur les mains.

#### H. Gestion de l'asthénie

Afin de gérer l'asthénie on peut conseiller au patient

• De poursuivre une activité professionnelle adaptée à son état de fatigue avec des aménagements dans le rythme et dans le poste de travail. Cela permet au patient d'entretenir le contact avec les autres et contribuer à son équilibre personnel,

- Avoir une régularité de sommeil en se couchant et se levant aux mêmes heures tous les jours,
- Avoir une activité physique régulière. L'exercice physique permet de réduire significativement la fatigue quel que soit le moment de la prise en charge, lors de l'annonce, des traitements et l'après (63). L'activité physique améliore également la qualité de vie en général des patients avec une meilleure image corporelle (64), une diminution de la douleur, et l'entretien d'un lien social, (65)
- Faire des exercices de relaxation et de respiration pour apprendre à gérer ses angoisses,
- Bien manger. En cas de trouble d'appétit, le patient peut se faire aider d'un diététicien pour retrouver le plaisir de manger et maintenir son poids.

# VII. La phytothérapie pour soulager les effets indésirables.

Certains effets indésirables peuvent être limités ou évités par la prise de traitements préventifs, par des conseils pratiques ou par l'utilisation de thérapeutique complémentaire comme la phytothérapie.

Dans cette partie, je me suis intéressée à plusieurs plantes dont les propriétés peuvent soulager les patients en cours de traitement contre le cancer que ce soit pour soulager les effets indésirables de chimiothérapie, de radiothérapie ou soulager des symptômes propres aux cancers.

## 1. L'Aloe vera - Aloe barbadensis Mill. (A.vera Burm

## f.) - Xanthorrhoeaceae

L'Aloe vera, de son nom latin l'*Aloe barbadensis* Mill., est une plante grasse ressemblant à un cactus, originaire de l'Afrique du Sud et de l'Est.

En médecine, on utilise la feuille dont on distingue deux parties : le suc (latex, sève) et le mucilage (gel).

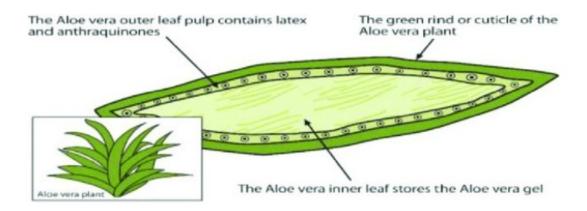


Illustration n°1: Coupe transversale d'une feuille d'Aloe vera - Rahman et al., 2017

#### A. Le suc/latex/sève

Le suc contient comme principe actif des dérivés hydroxy-antracéniques (66), connus pour avoir un usage bien établi dans le traitement de la constipation occasionnelle par voie orale (EMA, 2016), par un effet laxatif stimulant (67)

Comme tous les laxatifs stimulants, le suc doit être réservé aux cas de constipation aiguë et utilisé de façon épisodique et en cure brève de 1 semaine de traitement, 2 ou 3 fois par semaine. Le suc ne doit pas faire l'objet d'un emploi continu. (67)

Son usage dans le cadre d'une prise en charge de la constipation chez le patient cancéreux ne sera pas abordé dans cette thèse. Au cours de mes recherches sur l'Aloe vera, je n'ai pas trouvé d'étude ou de protocole d'utilisation du suc d'Aloe vera dans une prise en charge de la constipation du patient sous traitement contre le cancer. Du plus, les plantes laxatives telles que l'Aloe vera accélèrent le transit intestinal pouvant conduire à une diminution de l'absorption des médicaments pris par voie orale. Pour finir, l'Anses a émis en novembre 2018 une mise en garde de l'utilisation de feuilles fraîches d'Aloe vera, compte tenu du caractère potentiellement cancérigène et génotoxique des dérivés hydroxy-anthracéniques présent dans le suc. Pour ces raisons, j'ai choisi de développer uniquement l'usage topique du gel d'Aloe vera dans la prise en charge d'un patient traité contre le cancer.

#### B. Le mucilage (gel)

Le gel est composé principalement d'eau et de polysaccharides (68) (66). Il est employé par voie cutanée pour ses vertus cicatrisantes, hydratantes et anti prurigineuses et par voie orale pour ses effets anti-inflammatoires, antioxydantes et immunostimulantes.

Le gel est dépourvu de dérivés d'hydroxy-anthracéniques, il est dépourvu de toxicité en consommation aiguë ou chronique. (69)

## C. Usage en oncologie

Dans le cadre de soin de support, l'utilisation du gel d'Aloe vera est privilégié en application cutanée pour la prise en charge des radiodermites et des mucites causées par les radiothérapies et les chimiothérapies.

#### L'Aloe Vera dans la radiodermite

Dans le cadre de la radiodermite, le gel d'Aloe Vera est utilisé traditionnellement en application cutanée pour ses propriétés hydratantes, cicatrisantes et adoucissantes.

Une étude de Haddad *et al.*, 2013 (70) a inclus 60 patients traités par radiothérapie pour cancer du sein (38%), cancer du bassin (32%), cancer de la tête et du cou (22%) et d'autres cancers (8%). Dans cette étude les patients ont reçu une lotion d'Aloe vera à utiliser sur une moitié de la zone irradiée et aucune lotion sur l'autre moitié de la zone. Après quatre semaines de traitement, la l'Aloe vera montre un effet protecteur significatif contre la radiodermite notamment pour les patients ayant reçu une radiothérapie à large champs de traitement et des doses de rayonnements élevées.

Néanmoins, plusieurs autres études tendent à montrer que l'Aloe vera ne peut ni prévenir, ni limiter les réactions cutanées et les brûlures dues à la radiothérapie.

En 2017 une étude de Ahmadloo *et al.* (71) s'est intéressée à l'utilisation topique de l'Aloe vera dans le cadre de radiodermite causée par de la radiothérapie. L'étude a inclus 100 patients traités par une radiothérapie pour un cancer du sein. Les patients ont été randomisés en deux groupes et suivis pendant 5 semaines : 50 patients ont reçu un traitement topique par de l'Aloe vera et 50 patients n'ont rien reçu. L'étude montre qu'après 5 semaines de traitement 45 patients du groupe Aloe vera ont eu une radiodermite contre 47 patients dans le groupe contrôle. Cette étude conclut donc qu'il n'y a aucune différence significative entre le groupe traité avec de l'Aloe vera et le groupe témoin n'ayant rien reçu pour soulager la radiodermite.

Dans une autre étude de Hoopfer *et al.* en 2015 (72), réalisée sur 248 patientes sous radiothérapie pour traiter un cancer du sein, l'application cutanée du gel d'Aloe vera n'a pas eu d'effet bénéfique sur la réaction cutanée causée par la radiothérapie.

Les études sont contradictoires quant à l'efficacité de l'Aloe vera dans la prévention et le traitement des effets indésirables radio-induits.

#### L'Aloe vera pour les mucites

La mucite est un effet indésirable fréquent de la radiothérapie ou chimiothérapie. Plusieurs études tendent à montrer un effet bénéfique de l'Aloe vera sur la mucite chimio- ou radio- induite.

Dans une revue médicale chinoise « Chinese Journal of Integrative Medicine » de 2012, les auteurs considèrent que l'utilisation de l'Aloe vera en bain de bouche peut prévenir la mucite et l'inflammation induite par la radiothérapie, mais aussi réduire la candidose buccale chez les patients traités par une radiothérapie de la tête et du cou. (72)

Un essai clinique Iranien en 2016 a évalué l'effet de la solution d'Aloe vera sur l'inflammation de la cavité buccale, la stomatite, et la douleur associée chez 64 patients atteints d'une leucémie myéloïde aiguë ou d'une leucémie lymphoïde aiguë sous chimiothérapie. Deux groupes ont été formés. Chacun des deux groupes a réalisé un bain de bouche trois fois par jour pendant 2 semaines. Un groupe a reçu un bain de bouche à l'Aloe vera tandis que l'autre un bain de bouche ordinaire. L'étude a montré que les patients qui utilisaient une solution à l'Aloe vera présentaient une réduction significative de la stomatite et de l'intensité de la douleur par rapport à ceux qui utilisaient des bains de bouche ordinaires. (74)

Une autre étude, publiée dans l' « International Journal of Physiology, Pathophysilogy and Pharmacology » en 2021, tend à montrer l'effet bénéfique de l'Aloe vera en bain de bouche dans le traitement des mucites chimio-induites. L'étude est un essai clinique de 2019 randomisé en double aveugle réalisé chez 120 patients atteints d'un cancer du gros intestin et de l'estomac traités avec du

5-fluorouracile pour la première fois. Dans cette étude 40 patients ont reçu un bain de bouche à l'Aloe vera en traitement des mucites. Sur les 40 patients, seul un patient a été diagnostiqué avec une mucite de grade 2. Les résultats thérapeutiques ont été significativement meilleurs que dans le groupe placebo. (75),

Dans le cadre de soin de support l'Aloe vera sous forme de gel trouve son intérêt dans l'utilisation locale en bain de bouche dans le cadre de mucite radio- et chimio- induite.

#### D. Interactions médicamenteuses

Il n'existe pas d'interaction en usage externe du gel d'Aloe vera, la voie cutanée est donc à privilégier dans le cadre de soin de support.

#### E. Effets indésirables

Le gel d'Aloe vera, par voie cutanée, provoque pas ou peu d'effet indésirable. (76)

#### F. Contre-indication

L'Aloe vera ne doit pas être utilisé en cas d'hypersensibilité à la plante. (76)

## G. Conclusion de l'utilisation de l'Aloe vera dans le cadre du cancer

La voie locale du gel d'Aloe vera est à privilégier et possible par voie cutanée dans le cadre des radiodermites et sous forme de bain de bouche pour les mucites chimio induite ou radio induite.

## 2. Calendula ou Souci des jardins - Calendula officinalis L. - Asteraceae

Le Calendula, de son nom latin *Calendula officinalis L.*, est une plante de la famille des *Asteraceae*, parfois appelée souci des jardins. Elle est principalement cultivée en Europe centrale, dans les régions méditerranéennes, dans les Balkans, en Allemagne et aux États-Unis. (77) En phytothérapie c'est la fleur jaune à jaune orangée qui est utilisé pour ses propriétés.

La floraison commence aux premiers jours du printemps et peut durer presque toute l'année, ses fleurs ont la particularité de se fermer la nuit et de se rouvrir dès que le soleil est suffisamment haut dans le ciel d'où son nom de souci des jardins, son nom souci vient du latin solsequia signifiant « qui suit le soleil ».

Ses fleurs peuvent être séchées puis réduites en poudre et ainsi être utilisées en tisane, en extrait liquide, en teinture et en pommade.



Illustration n°2: Plant de Calendula Officinalis par Franz Eugen Köhler

Le Calendula est reconnu pour ses propriétés anti-inflammatoires et anti-œdémateuses principalement dues aux esters du faradiol (alcool triterpénique), cicatrisantes et antioxydantes dues

aux caroténoïdes et polyphénols. Le Calendula possède également des propriétés modestement antibactériennes. (78) (66)

L'Agence Européenne du Médicament (EMA, 2018) considère comme traditionnellement établi l'usage local externe sous forme liquide ou semi-solide du Calendula pour : (79)

- Le traitement symptomatique des inflammations mineures de la peau et comme aide à la guérison des blessures mineures chez les adultes et enfants de plus de 6 ans.
- Le traitement des inflammations mineures de la muqueuse buccale et de la gorge chez les adultes et les enfants de plus de 12 ans.

In vivo et in vitro, les études montrent que le Calendula a des effets cytotoxiques et antitumoraux par voie orale. (80)

Son emploi dans le cadre du cancer est limité à l'utilisation local dans le traitement des effets secondaires cutanés induits par la radiothérapie et chimiothérapie.

## A. Calendula pour la radiodermite

Plusieurs études cliniques ont évalué l'effet du Calendula dans le cadre de la gestion des effets indésirables de la radiothérapie, notamment par voie cutanée pour les radiodermites.

Une étude, de Pommier *et al.* publié en 2004, a suivi de juillet 1999 à juin 2001, 254 patients opérés d'un cancer du sein et devant recevoir une radiothérapie postopératoire. Cette étude est un essai clinique de phase III, en simple aveugle, comparant l'efficacité sur la radiodermite de la Calendula (126 patients) contre la trolamine, un agent topique présent dans la spécialité Biafine® et souvent prescrit au cours de la radiothérapie (128 patients). Les résultats montrent que la survenue d'une dermatite aiguë de grade 2 ou plus était significativement plus faible (41 % contre 63%, P<0,001) avec l'utilisation du Calendula qu'avec la trolamine. De plus, les patients recevant du

Calendula avaient une interruption moins fréquente de la radiothérapie et une douleur radio-induite significativement réduite. (81)

#### B. Calendula pour les mucites

Par ses propriétés cicatrisantes le Calendula peut être proposé aux patients souffrants de mucites radio- ou chimio-induites.

Une étude clinique, de Trotti *et at.* En 2003, a inclus 40 patients atteints d'un cancer de la tête et du cou traités par radiothérapie. Dans cette étude, les chercheurs ont comparé l'effet d'un bain de bouche au Calendula contrôlé par un placebo sur les mucites oropharyngées.

L'étude a démontré que le bain de bouche à l'extrait de fleur de Calendula a diminué significativement l'intensité de la mucite oropharyngée induite par les radiations après 2, 3 et 6 semaines de traitement. (82) Les auteurs suggèrent que l'effet est au moins partiellement causé par la capacité antioxydante de l'extrait. (83)

## C. Préparation à base de Calendula

Dans le traitement des inflammations mineures de la peau et comme aide à la guérison des blessures, une infusion de Calendula peut être appliquée sur la lésion directement à l'aide d'une compresse imbibée pendant 30 à 60 minutes. Ce mode d'administration peut être appliqué dans le cas d'inflammation de la peau causé par la radiothérapie ou dans le cas d'érythème chimio-induit. (79)

Dans le cadre des mucites, le Calendula est utilisé sous forme de bain de bouche. Une infusion de Calendula peut être utilisée en gargarisme deux à trois fois par jour. (79)

La préparation d'une infusion de Calendula peut se faire en versant de l'eau bouillante sur la fleur sèche et laisser infuser pendant 10 minutes, à raison de 1 à 2 g de poudre pour 150 mL d'eau chaude. Cette infusion sera refroidie avant d'être utilisée. (79)

#### D. Effets indésirables

Le Calendula étant utilisé exclusivement par voie locale, les effets indésirables sont rares. Des allergies cutanées ont été observées sans que leur fréquence de survenue ne soit connue.

Aucun surdosage n'a été rapporté. (79)

Aucune interaction par voie locale n'a été décrite à ce jour avec d'autres substances. (79)

#### E. Contre-indication

Le Calendula est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la plante.

## F. Conclusion de l'utilisation du Calendula dans le cadre du cancer

Le Calendula peut être utilisé sans danger par voie locale dans le cadre des radiodermites et des mucites.

## 3. Gingembre - Zingiber officinale Roscoe - Zingiberaceae

Le Gingembre ou de son nom latin *Zingiber officinale Roscoe*, est une plante de la famille des *Zingiberaceae* originaire d'Inde. Le Gingembre est une plante vivace d'environ 1 mètre de haut avec des fleurs blanches à jaunes et des feuilles lancéolées poussant à partir d'un rhizome. C'est le rhizome de la plante qui est utilisé en cuisine comme condiment et en médecine traditionnelle comme un allié des nausées et vomissements.

Les préparations à base du rhizome de Gingembre sont reconnues par la Pharmacopée Européenne comme ayant un usage bien établi dans le traitement et la prévention de nausées et vomissements et dans le traitement du mal des transports. Le Gingembre est également utilisé traditionnellement pour le traitement des troubles spasmodiques gastro-intestinaux et ballonnements. (84)



Illustration n°3: Plant de Gingembre par Franz Eugen Köhler

#### A. Gingembre pour les nausées et les vomissements

Plusieurs études convergent sur un effet positif du Gingembre dans la prise en charge des nausées et vomissements causés par la chimiothérapie.

Une étude, de Sontakke *et at.* datant de 2003, menée sur 50 patients sous chimiothérapie a montré que le Gingembre est plus efficace pour contrôler les nausées et vomissements que le métoclopramide. (85)

En 2015, un essai clinique randomisé sur 60 patients recevant une chimiothérapie dans le cadre d'un cancer du sein a été réalisé. Les chercheurs ont observé une diminution de la sévérité des nausées et du nombre de vomissements chez les patients prenant du Gingembre en plus de l'antiémétique classique. (86)

L'activité antiémétique du Gingembre est attribuée à des composés phénoliques, le shogaol et le gingérol présents dans le rhizome. Ces molécules stimulent le flux de la salive, de la bile et des sécrétions gastriques.(87) (66) L'activité est également due aux lactones diterpéniques (galanolactone) qui peuvent agir comme antagoniste compétitif des récepteurs de la sérotonine 5-HT3. (88)

Le Gingembre a également la propriété de stimuler les contractions antrale, réduire la zone antrale postprandiale et ainsi accélérer la vidange gastrique. (89)

Tous ses mécanismes placent le Gingembre comme un allié dans le contrôle des nausées et vomissements provoqués par la chimiothérapie.

Une étude, de Ryan *et at.* (2009), s'est intéressée à l'effet anti émétique du Gingembre sur 644 patients atteints d'un cancer. L'étude a montré qu'une posologie de 0,5 g à 1,5 g/jour est suffisante pour soulager significativement les nausées post chimiothérapie, cela correspond à une prise quotidienne d'un quart à une demi-cuillère à café de Gingembre sous forme de poudre. (90)

#### B. Interactions médicamenteuses

D'après la monographie de l'Agence Européenne du Médicament, le Gingembre ne montre pas d'interaction médicamenteuse, sa consommation surtout en petite quantité est généralement sans danger. (EMA, 2012) (91)

D'après le Mémorial Sloan Kettering Cancer Center, le Gingembre pourrait inhiber la formation de thromboxanes et l'agrégation plaquettaire. L'utilisation simultanée du Gingembre avec un anticoagulants pourrait augmenter le risque de saignement. Dans cette idée, le Gingembre devrait être interrompu avant une intervention chirurgicale. Le centre de recherche précise néanmoins que les preuves actuelles ne sont pas si concluante et qu'une étude plus approfondie serait justifiée. (92) Dans la littérature, il existe le cas d'une femme de 76 ans sous traitement à long terme à la phenprocoumon (classe des antagonistes de la vitamine K et dérivé de la coumarine) a développé un INR élevé et une épistaxis suite à l'utilisation de produits à base de Gingembre. L'INR est revenu à la normale après l'arrêt du Gingembre et l'administration de la vitamine K. (93)

Également, d'après le Mémorial Sloan Kettering Cancer Center, le Gingembre pourrait entraîner des hypoglycémies chez les patients sous insuline mais la pertinence clinique n'est pas connue. (92) D'après une étude, la consommation de Gingembre devrait se faire avec un suivi rapproché car la plante posséderait une activité hypoglycémiante. (94)

#### C. Effets indésirables

La consommation de Gingembre peut causer des troubles gastro-intestinaux mineurs tels que des maux d'estomac, des éructations et des dyspepsies. (84)

## D. Contre-indication

L'Agence Européenne du Médicament (EMA, 2012) contre indique l'utilisation du Gingembre uniquement en cas d'hypersensibilité à la plante.

## E. Utilisation du Gingembre dans le cadre du cancer

La consommation de Gingembre dans le cadre de soin de support en oncologie est efficace pour les nausées et vomissements et possible en petite quantité. Le Gingembre est donc un allié contre les nausées et vomissements induits par les traitements contre le cancer.

## 4. Chardon Marie – *Silybum marianum* (L.) Gaertn. - *Asteraceae*

Le Chardon Marie est une plante de la famille des Asteracées originaire du bassin méditerranéen. C'est une plante bisannuelle, robuste, dépassant le plus souvent 1 m de haut. Le Chardon Marie une plante reconnaissable à ses feuilles vert pâle brillantes et épineuses marbrées de blanc, ses bractées sont bordées d'épines et terminées par une très longue pointe très raide et ses fleurs violettes disposées en capitules et visibles au printemps.



Illustration n°4: Photographie d'un plant de Chardon Marie

## A. Chardon Marie dans l'hépato-protection

Son principe actif principal est un mélange de plusieurs flavonolignanes, connu sous le nom de silymarine obtenue à partir du fruit. Le Chardon Marie contient également des stérols et des autres flavonoïdes reconnus pour leurs propriétés antioxydantes. (95) (66)

Le Chardon Marie est reconnu par l'Agence Européenne du Médicament comme médicament traditionnellement utilisé pour soulager les troubles digestifs, l'indigestion et soutenir la fonction hépatique. (EMA, 2018)

Les modèles animaux suggèrent que la silymarine confère une hépato-protection via une régulation négative des protéines de la matrice extracellulaire telle que le collagène (96). Elle pourrait également être utile contre la carcinogenèse hépatique en inhibant les mastocytes, source de métalloprotéines matricielles impliquées dans l'invasion et l'angiogenèse. (97)

Le Chardon Marie se présente donc comme un allié de l'hépato-protection et pourrait voir son intérêt dans les soins de support aux patients sous chimiothérapie altérant le foie.

Dans une étude, publié en 2013 de Ladas *et al.*, les chercheurs ont montré un effet positif du Chardon Marie dans la réduction des toxicités hépatiques.

L'étude a inclus 50 enfants atteints de leucémie aiguë lymphoblastique et présentant des toxicités hépatiques. Ces enfants ont été randomisés en double aveugle pour recevoir du Chardon Marie ou un placebo par voie orale pendant 28 jours. La fonction hépatique a été évalués tout le temps de la période d'étude à J0, J28 et J56. Au bout de 56 jours, l'enzyme aspartate amino-transférase (ASAT) était significativement plus faible dans le groupe Chardon Marie que dans le groupe placebo et une tendance à un taux d'amino alanine-transférase (ALAT) plus faible que dans le groupe placebo. Les chercheurs ont également remarqué que les doses de chimiothérapie ont été réduites de 61 % dans le groupe avec le Chardon Marie contre 72 % dans le groupe placebo.

Dans cette étude, chez des enfants atteints de leucémie aiguë lymphoblastique ayant des toxicités hépatiques, le Chardon Marie est associé à des réductions significatives de la toxicité hépatique induite par la chimiothérapie. L'étude a également montré qu'*in vitro* il n'y a eu aucune interaction antagoniste entre le Chardon Marie et la vincristine ou la l-asparaginase utilisée comme traitement. (98)

## B. Chardon Marie pour la néphro-protection

La silymarine, flavonoïde majoritaire et issue des graines du Chardon Marie, semble également avoir un effet néphro-protecteur.

Une étude *in vitro*, de Ninsontia *et al.* De 2011, s'est intéressée au potentiel de la silymarine dans la protection de la mort des cellules rénales induites par la cisplatine sans compromettre l'effet sur l'activité anticancéreuse du cisplatine. Plusieurs marqueurs de mort cellulaire induite par la cisplatine ont été étudiés dans des cellules tubulaires proximales humaines, dans un carcinome pulmonaire et du mélanome.

Sans pré-traitement avec de la silymarine, le cisplatine a induit à la fois l'apoptose et la nécrose des cellules tubulaires proximales et a provoqué une diminution de la viabilité cellulaire d'environ 40 %. Dans l'étude un prétraitement avec de la silymarine a protégé de manière significative contre la mort cellulaire induite par le cisplatine de manière dose-dépendante. Le prétraitement n'a provoqué aucun changement significatif sur la mort cellulaire induite dans les cellules du carcinome pulmonaire mais a potentialisé l'apoptose induite par le cisplatine dans les cellules du mélanome. (99)

Une autre étude *in vitro*, datant de 1999 sur des lignées cellulaires rénales de singe d'Afrique, a montré que la silibinine et la silicristine, des flavonolignanes de la silymarine, atténuent ou évitent les effets néphrotoxiques du paracétamol, du cisplatine et de la vincristine. (100)

## C. Chardon Marie pour le syndrome main-pied

Une étude, de Elyasi *et al.*, publié en 2017, s'est intéressée à l'effet de la silymarine dans le syndrome main-pied chez des patients atteints de cancers gastro-intestinaux et traités par de la capécitabine. L'étude clinique a été randomisée en double aveugle et contrôlée par placebo. Le but était de montrer l'effet d'un gel de silymarine dosé à 1 % appliqué sur les paumes et la plante des

pieds deux fois par jour à partir du premier jour de chimiothérapie pendant 9 semaines sur l'apparition du syndrome main-pied. 40 patients ont été inclus dans l'étude et répartis entre le groupe du gel placebo ou au groupe du gel à 1 % de silymarine.

L'étude a montré que les scores médians de syndrome main-pied établi par l'OMS étaient significativement inférieurs dans le groupe silymarine à la fin de la 9<sup>ème</sup> semaine (p<0,05). Les scores ont augmenté de manière significative dans les groupes placebo et silymarine pendant la chimiothérapie mais il y avait un retard pour le développement et dans la progression du syndrome main-pied dans le groupe silymarine. (101)

D'autres études futures doivent confirmer le rôle potentiel protecteur de la silymarine par voie cutanée pour limiter et prévenir le syndrome main-pied.

#### D. Chardon Marie pour la mucite radio-induite

Dans une autre étude de Elyasi, publiée en 2016, la silymarine a été étudiée pour une autre indication dans le cadre de soin de support en oncologie : la prévention de la mucite induite par la radiothérapie.

Dans cette étude randomisée en double aveugle et contrôlée par placebo, l'efficacité de la silymarine dans la prévention de la mucite radio-induite a été évalué chez des patients atteints d'un cancer de la tête et du cou. 27 patients ont été inclus dans l'étude et réparti en deux groupe, l'un recevant de la silymarine orale sous forme de comprimés dosé à 420 mg par jour fractionnés en trois dose et l'autre recevant un placebo à partir du premier jour de la radiothérapie et pendant 6 semaines.

Les scores de mucites établies par l'OMS étaient significativement plus faibles dans le groupe silymarine à la fin de la première à la sixième semaine (p<0,05), la silymarine a donc permis de réduire de manière significative la sévérité de la mucite et de retarder son apparition chez les patients atteints d'un cancer de la tête et du cou. (102)

D'autres études cliniques futures doivent venir confirmer les résultats obtenus par la silymarine, mélange de flavonolignanes, extraite du Chardon Marie, avec une forte activité antioxydante et anti-inflammatoire, qui semble prometteuse dans cette indication.

## E. Chardon Marie pour la radiodermite

L'effet anti-oxydant et anti-inflammatoire des flavonoïdes du Chardon Marie ont également été étudiés pour soulager les dermites causées par la radiothérapie.

L'étude de Karbasforooshan *et al.*, publié en 2018, s'est intéressée à l'effet de la silymarine dans la prévention de la radiodermite chez des patientes atteintes d'un cancer du sein.

Cette étude est randomisée en double aveugle et contrôlée par un placebo comparant l'efficacité du gel de silymarine dosé à 1 % dans la prévention de la radiodermite contre placebo. 40 patientes ont été inclues dans l'étude et recevant au hasard un gel de silymarine ou une formulation placebo sur la peau de la paroi thoracique après une mastectomie radicale. L'application du gel a été réalisée une fois par jour à partir du premier jour de radiothérapie et pendant 5 semaines.

L'étude montre que les scores médians de radiodermites étaient significativement inférieurs dans le groupe silymarine à la fin de la troisième à la cinquième semaine (p<0,05). L'étude a également montré que la silymarine avait retardé le développement et la progression de la radiodermite. (103)

Le Chardon Marie, principalement connus pour ses effets hépato-protecteurs semblent être prometteur dans le ralentissement et la diminution de plusieurs effets indésirables de traitement de chimiothérapie tels que la néphrotoxicité et l'apparition du syndrome main-pied et dans les effets indésirables de radiothérapie comme les mucites et la radiodermite.

D'autres études complémentaires devraient infirmer ou affirmer ses effets encourageants du Chardon Marie avec potentiellement un nombre plus important de patients inclus dans les études.

#### F. Interactions médicamenteuses

D'après l'Agence Européenne du Médicament (EMA, 2018), il n'y a pas d'interaction médicamenteuse avec le Chardon Marie.

Néanmoins, les flavonoïdes du Chardon Marie ayant démontré des effets antioxydants et anti-inflammatoire, les préparations à base de cette plante serait à déconseiller avec certains traitements basés sur un effet oxydant comme la radiothérapie, les cyclophosphamides, la dacarbazine, les analogues du platine, les anthracyclines et certains antibiotiques anti tumoraux telles que la bléomycine et la mitomycine. (104)

En ce qui concerne les interactions au niveau de la métabolisation des médicaments, les études cliniques sont contradictoires et suggèrent que le Chardon Marie ne provoque pas d'interaction au niveau clinique avec les substrats du CYP3A4 chez l'homme (105) malgré que le Chardon Marie inhibe le cytochrome P450 3A4 *in vitro*. (106)

Les études pharmacocinétiques montrent qu'avec 200 mg de Chardon Marie 3 fois par jour le profil de l'irinotecan n'est pas affecté significativement alors qu'il est substrat du CYP 3A4. (107)

## G. Effets indésirables

La consommation de Chardon Marie *per os* peut causer des symptômes gastro-intestinaux légers tels qu'une sécheresse de la bouche, des nausées, des maux d'estomac, des irritations gastriques.

Des réactions allergiques peuvent survenir sans que la fréquence ne soit connue. (108)

#### H. Contre-indication

Le Chardon Marie est contre indiqué en cas d'hypersensibilité aux substances actives de la plante et en cas d'hypersensibilité aux plantes de la famille des Asteracées. (109)

## I. Conclusion de l'utilisation du Chardon Marie dans le cadre du cancer

L'emploi du Chardon Marie dans le cadre de soin de support est possible mais à déconseiller quand il est associé à certains traitements basés sur un effet oxydant tels que la radiothérapie, les analogues du platine, les anthracyclines et certains antibiotiques antitumoraux tels que la bléomycine et la mitomycine.

L'emploi peut être envisagé pour soulager plusieurs maux du cancer et de ses traitements : pour la protection du foie et des reins, pour le syndrome main-pied, pour les mucites et les radiodermites.

De manière générale, une dose jusqu'à 1500 mg par jour ne provoque pas ou peu d'effets secondaires. (104)

## 5. Curcuma – Curcuma longa L. - Zingiberaceae

Le Curcuma est une plante herbacée rhizomateuse de la famille des *Zingiberaceae*, largement cultivée dans le sud et sud-ouest de l'Asie notamment en Inde, le premier producteur mondial. De ses rhizomes, réduits en poudre, est extrait l'épice Curcuma qui a une place importante dans les cuisines. Sous forme d'épice, le Curcuma a un aspect jaune prononcé, typique du curry, dont il est l'un des ingrédients. Le Curcuma est une plante vivace à courtes tiges qui peut atteindre une taille de 1 m, ses feuilles sont larges, oblongues ou elliptiques, lancéolées et réparties en deux rangées. Enfin, la plante possède de nombreux rhizomes aromatiques de couleur jaune à orange.



Illustration n°5: Plante de Curcuma par Franz Eugen Köhler



Illustration n°6 : Rhizome de Curcuma par Simon A. Eugster

Le Curcuma est utilisé dans la médecine chinoise depuis de nombreux siècles, c'est la curcumine, substance polyphénolique curcuminoïdes de couleur jaune orangé, acquise à partir des rhizomes de la plante qui est connue pour ses propriétés anti-inflammatoires, anti-oxydantes et anti-cancéreux. Elle est utilisée dans la prévention et le traitement de diverses maladies allant du cancer aux maladies auto-immunes, neurologiques, cardiovasculaires et diabétiques.(110)

Le *Curcuma longa* est reconnu par l'Agence Européenne du Médicament comme étant un médicament traditionnellement utilisé pour soulager les troubles digestifs tels que la digestion lente et les flatulences (EMA, 2018). Pour cette indication la posologie est de 0,5 g à 1 g de plante 2 à 3 fois par jour. (111)

#### A. Curcuma un potentialisateur des traitements contre le cancer

Dans le cadre du cancer, le Curcuma ralentirait le développement de plusieurs types de cancers, combiné avec un traitement il favoriserait la mort cellulaire et réduirait la formation de métastase. Portant ainsi la curcumine comme un complément pour le remède de cancer.

Une revue publiée en 2015, de Unlu *et al.*, en association avec l'université de médecine Akdeniz en Turquie et son département d'oncologie médicale, a répertorié plusieurs études sur l'effet anticancéreux du Curcuma. La revue répertorie plusieurs études en laboratoire sur des cultures de cellules humaines et des études *in vivo* montrant un effet de la curcumine dans l'onco-prévention et dans un effet potentialisateur en cas d'association avec d'autres traitements. (112)

Dans une étude Chinoise, de Zhen-yu He *et al.* en 2011, portant sur 126 patients souffrant d'un cancer colorectal, la curcumine a été étudiée dans le mécanisme inhibiteur sur les cellules cancéreuses. Les résultats de l'étude ont montré que l'administration de curcumine augmentait le poids corporel; diminuait les taux sériques de TNF-alpha; augmentait les cellules tumorales apoptotiques; augmentait l'expression de la molécule p53 dans le tissu tumoral et modulait la voie apoptotique des cellules tumorales. Le traitement à la curcumine a amélioré de manière générale la

santé des patients atteints de cancer colorectal via l'expression accrue de p53 dans les cellules tumorales et accélérant par conséquent l'apoptose des cellules tumorales. (113)

Dans une étude *in vitro*, de Shakibaei *et al.*, datant de 2013, les chercheurs se sont intéressés à l'association de la curcumine avec du 5-fluorouracile sur des cellules colorectales cancéreuses. L'étude a montré que la curcumine a potentialisé le 5-FU ce qui pourrait fournir un effet potentialisateur dans les stratégies de traitement contre le cancer du côlon chimiorésistant. (114)

#### B. Le Curcuma pour la radiodermite

Le Curcuma par voie orale ou externe topique réduirait les dermites causées par de la chimiothérapie et/ou de la radiothérapie.

Une étude randomisée, publiée 2014 de Palatty *et al.*, s'est intéressée à la dermatite chez 50 patients souffrant d'un cancer de la tête et du cou nécessitant une radiothérapie de moins de 60 Gy ou d'une chimiothérapie. Dans l'étude, les patients étaient randomisés aléatoirement en deux groupes, l'un recevant une application topique d'huile pour bébé (baby oil® Johnson & Johnson Ltd, Baddi, Inde) et l'autre une crème à base de Curcuma (crème de Curcuma Vicco® laboratoires Vicco, Parel, Inde). L'application de la crème a été initiée au premier jour du traitement et s'est poursuivie tous les jours jusqu'à 2 semaines après la fin du traitement à raison de 5 fois par jour. L'étude a montré une réduction significative des grades de dermatite dans le groupe appliquant la crème à base de Curcuma (p< 0,015 à p<0,001). La survenue d'une dermatite de grade 3 était significativement plus faible dans le groupe avec le topique à base de Curcuma (p< 0,01). (115)

Dans une autre étude, de Ryan *et al.*, publié en 2013, la curcumine a réduit la gravité de la dermatite causée par de la radiothérapie chez des patientes souffrant d'un cancer du sein. L'étude a été randomisé en double aveugle chez 30 patientes atteintes d'un cancer du sein recevant une radiothérapie. Les patientes ont reçu 2 g de curcumine ou un placebo par voie orale trois fois par jours tout au long de leur radiothérapie. L'étude a démontré que la curcumine réduisait la radiodermatite à la fin du traitement par rapport au placebo (p=0,008) (116)

#### C. Le Curcuma pour la mucite buccal

En application locale sous forme de gel ou de bain de bouche, le Curcuma a montré son efficacité dans la prise en charge de la mucite buccale chez les patients subissant une chimiothérapie et/ou une radiothérapie. Les patients traités par le Curcuma ont présenté un degré réduit de mucite, de douleur, d'intensité de l'érythème et de zone ulcéreuse. (117)

#### D. Interactions médicamenteuses

L'Agence Européenne du Médicament ne répertorie aucune interaction médicamenteuse avec le Curcuma (EMA, 2018)

Néanmoins certaines études suggèrent de prendre des précautions avec la consommation de Curcuma. D'après le Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Il serait déconseillé d'associer le Curcuma avec des traitements tels que le céliprolol, le midazolam, l'ibuprofène ou le tacrolimus. Le Curcuma augmenterait les taux plasmatiques de ces médicaments. (118) Le Curcuma montrerait également des interactions avec des traitements contre le cancer pour lesquels il réduirait l'action. Pour exemple, le Curcuma inhiberait la régression tumorale induite par la cyclophophamide ou également dans le cadre des traitements contre le cancer du sein à base de camptothécines et de doxorubicine. (118)

Au niveau métabolique, la curcumine est inhibitrice du cytochrome CYP1A2, 2A6 (119), 3A5, 2D6 et 2C9 (120). En ce qui concerne le CYP3A4, le Curcuma est un inhibiteur du 3A4 (121) mais des études montrent qu'il n'y a pas d'interaction aux concentrations thérapeutiques (122). Les données semblent donc contradictoires sur le CYP3A4, une étude a également montré que la curcumine n'a pas entraîné d'interactions cliniques chez des volontaires sains. (123).

#### E. Effets indésirables

La consommation de Curcuma peut entraîner une bouche sèche, de l'irritation gastrique, des diarrhées et des nausées. (124)

Des cas de réactions allergiques ont également été rapportés.

Le Curcuma est déconseillé en cas d'obstruction des voies biliaires, angiocholite, maladie du foie, calculs biliaires et toutes autres maladies biliaires. Le Curcuma est également déconseillé en cas d'ulcère de l'estomac ou du duodénum car il risque d'augmenter l'irritation. (124)

#### F. Contre-indication

Le Curcuma est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité aux substances actives de la plante. (111)

# G. Conclusion de l'utilisation du Curcuma dans le cadre du cancer

Les études semblent montrer un effet positif du Curcuma durant la radiothérapie et certaines chimiothérapies. Néanmoins, la prise de Curcuma doit être envisagée avec prudence notamment en cas d'association avec certains traitements tel que la cyclophosphamide, le camptothécine et le doxorubicine.

# 6. Echinacée – Echinacea purpurea (L.) Moench - Echinacea angustifolia DC. – Echinaceae palluda Nutt.

#### - Asteraceae

L'échinacée est un genre de plante originaire d'Amérique du Nord de la famille des *Asteraceae*. C'est une plante vivace à tiges dressées, épaisses, ramifiées et velues à aspect ciré avec une fleur jaune, rose ou blanche. Le centre de la fleur est recouvert de petites pointues piquantes.

Les échinacées sont des plantes que l'on retrouve dans des zones rocheuses et les prairies.



Illustration n°7: Photographie de plante d'échinacée

Parmi les espèces connues, *Echinacea purpurea*, *Echinacea augustifolia* et *Echinacea Pallida* sont couramment utilisées en phytothérapie. Ce sont des plantes connues et utilisées pour leurs propriétés immunomodulatrices. Les racines d'echinacées sont reconnues par l'Agence Européenne du Médicament comme étant un médicament traditionnel pour le soulagement des symptômes du rhume (125). (EMA, 2017)

L'activité immunomodulatrice de la plante est engendrée par une régulation positive de l'interleukine 2 et de l'interluekine 8 et une régulation négative des cytokines pro inflammatoire TNF alpha et IL6. (126) (127)

Les études ont démontré que les extraits d'échinacée stimulent la phagocytose, améliorent la mobilité des leucocytes, stimulent la sécrétion de TNF et d'IL1 par les macrophages et les lymphocytes et améliorent l'activité respiratoire. (128)

#### A. L'échinacée dans le cadre du cancer

Dans le cadre du cancer, l'échinacée pourrait accompagner un terrain affaibli par la maladie grâce à ses propriétés de renforcement de la résistance et un effet immunostimulant. Il permettrait de limiter les infections chez des patients confrontés à un risque infection plus important notamment dans le cadre des infections des voies respiratoires.

#### B. Interactions médicamenteuses

Néanmoins, les patients sous chimiothérapie doivent faire preuve de prudence avec l'échinacée. L'échinacée est un inhibiteur du CYP3A4 (129) et du CYP2C8 (130) elle peut dont réduire l'efficacité de certains médicaments anticancéreux.

Plusieurs études ont montré une interaction de l'échinacée avec les traitements contre le cancer. L'échinacée ne doit pas être associée avec des chimiothérapies à base d'étoposide pour lesquelles l'efficacité serait diminuée notamment due à l'inhibition du CYP3A4. En plus de diminuer son activité, l'échinacée a causé également une thrombocytopénie profonde chez un patient recevant de l'étoposide. (131)

L'échinacée diminuerait l'efficacité de plusieurs chimiothérapies notamment les chimiothérapies à base d'étoposide. (132) . L'échinacée augmenterait la toxicité des traitements suivants : dacarbazine, campthotecine, cyclophosphamide, inhibiteurs de l'EGFR, taxanes, vinca-alcaloïdes et épipodophyllotoxines. (133)

Au vu de son effet immunomodulateur, l'utilisation de l'échinacée est déconseillée en cas de troubles systémiques évolutifs, de maladies auto-immunes, d'immunodéficiences, d'immunosuppression, de leucémie, de lymphome et d'affection hépatique. (132)

#### C. Effets indésirables

L'échinacée est généralement bien supportée, mais elle peut causer les effets secondaires suivants : maux de tête, vertiges, troubles gastro-intestinaux, réactions d'hypersensibilités (par ex. des éruptions cutanées). A haute dose, elle peut être toxique pour le foie. (132)

#### D. Contre-indication

Dans de rares cas, l'échinacée peut déclencher de fortes allergies, surtout chez les personnes prédisposées : asthme, rhume des foins. Il existe un risque possible de réactions anaphylactiques , l'échinacée ne doit pas être consommée en cas d'hypersensibilité à la plante ou aux autres plantes de la famille des Astéracées. (125)

# E. Conclusion de l'utilisation de l'échinacée dans le cadre du cancer

La consommation d'échinacée est vivement déconseillée en cas de chimiothérapie à base d'étoposide, de dacarbazine, campthotecine, cyclophosphamide, inhibiteurs de l'EGFR, taxanes, vinca-alcaloides et épipodophyllotoxines.

De plus du fait de son effet immunomodulateur, l'échinacée ne doit pas être utilisée chez un patient atteint d'une leucémie, d'un lymphome, d'une maladie auto-immune ou d'une affection hépatique.

### 7. Ginseng – Panax Ginseng C.A. Meyer - Araliaceae

Le Ginseng est une plante vivace appartenant au genre *Panax* de la famille des *Araliaceae*.

Il existe deux principaux types de Ginseng appartenant au genre *Panax*: le Ginseng asiatique ou coréen (*Panax ginseng*) et le Ginseng américain (*Panax quinquefolius*). Bien que de nombreuses autres herbes soient appelées Ginseng comme le Ginseng sibérien (*Eleutherococcus senticosus*) ou le Ginseng brésilien (*Hebanthe eriantha*) elles ne contiennent pas l'ingrédient actif du Ginseng : les ginsénosides. (134)

En médecine traditionnelle chinoise, le Ginseng américain est considéré comme moins stimulant que la variété asiatique. Dans le cadre de ce document, c'est le Ginseng asiatique ou *Panax ginseng*, plus particulièrement sa racine réputée pour ses propriétés pharmaceutiques, qui sera développée.

Le *Panax ginseng* est une plante originaire d'Asie de l'Est et de Russie, c'est le Ginseng le plus répandu pour ses vertus médicinales. On peut trouver cette variété sous deux formes : le Ginseng blanc et le Ginseng rouge. Le Ginseng blanc est le Ginseng sous sa forme pur et séché et le Ginseng rouge qui est cuit à la vapeur avant d'être séché.



Illustration n°8: Plant de Panax ginseng

# A. Le Ginseng pour l'amélioration de la qualité de vie des patients en oncologie

En Europe, le Ginseng asiatique est reconnu par l'Agence Européenne du Médicament (EMA, 2014) comme traitement traditionnellement utilisé pour les symptômes d'asthénie comme la fatigue et la faiblesse. (135)

Plusieurs études tendent à montrer l'intérêt du Ginseng dans la prise en charge de la fatigue chez le patient en oncologie. Une étude prospective, de Yennurajalingam *et al.*, publié en 2015, s'est intéressée à 30 patients souffrant de fatigue liée au cancer afin d'évaluer l'efficacité du Ginseng asiatique sur leur état de fatigue. Les patients ont été suivis pendant 29 jours et ont reçu une dose de 800 mg de *Panax Ginseng* par voie orale tous les jour. L'étude a permis de montrer que la racine du Ginseng pourrait améliorer la fatigue liée au cancer ainsi que la qualité de vie globale, l'appétit et le sommeil nocturne. Il est à noter que lors de l'étude aucun événement indésirable grave n'a été signalé. (136)

Une autre étude, de Kim *et al.*, publié en 2006, s'est intéressée sur l'effet du Ginseng sur la qualité de vie des patients atteints de cancer. Cette étude est un essai en double aveugle *versus* placebo sur une période de 12 semaines sur 53 patients atteints de cancer. Les patients ont été répartis en deux groupes l'un recevant 3000 mg de Ginseng par jour l'autre recevant un placebo. Après 12 semaines de traitement, le groupe recevant du Ginseng avait une amélioration significative de la qualité de vie (p=0,06). L'amélioration de la qualité de vie a concerné les aspects mentaux et physiques. (137)

#### B. Interactions médicamenteuses

L'Agence Européenne du Médicament, ne répertorie aucune interaction médicamenteuse avec le Ginseng. (EMA, 2014)

Néanmoins d'après une étude le Ginseng pourrait augmenter la toxicité hépatique de l'imatinib (Glivec®). Dans la littérature, on trouve le cas d'un homme de 26 ans atteint d'une leucémie myéloïde chronique traité par l'imatinib, 400 mg par jour, pendant 7 ans sans complications qui à présenter une hépatite lobulaire aiguë suite à l'ingestion quotidienne de *Panax ginseng* via des boissons énergisantes au cours des 3 derniers mois. A la suite de l'arrêt du Ginseng, les taux d'enzymes hépatiques sont revenus à la normale. (139)

Au niveau du métabolisme des médicaments, certains ginsénosides présents dans la plante peuvent être inducteurs du CYP3A4 et ainsi augmenter la clairance des médicaments substrats. Cependant les effets chez l'homme ne sont pas cliniquement significatifs. (139)

#### C. Effets indésirables

Une prise limitée de *Panax ginseng* est généralement bien tolérée ou associée à des effets indésirables mineurs. Ces effets indésirables sont réversibles et se manifestent par des intolérances gastro-intestinales (nausée, vomissement, diarrhée), de l'insomnie et des réactions d'hypersensibilité (urticaire, démangeaisons). (135)

#### D. Contre-indication

Le Ginseng ne doit pas être consommé en cas d'hypersensibilité à la plante et aux substances actives. (135)

# E. Conclusion de l'utilisation du Ginseng dans le cadre du cancer

Dans le cadre du cancer le Ginseng, notamment le *Panax ginseng* peut être consommé en quantité raisonnable quotidienne de 0,5 à 2 g de racines séchées. Les produits de phytothérapie

contenant du Ginseng sont habituellement dosés à 200 mg de poudre de racines séchées, une à trois fois par jour.

Sa consommation présente des effets positifs dans l'amélioration de la fatigue chez les patients atteints d'un cancer et améliorerait la qualité de vie, le sommeil et l'appétit chez les patients.

### 8. Cannabis - Cannabis Sativa L. Cannabaceae

Les espèces du genre Cannabis sont des plantes de la famille des *Cannabaceae* toutes originaires d'Asie centrale ou d'Asie du Sud. Le Cannabis une plante qui contient plus de 500 substances chimiques dont une centaine appelée cannabinoïdes. Ce sont ces cannabinoïdes qui vont nous intéresser dans le cadre de ce document.



Illustration n°9: Photographie de plant de Cannabis par H. Zell

Les cannabinoïdes les plus connus étant :

- le THC (delta-9-tétrahydrocannabinol) qui est le cannabinoïde le plus psychoactif et euphorisant de la plante.
- Le CBD (cannabidiol) qui n'est pas psychoactif ni euphorisant mais qui aurait des effets anticonvulsivants, antiépileptiques, neuroprotecteurs, relaxants musculaires et anxiolytiques.

### A. Le Cannabis pour les nausées et vomissements

Dans le cadre du cancer, les dérivés du Cannabis sont parfois utilisés par les patients pour soulager certains symptômes tels que les nausées et vomissements chimio-induit par la radiothérapie ou la chimiothérapie ou secondaires aux cancers les plus avancés.

Le mécanisme par lequel les cannabinoïdes peuvent prévenir les vomissements induits par la chimiothérapie toucherait les récepteurs centraux CB1 en empêchant ainsi les effets proémétiques de composés endogènes tels que la dopamine et la sérotonine (140). De plus, en agissant comme agoniste du CB1 les cannabinoïdes utilisés comme traitements ont un effet antiémétique. (141). Néanmoins, les études ne prouvent pas que les dérivés de Cannabis soient plus efficaces que d'autres thérapies conventionnelles contre les nausées et vomissements chimio-induit.

Une revue, publiée en 2016 de May *et al.*, s'est concentrée sur un cannabinoïde, le dronabinol (delta-9-tétrahydrocannabinol synthétique) par voie orale et son rôle dans les nausées et vomissements chimio-induit. La revue s'est intéressée à l'effet du dronabinol en monothérapie, en association avec l'ondansétron et en association avec la prochlorpérazine. Les effets ont été comparés à un groupe contrôle ayant reçu un traitement antiémétique conventionnel. Dans le cadre de la monothérapie, les données montrent que les patients recevant une chimiothérapie faiblement ou hautement émétisant, les cannabinoïdes étaient similaires aux traitements conventionnels en matière d'efficacité sur les nausées et vomissements. Cependant, chez les patients recevant des chimiothérapies modérément émétisantes, les cannabinoïdes ont donné de meilleurs résultats que le groupe contrôle avec les traitements conventionnels. Néanmoins, les effets indésirables liés aux cannabinoïdes ont été plus importants que dans les groupes témoins et de nombreux patients se sont retirés des études en raison d'effets indésirables tels que des euphories, la somnolence, la sédation etc.

Dans le cadre de l'association de dronabinol et de l'ondansétron ou la prochlorpérazine aucune différence n'était significative entre les groupes avec un profil d'effet indésirable supérieurs aux groupes avec le dronabinol. (142)

Aux États-Unis, le dronabinol a été approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) en 1985 pour le traitement des nausées et vomissements chimio-induit chez les patients qui n'ont pas répondu de manière adéquate au traitement antiémétique conventionnel. (143)

En France, une spécialité le Marinol® (dronabinol) est accessible depuis 2003 dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) dans la prise en charge de nausées et vomissements pour des patients sous chimiothérapie anticancéreuse, de douleurs neuropathiques après échec de tous les traitements et de l'anorexie chez le patient VIH. Néanmoins peu d'ATU ont été octoyées entre 2006 et 2013, seulement 508 ATU nominatives ont été octroyées dans cette période, dont 70 % pour des douleurs neuropathiques. (141) Dans le cadre des nausées et vomissements causés par la chimiothérapie la posologie est de 5mg/m² 1 à 3 h avant la chimiothérapie, puis toutes les 2 à 4 h après la chimiothérapie avec un maximum de 4 à 6 doses par jour. (145)

#### B. Le Cannabis contre les douleurs

Le Cannabis est également connu pour soulager la douleur des patients. Plusieurs études montrent une efficacité du Cannabis dans le cadre de douleurs neuropathiques et nociceptives comparé à un placebo (146). Cependant les effets indésirables du Cannabis sont importants avec des effets neurologiques (baisse de l'attention, fatigue, étourdissement, maux de tête, confusion, effets psychoactifs et troubles de la mémoire) et des effets psychiatriques avec de l'anxiété, une dysphorie, etc.

#### C. Le Cannabis médical

En Belgique, Le Sativex® est un médicament autorisé, contenant une quantité contrôlée de THC et de CBD, utilisé dans le traitement de la spasticité modérée à sévère provoquée par la sclérose en plaque. Il est également testé dans le cadre de douleur en oncologie.

En France, le Cannabis médical sous forme d'huile par voie orale et de fleurs séchées pour l'inhalation après vaporisation est en phase de test depuis mars 2021. Il peut être proposés dans cinq indications thérapeutiques notamment en oncologie pour certains symptômes rebelles liée au cancer ou au traitement. Dans ce cadre, les symptômes cibles sont les suivants: la douleur, la fatigue, les nausées et vomissements, les troubles du sommeil, l'inquiétude, la perte d'appétit, la tristesse. Les critères d'inclusions, reposent sur les réponses au questionnaire MDASI. (147)

Les résultats de cette étude sont attendus pour septembre 2023.

#### D. Interactions médicamenteuses

Certains cannabinoïdes interagiraient en antagonisant les enzymes hépatiques telles que le CYP450 3A4, ils doivent être utilisés avec précaution dans l'association avec des médicaments métabolisés par cette enzyme (148).

#### E. Effets indésirables

A court terme l'utilisation de cannabinoïdes médicaux peut entraîner des étourdissements, la bouche sèche, des nausées, de la fatigue, de la somnolence, de l'euphorie, des vomissements, une désorientation, de la somnolence, de la confusion, une perte d'équilibre et des hallucinations.

Les effets psychiques aigus du Cannabis sont importants et très variable selon l'individu, la dose du THC, le contexte, caractérisés par des modifications de la perception sensorielle et temporelle associées à une sensation recherchée de bien-être euphorique et d'excitation intellectuelle. Les risques aigus sont dominés par des symptômes anxieux (attaque de panique) et des hallucinations. (66)

Les risques chroniques liés au Cannabis sont proportionnels à l'intensité de la consommation : troubles psychotiques, schizophrénie, syndrome « amotivationnel » surtout chez l'adolescent, diminution possible des défenses immunitaires, risques liés à l'inhalation de la fumée (cancer broncho-pulmonaire) ; dépendance psychologie associée à une dépendance physique faible. (66)

Chez les jeunes consommateurs, la consommation de Cannabis est susceptible d'entraîner des perturbations durables du développement et de la maturation du cerveau, persistant au-delà de la période de consommation, avec des conséquences sur le plan cognitif, psychotique et addictif. (149)

# F. Conclusion de l'utilisation du Cannabis dans le cadre du cancer

Au moment de l'écriture de la thèse, les résultats de l'étude française sur le cannabis thérapeutique dans le cadre de pathologie comme le cancer ne sont pas disponibles. Les résultats sont attendus pour 2023.

La prise de Cannabis, illicite en France, est a déconseillé au vu des effets indésirables importants et du caractère illégal de sa consommation. En cas de certains symptômes rebelles liée au cancer ou au traitement ou dans le cadre de soins palliatif, le patient en accord avec son médecin oncologue peut néanmoins faire parti de l'expérimentation thérapeutique en France.

# 9. Millepertuis – Hypericum Perforatum L.

### Hypericaceae

Le Millepertuis, également appelé l'herbe de la Saint Jean, est une plante à fleurs vivaces jaunes, indigène d'Europe, d'Asie du Nord et d'Afrique du Nord. Elle est utilisée depuis des siècles en médecine naturelle notamment pour traiter l'anxiété, les dépressions légères et gérer la fatigue.

Au niveau Européen, le Millepertuis est reconnu par l'Agence Européenne du Médicament (EMA, 2009) comme ayant un usage bien établi par voie orale pour le traitement d'épisodes dépressifs légers à modérés. (150)



Illustration n°10: Photographie du Millepertuis

### A. Millepertuis pour son effet antidépresseur

Les sommités fleuries contiennent des dérivés polyprénylés bicycliques du phloroglucinol (hyperforine, adhyperforine), de naphthodianthrones (l'hypericine, pseudohypéricine...) ainsi que des huiles essentielle et de composés polyphénoliques. De manière non certaine, l'hyperforine est considérée comme le principal responsable de l'activité antidépressive, mais plusieurs autres constituants pourraient intervenir par un effet synergique.(151) (66) L'activité antidépressive serait due à une inhibition de la recapture non spécifique de la noradrénaline, de la dopamine et de la sérotonine dans le système nerveux central. (66) Des études cliniques suggèrent que le Millepertuis

est aussi efficace que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) tels que la paroxétine (152), la fluoxétine (153) et le citalopram (154) dans le traitement de la dépression légère à modérée.

La posologie recommandée dans le cadre de ce traitement étant de 3 doses quotidiennes de 300 mg de Millepertuis (standardisées à 0,3 % d'extrait d'hypercine) pendant une période de 4 à 6 semaines. (150)

#### B. Interactions médicamenteuses

Le Millepertuis serait un traitement efficace contre des épisodes dépressifs néanmoins son utilisation dans le cadre de soin de support est très largement limité au fait de ses interactions avec les traitements du cancer.

Le Millepertuis est substrat du cytochrome P450 en étant un fort inducteur du CYP3A4 (155), 2C19, 2D6, 2E1, 2C9 (156) et PgP (157) via l'activation du système PXR, entraînant de très nombreuses interactions médicamenteuses notamment avec les traitements contre le cancer, des chimiothérapies et hormonothérapies. Par conséquent, le Millepertuis induit une élimination accélérée de métabolite de médicament, qui conduit à une diminution de leur concentration plasmatique.

Dans le cadre du cancer, le Millepertuis diminue l'efficacité de chimiothérapie telles que celles à base de docetaxel (158) (Taxotère®), d'imatinib (159) (Glivec®), d'irinotecan (160) (campto®) et de méthotrexate (161) (Emthexate®, Ledertrexate®, Metoject®, Methotrexate®)

En cas de chirurgie, le Millepertuis pourrait interagir avec les produits utilisés lors des anesthésies générales et locales. (150)

Il existerait également un risque d'un syndrome sérotoninergique quand le Millepertuis est combiné à un antidépresseur inhibiteur de la recapture de la sérotonine ou avec des triptans. (150)

#### C. Effets indésirables

L'utilisation de la plante expose à quelques effets indésirables tels que des maux de tête, des troubles gastro-intestinaux, une photosensibilité, de la fatigue ou de l'agitation. (150)

#### D. Contre-indication

L'Agence Européenne du Médicament contre indique l'usage du Millepertuis en cas d'hypersensibilité à la substance active. (150)

Il est également notifié dans la monographie que l'utilisation du Millepertuis avec les traitements suivant est contre-indiqué : la cicloporine, le tacrolimus à usage systémique, amprénavir, indinavir et autres inhibiteurs de la protéase, irinotécan et warfarine. (150)

# E. Conclusion de l'utilisation du Millepertuis dans le cadre du cancer

Au vu de ses nombreuses interactions médicamenteuses, un traitement par Millepertuis ne doit pas être initié au cours de traitement contre le cancer. Un patient ayant comme traitement par Millepertuis avant l'initiation du traitement contre le cancer doit prévenir l'équipe médicale, un arrêt progressif pourrait être envisagé.

La demi-vie d'élimination de l'hypéricine, principe actif du Millepetuis, est d'environ 20 heures avec un temps résiduel moyen d'environ 30 heures. (150)

### 10. Guarana - Paullinia cupana Kunth -

# Sapindaceae

Le Guarana est un arbuste grimpant vivace de la famille des *Sapindaceae* pouvant mesurer jusqu'à 10 mètres de haut, originaire du bassin Amazonien et introduit par la suite dans d'autres forêts tropicales comme par exemple au Brésil. Ce sont ces fruits et plus particulièrement les graines présentes à l'intérieur qui vont nous intéresser pour leurs propriétés pharmacologiques. Les fruits sont de la taille d'une noisette, de couleur rouge foncé à orangée et éclatent à maturité en libérant une graine brune pourpre à noire dans un arille en forme de coupe. (162)

Ce sont les graines de Guarana qui sont utilisées et reconnues par l'Agence Européenne du Médicament (EMA, 2013) pour le traitement des symptômes de fatigue et de sensation de faiblesse. (163)

Ces effets anti-fatigue sont dus à la présence des purines, en particulier de la caféine en quantité importante dans les graines (mais aussi de la théobromine et de la théophylline). (66) La caféine est un stimulant du système nerveux central, avec un effet inotrope positif et chronotrope positif à haute dose et augmente la pression artérielle. La caféine agit également comme un diurétique à court terme et inhibe l'agrégation plaquettaire. (164)



Illustration n°11 : Plante de Guarana par Franz Eugen Köhler

### A. Guarana pour son effet anti fatigue

Le Guarana peut être utilisé pour les patients sous chimiothérapie ou dans le cadre de la prise en charge de la fatigue liée au cancer. Néanmoins les études sont contradictoires quant à cet effet du Guarana.

Une revue de 2021, portant sur une méta-analyse d'un total de 383 études, n'a pas montré de réduction significative de la fatigue liée au cancer avec l'utilisation du Guarana comparé à un placebo. (165)

Alors qu'une étude, publiée en 2011 par l'ABC School of Medecine de Sao Paulo, a montré un effet bénéfique du Guarana dans la fatigue liée au cancer. Cette étude est randomisée contre un placebo, incluant 75 patientes atteintes d'un cancer du sein et subissant une chimiothérapie. Dans cette étude, les patientes ont reçu soit 50 mg de Guarana par voie orale deux fois par jour soit un placebo pendant 21 jours. Après une période de sevrage de 7 jours les patientes ont été affecté dans l'autre bras expérimental. L'étude a montré que le Guarana a significativement amélioré la fatigue chez les patientes. Dans cette étude, le Guarana n'a pas eu d'impact toxique chez les patientes, n'a pas aggravé la qualité du sommeil ni provoqué d'anxiété ou de dépression. (166)

### B. Guarana contre la perte de poids

Des chercheurs ont essayé de trouver un autre intérêt du Guarana dans la prise en charge du patient en soin de support du cancer : L'utilisation du Guarana dans l'anorexie.

Un essai de phase II, de Palma *et al.*, non randomisé et publié en 2016, tend à évaluer l'efficacité et l'innocuité du Guarana chez des patients atteints de cancer avancé et souffrant de perte de poids de plus de 5 % par rapport à leur valeur initiale. Les 30 patients inclus ont reçu 50 mg d'extraits secs bruts de Guarana deux fois par jour pendant 4 semaines, au total 18 patients ont

terminé le protocole et ont pu être évalués. Dans cette étude, les chercheurs ont considéré une réponse positive si le Guarana permettait une prise de poids d'au moins 5 % ou une amélioration de 3 points de l'échelle de l'appétit chez au moins 3 patients des 18 évaluables.

Après 4 semaines, les patients ont présenté une diminution significative du manque d'appétit et de la somnolence. Sur les 18 patients, 2 avaient un gain de poids supérieur à 5 % par rapport à leur valeur initiale et 6 patients présentaient une amélioration d'au moins 3 points sur l'échelle visuelle de l'appétit. (167)

Au vu des résultats positifs de cette étude sur la stabilisation du poids et l'augmentation de l'appétit cela justifierait d'autres études sur la Guarana dans cette population de patients.

#### C. Interactions médicamenteuses

La monographie de L'Agence Européenne du Médicament notifie plusieurs interactions médicamenteuses avec le Guarana (EMA, 2013). Premièrement chez les patients qui prennent des médicaments inhibiteurs de la MAO, l'utilisation du guarana doit se faire avec prudence. Également, les préparations contenant de la caféine réduisent l'action sédative des traitements et augmente les effets secondaires causés par des médicaments sympathomimétiques, les associations sont à prendre en compte . (163)

D'après le Memorial Sloan Kettering Cancer Center, le Guarana présente un effet antiagrégant plaquettaire par les purines présentes dans la plante, le Guarana serait donc à déconseiller en association avec les anti-coagulants et les anti-agrégants plaquettaires. De plus, en cas de chirurgie, un arrêt du Guarana 1 semaine avant l'acte chirurgical devrait être à envisager au vu du risque hémorragique. (168)

Concernant le métabolisme des médicaments, le Guarana est substrat du CYP1A sans effet inducteur ni inhibiteur reconnu. (169)

#### D. Effets indésirables

La consommation de Guarana peut entraîner des céphalées, une insomnie, un retard de cicatrisation des ulcères gastriques, de la tachycardie, de l'hypertension artérielle (168), des convulsions par augmentation de l'espace QT. (169) et des troubles psychiatriques. (163)

La prise de Guarana est non recommandé avant le coucher car cela peut provoquer des troubles du sommeil. (163)

#### E. Contre-indication

Le Guarana est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la plante, en cas d'ulcères gastriques et duodénaux, de troubles cardiovasculaires tels que de l'hypertension et de l'arythmie et en cas d'hyperthyroïdie. (163)

# F. Conclusion de l'utilisation du Guarana dans le cadre du cancer

Le Guarana est une plante qui peut être utilisée dans le cadre de soin de support chez des patients fatigués ou présentant de l'anorexie suite aux traitements de chimiothérapie. C'est une plante efficace, peu coûteuse et non toxique pour le traitement à court terme de la fatigue chez les patients recevant une chimiothérapie.

Un arrêt doit être envisagé en cas de chirurgie.

Le Guarana peut être consommé chez les adultes de plus de 18 ans, à une dose de 450 mg de poudre de plante jusqu'à 5 fois par jour pendant 1 semaine. (163)

# 11. Valériane – Valeriana Officinalis L.

# Caprifioliaceae

La Valériane est une plante herbacée vivace de la famille des *Caprifioliaceae* (précédemment *Valerianacaea*) commune des prairies et bois humides d'Europe et d'Asie. Ce sont les racines, rhizome gris-jaune, de la Valériane qui sont traditionnellement utilisées pour leur effet sédatif et anxiolytique. En Europe la racine de Valériane est reconnue par l'Agence Européenne du Médicament (EMA, 2016) comme médicament ayant un usage bien établi pour le soulagement des tensions nerveuses et des troubles du sommeil. (170)



Illustration n°12 :Plant de Valériane par Franz Eugen Köhler

#### A. La Valériane contre l'anxiété et l'insomnie

*In vitro*, la Valériane présente des effets antioxydantes, cytoprotecteurs et neuroprotecteurs. Dans les modèles animaux, la Valériane a démontré des effets antihypertenseurs, antispasmotiques, anxiolytiques et antidépresseurs. (171)

L'activité de la Valériane est principalement due aux sesquiterpènes (surtout l'acide valérénique). L'acide valérénique a une action anxiolytique en étant responsable d'une inhibition du catabolisme central du GABA, augmentant ainsi la concentration de GABA et diminuant l'activité du système nerveux centrale. Il a également été montré une liaison directe de l'acide valérénique aux récepteurs GABA, agissant de manière similaire à celle des benzodiazépines. (172) (66)

La plante contient également des iridoïdes, les valépotriates. Dans les études, les valépotriates montrent un effet anxiolytique. Administré à des patients insomniaques et névrotiques les valépotriates ont induit une action anxiolytique comparable au diazepam par liaison aux récepteurs des benzodiazépines. (173)

Concernant l'activité sur le sommeil, l'acide valérénique a une affinité sélective et une activité agoniste partielle susceptible de jouer un rôle dans l'induction du sommeil avec les récepteurs de l'adénosine (174)

La Valériane se présente donc comme une bonne alternative aux traitements anxiolytiques et hypnotiques chez des patients souhaitant souvent éviter les médicaments sur ordonnance.

Les études sur l'amélioration de la qualité du sommeil avec la Valériane chez les patients sous traitement contre le cancer sont peu nombreuses.

Une étude, publiée en 2011 de Barton *et al.*, s'est intéressé à l'effet de la Valériane pour améliorer le sommeil chez les patients qui suivent un traitement contre le cancer. Cette étude est une étude de phase III randomisée, contrôlée par placebo, en double aveugle. Les patients ont été randomisés pour recevoir 450 mg de Valériane ou de placebo par voie orale 1 heure avant le coucher pendant 8 semaines. Les chercheurs se sont intéressés à l'indice global de qualité du sommeil de Pittsburgh, au sommeil, à la fatigue et le profil des états d'humeurs. Le résultat de l'étude montre une amélioration modérée de la qualité globale du sommeil dans le groupe avec la Valériane mais non significative. Néanmoins le critère sur la fatigue est significativement meilleur dans le groupe Valériane par rapport au groupe placebo. Les patients ont également signalé moins de troubles du sommeil et moins de somnolence sous Valériane que sous placebo. (175)

#### B. Interactions médicamenteuses

L'Agence Européenne du Médicament (EMA, 2016) ne répertorie aucune interaction médicamenteuse de la Valériane avec un autre produit de santé. (170)

Néanmoins d'après d'autres sources, la Valériane interagirait avec certaines thérapeutiques pouvant être employées dans le cadre des soins d'un patient en oncologie.

D'après le Memorial Sloan Kettering Cancer Center, la Valériane pourrait avoir un effet synergique avec les barbituriques et les benzodiazépines en prolongeant leur effets, leurs associations sont déconseillées. (171)

Au niveau du métabolisme des médicaments, la Valériane est un inhibiteur enzymatique de la CYP2D6 et du CYP3A4 (176) de ce fait elle pourrait modifier l'activité de plusieurs médicaments (interactions cliniquement non observées). Des études *in vivo* et chez l'homme suggèrent que des interactions de la Valériane sur les cytochromes sont peu probables (171)

La Valériane est également inhibitrice des transporteurs de P-GP et peut donc affecter la concentrations intracellulaire des médicaments substrats, bien qu'une étude suggère qu'une interaction P-gp in vivo avec la Valériane est peu probable. (177)

De par son activité antioxydante, la Valériane pourrait réduire l'action de certains traitements classiques basée sur un effet oxydant. C'est le cas de la radiothérapie, des cyclophosphamides, de la dacarbazine, des analogues du platine, des anthracyclines et de certains antibiotiques antitumoraux tels que la bléomycine et la mitomycine (178)

#### C. Effets indésirables

La Valériane peut causer des effets secondaires légers, comme une fatigue le matin suivant sa consommation, des céphalées, des vertiges, des symptômes gastro-intestinaux (nausées, crampes abdominales) et des maux d'estomac. (170)

La Valériane peut également perturber l'exécution de tâches et altérer la vigilance 1 à 2 heures après son administration. (179)

Un arrêt de Valériane doit se faire en réduction progressive pendant 1 à 2 semaines, jusqu'à l'arrêt complet. Un syndrome de sevrage à l'arrêt peut survenir. (171)

En cas de surdosage, à une dose d'environ 20 g, la racine de Valériane peut provoquer des symptômes tels que fatigue, crampes abdominales, oppression thoracique, étourdissement, tremblement de la main et une mydriase. Les symptômes sont réversibles à l'arrêt. (170)

#### D. Contre-indication

La Valériane est contre indiqué en cas d'hypersensibilité aux substances actives de la plante. (170)

La monographie Européenne (EMA, 2016) contre indique également la Valériane comme additif de bain. Les bains à la Valériane sont contre-indiqués en cas de plaies, de lésions cutanées importantes, de maladies cutanées aigues, de forte fièvre, d'infections graves, de problème circulatoires graves, de troubles cardiaques et d'insuffisance cardiaque. (170)

# E. Conclusion de l'utilisation de la Valériane dans le cadre du cancer

La consommation de Valériane est à envisager avec prudence quand elle est combinée avec certains traitements. Par mesure de précaution, la Valériane ne devrait pas être associée aux thérapies basées sur un effet oxydant ni avec des traitements anxiolytiques ou hypnotiques parfois employés en soins de support.

En dehors de ces associations déconseillées la Valériane peut être consommée pour un usage limité dans le temps (4 à 6 semaines), ce qui est généralement sans danger. Par contre une consommation de longue durée peut s'avérer toxique pour le foie. (180)

# VIII. Les limites de la phytothérapie dans le cadre de soin de support

La limite de l'utilisation de la phytothérapie, dans le parcours de soin du patient en oncologie, est essentiellement due aux interactions possibles des plantes avec les traitements pour soigner le cancer.

### A. Les interactions médicamenteuses en oncologie

Une interaction médicamenteuse se définit par la nature du risque (une majoration des effets indésirables, une perte d'efficacité du traitement,...), par le niveau de contrainte (contre indication, associations déconseillées, précaution d'emploi, à prendre en compte) et la conduite à tenir (arrêt du traitement ou mise en place de surveillances particulières)

Plusieurs sources peuvent être utilisées afin d'étudier les risques d'interactions des plantes avec les traitements contre le cancer. Dans le cadre de cette thèse, j'ai utilisé plusieurs sources afin d'étudier les interactions médicamenteuses, notamment :

- Les monographies de l'HMPC (Commitee on Herbal Medicinal Products) de l'Agence Européenne du Médicament
- Le site de l'Université Grenoble Alpes HEDRINE
- Le site « Memorial Sloan-Kettering Cancer center » qui est un centre de traitement et de recherche sur le cancer fondé en 1884 à New York.

Nous l'avons vu dans le chapitre précédent qu'il existe essentiellement deux types d'interactions des plantes avec les traitements contre le cancer: l'effet antioxydant et via les cytochromes.

#### L'effet antioxydant

Certains traitements contre le cancer par chimiothérapie ou radiothérapie engendrent chez le patient la création d'un stress oxydant. Ce stress oxydant est un facteur qui engendre des dommages cellulaires en s'attaquant en particulier à l'ADN, participant ainsi à l'effet du traitement contre le cancer.

Ce stress oxydant est une conséquence métabolique créée par la formation de radicaux libres, hautement réactif. La radiothérapie ou certaines molécules de chimiothérapie comme les analogues du platine, les anthracyclines, les cyclophosphamides, la dacarbazine et certains antibiotiques antitumoraux tels que la bléomycine et la mitomycine peuvent déstabiliser les électrons de molécules biologiques et ainsi former des radicaux libres.

L'objectif des chimiothérapies oxydantes est de réduire la masse tumorale.

Naturellement, le corps contrôle le stress oxydant par des substances antioxydantes qui vont chélater les radicaux libres pour les emmener vers une voie de synthèse spécifique sans danger pour l'organisme. Ces systèmes de défense sont des systèmes non enzymatiques comme avec la vitamine E et la vitamine C et des systèmes enzymatiques avec le système des glutathions (peroxydase et réductase).

Ainsi la prise de phytothérapie dans le cadre de soin de support ayant un effet antioxydant augmente la résistance face à ce stress oxydant. Si on associe une plante à effet antioxydant avec une radiothérapie ou chimiothérapie se basant sur l'effet oxydant pour réduire la masse tumorale alors le risque est de diminuer l'efficacité de la radiothérapie ou de la chimiothérapie sur les cellules cancéreuses.

#### Via les cytochromes

Les molécules administrées sont éliminées par l'organisme par les organes émonctoires notamment par le foie et les reins.

Les voies de métabolisations des médicaments font appel à trois mécanismes : phase I de fonctionnalisation, phase II de conjugaison et la phase III de transport.

La première phase utilise des cytochromes de la famille des CYP 450, aboutissant à des composés actifs, à des composés inactifs voire des composés toxiques pour l'organisme. C'est lors de cette phase que les principaux interactions médicamenteuses interviennent.

Les cytochromes sont des enzymes intervenantes dans le métabolisme de substrats dont les médicaments. Il existe plusieurs familles et sous-famille de cytochromes dont les plus fréquemment retrouvés dans les interactions sont les CYP 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 et 3A4. Ce dernier intervient pour environ la moitié des médicaments métabolisés.

Ces enzymes peuvent être soumises à des modifications de leurs activités, par des substances inductrices qui augmentent l'activité des cytochromes et donc l'élimination des médicaments en réduisant le temps de présence dans l'organisme. Les cytochromes peuvent également être soumis à des substances inhibitrices entraînant une inactivation ou une compétition du CYP se traduisant à une diminution de l'activité enzymatique du cytochrome.

#### B. Le lien ville-hôpital

Le lien ville-hôpital est au cœur des nouvelles préoccupations de santé actuelle, dans une démarche de construction commune et coordonnée de la prise en charge des patients sur l'ensemble du territoire. Le but étant d'améliorer la qualité des parcours patients.

Dans ce souci de lien ville-hôpital, le dossier médical personnel a vu le jour, dans la *loi*  $n^{\circ}2004-810$  du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie, appelé par la suite dossier médical partagé (DMP). Ce dossier qui doit permettre un meilleur suivi des patients par l'échange de l'ensemble des informations sur le parcours de santé du patient par tous les professionnels de santé rencontrés.

Malheureusement, cet outil devant constituer le socle de la communication ville-hôpital n'a pas connu le développement escompté, malgré une importante communication réalisée par la sécurité sociale.

En parallèle, un autre frein au lien ville-hôpital, la multitude de messageries cryptées et sécurisées sur le marché de l'e-santé ne facilite pas la communication digitale entre professionnels, il serait nécessaire d'harmoniser le type de messagerie.

Malgré les efforts fournis, l'hôpital et la ville sont perçus comme en opposition et en défaut de complémentarité par certains professionnels. Les acteurs de villes sont vu comme assurant une mission de proximité et de connaissance fine des patients alors que l'hôpital assurant la phase plus aiguë du parcours patient. Le décloisonnement des informations devient nécessaire notamment la connaissance des traitements médicamenteux prescrits en ville et à l'hôpital et les examens réalisés de chaque côté afin d'assurer une meilleure prise en charge du patient.

Dans le cas de la prise en charge des soins de support à l'officine des patients en oncologie par de la phytothérapie, la connaissance des protocoles de traitement du cancer est essentielle. Sans connaissance du traitement pris par le patient, il est impossible de proposer une thérapeutique par de la phytothérapie au risque d'être délétère pour le traitement du patient, risquant une baisse d'efficacité du traitement ou une augmentation des effets indésirables voir une toxicité pour le patient.

Avec toutes les informations nécessaires et en communication avec tous les acteurs de santé suivant le patient dans son parcours oncologique, le pharmacien d'officine pourrait proposer un protocole de phytothérapie pour aider le patient souhaitant soulager naturellement ses effets indésirables de chimiothérapie, radiothérapie ou du cancer.

Malheureusement, j'ai remarqué lors de mes débuts d'expériences professionnelles en officine et lors de mon stage dans un service d'oncologie médicale au cours de l'année hospitalouniversitaire que le pharmacien d'officine est souvent exclu du parcours de soin oncologique du patient. Bien souvent, le pharmacien d'officine ne connaît pas le protocole de traitement du patient et la communication avec le service d'oncologie est souvent compliquée. Lors de mon stage hospitalo-universitaire, j'ai eu l'occasion de rencontrer des médecins qui mettaient tous leurs efforts pour traiter et soulager le patient des différents maux du cancer ou du traitement. Un courrier de cure et du suivi du traitement était à chaque fois édité et envoyé à plusieurs professionnels de santé encadrant le patient, malheureusement sans inclure le pharmacien d'officine.

L'accompagnement pharmaceutique des patients sous anticancéreux à l'officine devrait pouvoir développé ce lien ville-hôpital et donc une prise en charge la plus complète du patient.

## IX. Conclusion

Le bien-être des patients en oncologie est un véritable enjeu de santé publique. La qualité de vie des patients atteints d'un cancer est un sujet au cœur des préoccupations de l'État, c'est pourquoi en 2003 a été élaboré le premier plan cancer par le Président Jacques Chirac. Les différents plans cancers élaborés au fur et à mesure ont toujours pour principaux objectifs d'améliorer le diagnostic précoce, la prise en charge pour tous sur le territoire français tout en améliorant la qualité de vie des patients.

Les soins de support en oncologie englobent différentes sphères de prise en charge des patients, cela passe par des associations d'écoutes, des équipes de kinésithérapeutes, de coachs sportifs, des diététiciens et nutritionnistes, la gestion de la douleur, la gestion des effets indésirables du cancer ou du traitement en lui-même... En ville plusieurs professionnels peuvent accompagner le patient dans son parcours de soin et lui apporter des soins de support. Le pharmacien d'officine par des nouvelles missions d'entretien pharmaceutique des patients sous anticancéreux oraux est au cœur de la gestion des effets indésirables et la vie quotidienne des patients. Le pharmacien d'officine accompagne également le patient lors des délivrances des traitements de support dans le cadre d'une chimiothérapie injectable ou d'une radiothérapie.

La phytothérapie dans le cadre d'un accompagnement du patient sous traitement anticancéreux vient souvent de l'envie du patient d'avoir un traitement de support le plus naturel possible. Pendant l'écriture de cette thèse, je me suis basée sur quelques plantes connues par la population pour leur propriété et souvent utilisées. Leur usage, bien que leur efficacité dans le contexte des soins de support soit démontrée et étudiée, reste complexe en raison des potentiels interactions médicamenteuses qu'elles peuvent provoquer. Le recours à la phytothérapie dans le cadre du cancer doit se faire en étroite collaboration avec l'équipe médicale qui suit le patient. Avant de donner un traitement à base de plantes médicinales, une connaissance approfondie du cancer et de son traitement est nécessaire. La phytothérapie peut être utilisée pour soulager le patient des effets cutanés des traitements, les nausées/vomissements, la douleur, les troubles de l'appétit, les troubles du sommeil, ...

J'ai eu le plaisir de rédiger cette thèse et de faire des recherches sur l'efficacité des plantes comme partie intégrante des soins de soutien en oncologie. Les études sur l'utilisation des plantes dans ce contexte sont relativement récentes et des études ultérieurs sont attendues avec des populations de sujets plus importants. Les études scientifiques poussées et l'expertise scientifique, permettent de plus en plus d'intégrer les produits naturelles, notamment les plantes, comme soin de support aux patients en oncologie sans être délétère pour leur prise en charge.

Par ses résultats, il est possible qu'à l'avenir l'industrie pharmaceutique développe des compléments alimentaires axés sur la prise en charge des patients en oncologie, afin de leur apporter une réponse naturelle aux effets du cancer en lui-même ou les effets indésirables des traitements. Pour exemple, cette année, en 2022, un Pharmacien Lillois, Alexandre Chavatte, a développé une marque de complément alimentaire chimio-compatible à base de plantes OSMOZ® pour répondre aux besoins des personnes sous chimiothérapie. Les premiers produits de cette marque française ciblent la digestion, la vitalité et le sommeil.

Pour finir, j'ai une énorme pensée pour tous les patients que j'ai eu la chance de croiser, qui m'ont touché de par leur force de caractère, leur force de morale et de courage. J'ai rencontré des patients extraordinaires, se battant sans relâche, j'ai eu la chance de discuter avec eux de leur vie avant et après le cancer, de leur cancer en lui-même, de leurs effets indésirables, de leur envie d'avenir.

En discutant avec eux de mon choix pour la filière d'officine beaucoup m'ont posé des questions sur comment soulager leurs effets indésirables, certains voulant des conseil sur des plantes, sur de l'homéopathie, de l'aromathérapie, des thérapies dites plus naturelles. Certains patients étaient très attachés à leur pharmacien d'officine et avaient grande confiance en cette filière. J'ai eu un accueil très chaleureux de chaque patient que j'ai pu suivre pendant les 3 mois, ce fut le stage qui m'a le plus touchée, marquée et qui m'a donnée envie de réaliser cette thèse.

## X. Bibliographie

- 1. Panorama des cancers en France\_2021 [Internet]. [cité 28 janv 2022]. Disponible sur: https://www.e-cancer.fr/pdf\_inca/preview/303372/4327939/file/Panorama%20des%20cancers %20en%20France\_2021.pdf
- 2. Synthese-estimations-nationales-incidence-mortalite-cancer-france-1990-2018.pdf.
- 3. Cancers [Internet]. [cité 28 janv 2022]. Disponible sur: https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers
- 4. Le cancer en chiffres | Fondation ARC pour la recherche sur le cancer [Internet]. [cité 28 janv 2022]. Disponible sur: https://www.fondation-arc.org/le-cancer-en-chiffres/le-cancer-en-chiffres
- 5. Le cancer en Europe, préoccupation majeure de santé publique Service de presse Parlement Européen [Internet]. [cité 28 janv 2022]. Disponible sur: https://www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?pubRef=-//EP//NONSGML+IM-PRESS+20080407STO25818+0+DOC+PDF+V0//FR&language=FR
- 6. Cancers: 40% d'entre eux pourraient être évités [Internet]. Gouvernement.fr. [cité 28 janv 2022]. Disponible sur: https://www.gouvernement.fr/cancers-quarante-pour-cent-d-entre-eux-pourraient-etre-evites
- 7. DP\_campagne\_prevention\_mai\_2018\_mel\_20180522.pdf.
- 8. Se faire dépister Comprendre, prévenir, dépister [Internet]. [cité 28 janv 2022]. Disponible sur: https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Se-faire-depister
- 9. Dépistage du cancer du sein Se faire dépister [Internet]. [cité 28 janv 2022]. Disponible sur: https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Se-faire-depister/Depistage-du-cancer-du-sein
- 10. Dépistage du cancer colorectal Se faire dépister [Internet]. [cité 28 janv 2022]. Disponible sur: https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Se-faire-depister/Depistage-du-cancer-colorectal
- 11. Êtes-vous concernée par le dépistage du cancer du col de l'utérus ? Dépistage du cancer du col de l'utérus [Internet]. [cité 28 janv 2022]. Disponible sur: https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Se-faire-depister/Depistage-du-cancer-du-col-de-l-uterus/Etes-vous-concernee#toc-j-ai-entre-25-et-65-ans
- 12. Dépistage du cancer du col de l'utérus : le test HPV-HR recommandé chez les femmes de plus de 30 ans [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 28 janv 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p\_3192618/fr/depistage-du-cancer-du-col-de-l-uterus-le-test-hpv-hr-recommande-chez-les-femmes-de-plus-de-30-ans

- 13. Identifier les signes d'alerte Se faire dépister [Internet]. [cité 28 janv 2022]. Disponible sur: https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Se-faire-depister/Identifier-les-signes-d-alerte
- 14. Organisation\_des\_soins\_en\_cancerologie\_mel\_20170124.pdf.
- 15. A D, A D. La France se dote pour la première fois d'une stratégie de lutte contre les cancers sur dix ans [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2022 [cité 28 janv 2022]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/actualites/presse/communiques-de-presse/article/la-france-se-dote-pour-la-première-fois-d-une-strategie-de-lutte-contre-les
- 16. Bilan Territoires plan cancer 2014-2019 Déc 2019.PDF.
- 17. 3C Les autorisations de traitement des cancers délivrées à l'AP-HM par l'ARS PACA | AP-HM [Internet]. [cité 28 janv 2022]. Disponible sur: http://fr.ap-hm.fr/cancer/3c/autorisations-de-traitement-des-cancers-par-ars-paca
- 18. Carte interactive de l'offre de soins en cancérologie Traitements du cancer : les établissements autorisés [Internet]. [cité 28 janv 2022]. Disponible sur: https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/L-organisation-de-l-offre-de-soins/Traitements-du-cancer-les-etablissements-autorises/Carte-interactive-de-l-offre-de-soins-en-cancerologie
- 19. C'est quoi un cancer? | Precision Medicine SIB [Internet]. [cité 6 févr 2022]. Disponible sur: https://www.precisionmed.ch/cest-quoi-un-cancer/
- 20. Cellule cancéreuse | Fondation contre le Cancer [Internet]. [cité 6 févr 2022]. Disponible sur: https://www.cancer.be/le-cancer/cellule-canc-reuse
- 21. Hôpital et cancer : l'équipe soignante | Fondation contre le Cancer [Internet]. [cité 28 janv 2022]. Disponible sur: https://www.cancer.be/aide-aux-patients/lhospitalisation/h-pital-et-cancer-l-quipe-soignante
- 22. Traitements du cancer | Fondation contre le Cancer [Internet]. [cité 28 janv 2022]. Disponible sur: https://www.cancer.be/le-cancer/traitements-du-cancer
- 23. Définition traitement local [Internet]. [cité 28 janv 2022]. Disponible sur: https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/T/traitement-local
- 24. Un traitement général par chimiothérapie Les traitements des cancers de la vessie infiltrants non métastatiques [Internet]. [cité 28 janv 2022]. Disponible sur: https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-la-vessie/Les-traitements-des-cancers-de-la-vessie-infiltrants-non-metastatiques/Un-traitement-general-par-chimiotherapie
- 25. Qu'est-ce que la radiothérapie ? Traitements [Internet]. [cité 28 janv 2022]. Disponible sur: https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Radiotherapie
- 26. Hormonothérapie et cancer [Internet]. [cité 28 janv 2022]. Disponible sur: https://www.roche.fr/fr/patients/info-patients-cancer/traitement-cancer/hormonotherapie-cancer.html

- 27. Qu'est-ce que l'hormonothérapie ? | Fondation ARC pour la recherche sur le cancer [Internet]. [cité 28 janv 2022]. Disponible sur: https://www.fondation-arc.org/traitements-soins-cancer/hormonotherapie/quest-ce-que-hormonotherapie
- 28. Les thérapies ciblées | Fondation ARC pour la recherche sur le cancer [Internet]. [cité 28 janv 2022]. Disponible sur: https://www.fondation-arc.org/traitements-soins-cancer/therapies-ciblees
- 29. La chimiothérapie | Fondation contre le Cancer [Internet]. [cité 28 janv 2022]. Disponible sur: https://www.cancer.be/le-cancer/jeunes-et-cancer/les-traitements/la-chimioth-rapie
- 30. Chimioradiothérapie | Lexique | Fondation contre le Cancer [Internet]. [cité 28 janv 2022]. Disponible sur: https://www.cancer.be/lexique/c/chimioradioth-rapie
- 31. Chimioradiothérapie exclusive des cancers bronchiques non à petites cellules localement évolués EM consulte [Internet]. [cité 28 janv 2022]. Disponible sur: https://www.em-consulte.com/article/60309/chimioradiotherapie-exclusive-des-cancers-bronchiq
- 32. Anticancéreux : Les points essentiels [Internet]. [cité 28 janv 2022]. Disponible sur: https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anticancereux-les-points-essentiels
- 33. InfoCancer ARCAGY GINECO Traitements Traitements systémiques Chimiothérapie Les médicaments Les antimétabolites Les antifolates [Internet]. [cité 28 janv 2022]. Disponible sur: http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/chimiotherapie/les-medicaments/les-antimetabolites/les-antifolates.html/
- 34. InfoCancer ARCAGY GINECO Traitements Traitements systémiques Chimiothérapie Les médicaments Les modificateurs de l'ADN inhibiteurs des topoisoméases I [Internet]. [cité 28 janv 2022]. Disponible sur: http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/chimiotherapie/les-medicaments/les-modificateurs-de-l-adn/les-inhibiteurs-destopoisomerases-i.html/
- 35. Les alcaloïdes de la pervanche [Internet]. [cité 28 janv 2022]. Disponible sur: http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/chimiotherapie/les-medicaments/les-poisons-du-fuseau/les-vincaalcaloides.html/
- 36. Le Moniteur des Pharmacies n°2835 12 juin 2010.pdf.
- 37. Anaes Critères d'éligibilité des patients à une chimiothérapie anticancéreuse à domicile Septembre 2003 [Internet]. [cité 3 févr 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/anaes\_argumentaire\_chimioth\_351rapie-2.pdf
- 38. InfoCancer Soins de support nausées vomissements traitement prévention sétrons cortisone NK1 inhibiteur type de vomissements vomissements anticipatoires vomissements retardés chimiothérapie émétisante [Internet]. [cité 3 févr 2022]. Disponible sur: http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/les-soins-de-support/des-naus-es-et-vomissements.html/

- 39. Andrykowski MA. The role of anxiety in the development of anticipatory nausea in cancer chemotherapy: a review and synthesis. Psychosom Med. août 1990;52(4):458-75.
- 40. Lee S. Effets secondaires de la chimiothérapie [Internet]. Société canadienne du cancer. [cité 3 févr 2022]. Disponible sur: https://cancer.ca/fr/treatments/treatment-types/chemotherapy/side-effects-of-chemotherapy
- 41. Lee S. Diarrhée [Internet]. Société canadienne du cancer. [cité 3 févr 2022]. Disponible sur: https://cancer.ca/fr/treatments/side-effects/diarrhea
- 42. InfoCancer Arcagy-GINECO Traitements Traitements systémiques Chimiothérapie Les effets indésirables Troubles du transit... [Internet]. [cité 3 févr 2022]. Disponible sur: http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/chimiotherapie/les-effets-ind-sirables/troubles-du-transit.html/
- 43. InfoCancer Arcagy-GINECO Traitements Traitements systémiques Chimiothérapie Les effets indésirables Dermatologiques ... [Internet]. [cité 3 févr 2022]. Disponible sur: http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/chimiotherapie/les-effets-ind-sirables/dermatologiques.html/
- 44. Reich M, Vandenbossche C, Bouhanna P, Defachennes AS. L'alopécie (2e partie). Bulletin Infirmier du Cancer. 1 janv 2004;4(1):7-14.
- 45. Lee S. Perte de poils et de cheveux [Internet]. Société canadienne du cancer. [cité 3 févr 2022]. Disponible sur: https://cancer.ca/fr/treatments/side-effects/hair-loss
- 46. Chimiothérapie : la chute des cheveux (alopécie) et troubles cutanés Chimiothérapie : quels effets indésirables possibles ? [Internet]. [cité 3 févr 2022]. Disponible sur: https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Chimiotherapie/Chimiotherapie-quels-effets-indesirables-possibles/Chute-des-cheveux
- 47. Peut-on freiner la chute des cheveux ? LeCancer.fr [Internet]. [cité 3 févr 2022]. Disponible sur: https://lecancer.fr/dossiers/le-patient-psychologie-vie-quotidienne/prendre-soin-de-son-corps/peut-freiner-la-chute-des-cheveux/
- 48. Médicale O. Mucites [Internet]. [cité 6 févr 2022]. Disponible sur: https://www.oncoclic.fr/manuel/i/19134881/mucites
- 49. Les effets secondaires Chimiothérapie [Internet]. [cité 6 févr 2022]. Disponible sur: https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-l-endometre/Chimiotherapie/Les-effets-secondaires#toc-baisse-des-globules-blancs-des-globules-rouges-et-des-plaquettes
- 50. Thériaque [Internet]. [cité 6 févr 2022]. Disponible sur: https://www.theriaque.org/apps/contenu/journal.php?menu=2&id=14
- 51. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, et al. Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. sept 2016;27(suppl 5):v111-8.

- 52. Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A, Foubert J, Link H, Osterborg A, et al. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update. Eur J Cancer. janv 2007;43(2):258-70.
- 53. Les troubles du sommeil en oncologie [Internet]. [cité 6 févr 2022]. Disponible sur: https://www.edimark.fr/lettre-cancerologue/troubles-sommeil-oncologie
- 54. Savard J, Morin CM. REVIEW ARTICLE Insomnia in the Context of Cancer: A Review of a Neglected Problem.
- 55. Medysky ME, Temesi J, Culos-Reed SN, Millet GY. Exercise, sleep and cancer-related fatigue: Are they related? Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology. 1 avr 2017;47(2):111-22.
- 56. INSTRUCTION N° DGOS/R3/INCa/2017/62 du 23 février 2017 relative à l'amélioration de l'accès aux soins de support des patients atteints de cancer Légifrance [Internet]. [cité 6 févr 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/circulaire/id/41950
- 57. Légifrance Droit national en vigueur Circulaires et instructions INSTRUCTION N° DGOS/R3/INCa/2017/62 du 23 février 2017 relative à l'amélioration de l'accès aux soins de support des patients atteints de cancer [Internet]. [cité 6 févr 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf/circ?id=41950
- 58. pharmacies.fr LM des. Chimiothérapie orale en ville Le Moniteur des Pharmacies n° 2835 du 12/06/2010 Revues Le Moniteur des pharmacies.fr [Internet]. Le Moniteur des pharmacie.fr. [cité 6 févr 2022]. Disponible sur: https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-2835/chimiotherapie-orale-en-ville.html
- 59. Syndrome main-pied Effets secondaires des traitements du cancer [Internet]. [cité 6 févr 2022]. Disponible sur: https://www.roche.fr/fr/patients/info-patients-cancer/effets-secondaires-traitement-cancer/syndrome-main-pied-cancer.html
- 60. Remboursement prothèse capillaire & perruque, Sécurité Sociale et Mutuelles [Internet]. [cité 6 févr 2022]. Disponible sur: https://www.comptoir-de-vie.com/remboursement-perruque-securite-sociale
- 61. Les mucites, effets secondaires du traitement du cancer [Internet]. [cité 6 févr 2022]. Disponible sur: https://www.roche.fr/fr/patients/info-patients-cancer/effets-secondaires-traitement-cancer/mucites-traitement-cancer.html
- 62. ct032164.pdf [Internet]. [cité 6 févr 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct032164.pdf
- 63. Turner RR, Steed L, Quirk H, Greasley RU, Saxton JM, Taylor SJ, et al. Interventions for promoting habitual exercise in people living with and beyond cancer. Cochrane Database Syst Rev. 19 sept 2018;9:CD010192.
- 64. Courneya KS, Segal RJ, Mackey JR, Gelmon K, Reid RD, Friedenreich CM, et al. Effects of aerobic and resistance exercise in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: a multicenter randomized controlled trial. J Clin Oncol. 1 oct 2007;25(28):4396-404.

- 65. Activité physique et risque de cancer | Cancer et environnement [Internet]. [cité 6 févr 2022]. Disponible sur: https://www.cancer-environnement.fr/178-activite-physique-et-cancer.ce.aspx
- 66. BRUNETON J. Pharmacognosie (5° édition) Phytochimie Plantes médicinales. 2016.
- 67. European Union herbal monograph on Aloe barbadensis Mill. and on Aloe (various species, mainly Aloe ferox Mill. and its hybrids), folii succus siccatus. :9.
- 68. Aloès acadpharm [Internet]. [cité 7 avr 2022]. Disponible sur: http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Alo%C3%A8s
- 69. Sehgal I, Winters WD, Scott M, Kousoulas K. An in vitro and in vivo toxicologic evaluation of a stabilized aloe vera gel supplement drink in mice. Food Chem Toxicol. mai 2013;55:363-70.
- 70. Haddad P, Amouzgar-Hashemi F, Samsami S, Chinichian S, Oghabian MA. Aloe vera for prevention of radiation-induced dermatitis: a self-controlled clinical trial. Curr Oncol. août 2013;20(4):e345-348.
- 71. Ahmadloo N, Kadkhodaei B, Omidvari S, Mosalaei A, Ansari M, Nasrollahi H, et al. Lack of Prophylactic Effects of Aloe Vera Gel on Radiation Induced Dermatitis in Breast Cancer Patients. Asian Pac J Cancer Prev. 1 avr 2017;18(4):1139-43.
- 72. Hoopfer D, Holloway C, Gabos Z, Alidrisi M, Chafe S, Krause B, et al. Three-Arm Randomized Phase III Trial: Quality Aloe and Placebo Cream Versus Powder as Skin Treatment During Breast Cancer Radiation Therapy. Clin Breast Cancer. juin 2015;15(3):181-190.e1-4.
- 73. Ahmadi A. Potential prevention: Aloe vera mouthwash may reduce radiation-induced oral mucositis in head and neck cancer patients. Chin J Integr Med. août 2012;18(8):635-40.
- 74. Mansouri P, Haghighi M, Beheshtipour N, Ramzi M. The Effect of Aloe Vera Solution on Chemotherapy-Induced Stomatitis in Clients with Lymphoma and Leukemia: A Randomized Controlled Clinical Trial. Int J Community Based Nurs Midwifery. avr 2016;4(2):119-26.
- 75. Karbasizade S, Ghorbani F, Ghasemi Darestani N, Mansouri-Tehrani MM, Kazemi AH. Comparison of therapeutic effects of statins and aloe vera mouthwash on chemotherapy induced oral mucositis. Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol. 2021;13(4):110-6.
- 76. Aloe Vera | Memorial Sloan Kettering Cancer Center [Internet]. [cité 11 avr 2022]. Disponible sur: https://www.mskcc.org/cancer-care/integrative-medicine/herbs/aloe-vera
- 77. Souci des jardins Phytothérapie [Internet]. VIDAL. [cité 6 févr 2022]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/souci-jardins-calendula-officinalis.html
- 78. Souci acadpharm [Internet]. [cité 8 avr 2022]. Disponible sur: https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Souci
- 79. final-european-union-herbal-monograph-calendula-officinalis-l-flos-revision-1\_en.pdf [Internet]. [cité 6 févr 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-calendula-officinalis-l-flos-revision-1 en.pdf

- 80. Cruceriu D, Balacescu O, Rakosy E. Calendula officinalis: Potential Roles in Cancer Treatment and Palliative Care. Integr Cancer Ther. déc 2018;17(4):1068-78.
- 81. Pommier P, Gomez F, Sunyach MP, D'Hombres A, Carrie C, Montbarbon X. Phase III randomized trial of Calendula officinalis compared with trolamine for the prevention of acute dermatitis during irradiation for breast cancer. J Clin Oncol. 15 avr 2004;22(8):1447-53.
- 82. Trotti A, Bellm LA, Epstein JB, Frame D, Fuchs HJ, Gwede CK, et al. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. Radiother Oncol. mars 2003;66(3):253-62.
- 83. Babaee N, Moslemi D, Khalilpour M, Vejdani F, Moghadamnia Y, Bijani A, et al. Antioxidant capacity of calendula officinalis flowers extract and prevention of radiation induced oropharyngeal mucositis in patients with head and neck cancers: a randomized controlled clinical study. Daru. 7 mars 2013;21(1):18.
- 84. Community herbal monograph on Zingiber officinale Roscoe, rhizoma. :6.
- 85. Sontakke S, Thawani V, Naik MS. Ginger as an antiemetic in nausea and vomiting induced by chemotherapy: A randomized, cross-over, double blind study. undefined [Internet]. 2003 [cité 6 févr 2022]; Disponible sur: https://www.semanticscholar.org/paper/Ginger-as-an-antiemetic-in-nausea-and-vomiting-by-A-Sontakke-Thawani/d2a25b816f1a4e22b8c7d52c8800a0d043ec5ad6
- 86. Arslan M, Ozdemir L. Oral intake of ginger for chemotherapy-induced nausea and vomiting among women with breast cancer. Clin J Oncol Nurs. oct 2015;19(5):E92-97.
- 87. Gingembre acadpharm [Internet]. [cité 10 avr 2022]. Disponible sur: https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Gingembre
- 88. Lumb AB. Mechanism of antiemetic effect of ginger. Anaesthesia. déc 1993;48(12):1118.
- 89. Wu KL, Rayner CK, Chuah SK, Changchien CS, Lu SN, Chiu YC, et al. Effects of ginger on gastric emptying and motility in healthy humans. Eur J Gastroenterol Hepatol. mai 2008;20(5):436-40.
- 90. Ginger for chemotherapy-related nausea in cancer patients: A URCC CCOP randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of 644 cancer patients | Journal of Clinical Oncology [Internet]. [cité 6 févr 2022]. Disponible sur: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2009.27.15\_suppl.9511
- 91. Guide des compléments alimentaires | Fondation contre le Cancer [Internet]. [cité 6 févr 2022]. Disponible sur: https://www.cancer.be/complementsalimentaires/20465
- 92. Ginger | Memorial Sloan Kettering Cancer Center [Internet]. [cité 11 avr 2022]. Disponible sur: https://www.mskcc.org/cancer-care/integrative-medicine/herbs/ginger
- 93. Krüth P, Brosi E, Fux R, Mörike K, Gleiter CH. Ginger-associated overanticoagulation by phenprocoumon. Ann Pharmacother. févr 2004;38(2):257-60.

- 94. Akhani SP, Vishwakarma SL, Goyal RK. Anti-diabetic activity of Zingiber officinale in streptozotocin-induced type I diabetic rats. J Pharm Pharmacol. janv 2004;56(1):101-5.
- 95. Silymarine acadpharm [Internet]. [cité 10 avr 2022]. Disponible sur: https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Silymarine
- 96. Chen IS, Chen YC, Chou CH, Chuang RF, Sheen LY, Chiu CH. Hepatoprotection of silymarin against thioacetamide-induced chronic liver fibrosis. J Sci Food Agric. mai 2012;92(7):1441-7.
- 97. Ramakrishnan G, Jagan S, Kamaraj S, Anandakumar P, Devaki T. Silymarin attenuated mast cell recruitment thereby decreased the expressions of matrix metalloproteinases-2 and 9 in rat liver carcinogenesis. Invest New Drugs. juin 2009;27(3):233-40.
- 98. Ladas E, Kroll D, Oberlies N, Cheng B, Hughes D, Rheingold S, et al. A randomized controlled, double-blind pilot study of milk thistle for the treatment of hepatotoxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL). Cancer. 15 janv 2010;116(2):506-13.
- 99. Ninsontia C, Pongjit K, Chaotham C, Chanvorachote P. Silymarin selectively protects human renal cells from cisplatin-induced cell death. Pharm Biol. oct 2011;49(10):1082-90.
- 100. Sonnenbichler J, Scalera F, Sonnenbichler I, Weyhenmeyer R. Stimulatory Effects of Silibinin and Silicristin from the Milk Thistle Silybum marianum on Kidney Cells. J Pharmacol Exp Ther. 1 sept 1999;290(3):1375-83.
- 101. Topical Silymarin Administration for Prevention of Capecitabine-Induced Hand—Foot Syndrome: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Clinical Trial Elyasi 2017 Phytotherapy Research Wiley Online Library [Internet]. [cité 6 févr 2022]. Disponible sur: https://onlinelibrary-wiley-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/doi/10.1002/ptr.5857
- 102. Elyasi S, Hosseini S, Niazi Moghadam MR, Aledavood SA, Karimi G. Effect of Oral Silymarin Administration on Prevention of Radiotherapy Induced Mucositis: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Clinical Trial. Phytotherapy Research. 2016;30(11):1879-85.
- 103. Topical silymarin administration for prevention of acute radiodermatitis in breast cancer patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial Karbasforooshan 2019 Phytotherapy Research Wiley Online Library [Internet]. [cité 6 févr 2022]. Disponible sur: https://onlinelibrary-wiley-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/doi/10.1002/ptr.6231
- 104. Chardon-Marie | Fondation contre le Cancer [Internet]. [cité 6 févr 2022]. Disponible sur: https://www.cancer.be/complementsalimentaires/chardon-marie
- 105. Thériaque [Internet]. [cité 6 févr 2022]. Disponible sur: https://www.theriaque.org/apps/recherche/rch\_phyto.php
- 106. Venkataramanan R, Ramachandran V, Komoroski BJ, Zhang S, Schiff PL, Strom SC. Milk thistle, a herbal supplement, decreases the activity of CYP3A4 and uridine diphosphoglucuronosyl transferase in human hepatocyte cultures. Drug Metab Dispos. nov 2000;28(11):1270-3.

- 107. van Erp NPH, Baker SD, Zhao M, Rudek MA, Guchelaar HJ, Nortier JWR, et al. Effect of milk thistle (Silybum marianum) on the pharmacokinetics of irinotecan. Clin Cancer Res. 1 nov 2005;11(21):7800-6.
- 108. final-european-union-herbal-monograph-silybum-marianum-l-gaertn-fructus\_en.pdf [Internet]. [cité 6 févr 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-silybum-marianum-l-gaertn-fructus\_en.pdf
- 109. European Union herbal monograph on Silybum marianum (L.) Gaertn., fructus. :8.
- 110. Kocaadam B, Şanlier N. Curcumin, an active component of turmeric (Curcuma longa), and its effects on health. Critical Reviews in Food Science and Nutrition. 2 sept 2017;57(13):2889-95.
- 111. European Union herbal monograph on Curcuma longa L.,. :7.
- 112. Unlu A, Nayir E, Dogukan Kalenderoglu M, Kirca O, Ozdogan M. Curcumin (Turmeric) and cancer. J BUON. oct 2016;21(5):1050-60.
- 113. He ZY, Shi CB, Wen H, Li FL, Wang BL, Wang J. Upregulation of p53 expression in patients with colorectal cancer by administration of curcumin. Cancer Invest. mars 2011;29(3):208-13.
- 114. Shakibaei M, Mobasheri A, Lueders C, Busch F, Shayan P, Goel A. Curcumin Enhances the Effect of Chemotherapy against Colorectal Cancer Cells by Inhibition of NF-κB and Src Protein Kinase Signaling Pathways. PLoS One. 22 févr 2013;8(2):e57218.
- 115. Palatty PL, Azmidah A, Rao S, Jayachander D, Thilakchand KR, Rai MP, et al. Topical application of a sandal wood oil and turmeric based cream prevents radiodermatitis in head and neck cancer patients undergoing external beam radiotherapy: a pilot study. Br J Radiol. juin 2014;87(1038):20130490.
- 116. Ryan JL, Heckler CE, Ling M, Katz A, Williams JP, Pentland AP, et al. Curcumin for Radiation Dermatitis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial of Thirty Breast Cancer Patients. Radiat Res. juill 2013;180(1):34-43.
- 117. Normando AGC, de Menêses AG, de Toledo IP, Borges GÁ, de Lima CL, dos Reis PED, et al. Effects of turmeric and curcumin on oral mucositis: A systematic review. Phytotherapy Research. 2019;33(5):1318-29.
- 118. Turmeric | Memorial Sloan Kettering Cancer Center [Internet]. [cité 6 févr 2022]. Disponible sur: https://www.mskcc.org/cancer-care/integrative-medicine/herbs/turmeric
- 119. Chen Y, Liu WH, Chen BL, Fan L, Han Y, Wang G, et al. Plant Polyphenol Curcumin Significantly Affects CYPIA2 and CYP2A6 Activity in Healthy, Male Chinese Volunteers. Ann Pharmacother. 1 juin 2010;44(6):1038-45.
- 120. Interaction médicamenteuses, cytochromes P450 et P-glycoprotéine (Pgp) Hopitaux Universitaires de Genève [Internet]. [cité 6 févr 2022]. Disponible sur: https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie\_et\_toxicologie\_cliniques/a5\_cytochromes\_6\_2.pdf

- 121. Zhang W, Lim LY. Effects of Spice Constituents on P-Glycoprotein-Mediated Transport and CYP3A4-Mediated Metabolism in Vitro. Drug Metab Dispos. 1 juil 2008;36(7):1283-90.
- 122. Graber-Maier A, Büter KB, Aeschlimann J, Bittel C, Kreuter M, Drewe J, et al. Effects of Curcuma extracts and curcuminoids on expression of P-glycoprotein and cytochrome P450 3A4 in the intestinal cell culture model LS180. Planta Med. nov 2010;76(16):1866-70.
- 123. Volak LP, Hanley MJ, Masse G, Hazarika S, Harmatz JS, Badmaev V, et al. Effect of a herbal extract containing curcumin and piperine on midazolam, flurbiprofen and paracetamol (acetaminophen) pharmacokinetics in healthy volunteers. Br J Clin Pharmacol. févr 2013;75(2):450-62.
- 124. Curcuma Phytothérapie [Internet]. VIDAL. [cité 6 févr 2022]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/curcuma-longa.html
- 125. European Union herbal monograph on Echinacea purpurea (L.) Moench, radix.:7.
- 126. Echinacea alkylamides modulate TNF-α gene expression via cannabinoid receptor CB2 and multiple signal transduction pathways Gertsch 2004 FEBS Letters Wiley Online Library [Internet]. [cité 6 févr 2022]. Disponible sur: https://febs-onlinelibrary-wiley-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/doi/full/10.1016/j.febslet.2004.10.064?sid=nlm%3Apubmed
- 127. Dapas B, Dall'Acqua S, Bulla R, Agostinis C, Perissutti B, Invernizzi S, et al. Immunomodulation mediated by a herbal syrup containing a standardized Echinacea root extract: A pilot study in healthy human subjects on cytokine gene expression. Phytomedicine. 25 sept 2014;21(11):1406-10.
- 128. The Potency of Immunomodulatory Herbs May Be Primarily Dependent upon Macrophage Activation | Journal of Medicinal Food [Internet]. [cité 6 févr 2022]. Disponible sur: https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/jmf.2006.233?url\_ver=Z39.88-2003&rfr\_id=ori %3Arid%3Acrossref.org&rfr\_dat=cr\_pub++0pubmed
- 129. Scott GN, Elmer GW. Update on natural product--drug interactions. Am J Health Syst Pharm. 15 févr 2002;59(4):339-47.
- 130. Muthiah YD, Ong CE, Sulaiman SA, Ismail R. Inhibition of Human Cytochrome P450 2c8-catalyzed Amodiaquine N-desethylation: Effect of Five Traditionally and Commonly Used Herbs. Pharmacognosy Res. 2016;8(4):292-7.
- 131. Bossaer JB, Odle BL. Probable etoposide interaction with Echinacea. J Diet Suppl. juin 2012;9(2):90-5.
- 132. Echinacea | Memorial Sloan Kettering Cancer Center [Internet]. [cité 6 févr 2022]. Disponible sur: https://www.mskcc.org/cancer-care/integrative-medicine/herbs/echinacea
- 133. Guide des compléments alimentaires | Fondation contre le Cancer [Internet]. [cité 6 févr 2022]. Disponible sur: https://www.cancer.be/complementsalimentaires/20461
- 134. Mancuso C, Santangelo R. Panax ginseng and Panax quinquefolius: From pharmacology to toxicology. Food Chem Toxicol. sept 2017;107:362-72.

- 135. final-community-herbal-monograph-panax-ginseng-ca-meyer-radix\_en.pdf [Internet]. [cité 6 févr 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-panax-ginseng-ca-meyer-radix\_en.pdf
- 136. Yennurajalingam S, Reddy A, Tannir NM, Chisholm GB, Lee RT, Lopez G, et al. High-Dose Asian Ginseng (Panax Ginseng) for Cancer-Related Fatigue: A Preliminary Report. Integr Cancer Ther. sept 2015;14(5):419-27.
- 137. Kim JH, Park CY, Lee SJ. Effects of sun ginseng on subjective quality of life in cancer patients: a double-blind, placebo-controlled pilot trial. J Clin Pharm Ther. août 2006;31(4):331-4.
- 138. Bilgi N, Bell K, Ananthakrishnan AN, Atallah E. Imatinib and Panax ginseng: a potential interaction resulting in liver toxicity. Ann Pharmacother. mai 2010;44(5):926-8.
- 139. Ginseng (Asian) | Memorial Sloan Kettering Cancer Center [Internet]. [cité 6 févr 2022]. Disponible sur: https://www.mskcc.org/cancer-care/integrative-medicine/herbs/ginseng-asian
- 140. Meiri E, Jhangiani H, Vredenburgh JJ, Barbato LM, Carter FJ, Yang HM, et al. Efficacy of dronabinol alone and in combination with ondansetron versus ondansetron alone for delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting. Curr Med Res Opin. mars 2007;23(3):533-43.
- 141. Cannabinoids for nausea and vomiting in adults with cancer receiving chemotherapy PubMed [Internet]. [cité 6 févr 2022]. Disponible sur: https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ressources-electroniques.univ-lille.fr/26561338/
- 142. May MB, Glode AE. Dronabinol for chemotherapy-induced nausea and vomiting unresponsive to antiemetics. Cancer Manag Res. 12 mai 2016;8:49-55.
- 143. MARINOL (dronabinol) capsules, for oral use. :20.
- 144. Cannabis thérapeutique : publication du décret autorisant l'expérimentation sur la mise à disposition dans 5 indications [Internet]. VIDAL. [cité 10 avr 2022]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/25970-cannabis-therapeutique-publication-du-decret-autorisant-l-experimentation-sur-la-mise-a-disposition-dans-5-indications.html
- 145. Omedit Normandie. Dronabinol Fiche Conseil aux professionnel OMEDIT. 2018.
- 146. Lee G, Grovey B, Furnish T, Wallace M. Medical Cannabis for Neuropathic Pain. Curr Pain Headache Rep. 1 févr 2018;22(1):8.
- 147. ANSM. Critères d'inclusion à l'expérimentation du Cannabis médical. 2021.
- 148. Qian Y, Gurley BJ, Markowitz JS. The Potential for Pharmacokinetic Interactions Between Cannabis Products and Conventional Medications. J Clin Psychopharmacol. oct 2019;39(5):462-71.
- 149. Krebs MO, Demars F, Frajerman A, Kebir O, Jay T. Cannabis et neurodéveloppement. Bull Acad Natl Med. juin 2020;204(6):561-9.
- 150. COMMUNITY HERBAL MONOGRAPH ON HYPERICUM PERFORATUM L., HERBA (WELL-ESTABLISHED MEDICINAL USE). 2009;7.

- 151. Millepertuis acadpharm [Internet]. [cité 11 avr 2022]. Disponible sur: https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Millepertuis
- 152. Szegedi A, Kohnen R, Dienel A, Kieser M. Acute treatment of moderate to severe depression with hypericum extract WS 5570 (St John's wort): randomised controlled double blind non-inferiority trial versus paroxetine. BMJ. 5 mars 2005;330(7490):503.
- 153. Fava M, Alpert J, Nierenberg AA, Mischoulon D, Otto MW, Zajecka J, et al. A Double-blind, randomized trial of St John's wort, fluoxetine, and placebo in major depressive disorder. J Clin Psychopharmacol. oct 2005;25(5):441-7.
- 154. Rapaport MH, Nierenberg AA, Howland R, Dording C, Schettler PJ, Mischoulon D. The Treatment of Minor Depression with St. John's Wort or Citalopram: Failure to Show Benefit over Placebo. J Psychiatr Res. juill 2011;45(7):931-41.
- 155. Asif M. A brief study of toxic effects of some medicinal herbs on kidney. Adv Biomed Res. 28 août 2012;1:44.
- 156. Hu Z, Yang X, Ho PCL, Chan SY, Heng PWS, Chan E, et al. Herb-Drug Interactions: A Literature Review. Drugs. 2005;65(9):1239-82.
- 157. Quality, efficacy and safety of complementary medicines: fashions, facts and the future. Part II: Efficacy and safety Barnes 2003 British Journal of Clinical Pharmacology Wiley Online Library [Internet]. [cité 6 févr 2022]. Disponible sur: https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1365-2125.2003.01811.x
- 158. Effect of the St. John's Wort Constituent Hyperforin on Docetaxel Metabolism by Human Hepatocyte Cultures | Clinical Cancer Research [Internet]. [cité 6 févr 2022]. Disponible sur: https://clincancerres.aacrjournals.org/content/11/19/6972.long
- 159. Frye RF, Fitzgerald SM, Lagattuta TF, Hruska MW, Egorin MJ. Effect of St John's wort on imatinib mesylate pharmacokinetics. Clin Pharmacol Ther. oct 2004;76(4):323-9.
- 160. Hu ZP, Yang XX, Chen X, Cao J, Chan E, Duan W, et al. A Mechanistic Study on Altered Pharmacokinetics of Irinotecan by St. Johns Wort. Current Drug Metabolism. 8(2):157-71.
- 161. Yang SY, Juang SH, Tsai SY, Chao PDL, Hou YC. St. John's wort significantly increased the systemic exposure and toxicity of methotrexate in rats. Toxicology and Applied Pharmacology. 15 août 2012;263(1):39-43.
- 162. Fleming 2000 PDR for herbal medicines.pdf [Internet]. [cité 6 févr 2022]. Disponible sur: https://naturalingredient.org/wp/wp-content/uploads/Pdr for Herbal Medicines.pdf
- 163. Community herbal monograph on Paullinia cupana Kunth ex H.B.K. var. sorbilis (Mart.) Ducke, semen. :5.
- 164. Fleming T, éditeur. PDR for herbal medicines. 2., rev. ed. Montvale, N.J: Medical Economics Co; 2000.
- 165. de Araujo DP, Pereira PTVT, Fontes AJC, Marques KDS, de Moraes ÉB, Guerra RNM, et al. The use of guarana (Paullinia cupana) as a dietary supplement for fatigue in cancer patients: a systematic review with a meta-analysis. Support Care Cancer. déc 2021;29(12):7171-82.

- 166. de Oliveira Campos MP, Riechelmann R, Martins LC, Hassan BJ, Casa FBA, Del Giglio A. Guarana (Paullinia cupana) improves fatigue in breast cancer patients undergoing systemic chemotherapy. J Altern Complement Med. juin 2011;17(6):505-12.
- 167. Palma CGL, Lera AT, Lerner T, de Oliveira MM, de Borta TM, Barbosa RP, et al. Guarana (Paullinia cupana) Improves Anorexia in Patients with Advanced Cancer. J Diet Suppl. 2016;13(2):221-31.
- 168. Guarana | Memorial Sloan Kettering Cancer Center [Internet]. [cité 11 avr 2022]. Disponible sur: https://www.mskcc.org/cancer-care/integrative-medicine/herbs/guarana
- 169. Université de Grenoble Alpes. HEDRINE Herb Drug Interaction Database.
- 170. European Union herbal monograph on Valeriana officinalis L., radix.: 9.
- 171. Valerian | Memorial Sloan Kettering Cancer Center [Internet]. [cité 6 févr 2022]. Disponible sur: https://www.mskcc.org/cancer-care/integrative-medicine/herbs/valerian#references-9
- 172. Murphy K, Kubin ZJ, Shepherd JN, Ettinger RH. Valeriana officinalis root extracts have potent anxiolytic effects in laboratory rats. Phytomedicine. juill 2010;17(8-9):674-8.
- 173. Andreatini R, Sartori VA, Seabra MLV, Leite JR. Effect of valepotriates (valerian extract) in generalized anxiety disorder: a randomized placebo-controlled pilot study. Phytother Res. nov 2002;16(7):650-4.
- 174. Müller CE, Schumacher B, Brattström A, Abourashed EA, Koetter U. Interactions of valerian extracts and a fixed valerian-hop extract combination with adenosine receptors. Life Sci. 6 sept 2002;71(16):1939-49.
- 175. Barton DL, Atherton PJ, Bauer BA, Moore DF, Mattar BI, Lavasseur BI, et al. The use of Valeriana officinalis (Valerian) in improving sleep in patients who are undergoing treatment for cancer: a phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study (NCCTG Trial, N01C5). J Support Oncol. févr 2011;9(1):24-31.
- 176. Mooiman KD, Maas-Bakker RF, Hendrikx JJMA, Bank PCD, Rosing H, Beijnen JH, et al. The effect of complementary and alternative medicines on CYP3A4-mediated metabolism of three different substrates: 7-benzyloxy-4-trifluoromethyl-coumarin, midazolam and docetaxel. J Pharm Pharmacol. juin 2014;66(6):865-74.
- 177. Hellum BH, Nilsen OG. In vitro inhibition of CYP3A4 metabolism and P-glycoprotein-mediated transport by trade herbal products. Basic Clin Pharmacol Toxicol. mai 2008;102(5):466-75.
- 178. Guide des compléments alimentaires | Fondation contre le Cancer [Internet]. [cité 6 févr 2022]. Disponible sur: https://www.cancer.be/complementsalimentaires/20472
- 179. Kennedy DO, Wightman EL. Herbal extracts and phytochemicals: plant secondary metabolites and the enhancement of human brain function. Adv Nutr. janv 2011;2(1):32-50.
- 180. Vassiliadis T, Anagnostis P, Patsiaoura K, Giouleme O, Katsinelos P, Mpoumponaris A, et al. Valeriana hepatotoxicity. Sleep Med. sept 2009;10(8):935.





## DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE THÈSE D'EXERCICE

Date, heure et lieu de soutena		11ang/ INE : 090 t 05 15 190
Le 27 avril 2022	à 18h15	Amphithéâtre ou salle : Amphi Curie
Engagement de l'étudi		
J'atteste sur l'honneur que tout un contenu personnel et origin	contenu qui n'est	t pas explicitement présenté comme une citation est
un contenu personner et origin	ai.	Signature de l'étudiant :
Avis du directeur de th	ièse	
Nom: SAHPAZ		Prénom : SEVSER
Favo	rable	☐ Défavorable
Motif de l'avis défavorable :		
Date: 23/03/2-22 Signature:	-	2 9 MARS 2022 Rép:
Avis du président du jury		L'Kep:
Nom (CAZIN) A Favorable		Prénom : JEAN - Louis
		☐ Défavorable
Motif de l'avis défavorable :		
Date: State State Signature:		
Décision du Doyen		
<b>∀</b> Favo	rable	☐ Défavorable , ,
•		Le 96/04/222.
NR: La facultá n'entand depos sucura cas		B. BERTIN  D. ALLORGE
NB : La faculté n'entend donner aucune app propres à leurs auteurs.	robation ou improbation	au bifigures emises dans les thèses, qui doivent être regardées comme
UFR3S-Pharmacie - 3, rue du Professeur La	aguesse - 59000 Lille	

T. +33 (0)3 20 96 40 40 - https://pharmacie.univ-lille.fr

Université de Lille FACULTÉ DE PHARMACIE DE LILLE

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Année Universitaire 2021/2022

Nom : Bailleul Prénom : Marion

Titre de la thèse : Prise en charge à l'officine des effets indésirables des

chimiothérapies et radiothérapies par la phytothérapie

Mots-clés : Cancer, chimiothérapie, radiothérapie, soins de support, effets

indésirables, phytothérapie, traitements naturels.

**Résumé**: Le cancer et les traitements du cancer causent souvent des effets indésirables qu'il faut soulager. La tendance actuelle du naturel et l'utilisation des plantes pour se soigner n'échappent pas aux patients en oncologie qui peuvent souhaiter un traitement naturel pour soulager leurs effets indésirables des traitements du cancer. Les plantes sont riches en principe actif pouvant soulager efficacement le patient. Néanmoins l'usage d'une plante associé à une molécule médicamenteuse peut être délétère pour l'efficacité ou la toxicité du traitement. Dans ce document, 11 plantes connues du grand public sont mises en évidence et développées, permettant de voir l'efficacité dans le cadre de soin de support à travers différentes études, ainsi que leurs effets indésirables et les différentes interactions médicamenteuses avec les traitements du cancer.

A été développé dans ce document : L'Aloe vera et le Calendula pour les effets positifs sur la peau et les muqueuses, le Gingembre pour l'effet anti-émétique, le Chardon Marie pour son effet protecteur hépatique et rénal, l'Echinacée pour son effet de renforcement du système immunitaire, le Ginseng et la Guarana pour les effets anti-fatigue, le Cannabis pour l'effet anti-douleur, le Millepertuis dans le cadre d'une perte de moral et la Valériane pour son effet anxiolytique et insomnie.

Membres du jury:

**Président : Professeur Jean-Louis Cazin**, Professeur de Pharmacologie et Pharmacie Clinique à la Faculté de Pharmacie (UFR 3S, Université de Lille)

**Assesseur : Professeur Sevser Sahpaz**, Professeur de Pharmacognosie à la Faculté de Pharmacie (UFR 3S, Université de Lille)

Membre extérieur : Docteur Adeline Huyghe, Pharmacien d'officine à Hazebrouck

160