

Année universitaire 2012-2013

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Solène CHABOSSEAU

n e le 8 aout 1989 à Angers (49)

soutenue publiquement le 18 novembre 2013

**Plantes médicinales et cancer du sein :
 tat des lieux et recommandations sur leurs
utilisations.**

JURY :

Président : Madame Anne LANDREAU
Directrice : Madame Caroline FOLLIARD
Co Directrice : Madame Séverine DERBRE
Membres : Madame Martine VANDANGEON
Madame Véronique GUERIN-MEYER



Liste des enseignants

Année Universitaire 2012-2013

PROFESSEURS

BENOIT Jean-Pierre

BOUET Gilles

BOURY Franck

CALENDA Alphonse

DUVAL Olivier

FOUSSARD Françoise

JARDEL Alain

LAGARCE Frédéric

MAHAZA Chetaou

MARCHAIS Véronique

MAURAS Geneviève

MAURAS Yves

PASSIRANI Catherine

RICHOMME Pascal

ROBERT Raymond

SAULNIER Patrick

SERAPHIN Denis

VENIER Marie-Claire

Disciplines

Pharmacotechnie

Chimie Physique Générale et Minérale

Biophysique

Biologie Moléculaire - Biotechnologie

Chimie Thérapeutique

Biochimie Générale et Clinique

Physiologie

Pharmacotechnie-Biopharmacie

Bactériologie - Virologie

Bactériologie et Virologie

Biologie Cellulaire

Toxicologie

Chimie générale – Chimie analytique

Pharmacognosie

Parasitologie et Mycologie médicale

Biophysique pharmaceutique et biostatistiques

Chimie Organique

Pharmacotechnie

MAITRES DE CONFERENCES

ANNAIX Véronique

BASTIAT Guillaume

BAGLIN Isabelle

BATAILLE Nelly

BENOIT Jacqueline

CL RE Nicolas

CORVEZ Pol

DERBRE Séverine

Disciplines

Biochimie Générale et Clinique

Biophysique pharmaceutique et biostatistiques

Pharmaco - Chimie

Biologie Cellulaire et Moléculaire

Pharmacologie et Pharmacocinétique

Pharmacologie

Sémiologie

Pharmacognosie

MAITRES DE CONFERENCES

DUBREUIL Véronique
 ÉVEILLARD Matthieu
 FAURE Sébastien
 FLEURY Maxime
 GALLAND Françoise
 GIRAUD Sandrine
 GUILLET David
 HELESBEUX Jean-Jacques
 JOLIVET Jean-Paul
 KHAN Mustayeen
 LANDREAU Anne
 LARCHER Gérald
 LE RAY Anne-Marie
 LICZNAR Patricia
 MALLET Marie-Sabine
 MAROT Agnès
 MILTGEN-LANCELOT Caroline

 NAIL BILLAUD Sandrine
 OGER Jean-Michel
 PECH Brigitte
 SCHINKOVITZ Andréas
 TRICAUD Anne

A.H.U.

SPIESSER-ROBELET Laurence

PRAG (Professeurs Agrégés)

HANOTTE Caroline
 ROUX Martine

PRCE (Professeurs certifiés affectés dans l'enseignement supérieur)

GENARD Nicole
 LECOMTE Stéphane

Disciplines

Chimie Analytique
 Bactériologie - Virologie
 Pharmacologie Physiologie
 Immunologie
 Biophysique
 Biologie moléculaire et cellulaire
 Chimie Analytique
 Chimie Organique
 Biophysique
 Chimie Générale et Minérale
 Botanique
 Biochimie Générale et Clinique
 Valorisation des substances naturelles
 Bactériologie - Virologie
 Chimie Analytique et Bromatologie
 Parasitologie et Mycologie médicale
 Management et gestion des organisations de santé
 Immunologie
 Chimie
 Pharmacotechnie
 Pharmacognosie
 Biologie Cellulaire

Disciplines

Pharmacie clinique et Éducation Thérapeutique

Disciplines


Economie – Gestion
 Espagnol

Anglais
 Anglais

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je soussignée, Solène CHABOSSEAU, déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document, publiés sur toutes formes de support, y compris l'internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce rapport ou mémoire.

Signature :



Remerciements

A mon président du jury, Docteur Anne LANDREAU, Maître de conférences en botanique à la faculté d'Angers,

Pour m'avoir fait l'honneur de présider cette thèse, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères reconnaissances.

A ma directrice de thèse, Docteur Caroline FOLLIARD, Praticien de Centre de Lutte de Cancérologie à l'ICO Paul Papin,

Merci de m'avoir accompagnée tout au long de ce travail. Ta gentillesse, ta disponibilité et tes compétences m'ont été d'un grand soutien. Merci de la confiance témoignée pour réaliser ce projet. Que ce travail soit le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect. Ce fut un grand honneur d'être la première personne que tu encadres pour la thèse d'exercice. Les suivantes auront beaucoup de chance de t'avoir à leurs côtés.

A ma co-directrice de thèse, Docteur Séverine DERBRE, Maître de conférences en pharmacognosie à la faculté d'Angers,

Merci de m'avoir soutenue tout au long de la rédaction de cette thèse. Votre investissement, votre disponibilité et votre rigueur m'ont motivée durant ce travail. Merci d'avoir accepté d'y participer.

Aux membres du jury,

Docteur Martine VANDANGEON, pharmacien d'officine à Martigné Briand,

Docteur Véronique GUERIN-MEYER, praticien spécialiste de Centre de Lutte de Cancérologie à l'ICO Paul Papin,

Merci d'avoir accepté avec enthousiasme d'être membre du jury de ma thèse.

Au Docteur Catherine DEVYS, Praticien spécialiste de Centre de Lutte de Cancérologie à l'ICO Paul Papin et pharmacien chef de service,

Merci de m'avoir fait confiance pour réaliser ce projet. J'espère qu'il répond à vos attentes et vous aidera dans votre pratique professionnelle.

A toute l'équipe de la pharmacie ICO Paul Papin, Estelle, Christelle, Nathalie, Jessica, Nathalie, Stéphanie, Gwenaëlle, Dorine et Flavie,

Cette 5^{ème} année hospitalo-universitaire n'aurait pas été aussi agréable sans votre présence. Vos petits arrêts devant « mon bureau » pour discuter et rigoler me manqueront. Bonne continuation à chacune d'entre vous et à très bientôt.

Aux cent vingt-huit patientes qui ont accepté de participer à cette étude,

Je ne saurais vous remercier suffisamment pour votre collaboration. Sans vous, cette thèse n'aurait pas été possible. Le dialogue entamé avec vous m'a énormément enrichi et m'a ouvert les yeux. Votre courage m'a beaucoup touché.

Au Docteur Philippe MAILLARD,

Pour avoir accepté que l'étude se déroule dans son service.

A Madame Yanan MAROT, cadre de coordination à l'ICO Paul Papin,

Aux infirmières de l'hospitalisation de jour de l'ICO Paul Papin.

Je dédie cette thèse :

A mes parents, qui tout au long de ces années m'ont toujours soutenue et encouragée et sans qui tout cela n'aurait pas été possible. Merci pour vos conseils, votre temps et votre amour, je vous en serai pour toujours reconnaissante.

A mes sœurs, Alexina et Noémie,

Alexina, tout au long de ces six années d'études, tu as été là pour moi et tu m'as toujours soutenue dans mes moments de doute. Les midis passés en ta compagnie m'ont remplie de joie. Merci de me faire participer à ta nouvelle vie de famille. Maïwen a une maman formidable à ses cotés qui mérite beaucoup de bonheur.

Noémie, sans toi cet ouvrage ne serait pas ce qu'il est. Tes remises en questions m'ont permis de progresser. Merci de m'avoir accordé autant de temps malgré ta vie très occupée. Tu as toujours été là pour moi et tes conseils m'ont fait grandir. L'accueil que je reçois dans votre foyer est touchant. Je ne saurai comment te signifier toute ma reconnaissance et mon admiration pour la femme et la maman que tu es devenue.

A mes « petits beaux-frères », Laurent et Jérôme,

Je suis heureuse que vous partagiez vos vies avec mes sœurs qui sont si formidables. Les repas de famille passés à vos titiller amicalement me remplissent de joie : sans vous ils ne seraient pas aussi drôle. Je vous souhaite beaucoup de joie et d'amour.

A mes petites nièces Alyssa, Maïwen et mon petit neveu Nolan et aux nombreux autres qui suivront je l'espère,

Vous pourrez toujours compter sur votre « tata Sosso » pour jouer avec vous, vous voir grandir, vous apprendre quelques petites bêtises et plus tard pour vous orienter dans vos choix.

A mes amis de lycée, Maëva, Lucie, Anne-laure, Vincent, Pauline et à mes « 7 Best Term » : Audrey, Adeline, Célise, Sandy, Claire, Ludivine et François

Ces années de lycée ne seraient pas ce qu'elles sont sans vous. Ces nombreux fous rires, anecdotes et surtout ces amitiés sont indispensables pour moi. Même si nos retrouvailles ne sont pas aussi régulières que nous les souhaiterions, elles sont toujours autant ponctuées de joie.

A ma Louloutte,

L'amitié qui nous lie est indispensable pour moi. Tu es l'une de mes plus proches amies sur qui je pourrais toujours compter. Sache que c'est réciproque. Merci pour ta gentillesse et ton soutien tout au long de ces années.

A mes amis de la faculté de pharmacie d'Angers, Michaël, Mary, François, Anne-Sophie, Jean, Rivo, Sylvain, Pierre, Simon,

Et particulièrement :

A ma Bibi : les TP réalisés ensemble ont été si drôles. Au fur et à mesure des années j'ai pu découvrir une personne formidable. Notre amitié ne demande qu'à grandir.

A Amélie M. : malgré l'éloignement de domicile, nous arrivons toujours à nous revoir. Nous avons passé de supers moments ensemble et j'espère que nous en passerons de nombreux autres. Et comme promis, merci de m'avoir aidé pour la mise en page de cette thèse.

A Julie, Sandra, Charlotte, Anne-Laure, Elodie : ces petites soirées entre filles resteront inoubliables. Je suis heureuse d'avoir de si bonnes amies sur qui je peux compter. Chacune à votre manière vous m'apportez énormément. Sans vous, ces années d'études n'auraient pas été aussi agréables. Malgré nos départs vers des destinations différentes j'espère que l'on arrivera toujours à se voir et à se donner des nouvelles. Je vous embrasse très fort et je vous souhaite tout le bonheur que vous méritez d'un point de vue personnel et professionnel.

A Marine Vandangeon, mon amie, ma collègue d'un été et ma future consœur,

Aux docteurs François et Martine VANDANGEON, pharmaciens titulaires à Martigné Briand,

C'est avec vous et grâce à vous que tout a commencé. Vous m'avez accueillie comme petite stagiaire de 3^{ème} et j'en ressors aujourd'hui pharmacien. Vous m'avez fait découvrir votre métier avec tant d'enthousiasme qu'une véritable passion est née en moi. Je ne saurais assez vous remercier pour toutes les possibilités que vous m'avez accordées durant ces années. Votre soutien et votre amitié resteront à jamais gravés en moi. Je vous souhaite beaucoup de bonheur.

A toute l'équipe de la pharmacie Vandangeon, Magali, Corinne, Christelle, Vanessa et Christine,

Auprès de vous j'ai énormément appris et sans vous je ne serai celle que je suis devenue. Vous m'avez toujours soutenue et encouragée chacune à votre manière. A toutes un énorme merci.

Aux docteurs Nathalie GOUABAU et Valérie PIHOUEE pharmaciens titulaires à Juigné sur Loire

Merci de m'avoir donné la possibilité de compléter ma formation en réalisant mon stage de pratique professionnelle au sein de votre officine. Merci pour la confiance que vous m'avez témoignée en me permettant de poursuivre l'aventure à vos côtés. Je tiens également à remercier les membres de l'équipe : Catherine, Odile, Charlène et Joy. Merci pour votre gentillesse.

Au docteur Christine MAXENCE, pharmacien titulaire à la pharmacie Saint Serge à Angers,

Merci pour l'expérience professionnelle que j'ai pu acquérir en travaillant à vos côtés. Je remercie également le reste de votre équipe : Aurélie, Alexis et Monsieur Maxence.

A Elodie GRELLIER, un ange parti trop vite et trop jeune,

Tu restes à jamais gravée dans mon cœur. Je t'avais promis que je réussirai mes études pour toi. Cette victoire t'est en partie dédiée. Au travers de ta rencontre, j'ai appris ce qu'était une personne simple, généreuse et naturelle. J'espère que de là où tu es, tu veilles sur nous.

Et enfin, j'ai une pensée particulière envers toutes les personnes qui se battent chaque jour contre le cancer.

LISTE DES FIGURES ET DES TABLEAUX.....	- 17 -
LISTE DES ANNEXES	- 20 -
ABREVIATIONS	- 21 -
INTRODUCTION.....	- 22 -
PARTIE A : GENERALITES SUR LE CANCER DU SEIN.....	- 24 -
1. EPIDEMIOLOGIE DU CANCER DU SEIN.....	- 24 -
1.1 <i>Dans le monde</i>	- 24 -
1.1.1 Incidence du cancer du sein.....	- 24 -
1.1.2 Mortalité par cancer du sein.....	- 25 -
1.2 <i>En France</i>	- 25 -
1.2.1 Incidence du cancer du sein.....	- 25 -
1.2.2 Mortalité par cancer du sein.....	- 25 -
1.2.3 Prévalence	- 26 -
1.2.4 Survie	- 26 -
2. STATUTS DU CANCER DU SEIN	- 27 -
2.1 <i>Statut des récepteurs hormonaux</i>	- 27 -
2.2 <i>Statut HER2</i>	- 27 -
3. FACTEURS DE RISQUES	- 28 -
3.1 <i>Facteurs de risque non modifiables</i>	- 28 -
3.1.1 Age	- 28 -
3.1.2 Facteurs génétiques.....	- 28 -
3.1.3 Risque histologique.....	- 29 -
3.1.4 Densité mammaire	- 29 -
3.1.5 Radiations ionisantes	- 30 -
3.1.6 Puberté précoce	- 30 -
3.1.7 Ménopause tardive.....	- 30 -
3.2 <i>Facteurs de risque modifiables</i>	- 30 -
3.2.1 Surpoids et obésité	- 31 -
3.2.2 Boissons alcoolisées.....	- 31 -
3.2.3 Absence d'activité physique	- 31 -
3.2.4 Absence de grossesse et âge tardif de la première grossesse	- 31 -
3.2.5 Absence d'allaitement	- 32 -
3.2.6 Contraceptifs oraux	- 32 -
3.2.7 Traitement hormonal substitutif	- 32 -
4. FACTEURS PRONOSTIQUES	- 33 -
4.1 <i>Facteurs cliniques</i>	- 33 -
4.2 <i>Facteurs anatomopathologiques</i>	- 33 -

4.3	<i>Facteurs biologiques</i>	- 34 -
4.4	<i>Classification TNM</i>	- 34 -
5.	ARSENAL THERAPEUTIQUE	- 34 -
5.1	<i>Traitement locorégional</i>	- 35 -
5.1.1	Chirurgie	- 35 -
5.1.2	Radiothérapie	- 36 -
5.2	<i>Traitements médicamenteux</i>	- 37 -
5.2.1	Chimiothérapie	- 38 -
5.2.1.1	Un peu d'histoire.....	- 38 -
5.2.1.2	Les pratiques actuelles	- 39 -
5.2.2	Thérapies ciblées	- 40 -
5.2.2.1	Hormonothérapie	- 41 -
5.2.2.2	Anticorps monoclonaux	- 43 -
5.2.2.3	Inhibiteurs de tyrosine kinases.....	- 43 -
6.	EFFETS INDESIRABLES DES TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX.....	- 44 -
6.1	<i>Troubles digestifs</i>	- 44 -
6.1.1	Lésions buccales	- 44 -
6.1.2	Nausées et vomissements	- 46 -
6.1.3	Diarrhées	- 50 -
6.1.4	Constipation.....	- 51 -
6.2	<i>Action sur les phanères</i>	- 52 -
6.2.1	Chute des cheveux et des cils	- 52 -
6.2.2	Atteinte des ongles.....	- 53 -
6.3	<i>Effets sur les éléments du sang</i>	- 53 -
6.3.1	Lignée blanche	- 54 -
6.3.2	Lignée rouge	- 58 -
6.3.3	Lignée plaquettaire.....	- 59 -
6.3.4	Aplasie médullaire	- 60 -
6.4	<i>Asthénie</i>	- 60 -
6.5	<i>Atteinte des nerfs périphériques</i>	- 60 -
6.6	<i>Cardiotoxicité</i>	- 61 -
6.7	<i>Toxicité cutanée</i>	- 62 -
6.8	<i>Autres effets</i>	- 63 -
6.8.1	Fertilité	- 63 -
6.8.2	Perturbations au niveau rénal	- 64 -
6.8.3	Toxicité vésicale	- 64 -
PARTIE B : MEDECINES ALTERNATIVES ET COMPLEMENTAIRES EMPLOYEES PAR DES FEMMES ATTEINTES		
D'UN CANCER DU SEIN : ETAT DES LIEUX.....		- 66 -

1.	DEFINITION DES MEDECINES ALTERNATIVES ET COMPLEMENTAIRES.....	- 66 -
2.	ETAT DES LIEUX SUR L'UTILISATION DE MEDECINES COMPLEMENTAIRES DANS UN SERVICE D'HOSPITALISATION DE JOUR DE CANCEROLOGIE A L'ICO PAUL PAPIN	- 68 -
2.1	<i>Contexte</i>	- 68 -
2.2	<i>Objectifs</i>	- 69 -
2.3	<i>Matériel et méthodes</i>	- 70 -
2.3.1	Durée de l'étude	- 70 -
2.3.2	Sélection des patients.....	- 70 -
2.3.2.1	Critères d'inclusion.....	- 70 -
2.3.2.2	Critères d'exclusion	- 70 -
2.3.2.3	Détermination du nombre de patientes à inclure.....	- 71 -
2.3.3	Déroulement de l'étude	- 71 -
2.3.3.1	Elaboration d'un questionnaire.....	- 71 -
2.3.3.2	Réalisation d'une phase de test	- 72 -
2.3.3.3	Recrutement des patientes	- 72 -
2.3.3.4	Collecte d'informations sur les patientes.....	- 72 -
2.3.3.5	Entretiens avec les patientes	- 72 -
2.4	<i>Résultats</i>	- 73 -
2.4.1	Données générales sur les patientes interrogées	- 73 -
2.4.1.1	Nombre de patientes incluses dans l'étude	- 73 -
2.4.1.2	Age	- 73 -
2.4.1.3	Fréquence d'utilisation des médecines complémentaires	- 74 -
2.4.2	Présentation des médecines complémentaires.....	- 74 -
2.4.2.1	Types de médecines complémentaires employés.....	- 74 -
2.4.2.2	Nombre de médecines complémentaires employées.....	- 75 -
2.4.2.3	Efficacité des médecines complémentaires	- 75 -
2.4.3	Résultats pour chaque type de médecine complémentaire : personnes ressources, lieux d'approvisionnement et motifs d'utilisation	- 75 -
2.4.3.1	Les techniques.....	- 75 -
2.4.3.2	Les substances.....	- 76 -
2.5	<i>Discussion</i>	- 80 -
2.5.1	Prévalence de l'utilisation des médecines complémentaires	- 80 -
2.5.2	Médecines complémentaires les plus courantes.....	- 81 -
2.5.3	Profil type des utilisatrices.....	- 81 -
2.5.4	Motifs d'utilisation.....	- 81 -
2.5.5	Sources d'informations.....	- 82 -
2.5.6	Lieux d'approvisionnement	- 83 -
2.5.7	Rôle du pharmacien.....	- 83 -
2.5.8	Autres éléments d'étude possible	- 84 -
2.5.8.1	Evaluer le budget consacré aux médecines complémentaires.....	- 84 -

2.5.8.2	Evaluer la proportion de femmes déclarant l'utilisation de MC à leur médecin	- 84 -
2.5.8.3	Population de l'étude	- 84 -
2.6	Conclusion de notre étude.....	- 85 -

PARTIE C : RECOMMANDATIONS SUR L'UTILISATION DE PLANTES MEDICINALES EN CAS DE CANCER DU SEIN

TRAITE PAR UN MEDICAMENT ANTICANCEREUX..... - 86 -

1.	OBJECTIFS	- 87 -
2.	MATERIEL ET METHODES	- 88 -
2.1	Sélection des plantes étudiées	- 88 -
2.2	Recherche bibliographique.....	- 88 -
2.3	Réalisation de fiches informatives.....	- 89 -
3.	RESULTATS	- 91 -
3.1	Fiches informatives	- 91 -
3.1.1	Plantes cholagogues et cholérétiques	- 91 -
3.1.1.1	Artichaut (feuille) – <i>Cynara scolymus</i> Linné – Asteraceae.....	- 91 -
3.1.1.2	Boldo (feuille) – <i>Peumus boldus</i> Molina – Monimiaceae	- 94 -
3.1.1.3	Chélidoine (plante entière) – <i>Chelidonium majus</i> Linné – Papaveraceae	- 97 -
3.1.1.4	Chicorée sauvage (racine) – <i>Cichorium intybus</i> Linné – Asteraceae.....	- 99 -
3.1.1.5	Curcuma (rhizome) – <i>Curcuma longa</i> Linné – Zingiberaceae	- 102 -
3.1.1.6	Pissenlit (partie souterraine) – <i>Taraxacum officinale</i> Weber – Asteraceae	- 106 -
3.1.1.7	Radis noir (racine) – <i>Raphanus sativus</i> Linné – Brassicaceae	- 108 -
3.1.1.8	Romarin (feuille) – <i>Rosmarinus officinalis</i> Linné – Lamiaceae.....	- 110 -
3.1.1.9	Tilleul (aubier) – <i>Tilia cordata</i> Miller – Tiliaceae	- 113 -
3.1.2	Plantes protectrices au niveau hépatique	- 115 -
3.1.2.1	Chardon-Marie (fruit) – <i>Silybum marianum</i> Linné – Asteraceae	- 115 -
3.1.2.2	Desmodium (parties aériennes) – <i>Desmodium adscendens</i> Swartz – Fabaceae	- 118 -
3.1.3	Plantes carminatives.....	- 121 -
3.1.3.1	Camomille allemande (capitule) – <i>Matricaria recutita</i> Linné – Asteraceae	- 121 -
3.1.3.2	Camomille romaine (capitule) – <i>Chamaemelum nobile</i> Linné – Asteraceae	- 124 -
3.1.3.3	Cannelle (écorce) – <i>Cinnamomum verum/zeylanicum</i> Presl – Lauraceae	- 126 -
3.1.3.4	Mélisse (feuille) – <i>Melissa officinalis</i> Linné – Lamiaceae.....	- 129 -
3.1.4	Plantes utilisées contre les douleurs digestives et spasmodiques.....	- 132 -
3.1.4.1	Camomille allemande (capitule) – <i>Matricaria recutita</i> Linné – Asteraceae	- 132 -
3.1.4.2	Camomille romaine (capitule) – <i>Chamaemelum nobile</i> Linné – Asteraceae	- 132 -
3.1.4.3	Mélisse (feuille) – <i>Melissa officinalis</i> Linné – Lamiaceae.....	- 132 -
3.1.4.4	Réglisse (racine) – <i>Glycyrrhiza glabra</i> Linné – Fabaceae	- 133 -
3.1.5	Plantes utilisées contre les nausées et les vomissements	- 136 -
3.1.5.1	Gingembre (rhizome) – <i>Zingiber officinale</i> Roscoe – Zingiberaceae	- 136 -
3.1.6	Plantes diurétiques	- 140 -
3.1.6.1	Caféier (graine) – <i>Coffea arabica</i> Linné – Rubiaceae.....	- 140 -

3.1.6.2	Céleri (racine) – <i>Apium graveolens</i> Linné – Apiaceae.....	- 143 -
3.1.6.3	Olivier (feuille) – <i>Olea europaea</i> Linné – Oleaceae	- 144 -
3.1.6.4	Pissenlit (feuilles) – <i>Taraxacum officinale</i> Weber – Asteraceae	- 147 -
3.1.6.5	Reine des prés (fleur) – <i>Filipendula ulmaria</i> Linné – Rosaceae	- 149 -
3.1.6.6	Théier (feuille) – <i>Camellia sinensis</i> Linné – Theaceae	- 151 -
3.1.7	Plantes utilisées pour lutter contre l’insomnie, le stress et ses symptômes	- 155 -
3.1.7.1	Aubépine (sommités fleuries) – <i>Crataegi laevigata</i> Poirét – Rosaceae.....	- 155 -
3.1.7.2	Ballote (sommités fleuries) – <i>Ballota nigra</i> Linné – Lamiaceae.....	- 158 -
3.1.7.3	Griffonia (graine) – <i>Griffonia simplicifolia</i> Baillon – Fabaceae	- 160 -
3.1.7.4	Mélisse (feuille) – <i>Melissa officinalis</i> Linné – Lamiaceae.....	- 162 -
3.1.7.5	Passiflore (partie aérienne) – <i>Passiflora incarnata</i> Linné – Passifloraceae	- 162 -
3.1.7.6	Tilleul (inflorescence) – <i>Tilia cordata</i> Miller – Tiliaceae	- 165 -
3.1.7.7	Valériane (racine) – <i>Valeriana officinalis</i> Linné – Valerianaceae.....	- 167 -
3.1.8	Plantes utilisées contre l’asthénie	- 170 -
3.1.8.1	Caféier (graine) – <i>Coffea arabica</i> Linné – Rubiaceae.....	- 170 -
3.1.8.2	Cannelle (huile essentielle) – <i>Cinnamomum verum/zeylanicum</i> Presl – Lauraceae.....	- 171 -
3.1.8.3	Eglantier (fruit) – <i>Rosae canina</i> Linné – Rosaceae.....	- 171 -
3.1.8.4	Goji (baie) – <i>Lycium barbarum</i> Linné – Solanaceae.....	- 173 -
3.1.8.5	Théier (feuille) – <i>Camellia sinensis</i> Linné – Theaceae	- 175 -
3.1.9	Plantes utilisées dans l’insuffisance cardiaque	- 175 -
3.1.9.1	Digitale pourpre (feuille) – <i>Digitalis purpurea</i> Linné – Scrofulariaceae.....	- 175 -
3.1.10	Plantes utilisées dans l’insuffisance veino-lymphatique	- 178 -
3.1.10.1	Marronnier d’Inde (écorce et graine) – <i>Aesculus hippocastanum</i> Linné – Hippocastanaceae. -	178 -
3.1.10.2	Mélilot (sommités fleuries) – <i>Melilotus officinalis</i> Linné – Fabaceae.....	- 181 -
3.1.11	Plantes utilisées comme stimulante immunitaire.....	- 184 -
3.1.11.1	Goji (baie) – <i>Lycium barbarum</i> Linné – Solanaceae.....	- 184 -
3.1.11.2	Noni (jus) – <i>Morinda citrifolia</i> Linné – Rubiaceae	- 184 -
3.1.12	Plantes utilisées dans les affections dermatologiques	- 186 -
3.1.12.1	Aloès (gel) – <i>Aloe vera</i> Linné – Asphodelaceae	- 186 -
3.1.12.2	Bourrache (huile) – <i>Borago officinalis</i> Linné – Boraginaceae	- 189 -
3.1.12.3	Onagre (huile) – <i>Oenothera biennis</i> Linné – Onagraceae.....	- 191 -
3.1.13	Plantes utilisées dans les troubles climatériques	- 193 -
3.1.13.1	Actée à grappe (rhizome) – <i>Cimicifuga racemosa</i> Linné – Ranunculaceae	- 193 -
3.1.14	Plantes anti oxydantes dites « anti cancer ».....	- 196 -
3.1.14.1	Artichaut (feuille) – <i>Cynara scolymus</i> Linné – Asteraceae.....	- 196 -
3.1.14.2	Bourrache (huile) – <i>Borago officinalis</i> Linné – Boraginaceae	- 196 -
3.1.14.3	Camomille allemande (capitule) – <i>Matricaria recutita</i> Linné – Asteraceae	- 196 -
3.1.14.4	Cannelle (écorce) – <i>Cinnamomum verum/zeylanicum</i> Presl – Lauraceae.....	- 196 -
3.1.14.5	Chardon-Marie (fruit) – <i>Silybum marianum</i> Linné – Asteraceae	- 196 -
3.1.14.6	Curcuma (rhizome) – <i>Curcuma longa</i> Linné – Zingiberaceae	- 196 -
3.1.14.7	Gingembre (rhizome) – <i>Zingiber officinale</i> Roscoe – Zingiberaceae	- 196 -

3.1.14.8	Goji (baie) – <i>Lycium barbarum</i> Linné – Solanaceae.....	- 196 -
3.1.14.9	Mélisse (feuille) – <i>Melissa officinalis</i> Linné – Lamiaceae.....	- 197 -
3.1.14.10	Noni (jus) – <i>Morinda citrifolia</i> Linné – Rubiaceae	- 197 -
3.1.14.11	Pamplemousse (fruit) – <i>Citrus paradisi</i> Macfadyen – Rutaceae.....	- 197 -
3.1.14.12	Pissenlit (partie souterraine) – <i>Taraxacum officinale</i> Weber – Asteraceae	- 198 -
3.1.14.13	Radis noir (racine) – <i>Raphanus sativus</i> Linné – Brassicaceae	- 198 -
3.1.14.14	Romarin (feuille) – <i>Rosmarinus officinalis</i> Linné – Lamiaceae.....	- 198 -
3.1.14.15	Théier (feuille) – <i>Camellia sinensis</i> Linné – Theaceae	- 198 -
3.1.15	Plantes utilisées dans les troubles respiratoires	- 199 -
3.1.15.1	Thym (feuille) – <i>Thymus vulgaris</i> Linné – Lamiaceae	- 199 -
3.2	<i>Posters synthétisant les diverses recommandations faites sur les plantes médicinales étudiées</i> -	202 -
3.2.1	Plantes médicinales ne présentant à ce jour ni toxicité ni interaction	- 202 -
3.2.2	Plantes médicinales étudiées nécessitant des précautions d'emploi	- 204 -
3.2.3	Plantes médicinales étudiées présentant un risque toxique	- 205 -
3.2.4	Plantes étudiées non recommandées.....	- 206 -
3.3	<i>Listes d'ouvrages et de sites Internet donnant accès à des informations fiables sur les plantes médicinales</i>	- 207 -
3.3.1	Liste d'ouvrages de référence.....	- 207 -
3.3.2	Liste de sites Internet de référence	- 208 -
3.4	<i>Guide destiné aux professionnels de santé et aux patientes atteintes d'un cancer du sein</i>	- 208 -
4.	DISCUSSION	- 213 -
4.1	<i>Biais</i>	- 213 -
4.1.1	Méconnaissance de certaines plantes	- 213 -
4.1.2	Extrapolation difficile des données obtenues in vitro/in vivo chez l'Homme.....	- 213 -
4.1.2.1	Concernant les indications thérapeutiques.....	- 213 -
4.1.2.2	Concernant les interactions plantes-médicaments anticancéreux	- 213 -
4.1.3	Variabilité interindividuelle	- 214 -
4.1.4	Reproductibilité des études.....	- 214 -
4.2	<i>Intérêts de notre travail pour les professionnels de santé</i>	- 214 -
4.2.1	Prise de conscience.....	- 214 -
4.2.2	Renforcer les connaissances sur les plantes médicinales en ce qui concerne :	- 214 -
4.2.2.1	Leurs indications	- 214 -
4.2.2.2	Leurs effets.....	- 215 -
4.2.2.3	Leurs toxicités	- 215 -
4.2.2.4	Leurs interactions.....	- 215 -
4.2.3	Répondre à la demande de conseils des patientes.....	- 216 -
4.2.4	Faciliter le dialogue avec les patientes	- 216 -
4.2.5	Source d'informations	- 217 -
4.3	<i>Et en pratique ?</i>	- 217 -
4.3.1	Lieux d'approvisionnement en produits à base de plantes	- 217 -

4.3.2	Exemples de produits de phytothérapie à employer	- 218 -
4.3.3	Complément alimentaire ou médicament à base de plante ?	- 223 -
4.3.1	Conduite à tenir en cas d'effets indésirables avec un produit de phytothérapie	- 223 -
4.3.2	Plantes stimulantes immunitaires ?	- 224 -
4.3.3	Plantes contre les douleurs digestives et spasmodiques ?	- 225 -
4.3.1	« Aliments anti cancer » qu'en est-il ?	- 225 -
4.3.2	Et les phytoestrogènes ?	- 225 -
4.4	<i>Améliorations possibles et perspectives</i>	- 227 -
4.4.1	Concernant les plantes médicinales étudiées	- 227 -
4.4.2	Concernant les outils développés	- 227 -
4.4.3	Concernant les données sur les plantes médicinales	- 227 -
4.4.4	Concernant les informations obtenues sur les patientes	- 227 -
4.4.5	Concernant la formation des professionnels de santé	- 228 -
4.4.6	Présentation de HEDRINE	- 228 -
CONCLUSION		- 230 -
BIBLIOGRAPHIE		- 232 -
ANNEXES		- 249 -

Liste des figures et des tableaux

Figure 1 : Taux d'incidence et de mortalité du cancer du sein au niveau mondial estimés en 2008 (1).....	- 24 -
Figure 2 : Evolution de la mortalité des cancers ayant les taux les plus élevés chez la femme entre 1993-1997 et 2003-2007 en France (9).....	- 26 -
Figure 3 : Mammographies illustrant différents degrés de densité chez quatre femmes ayant des seins de taille similaire. Elles sont respectivement classées ACR1 (mammographie normale), ACR 2 (présence d'anomalies bénignes ne nécessitant ni surveillance ni examen complémentaire), ACR3 (anomalie probablement bénigne pour laquelle une surveillance à court terme est conseillée) et ACR4 (anomalie indéterminée ou suspecte qui nécessite une vérification histologique) (17; 18).	- 29 -
Figure 4 : Grades histopronostiques SBR modifiés par Ellis et Elston (7).....	- 33 -
Figure 5 : Stades de la tumeur selon la classification TNM (23)	- 34 -
Figure 6 : Principes de l'hormonothérapie dans le traitement du cancer du sein (31).	- 41 -
Figure 7 : Prévention et prise en charge des mucites (36).....	- 46 -
Figure 8 : Prise en charge de la diarrhée chimio induite (37).....	- 51 -
Figure 9 : Prise en charge de la fièvre en cas de chimiothérapie (20).	- 55 -
Figure 10 : Arbre décisionnel pour l'utilisation des facteurs de croissance hématopoïétiques (47). ..	- 58 -
Figure 11 : Répartition des patientes selon leur tranche d'âge.....	- 73 -
Figure 12 : Répartition des patientes suivant l'utilisation des MC.....	- 74 -
Figure 13 : Type de MC utilisée par les cinquante patientes (plusieurs MC possibles par patientes).	- 74 -
Figure 14 : Efficacité des MC employées selon les patientes.....	- 75 -

Figure 15 : Les personnes pratiquant l'acupuncture.....	- 76 -
Figure 16 : Les motifs d'utilisation de l'acupuncture.....	- 76 -
Figure 17 : Répartition des fréquences d'utilisation des substances.....	- 77 -
Figure 18 : Les personnes conseillant l'homéopathie.....	- 78 -
Figure 19 : Les raisons d'utilisation de l'homéopathie.	- 78 -
Figure 20 : Sources d'information de la phytothérapie.....	- 79 -
Figure 21 : Lieux d'approvisionnement en plantes médicinales.	- 79 -
Figure 22 : Raisons d'utilisation des plantes médicinales.....	- 80 -
Figure 23 : Plantes médicinales étudiées ne présentant à ce jour aucun risque à être employées avec un médicament anticancéreux aux doses recommandées.....	- 203 -
Figure 24 : Plantes médicinales étudiées nécessitant des précautions d'emploi chez les patientes atteintes d'un cancer du sein.....	- 204 -
Figure 25 : Plantes médicinales potentiellement toxiques dont l'usage prolongé est à déconseiller chez les patientes atteintes d'un cancer du sein.	- 205 -
Figure 26 : Plantes médicinales étudiées non recommandées chez les patientes atteintes d'un cancer du sein.....	- 206 -
Figure 27 : Molécules estrogéniques et leurs sources (117).....	- 226 -
Figure 28 : Code couleur employé sur Hedrine pour hiérarchiser le niveau d'intensité des interactions décrites entre les plantes médicinales et les médicaments allopathiques.	- 229 -
Tableau 1 : Facteurs de risque et protecteurs du cancer du sein (10; 12; 14; 15).....	- 30 -
Tableau 2 : Médicaments cytotoxiques employés en France contre le cancer du sein.....	- 40 -

Tableau 3 : Classification des anticancéreux utilisés dans le traitement du cancer du sein selon leur potentiel émétisant (38; 39).....	- 47 -
Tableau 4 : Principaux antiémétiques utilisés lors d'une chimiothérapie (27; 33; 34).	- 48 -
Tableau 5 : Protocoles et molécules de chimiothérapie employés dans le traitement du cancer du sein classés selon leur risque de développer une neutropénie fébrile (43).....	- 57 -
Tableau 6 : Liste des sites Internet employés de référence.	- 208 -
Tableau 7 : Composition et avis sur plusieurs spécialités à base de plante commercialisées en pharmacie d'officine (liste non exhaustive).	- 220 -

Liste des annexes

Annexe 1 : Classement des cancers en France par incidence et mortalité tous sexe confondu, en 2011.

Annexe 2 : Classement des cancers en France par incidence et mortalité chez la femme, en 2011.

Annexe 3 : Prévalence partielle à 5 ans par âge chez les femmes en France en 2011.

Annexe 4 : Profils évolutifs de l'incidence et de la mortalité par cancer durant ces dix dernières années en France, chez la femme.

Annexe 5 : Questionnaire réalisé

Annexe 6 : Liste des plantes les plus employées par les patientes de l'étude.

Annexe 7 : Classification des différents stades de l'insuffisance cardiaque selon l'association *New York Heart*

Annexe 8 : Nutrivigilance : Fiche de déclaration d'effet indésirable susceptible d'être lié à la consommation de compléments alimentaires ou de certains produits alimentaires.

Annexe 9 : Pharmacovigilance : Fiche de déclaration d'effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament.

Abréviations

ADN : acide désoxyribonucléique

ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

ASE : agents stimulants de l'érythropoïèse

AMM : autorisation de mise sur le marché

BRCA : *breast Cancer*

CH : centésimale Hahnemannienne

DGCCRF : Direction générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes

DH : décimale Hahnemannienne

DP : Dossier Pharmaceutique

EFSA : *European Food Safety Authority*

EGCG : épigallocatechine gallate

EMA : *European Medicines Evaluation Agency*

EPO : érythropoïétine

5-FU : 5-fluorouracile

G-CSF : *granulocyte colony-stimulating factor*

HER2 : *human epidermal growth*

HMPC : *Committee on Herbal Medicinal Products*

HPST : Hôpital, Patient, Santé, Territoire

ICO Paul Papin : Institut de cancérologie de l'ouest Paul Papin

L-5-HTP : L-5-hydroxytryptophane

MAC : médecines alternatives et complémentaires

MC : médecine complémentaire

MDRD : *Modification of the Diet in Renal Disease*

NCCAM : *National Center for Complementary and Alternative Medicine*

NR : non renseigné

RE : récepteurs à l'œstradiol

RH : récepteurs hormonaux

RP : récepteurs à la progestérone

SME : syndrome myalgique éosinophilique

THS : Traitement hormonal substitutif

UE : Union européenne

VEGF : *vascular endothelial growth factor*

Introduction

Le cancer du sein est à l'heure actuelle, le cancer féminin le plus fréquent en France avec 53 000 nouveaux cas estimés en 2011. Depuis 1980, son incidence a été multipliée par 2,5. En 2011, on estime qu'il est responsable de 11 500 décès (1). Il représente donc un **problème majeur de santé publique**. La mise en place et la poursuite d'actions de prévention, de dépistage et de recherche thérapeutique sont indispensables.

L'amélioration du taux de survie du cancer du sein est en partie due à l'utilisation de traitements anticancéreux. Ces traitements et notamment ceux pris par voie orale peuvent être à l'origine d'effets indésirables qui perturbent la qualité de vie de la patiente. Ces dernières années s'inscrivent dans une dynamique de prévention et d'amélioration de ces effets indésirables. Néanmoins, les thérapeutiques allopathiques ne suffisent pas toujours à les contrôler. L'homéopathie, la phytothérapie, l'acupuncture apparaissent parfois comme des solutions pour la patiente. Le recours à ces thérapies non conventionnelles est désigné sous le terme de **médecines alternatives et complémentaires** (MAC). Depuis quelques années, en cancérologie, l'attrait des patientes pour ces dernières n'a fait qu'accroître (2). Ce phénomène constitue une réalité qui ne peut plus être ignorée.

Nous avons effectué une étude concernant le recours aux médecines complémentaires chez des patientes atteintes d'un cancer du sein dans un service d'hospitalisation de jour à l'Institut de Cancérologie de l'Ouest Paul Papin (ICO Paul Papin) d'Angers. De plus en plus de patientes, emploient des produits à base de plantes considérant que, puisqu'ils sont naturels, ils sont inoffensifs. Cependant, les plantes médicinales peuvent comporter des contre-indications, interagir avec les médicaments conventionnels ou d'autres produits naturels et même provoquer des effets secondaires. De plus, il a été constaté au cours de différentes études que ces patientes passent parfois sous silence cet usage à leur oncologue (3; 4; 5). Il apparaît donc indispensable qu'une **discussion** soit engagée entre les professionnels de santé et leurs patientes. Les utilisatrices doivent entendre que ces produits « naturels » ne sont pas forcément dénués de danger. L'ensemble des professionnels de santé et notamment le pharmacien d'officine doivent mieux maîtriser les MAC afin d'assurer la sécurité des patientes utilisatrices. Pour cela, ils doivent s'assurer de l'innocuité des produits consommés, connaître les motivations des patientes à se tourner vers les MAC et prévenir le risque d'interactions entre les plantes et les médicaments

anticancéreux. Cependant, il existe très peu d'études fiables qui traitent de ce sujet ce qui rend difficile l'accès à ces informations par les professionnels de santé.

Ce sont ces constats qui ont motivé notre travail. Notre première partie présentera la maladie et ses traitements. Ensuite, nous présenterons les résultats obtenus au cours de notre étude dans notre deuxième partie. Enfin, nous avons effectué des recherches complémentaires sur les bénéfices et/ou les risques à utiliser des plantes médicinales avec un médicament anticancéreux. Nous présenterons les résultats de ce travail dans notre troisième partie. Les connaissances obtenues permettront aux différents professionnels de santé et notamment au pharmacien d'officine de se construire des outils et de prodiguer des **conseils éclairés** aux patientes.

Partie A : Généralités sur le cancer du sein

1. EPIDÉMIOLOGIE DU CANCER DU SEIN

Dans l'Union européenne (UE), aux Etats Unis et en France métropolitaine, le cancer du sein est le cancer féminin **le plus fréquent** en termes d'incidence et de mortalité (1). Toutefois, ces dernières années, son incidence tend à diminuer même s'il reste la **première cause de mortalité** par cancer chez la femme. Dans de rares cas, le cancer du sein peut toucher le sexe masculin. Il représente 1% de l'ensemble des cancers du sein et est à l'origine d'une centaine de morts chaque année en France (6).

Les données épidémiologiques d'incidence, de mortalité, de prévalence et de survie relative à cinq ans, décrites ci-dessous, sont extraites d'un rapport de l'Institut National du Cancer 2012 (1). L'ensemble de ces données est détaillé en annexes 1 à 4.

1.1 DANS LE MONDE

1.1.1 *Incidence du cancer du sein*

En 2008, 1 380 000 nouveaux cas de cancer du sein sont diagnostiqués dans le monde (7). Ce chiffre représente dans les pays industrialisés et dans les pays en voie de développement respectivement 30% et 14% des nouveaux cas de cancers féminins (6; 8). Le taux d'incidence standardisée du cancer du sein est estimé en 2008 au niveau international à 99,7 pour 100 000 femmes en France contre 77,1 dans l'UE et 76,0 aux Etats-Unis [Figure 1] (1).

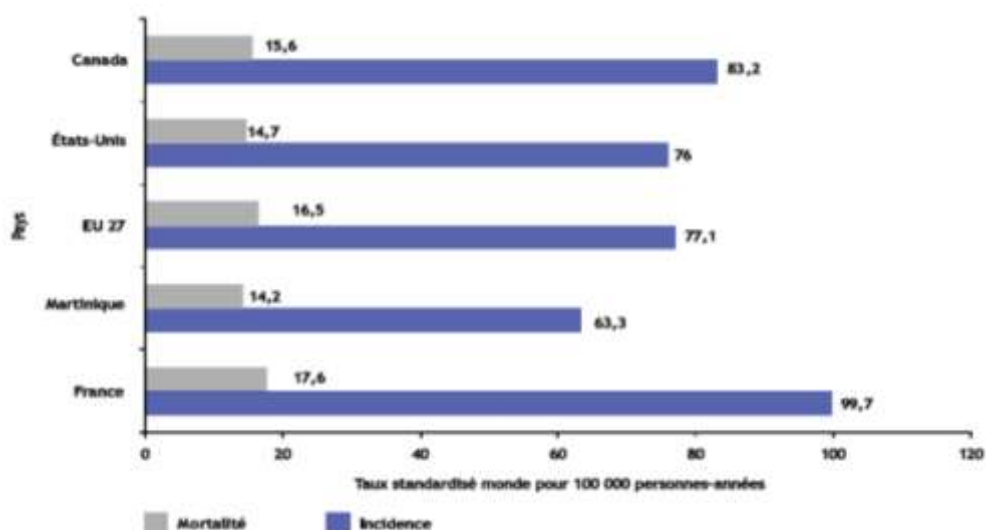


Figure 1 : Taux d'incidence et de mortalité du cancer du sein au niveau mondial estimés en 2008 (1).

En 2008, 332 500 nouveaux cas de cancer du sein ont été diagnostiqués dans l'UE. Il représente 30% des cancers féminins et 13,5% de l'ensemble des cancers, tous sexes confondus. L'incidence est en générale plus élevée dans l'Europe de l'Ouest et du Nord. Ceci s'explique en partie par des expositions différentes aux facteurs de risques du cancer du sein tels que les facteurs socio-économiques et culturels (1; 7).

1.1.2 Mortalité par cancer du sein

Au niveau international en 2008, on estime que le cancer du sein est responsable de 458 000 décès. Le taux de mortalité standardisée par cancer du sein est estimé en 2008 au niveau international à 17,6 pour 100 000 femmes en France contre 16,5 dans l'UE et 14,7 aux Etats-Unis [Figure 1] (1; 7).

Dans l'UE en 2008, 89 560 décès sont attribués au cancer du sein soit 16,6% de la mortalité féminine par cancer et 7,3% de l'ensemble des mortalités par cancer (1).

1.2 EN FRANCE

1.2.1 Incidence du cancer du sein

En France, l'incidence annuelle du cancer du sein a régulièrement augmenté depuis 1980 (6). Elle est de 53 000 nouveaux cas estimés en 2011 [Annexes 1]. Le cancer du sein se situe au premier rang des cancers incidents chez la femme devant le cancer colorectal et le cancer pulmonaire [Annexe 2]. Il représente 33% de l'ensemble des nouveaux cas de cancer féminin et environ 15% de l'ensemble des cancers incidents tous sexe confondus en 2011. L'incidence varie en fonction de l'âge de la patiente. Chez les patientes nouvellement découvertes, 40% d'entre elles ont entre cinquante et soixante-quatre ans avec un pic qui se situe à l'âge de soixante-cinq ans (1).

1.2.2 Mortalité par cancer du sein

En 2011, en France, le cancer du sein représente la première cause de mortalité par cancer chez la femme (11 500 décès). Il représente 18,3 % des décès féminins par cancer et 7,8 % de l'ensemble des décès par cancer tous sexes confondu [Annexes 1 et 2]. Entre 2004 et 2008, l'âge moyen de décès des femmes atteintes d'un cancer du sein est de soixante-et-onze ans. Le taux de mortalité standardisée a diminué de manière régulière depuis 1993. Selon les projections, en 2011

ce taux est estimé à 16,0 décès pour 100 000 femmes [Figure 2]. La baisse de la mortalité concerne principalement les classes d'âge situées entre trente et cinquante-neuf ans (1).

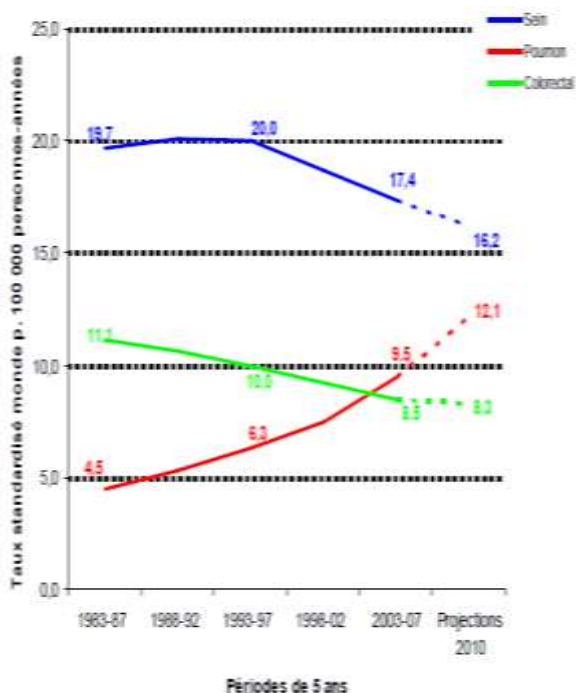


Figure 2 : Evolution de la mortalité des cancers ayant les taux les plus élevés chez la femme entre 1993-1997 et 2003-2007 en France (9).

1.2.3 Prévalence

Les données de prévalence les plus actuelles datent de 2002. La prévalence partielle à cinq ans en 2002, c'est-à-dire le nombre de femmes en vie en 2002 et ayant eu un diagnostic de cancer du sein en 1998 est de 183 790 soit 598,9 pour 100 000 femmes [Annexe 3] (1).

1.2.4 Survie

Les femmes atteintes d'un cancer du sein ont une **probabilité élevée de guérir**. En effet, à un an, le taux de survie est de 97%, à deux ans il est de 90% et à cinq ans il est de 85%. Le taux de survie à cinq ans diminue avec l'âge (83% chez les femmes de quinze à quarante-cinq ans contre 78% chez les plus de soixante-quinze ans). Il varie également en fonction du stade du cancer lors du diagnostic (1).

Durant ces dix dernières années, on constate des **évolutions inverses de la mortalité et de l'incidence du cancer du sein** [Annexe 4]. La hausse de l'incidence associée à la diminution de la mortalité peut en partie s'expliquer par les **progrès thérapeutiques**, une amélioration de la

prise en charge thérapeutique et par les **campagnes de dépistage organisé** (9). Le dépistage est le seul moyen qui permet de mettre en place un traitement efficace contre les tumeurs dépistées précocement et par conséquent d'améliorer le pronostic. En 1989, le Fond national de prévention de la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie crée le programme français de dépistage de masse organisé pour le cancer du sein. Il s'adresse aux femmes de cinquante à soixante-quatorze ans. Elles sont invitées à y participer gratuitement tous les deux ans. En 2010, il a concerné 4,3 millions de femmes mais seulement 52% d'entre elles y ont participé (contre 40% en 2004 et 45% en 2005) (10; 11; 12). Le Plan cancer 2009-2013 a pour objectif d'atteindre un taux de 65%.

2. STATUTS DU CANCER DU SEIN

2.1 STATUT DES RÉCEPTEURS HORMONAUX

Il existe deux types de récepteurs hormonaux : les récepteurs à l'œstradiol (RE) et les récepteurs à la progestérone (RP). En présence d'hormones, un complexe hormone-récepteur activé est formé. Ce complexe favorise la multiplication et la croissance cellulaire (6). Une tumeur du sein est considérée comme hormonosensible s'il existe des RE ou des RP au niveau des noyaux des cellules tumorales (8; 10; 13). Le seuil de positivité est fixé à 10% de cellules marquées. 60 à 80% des cancers du sein possèdent des récepteurs positifs aux œstrogènes (RE+). Les tumeurs qui présentent un taux élevé de RE+ et/ou de récepteurs à la progestérone (PR+) ont un meilleur pronostic que les tumeurs qui possèdent un faible taux de récepteurs aux œstrogènes (RE-) ou un faible taux de récepteurs à la progestérone (PR-). En effet, l'obtention du statut des RH par immunohistochimie détermine s'il est possible de proposer à la patiente un traitement par hormonothérapie (6).

2.2 STATUT HER2

La protéine HER2 (*human epidermal growth*) est un récepteur transmembranaire qui possède une activité tyrosine kinase. Elle appartient à la famille des récepteurs de l'*epidermal growth factor*. Son activation se traduit par une prolifération des cellules tumorales humaines qui surexpriment HER2. Dans 15 à 20% des cancers du sein, HER2 est amplifié et surexprimé. La recherche du statut HER de la tumeur est obtenu par immunohistochimie ou par amplification génique (hybridation *in situ* en fluorescence : FISH) (6).

3. FACTEURS DE RISQUES

La survenue d'un cancer du sein est la conséquence finale d'un ensemble d'événements complexes. L'interaction entre des facteurs **génétiques** et des facteurs **environnementaux** dans l'origine de la maladie est indéniable.

3.1 FACTEURS DE RISQUE NON MODIFIABLES

3.1.1 *Age*

L'âge constitue le premier facteur de risque. Il est rare d'observer le développement d'un cancer du sein chez les femmes de moins de trente ans. *A contrario*, ce risque augmente de manière exponentielle jusqu'à l'âge de quarante-cinq ans et est maximal entre soixante et soixante-neuf ans (6; 12; 14; 15).

3.1.2 *Facteurs génétiques*

Les antécédents personnels et familiaux de cancer du sein constituent un facteur de risque surtout lorsqu'ils touchent un parent du premier degré (mère, sœur et fille). Le risque familial de développer un cancer du sein est d'autant plus important que la maladie se déclare de manière précoce chez la parente. Les cancers du sein héréditaires représentent 5 à 10% des cancers mammaires. Ils sont souvent associés à un cancer ovarien (6; 10; 12; 14; 15). Les gènes BRCA 1 et BRCA 2 sont fortement impliqués dans la prédisposition héréditaire au cancer du sein (14; 15). En cas de mutations de ces gènes, le développement d'un cancer du sein apparaît plus tôt par rapport à des tumeurs sporadiques (parfois avant trente ans). Le risque est maximal pour les femmes âgées de quarante à quarante-neuf ans. Leur altération est également retrouvée dans environ 50% des tumeurs sporadiques (6).

Afin de déterminer le risque de survenue de la maladie, des **consultations d'oncogénétiques** sont mises en place. Elles s'effectuent chez les individus d'une famille à risque, actuellement indemnes de cancer. La détermination génétique indique la probabilité de développer un cancer du sein au cours de la vie entière. En revanche, elle ne donne pas d'indication sur l'âge de survenue du cancer. Devant un risque élevé, les actions prophylactiques à effectuer sont le dépistage du cancer à un stade précoce, voire une mastectomie bilatérale. Cette intervention chirurgicale peut être associée ou non à une ovariectomie. Une femme porteuse d'une anomalie génétique sur deux accepte la mastectomie bilatérale. 64% d'entre elles, effectuent

également une ovariectomie (6). On prévoit une élévation importante de l'activité des consultations et des tests d'oncogénétiques. Ceci s'explique en partie par l'amélioration de la diffusion des recommandations, de l'information des familles et par l'élargissement des indications de prescription des tests d'oncogénétiques (16).

3.1.3 *Risque histologique*

Le risque histologique correspond à la présence d'une lésion histologiquement bénigne mais qui possède un risque de se transformer ultérieurement en cancer du sein. Histologiquement, il existe deux classes de lésions : les lésions prolifératives (également appelées hyperplasie) et les lésions non prolifératives. Ces dernières sont très rarement associées à un risque accru de développer un cancer du sein. Le risque le plus élevé est représenté par les hyperplasies atypiques (6; 10; 14; 15).

3.1.4 *Densité mammaire*

Le niveau de densité mammaire observé lors d'une mammographie est associé à une élévation du risque de cancer du sein [Figure 3]. On estime que 30% des cas de cancer du sein sont liés à une densité mammaire supérieure à 50% par rapport à la moyenne (6; 10; 14; 15).

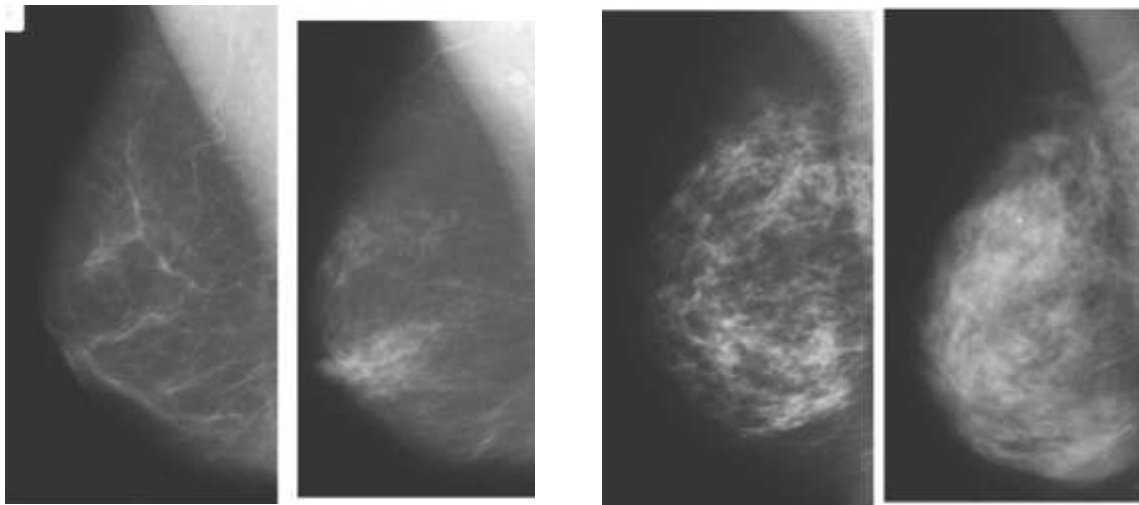


Figure 3 : Mammographies illustrant différents degrés de densité chez quatre femmes ayant des seins de taille similaire. Elles sont respectivement classées ACR1 (mammographie normale), ACR 2 (présence d'anomalies bénignes ne nécessitant ni surveillance ni examen complémentaire), ACR3 (anomalie probablement bénigne pour laquelle une surveillance à court terme est conseillée) et ACR4 (anomalie indéterminée ou suspecte qui nécessite une vérification histologique) (17; 18).

3.1.5 Radiations ionisantes

Les femmes qui ont eu un traitement par radiothérapie thoracique pour un cancer pédiatrique ont un risque élevé de développer un cancer du sein plus tard dans leur vie (14; 19).

3.1.6 Puberté précoce

La puberté précoce (avant douze ans) augmente le risque de 20% de développer un cancer du sein. Le risque diminue de 5% par année de retard prise vis-à-vis de la puberté (10; 12; 14; 15).

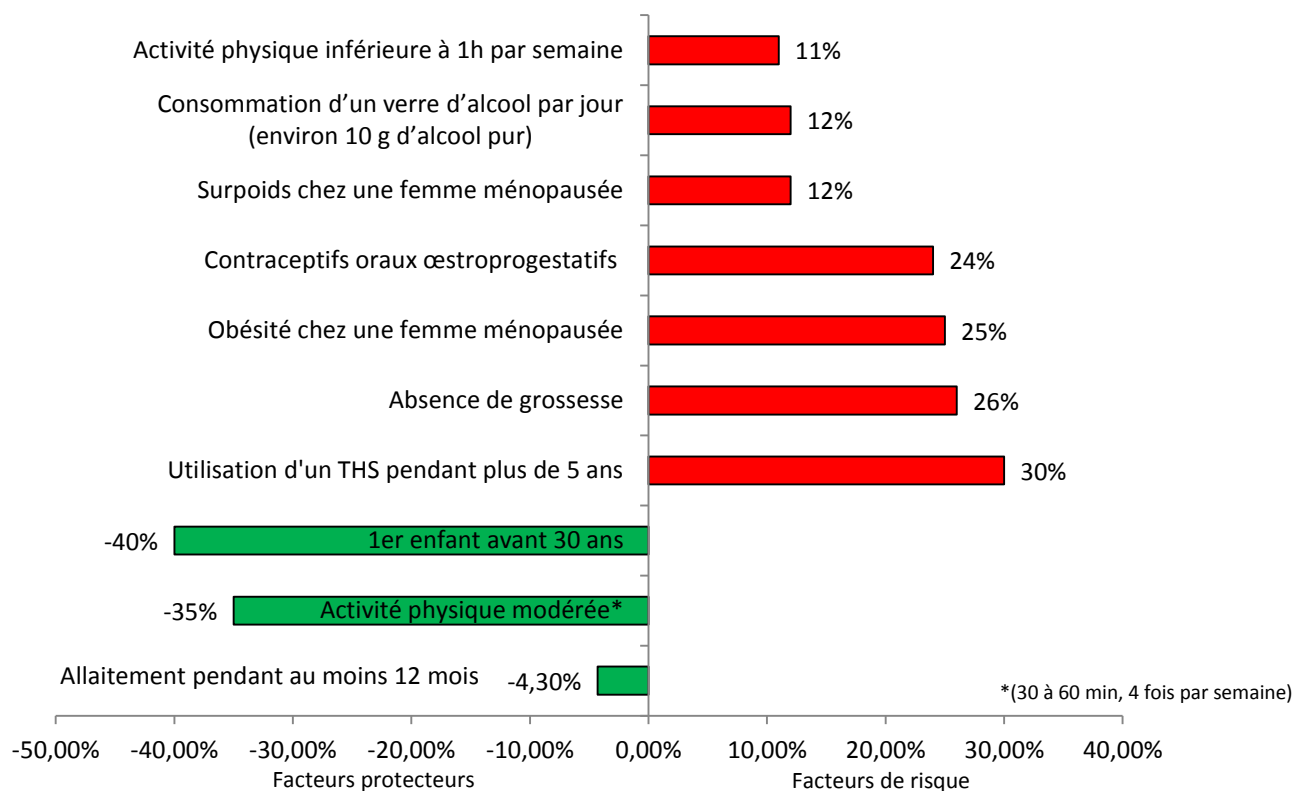
3.1.7 Ménopause tardive

La ménopause tardive (après cinquante-cinq ans) accroît le risque de 50%. Le risque de cancer du sein augmente de 3% par année de retard prise par rapport à la ménopause (10; 12; 14; 15).

3.2 FACTEURS DE RISQUE MODIFIABLES

Les facteurs de risque et protecteurs du cancer du sein sont résumés dans le tableau suivant [Tableau 1] :

Tableau 1: Facteurs de risque et protecteurs du cancer du sein (10; 12; 14; 15).



3.2.1 Surpoids et obésité

Le surpoids et l'obésité chez une femme ménopausée augmentent le risque de cancer du sein de respectivement 12% et 25%. Après la ménopause, le tissu adipeux est une source importante d'œstrogènes circulants car c'est le lieu où se déroule l'aromatation des androgènes. Etant donné que l'obésité provoque des cycles anovulatoires, elle n'augmente pas le risque de cancer du sein chez les femmes non ménopausées (10; 12; 14; 15).

3.2.2 Boissons alcoolisées

La consommation quotidienne d'un verre d'alcool (environ 10 g d'alcool pur) augmente le risque de développer un cancer du sein de 12%. Les femmes atteintes d'un cancer du sein et qui consomment au moins un verre d'alcool par jour ont une durée de survie diminuée de 15 à 40% par rapport à celles qui ne boivent pas. L'alcool augmente la production d'IGF (*Insulin-like growth factor*), facteurs de croissance qui inhibent l'apoptose et interagissent avec les œstrogènes. Leur augmentation favorise le risque de cancer du sein notamment chez les femmes non ménopausées (10; 12; 14; 15).

3.2.3 Absence d'activité physique

L'absence d'activité physique constitue un facteur de risque de développer un cancer du sein. L'activité physique modérée (trente à soixante minutes, quatre fois par semaine) entraîne une réduction du risque de cancer du sein de 35%. Chez les femmes qui font moins d'une heure d'exercice physique par semaine, le risque est augmenté de 11% comparativement aux femmes qui exercent une activité physique d'au moins une heure par semaine (10; 12; 14; 15).

3.2.4 Absence de grossesse et âge tardif de la première grossesse

L'absence de grossesse est un facteur de risque de développer un cancer du sein. Ce risque est diminué de 26% chez les femmes qui ont un enfant avant trente ans par rapport aux femmes nullipares et régresse de 7% à chaque grossesse (10; 12; 14; 15).

Une première grossesse tardive (après trente ans) constitue un facteur de risque de développer un cancer du sein. Ainsi, une femme dont la première grossesse se déroule avant ses trente ans a un risque de cancer du sein qui diminue de 40% par rapport à une femme qui a son premier enfant après cet âge (10; 12; 14; 15).

3.2.5 Absence d'allaitement

L'absence d'allaitement est un facteur de risque de développer un cancer du sein. L'allaitement pendant une période de douze mois diminue le risque de cancer du sein de 4,3% (10; 12; 14; 15).

3.2.6 Contraceptifs oraux

L'utilisation de contraceptifs oraux œstroprogestatifs est considérée comme ayant un effet cancérigène surtout lorsqu'ils sont utilisés sur une longue période (dix ans). Les femmes âgées de quinze à quarante-cinq ans qui utilisent un contraceptif oral oestroprogestatif ont un risque augmenté de 24%. Cet accroissement est modéré et disparaît dix ans après l'arrêt du contraceptif. Chez les jeunes femmes en âge de procréer qui utilisent un contraceptif oral, le risque de cancer du sein est rare. En revanche, l'utilisation de tels contraceptifs tard dans la vie reproductive augmente le risque de cancer du sein. C'est également à cette période que le risque naturel d'avoir un cancer du sein devient plus important (12; 14; 15; 20).

3.2.7 Traitement hormonal substitutif

La ménopause se traduit par une réduction des hormones ovariennes circulantes entraînant des troubles climatiques. Le traitement hormonal substitutif (THS) est utilisé pour pallier à la diminution du niveau des hormones ovariennes. En retardant les effets de la ménopause, le THS augmente le risque de développer un cancer du sein. Le centre international de recherche sur le cancer a établi que le risque de développer un cancer du sein sous THS est d'autant plus important que sa durée d'utilisation est longue. Les femmes qui utilisent ces médicaments pendant plus de cinq ans, ont un risque de développer un cancer du sein augmenté de 26 à 35%. Ce risque diminue à l'arrêt du traitement et disparaît après cinq ans. Les femmes qui reçoivent un THS ont un risque plus important de cancer du sein lorsqu'elles sont traitées par des œstroprogestatifs plutôt qu'avec des œstrogènes seuls (8; 10; 14).

La plupart des facteurs de risque du cancer du sein sont liés au mode de vie occidental (sédentarité, contraception). Un certain nombre d'entre eux peuvent être diminués en adoptant des attitudes de prévention comme par exemple, en favorisant l'activité physique et en luttant contre l'obésité. Les facteurs de risque potentiellement modifiables (alcool, THS, surpoids et inactivité) seraient responsables de trois mille décès par an en France pour le cancer du sein (6; 10).

4. FACTEURS PRONOSTIQUES

En déterminant les capacités cellulaires invasives, prolifératives et métastatiques de la tumeur, les facteurs pronostiques évaluent le **risque de rechute**. Ces facteurs permettent d'orienter la stratégie thérapeutique à adapter selon chaque patiente. En revanche, ils ne constituent pas des facteurs prédictifs de la sensibilité thérapeutique. Ces facteurs prennent en compte des données cliniques, anatomopathologiques et biologiques.

4.1 FACTEURS CLINIQUES

Au niveau clinique, on prend en compte : l'âge de la patiente, la taille de la tumeur, la présence de signes inflammatoires locaux, d'adénopathies axillaires ou sus-claviculaires cliniquement suspects et de métastases (7; 21).

4.2 FACTEURS ANATOMOPATHOLOGIQUES

Au niveau anatomopathologique sur la pièce opératoire, il faut prendre en considération : le type histologique, le contingent *in situ*, la taille histologique, le grade histopronostique SBR (Scarff-Bloom-Richardson) modifié par Ellis Elston [Figure 4], l'état des berges après chirurgie conservatrice, la présence d'embolies vasculaires péri tumoraux, le caractère uni ou multifocal, le rapport du nombre de ganglions envahis au nombre de ganglions prélevés (7; 21; 22).

	Scores
1. Différenciation tubuloglandulaire : proportion de tubes ou de glande dans la tumeur (en % de surface tumorale)	
> 75 % : tumeur bien différenciée	1
10-75 % : tumeur moyennement différenciée	2
< 10 % : tumeur peu différenciée	3
2. Pléiomorphisme nucléaire : degré d'atypie, apprécié sur la population tumorale prédominante	
Noyaux petits, réguliers, uniformes	1
Pléiomorphisme modéré	2
Variations marquées de taille, de forme avec nucléoles prédominants	3
3. Nombre de mitoses (à compter sur 10 champs au grossissement x 400)	
0 à 6 mitoses	1
7 à 12 mitoses	2
> 12 mitoses	3
Grades	Total des scores
Grade I	3, 4, 5
Grade II	6, 7
Grade III	8, 9

Figure 4 : Grades histopronostiques SBR modifiés par Ellis et Elston (7).

4.3 FACTEURS BIOLOGIQUES

Au niveau biologique en cas de tumeur infiltrante, on évalue le niveau d'expression des récepteurs hormonaux aux estrogènes et à la progestérone, le statut HER2 et l'index Ki67 (7; 21).

4.4 CLASSIFICATION TNM

La classification TNM du cancer du sein définit l'extension tumorale selon trois critères : la taille de la tumeur (T), l'atteinte des ganglions (N) et la présence de métastases (M). Ces trois critères permettent de définir quatre stades tumoraux. On distingue les stades précoces où la maladie est localisée (stades I et II) des stades étendus où la maladie est localement avancée (stade III) ou métastatique (stade IV) [Figure 5].

Stades	Tumeur	Ganglions régionaux	Métastases à distance
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade I	T1		
Stade IIA	T0	N1	
	T1		
	T2	N0	
Stade IIB	T2	N1	
	T3	N0	
Stade IIIA	T0	N2	
	T1		
	T2	N1	
	T3		
Stade IIIB	T4	N2	
		N0	
		N1	
Stade IIIC	Tout T	N2	
		N3	
Stade IV	Tout T	Tout N	M1

Figure 5 : Stades de la tumeur selon la classification TNM (23)

5. ARSENAL THÉRAPEUTIQUE

Le cancer du sein est considéré comme une **pathologie à la fois locale et générale**. La prise en charge thérapeutique a pour but d'effectuer un **contrôle locorégional** qui est assuré par la chirurgie et la radiothérapie. **Les traitements médicamenteux** agissent sur la tumeur primaire mais ils préviennent et traitent les métastases également. Les modalités thérapeutiques s'intègrent dans une stratégie de prise en charge individuelle qui prend en compte les résultats cliniques, anatomopathologiques et biologiques de la tumeur (6). Les différents traitements ont pour objectif, de guérir la patiente, de réduire son risque de récurrence, d'augmenter et d'améliorer sa qualité de vie.

Lorsqu'un traitement locorégional est réalisé après un traitement médicamenteux, on appelle cela une **thérapeutique néoadjuvante** (6). Elle a pour objectif de réduire la taille de la

tumeur pour pouvoir effectuer un traitement conservateur, de rendre opérable les tumeurs qui ne le sont pas initialement et de traiter précocement la maladie micro métastatique. Le but de cette thérapeutique est l'amélioration de la survie.

Lorsqu'un traitement médicamenteux est administré après une thérapeutique locorégionale (chirurgie et/ou radiothérapie), on parle de **traitement adjuvant** (6).

5.1 TRAITEMENT LOCORÉGIONAL

5.1.1 *Chirurgie*

Dans la plupart des cas, la chirurgie est le premier traitement mis en place en l'absence de contre-indication. Les contre-indications à cette thérapeutique sont un cancer inflammatoire ou des tumeurs trop volumineuses. Ces situations nécessitent l'utilisation en premier lieu d'un traitement médicamenteux.

Il existe deux types de chirurgie : la chirurgie conservatrice également appelée tumorectomie et la mastectomie.

La **chirurgie conservatrice** consiste à éliminer la tumeur sans enlever la totalité du sein. Elle est complétée par l'ablation d'une zone de sécurité péri tumorale variant de quelques millimètres à un ou deux centimètres. Cette marge de sécurité permet de limiter le risque de récurrence. La chirurgie conservatrice a pour objectif d'obtenir un contrôle tumoral et de limiter les séquelles esthétiques et fonctionnelles. Elle peut être associée à une radiothérapie locorégionale (6).

La **mastectomie totale** consiste à éliminer entièrement la glande mammaire. Suivant la présence d'un ou plusieurs facteurs de risque de récurrence (taille, grade histologique de la tumeur, âge de la patiente, atteinte des berges d'exérèse) un traitement par radiothérapie est discuté. La reconstruction du sein après cette intervention, fait partie intégrante du traitement du cancer du sein. Dans la mesure du possible, la patiente peut avoir recours à une prothèse mammaire externe ou à une reconstruction immédiate ou différée (un an après la fin de la radiothérapie). Pour la reconstruction mammaire, on utilise soit un implant mammaire seul ou associé à un lambeau musculocutané du grand dorsal soit un lambeau du grand droit (6).

Un **curage ganglionnaire** peut être réalisé au cours d'un traitement conservateur ou d'une mastectomie. Il présente un intérêt pronostique en cas de cancer du sein infiltrant. En effet,

il a une valeur prédictive concernant le risque de dissémination métastatique. Ce prélèvement constitue également un élément du contrôle locorégional. Dans la majorité des cas, il concerne le creux axillaire. Le curage s'accompagne parfois de complications précoces et/ou tardives. Les complications précoces sont des lymphocèles (épanchements lymphatiques). Très fréquents et de volumes variables, ils disparaissent en général en deux à quatre semaines. Tardivement, des lymphœdèmes peuvent apparaître au niveau du sein opéré et/ou du membre supérieur. D'autres séquelles tardives et plus fréquentes peuvent survenir telles que des douleurs chroniques, des dysesthésies au niveau de la face interne du bras ou une réduction des mouvements de l'épaule parfois invalidante (6).

5.1.2 Radiothérapie

La radiothérapie permet une destruction locorégionale des cellules cancéreuses en les irradiant par des rayons X. Ceci a pour conséquence de générer des radicaux libres instables et très réactifs qui induisent des coupures sur les brins d'ADN et provoquent l'apoptose des cellules cancéreuses. La dose totale est divisée et étalée dans le temps afin d'éviter l'apparition de toxicités. Généralement, cette thérapeutique s'échelonne sur cinq à huit semaines (6).

La radiothérapie est le plus souvent réalisée après une chirurgie. En effet, après un traitement conservateur seul, le taux de rechute locale est de 30%. Une radiothérapie est effectuée sur le sein opéré afin de réduire ce risque. Elle permet d'obtenir un taux de rechute locale inférieur à 10%. La préservation du sein et l'amélioration de la survie globale de la patiente sont les principaux objectifs de l'irradiation mammaire (6).

Malgré la prédominance du traitement conservateur, certaines patientes ne peuvent pas en bénéficier car les tumeurs sont trop volumineuses ou de mauvais pronostic avec un risque de rechute locale principalement au niveau de la paroi thoracique. Afin de limiter ce risque, la paroi thoracique et les aires ganglionnaires sont alors irradiées. L'irradiation des aires ganglionnaires assure l'éradication d'une éventuelle maladie microscopique ce qui réduit par conséquent le risque de rechute locale. De plus, elle évite la dissémination métastatique en empêchant le cheminement via les aires ganglionnaires.

Chez les patientes ayant subi une mastectomie, la reconstruction mammaire immédiate améliore le confort et la qualité de vie. Il faut savoir que le risque de rechute tumorale n'est pas modifié par la reconstruction. La prothèse n'altère pas la distribution de la dose de radiothérapie.

En effet, le gel de silicone et les solutions intra prothétiques adoptent le même comportement que les tissus mammaires voisins. L'inconvénient d'une reconstruction immédiate suivie d'une radiothérapie est une dégradation de la qualité des résultats esthétiques (6).

La radiothérapie est à l'origine de toxicités aiguës et tardives. Les réactions précoces sont fréquentes, bénignes et résolutive. L'érythème constitue une réaction cutanée aiguë. Il se caractérise par une rubéfaction de la zone irradiée avec des bords nets et il disparaît à l'arrêt du traitement. Cet effet peut évoluer vers une épithélite exsudative. Elle correspond à une érosion suintante et douloureuse qui peut entraîner des troubles définitifs de la pigmentation. Cette complication cutanée aboutit parfois à un arrêt de la radiothérapie jusqu'à cicatrisation. Les réactions tardives apparaissent plusieurs mois ou années après l'irradiation. Elles ont des conséquences lourdes et définitives. Les toxicités cardiaques et pulmonaires constituent les événements tardifs les plus dangereux. L'ensemble de ces complications aiguës et tardives a considérablement diminué avec l'utilisation des techniques modernes de radiothérapie. Néanmoins, une surveillance prolongée est effectuée (6).

La radiothérapie est principalement utilisée dans le traitement locorégional du cancer du sein. Parfois, elle est employée à visée palliative en phase métastatique (essentiellement sur les localisations osseuses et cérébrales). Les effets anti tumoraux et antalgiques sont alors recherchés avec l'irradiation (6).

5.2 TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX

Un traitement médicamenteux est nécessaire dans la prise en charge thérapeutique de la majorité des cancers du sein. Dans 40 à 90% des cas, un cancer du sein considéré cliniquement et radiologiquement localisé, est en réalité une maladie micro métastatique. Il est admis que ces métastases sont potentiellement présentes au moment du diagnostic initial mais à un stade infra clinique. Le traitement systémique a, entre autres, pour objectif d'éradiquer ces micro-métastases potentielles (6).

Le traitement médicamenteux peut être à visée curative. Dans ce cas, il est associé à un traitement locorégional. Il diminue le risque de rechute et améliore la survie. Le traitement médicamenteux est utilisé en situation adjuvante chez des patientes qui présentent un risque métastatique et/ou de récurrence locale, lui-même dépendant des facteurs pronostiques.

Le traitement médicamenteux peut également avoir une visée palliative. Il est mis en œuvre chez des patientes en situation métastatique. Il permet une prolongation de la survie, une diminution des symptômes et une amélioration de la qualité de vie (6).

Le traitement médicamenteux se compose de deux entités distinctes : la chimiothérapie et les thérapies ciblées.

5.2.1 Chimiothérapie

5.2.1.1 Un peu d'histoire

De nombreux médicaments employés aujourd'hui ont pour origine des substances naturelles isolées de végétaux, de microorganismes ou animaux d'origine terrestre ou marine (24). En raison du rôle des métabolites secondaires pour les organismes qui les synthétisent (défense notamment), les produits d'origine naturelle sont surtout représentés dans les médicaments anti-infectieux ou anticancéreux (taxol, vinblastine par exemple).

Depuis l'Antiquité les ifs étaient connus pour leur toxicité chez l'Homme et chez les animaux. Les Celtes et les Romains employaient d'ailleurs cette plante comme poison pour leurs flèches. Au cours de siècles, quelques cas de suicides avec cette drogue végétale ont été relevés. Au XIV^{ème} et XV^{ème} siècles, l'if à baies (*Taxus baccata* Linné, Taxaceae) était employé pour confectionner les grands arcs des anglais (*longbow*). En usage médicinal, la plante était considérée comme sédative, antispasmodique, hypotenseur et emménagogue (25).

Cet arbre dioïque s'accommodant de la plupart des sols, il est aujourd'hui cultivé dans les parcs et jardins comme arbre d'ornement.

La présence de diterpènes tricycliques à noyau taxane (taxol) fait que la plante entière est toxique à l'exception de l'arille. Les intoxications provoquées par l'ingestion d'if sont connues depuis de nombreuses années. Les symptômes provoqués sont d'ordre :

- Digestifs : vomissements, diarrhées, douleurs abdominales ;
- Nerveux : tremblements, vertiges, troubles visuels, somnolence, dépression ;
- Cutanés : taches ecchymotiques ;
- Respiratoires : dyspnée, apnée ;
- Cardiovasculaires : hypotension, bradycardie.

Aujourd'hui, les appels aux centres antipoisons concernent l'ingestion des pseudo-fruits (arille) par les enfants. La graine qui renferme les principes toxiques est ingérée sans être mâchée ou recrachée en raison de son amertume ce qui explique la rareté des intoxications graves.

En 1969, une faible quantité de taxol est isolée des écorces de l'if du Pacifique (*Taxus brevifolia* Nuttall). Les études menées sur ce composé montrent une activité anticancéreuse par désorganisation du réseau intracellulaire des microtubules. Le paclitaxel-Taxol[®] a ainsi été découvert. Du fait de la grande consommation d'if de Pacifique pour obtenir les quantités suffisantes de paclitaxel, des recherches ont été effectuées pour trouver un procédé de synthèse chimique et éviter cette contrainte écologique. En s'intéressant à l'if à baies, les chercheurs ont isolé dans les aiguilles la 10-désacétylbaccatine. A partir de ce composé, ils souhaitaient obtenir du paclitaxel par hémisynthèse. En 1996, ces travaux ont conduit à la formation d'un analogue synthétique (docétaxel-Taxotère[®]) bien plus actif que le paclitaxel sur la dépolymérisation des microtubules en tubuline.

Le Taxol[®] et Taxotère[®] sont actuellement employés dans le domaine de la cancérologie notamment contre le cancer du sein (26; 27; 28).

5.2.1.2 Les pratiques actuelles

Avant toute mise en place d'une chimiothérapie, un bilan est effectué. Il comporte notamment un examen sanguin complet avec une numération formule sanguine. Il permet de s'assurer de l'état de santé de la patiente.

La chimiothérapie consiste à utiliser des médicaments anticancéreux également appelés médicaments anti-tumoraux. Ils agissent sur le cycle cellulaire et provoquent ainsi la mort cellulaire. Cette thérapeutique est d'autant plus efficace que les cellules ont une fréquence de réplication majeure. Les médicaments anticancéreux sont actifs sur les tumeurs à croissance rapide et toxiques sur les tissus sains qui ont un renouvellement rapide (moelle osseuse, tube digestif, phanères) (6). En atteignant toutes les cellules, ces médicaments sont susceptibles d'entraîner des effets secondaires. Le tableau 2 résume les différentes drogues cytotoxiques employées dans le traitement du cancer du sein (29) :

Tableau 2 : Médicaments cytotoxiques employés en France contre le cancer du sein.

	<u>Agent</u>	<u>Spécialité</u>
<u>Les anthracyclines</u>	Doxorubicine Doxorubicine liposomale Doxorubicine liposomale pégylée Epirubicine Mitoxantrone	Adriblastine® Myocet® Caelyx® Farmorubicine® Novantrone®
<u>Les poisons du fuseau</u>	Docétaxel Eribuline Paclitaxel Vincristine Vinorelbine	Taxotère® Halaven® Taxol® Oncovin® Navelbine®
<u>Les agents alkylants</u>	Cyclophosphamide Ifosfamide Melphalan Mitomycine Thiotépa	Endoxan® Holoxan® Alkeran® Amétycine® Thiotepa genopharm®
<u>Anti métabolites</u>	Gemcitabine 5-Fluoro-Uracile Méthotrexate Capécitabine	Gemzar® 5-Fluoro-Uracile® Méthotrexate® Xeloda®

Les médicaments anticancéreux actifs dans le cancer du sein sont, soit utilisés en monothérapie, soit en association (= protocole). Ces associations regroupent des drogues qui possèdent des mécanismes d'action différents et si possible, des toxicités non cumulatives. Les associations les plus souvent employées sont (30) :

- FEC : il associe le 5 Fluoro uracile (5FU), l'épirubicine (E) et le cyclophosphamide (C) ;
- FEC-Taxotère : il consiste à réaliser trois ou quatre FEC suivi de trois ou quatre Taxotère ;
- Doxorubicine liposomale avec du cyclophosphamide ;
- Paclitaxel associé ou non avec le trastuzumab (anticorps monoclonal) ;
- CMF : il associe le cyclophosphamide, le méthotrexate et le fluoro-uracile.

5.2.2 Thérapies ciblées

L'amélioration des connaissances concernant les voies de prolifération ou d'inhibition de l'apoptose a conduit à l'utilisation de molécules dont le but est de moduler l'environnement des cellules tumorales (10). Ces thérapies dites ciblées représentent une avancée thérapeutique en

pleine évolution dans la prise en charge des patientes atteintes d'un cancer du sein. Elles visent spécifiquement les mécanismes qui permettent aux cellules cancéreuses de croître ce qui limite en apparence les effets secondaires sur les cellules saines contrairement aux chimiothérapies conventionnelles qui agissent sur l'ensemble de la population cellulaire. Il existe trois types de traitements ciblés qui se différencient par leur mécanisme d'action : l'hormonothérapie, les anticorps monoclonaux (suffixe –mab) et les inhibiteurs enzymatiques (suffixe –inib).

5.2.2.1 Hormonothérapie

L'objectif de l'hormonothérapie est de supprimer les effets des hormones physiologiques sur la croissance et la survie des cellules tumorales mammaires hormonodépendantes. Cette thérapeutique a également un but préventif : la diminution du risque de rechute ou de cancer du sein controlatéral.

Chez une femme non ménopausée, les ovaires constituent la principale source de synthèse d'hormones sexuelles. A partir de la ménopause, ce sont les glandes surrénales qui produisent les androgènes. Ils sont convertis en œstrogènes par une enzyme (aromatase) qui se situe essentiellement au niveau du tissu graisseux (6).

L'hormonothérapie est basée sur la privation en œstrogènes des cellules tumorales et/ou sur le blocage des récepteurs à l'œstradiol. La privation en œstrogène est effectuée par la suppression ovarienne ou par les inhibiteurs de l'aromatase. Le blocage des RE est réalisé par les antiestrogènes (13) [Figure 6].

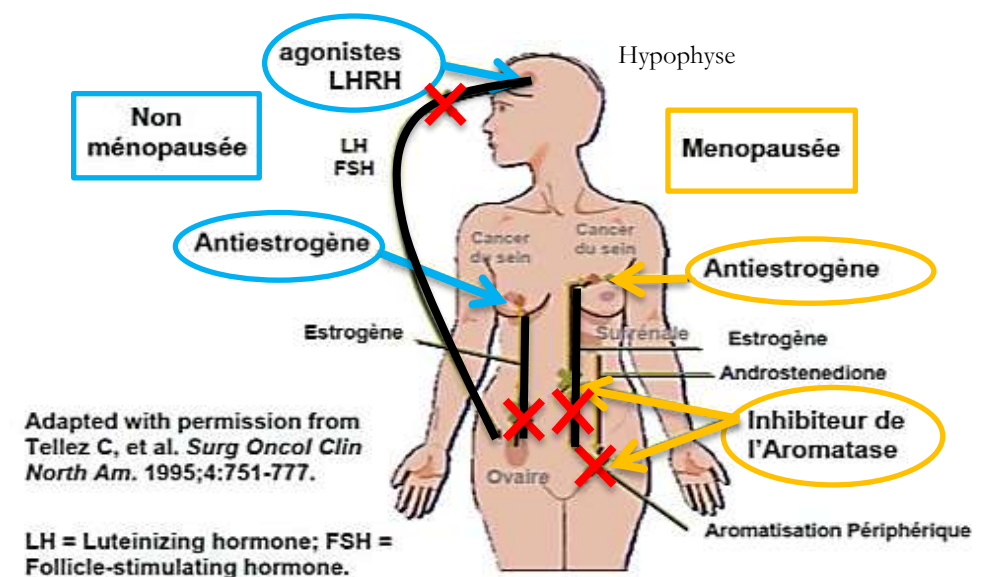


Figure 6 : Principes de l'hormonothérapie dans le traitement du cancer du sein (31).

La **suppression ovarienne** peut être d'une part définitive par chirurgie ou par radiothérapie et d'autre part provisoire avec les analogues de la LH-RH (*luteinising hormone releasing hormone*). Chez la femme non ménopausée, la castration chimique est maintenue par l'administration continue d'analogues de la LH-RH. Ils bloquent la sécrétion ovarienne d'œstrogènes et de progestérone et entraînent donc une suppression ovarienne comparable à celle provoquée par la ménopause. Cet effet est potentiellement réversible. Cette thérapeutique améliore la survie sans récurrence et la survie globale (6; 13). Les molécules analogues de la LH-RH employées dans le traitement du cancer du sein sont : la goséréline (Zoladex[®]) et la leuproréline (Enantone[®]).

L'aromatase est une enzyme qui transforme les androgènes en œstradiol. L'arrêt de la biosynthèse des œstrogènes au niveau des tissus périphériques et du tissu tumoral est assuré par une inhibition spécifique de cette enzyme. Les **inhibiteurs de l'aromatase** n'exercent pas d'action sur la synthèse ovarienne de l'œstradiol. Ils représentent le traitement hormonal adjuvant standard des tumeurs hormonodépendantes et sont employés uniquement chez les femmes ménopausées (6; 10; 13). Les antiaromatases actuellement utilisés dans le traitement du cancer du sein sont : l'anastrozole (Arimidex[®]), le létrozole (Fémara[®]) et l'exémestane (Aromasine[®]).

La liaison des œstrogènes et de la progestérone au niveau de leurs récepteurs nucléaires stimule la croissance des cellules cancéreuses. Les **antiœstrogènes** entrent en compétition avec les œstrogènes physiologiques, se fixent sur les RE et bloquent l'action proliférative des œstrogènes sur les cellules cancéreuses. Le tamoxifène (Novaldex[®]) est l'antiœstrogène le plus souvent utilisé depuis plus de trente ans. Il peut être employé quel que soit le statut ménopausique de la femme mais représente le traitement hormonal de référence en situation adjuvante chez la femme non ménopausée (6; 13). Il diminue le risque de récurrence dans le même sein de 25% et celui de développer un cancer du sein controlatéral. Les autres antiœstrogènes utilisés dans le traitement du cancer du sein sont : le fulvestrant (Faslodex[®]) et le torémifène (Fareston[®]).

Ainsi, l'hormonothérapie constitue une arme essentielle dans la prise en charge des cancers du sein RH+. Elle assure une régression tumorale importante, durable et comporte peu d'effets indésirables. La détermination du statut RH est un élément indispensable qui permet de sélectionner les femmes qui obtiendront une réponse thérapeutique bénéfique à l'hormonothérapie (6; 13).

5.2.2.2 Anticorps monoclonaux

Pour les patientes atteintes d'un cancer du sein HER2 positif, un anticorps monoclonal humanisé trastuzumab (Herceptin[®]) est utilisé en thérapeutique. Il est dirigé contre le récepteur HER2 (6). La liaison du trastuzumab empêche l'activation de ce récepteur. Il provoque ainsi une inhibition de la prolifération des cellules tumorales humaines qui surexpriment HER2. Le trastuzumab peut être administré après une chirurgie, une chimiothérapie et une radiothérapie mais également en association avec une chimiothérapie. En général, il est utilisé sur une longue période de cinquante-deux semaines (32).

Le bévacizumab (Avastin[®]) fait également parti de l'arsenal thérapeutique dans le traitement du cancer du sein. Cet anticorps monoclonal se lie au VEGF (*vascular endothelial growth factor*), facteur qui assure le développement des néo-vaisseaux tumoraux qui apportent à la cellule cancéreuse les éléments nécessaires à sa croissance. En inhibant cette activité, le bévacizumab fait régresser la croissance tumorale (32).

5.2.2.3 Inhibiteurs de tyrosine kinases

Le lapatinib (Tyverb[®]) est un inhibiteur de la tyrosine kinase des récepteurs HER1 et HER2 utilisé dans le traitement du cancer du sein. *In vitro* et chez certaines espèces animales, cet agent anticancéreux inhibe la croissance des cellules cancéreuses dépendantes des récepteurs HER1 et HER2 (6; 32).

L'évérolimus (Afinitor[®]) est un inhibiteur sélectif de la protéine kinase mTOR (*mammalian target of rapamycin cible*) impliquée dans la croissance cellulaire. En inhibant cette protéine, l'évérolimus diminue les taux du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) qui potentialise le processus d'angiogenèse tumoral et la glycolyse des cellules tumorales. Cet agent thérapeutique est un inhibiteur puissant de la croissance et de la prolifération des cellules cancéreuses (32).

6. EFFETS INDÉSIRABLES DES TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX

Les médicaments anti-tumoraux s'attaquent non seulement aux cellules cancéreuses mais aussi aux cellules saines. Ils ciblent préférentiellement les cellules qui se divisent rapidement comme par exemple les cellules du tube digestif, des phanères, de la moelle osseuse, de la peau et de la reproduction. Aussi, l'ensemble des traitements (par voie injectable ou par voie orale) sont susceptibles de provoquer des effets indésirables. Ces effets peuvent être fréquents, modérés ou temporaires mais ne sont pas forcément systématiques. Ils dépendent de la molécule utilisée, de la dose et des éventuelles associations. Les effets secondaires rencontrés chez les patientes peuvent varier d'une cure à l'autre. Certains d'entre eux ont un retentissement important sur la qualité de vie et peuvent engendrer une diminution des posologies, un report ou un arrêt du traitement. De nombreux progrès ont été réalisés afin de limiter l'apparition de ces effets ou du moins d'en diminuer le retentissement sur la vie quotidienne.

6.1 TROUBLES DIGESTIFS

6.1.1 *Lésions buccales*

Certains médicaments anticancéreux provoquent des lésions buccales (ou gastro-intestinales) dont les plus courantes sont des mucites, des gingivo-stomatites et des hémorragies (33).

La **mucite** est une inflammation de la muqueuse qui peut se propager à l'ensemble du tube digestif. Les symptômes et la sévérité de ce trouble varient d'un simple érythème gênant jusqu'à l'apparition d'ulcérations profondes (aphtes) qui surviennent en général dix jours après la mise en place du traitement et qui peuvent durer plusieurs semaines. Cette inflammation de la muqueuse buccale peut s'avérer douloureuse et invalidante pour la patiente. Parfois, elle conduit à l'utilisation de la nutrition parentérale en cas de dysphagie importante. Associée à une neutropénie fébrile, la mucite augmente le risque infectieux (34).

Les traitements anticancéreux utilisés dans le cancer du sein les plus impliqués dans ces effets sont : le cyclophosphamide, le docétaxel, l'épirubicine, le fluorouracile, la doxorubicine, le méthotrexate, l'afinitor et la capécitabine (32; 34).

Mesures préventives

Avant de débiter une cure de chimiothérapie, une évaluation de l'état de la dentition est réalisée afin de prévenir une éventuelle infection d'origine dentaire. Des soins bucco-dentaires sont mis en place si besoin (extraction, détartrage et soins parodontaux) (35; 36).

Des mesures d'hygiène buccodentaire doivent être respectées afin de prévenir l'apparition de la mucite. Il est recommandé d'employer une brosse à dents souple en nylon, une brossette inter-dentaire ou du fil de soie dentaire. L'utilisation de bâtonnets en mousse pédiatrique imbibés d'eau oxygénée à 3% est conseillée en cas de gencives hémorragiques. Il faut en revanche éviter les brosses à dents électrique et les cures dents. Le brossage des dents doit être effectué après chacun des repas (34; 36).

Des conseils diététiques peuvent également être prodigués aux patientes car certains comportements alimentaires favorisent la survenue d'aphtes comme la consommation de gryère, de noix ou d'ananas. Il est par ailleurs préconisé d'arrêter le tabac et l'alcool.

La prévention de la mucite repose également sur l'utilisation de bains de bouche au bicarbonate de sodium 1,4%, plusieurs fois par jour (huit à dix fois) à distance des repas. Les bains de bouche contenant de l'alcool risquent de dessécher, de fragiliser la muqueuse buccale et de provoquer une sensation de brûlure. Ils sont à déconseiller (34; 35).

Mesures curatives

La douleur provoquée par les mucites peut être prise en charge par l'utilisation des gels de xylocaïne en tenant compte du risque de fausses routes, d'allergie ou de retard de cicatrisation (36). Le recours à des antalgiques peut également être envisagé (34; 37).

Le risque de surinfection doit également être évalué et s'appuyer sur des arguments cliniques évocateurs (muguet avec des lésions blanc-jaunâtres, perlèche). L'utilisation d'un traitement antifongique à action locale est privilégiée : l'amphotéricine B-Fungizone® (bain de bouche) ou le miconazole-Loramyc® (comprimé gingival muco adhésif) (34; 36).

En cas d'apparition de mucites au cours de la chimiothérapie précédente, il convient d'augmenter la fréquence des gestes de prévention. La patiente doit surveiller régulièrement l'état de sa bouche afin de détecter rapidement toute anomalie.

La prévention et la prise en charge des mucites chimio-induites est résumée dans la figure suivante [Figure 7] :

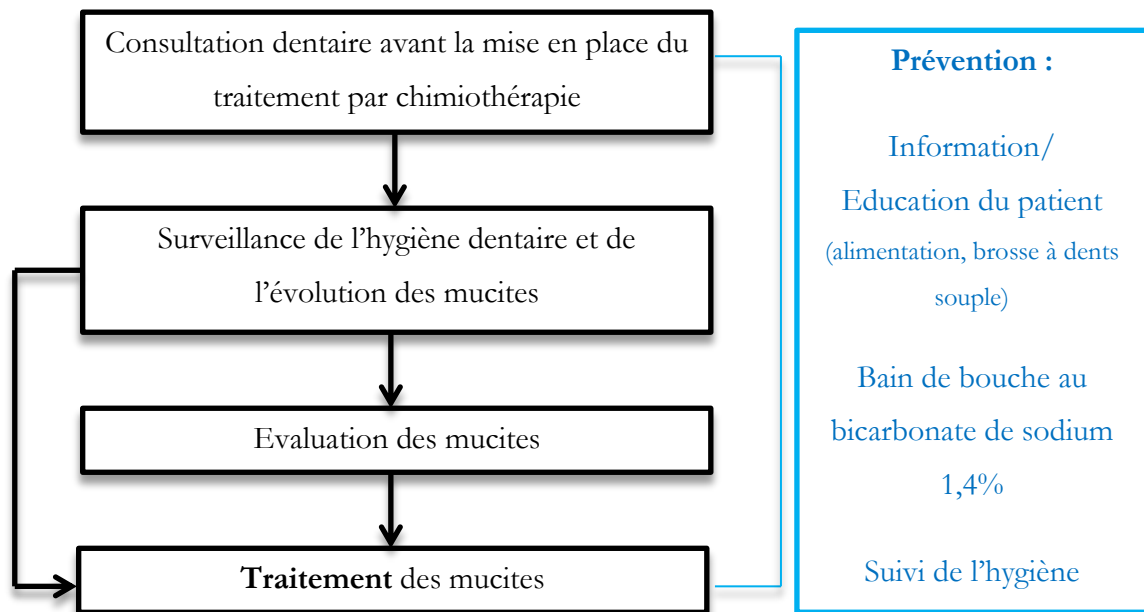


Figure 7 : Prévention et prise en charge des mucites (36).

6.1.2 Nausées et vomissements

Les nausées et les vomissements sont des effets secondaires chimio-induits très fréquemment rencontrés. Il existe trois catégories de nausées et de vomissements chimio induits : aigus, retardés ou anticipés. Les nausées et les vomissements dits aigus surviennent dans les vingt-quatre premières heures qui suivent l'administration du traitement. Les vomissements retardés apparaissent à partir de la 24^{ème} heure et persistent jusqu'à cinq jours. L'incidence des vomissements d'anticipation (avant la chimiothérapie) varie de 20 à 60%. Ce phénomène provient essentiellement de mécanismes psychologiques (stress, anxiété). Il est d'autant plus fréquent lorsque la patiente a déjà vomi au cours des précédentes cures (38; 39).

Des facteurs prédictifs d'apparition de nausées et de vomissements liés au patient et au traitement ont été déterminés. D'un point de vue individuel, le risque d'apparition de ces troubles concerne le plus souvent le sexe féminin, les personnes de moins de cinquante ans et les personnes anxieuses. Les femmes qui ont eu auparavant des vomissements pendant une grossesse, dans l'enfance et en post-opératoire, des vomissements liés au mal des transports ou durant une chimiothérapie anticancéreuse précédente sont également prédisposées aux vomissements chimio-induits (38). Par ailleurs, le potentiel émettant intrinsèque des

médicaments anticancéreux doit être pris en compte. Ils sont classés selon trois niveaux : faiblement, moyennement et hautement émétisant. Le médicament anticancéreux le plus émétogène d'une association d'anticancéreux détermine le niveau émétogène global du protocole de chimiothérapie (39). Les médicaments anticancéreux utilisés dans le traitement du cancer du sein qui présentent un potentiel émétisant sont [Tableau 3] :

Tableau 3 : Classification des anticancéreux utilisés dans le traitement du cancer du sein selon leur potentiel émétisant (38; 39).

<u>Niveau de risque émétisant</u>	<u>Incidence des vomissements</u>	<u>Cytotoxiques incriminés</u>
Risque faible (niveau I)	< 10 % des cures	Méthotrexate (< 50 mg/m ²), Vincristine, Vinorelbine, Melphalan (oral), Bévacicumab
Risque moyen (niveau II)	10 à 30 %	Etoposide, Gemcitabine, Thiotépa, Mitomycine, Méthotrexate (50-250 mg/m ²), Doxorubicine (< 20 mg/m ²), Fluoro-uracile (< 1 000 mg/m ²), Paclitaxel, Trastuzumab, Capécitabine
Risque fort (niveau III)	30 à 60 %	Cyclophosphamide (< 750 mg/m ²), Doxorubicine (< 60 mg/m ²), Epirubicine (> 90 mg/m ²), Mitoxantrone (15 mg/m ²), Méthotrexate (250-1 000 mg/m ²), Ifosfamide
Risque fort (niveau IV)	60 à 90 %	Cyclophosphamide (750-1 500 mg/m ²), Doxorubicine (> 60 mg/m ²), Méthotrexate (> 1 000 mg/m ²), Melphalan (IV), Mitoxantrone (15 mg/m ²)
Risque fort (niveau V)	> 90 %	Cyclophosphamide (> 1 500 mg/m ²), Holoxan hautes doses

Mesures préventives

Les antiémétiques constituent l'arsenal thérapeutique utilisé en prévention des nausées et vomissements chimio induits [Tableau 4]. Ils sont prescrits avant le début du traitement et certains d'entre eux sont à poursuivre jusqu'à cinq jours après la chimiothérapie.

Tableau 4 : Principaux antiémétiques utilisés lors d'une chimiothérapie (27; 33; 34).

<u>Antagonistes dopaminergiques</u>		<u>Antagonistes des récepteurs 5-HT₃</u>	<u>Antagonistes des récepteurs NK1</u>	<u>Corticostéroïdes</u>
Benzamides	métoclopramide Primpéran®	ondansétron Zophren®	aprépitant Emend®	méthylprednisolone Solumédrol® dexaméthasone Soludécadron®
	alizapride Plitican®			
Phénothiazines	chlorpromazine Largactil®			
	métopimazine Vogalène®			
Butyrophénones	halopéridol Haldol®	granisétron Kytril®		
	dompéridone Motilium®	tropisétron Navoban®		

La prévention des vomissements anticipés nécessitent la prescription d'anxiolytiques de type benzodiazépine (lorazépam-Témesta®, clorazépatate dipotassique-Tranxène® ou alprazolam-Xanax®). Ils sont administrés la veille de la chimiothérapie (38; 39).

Suivant le niveau émétisant du protocole de chimiothérapie, la prophylaxie primaire des nausées et vomissements chimio-induits aigus et retardés varie :

- Chimiothérapie hautement émétisante :
 - Phase aiguë : association d'un sétron avec un corticoïde et d'aprépitant 125 mg.
 - Phase retardée : association d'un corticoïde (du 2^{ème} au 4^{ème} jour de traitement) et d'aprépitant 80 mg (du 2^{ème} au 3^{ème} jour de traitement).
- Chimiothérapie moyennement émétisante :
 - Phase aiguë : association d'un sétron avec un corticoïde. Si le protocole mis en place associe une anthracycline (doxorubicine et épirubicine) avec du cyclophosphamide, il est recommandé d'ajouter de l'aprépitant avec le schéma posologique suivant : 125 mg le 1^{er} jour et 80 mg le 2^{ème} au 3^{ème} jour de traitement.
 - Phase retardée : corticoïde (du 2^{ème} au 5^{ème} jour de traitement)
- Chimiothérapie faiblement émétisante :
 - Phase aiguë et retardée : pas de traitement systématique (38; 39).

En cas d'apparition de nausées et de vomissements lors de la cure précédente, il convient de réévaluer le niveau émétisant du protocole mis en place et de déterminer si le traitement prophylactique y correspondait. Si cela était le cas, il est recommandé en prophylaxie secondaire des nausées et vomissements aigus d'ajouter lors de la prochaine cure :

- Soit une prise de benzodiazépine une heure avant le début de la chimiothérapie, soit un anti-dopaminergique en perfusion continue pendant la chimiothérapie si le traitement anticancéreux est hautement ou moyennement émétisant.
- Soit un sétron en une prise unique ou un anti-dopaminergique par voie orale, une heure avant le début de la chimiothérapie si le traitement anticancéreux est faiblement émétisant (39).

Il est recommandé en prophylaxie secondaire des nausées et vomissements retardés d'ajouter lors de la prochaine cure :

- Une benzodiazépine deux fois par jour (du 1^{er} au 4^{ème} jour de traitement) si le traitement anticancéreux est hautement émétisant.
- Un corticoïde en une prise (du 2^{ème} au 3^{ème} jour de traitement) si le traitement anticancéreux est moyennement émétisant (39).

Des conseils peuvent être prodigués aux patientes afin de diminuer les nausées et les vomissements. Fractionner les repas, manger en petites quantités et lentement permet de les limiter. Les aliments froids ou tièdes sont à privilégier car ils sont moins odorants. L'hydratation doit se faire préférentiellement en dehors des repas. Les boissons fraîches ou à température ambiante sont préférées aux boissons trop chaudes ou trop froides. Il convient d'éviter les aliments gras, frits ou épicés. Il est recommandé de réaliser un repas léger avant et après l'administration du traitement anticancéreux (33; 35).

Mesures curatives

La prise en charge thérapeutique des nausées et vomissements chimio induits en ambulatoire repose sur l'utilisation d'un anti-dopaminergique. En cas d'échec de cette thérapeutique ou, si l'état nauséux de la patiente est d'emblée important, il convient de recourir à l'utilisation d'une benzodiazépine (39).

6.1.3 Diarrhées

Certains médicaments anticancéreux provoquent des diarrhées. Elles se définissent par l'émission de selles abondantes et fréquentes (supérieures à trois par jour). Les diarrhées entraînent une perte importante de liquide et d'électrolytes pouvant être à l'origine d'une déshydratation, de désordres hydroélectriques et cardiovasculaires (40). Si ce symptôme persiste plus de vingt-quatre heures et s'accompagne de fièvre ou de vomissements, la patiente doit en référer à son médecin (35).

Les agents anticancéreux utilisés dans le traitement du cancer du sein et impliqués dans l'apparition de cet effet sont : le cyclophosphamide, la capécitabine, la doxorubicine, le méthotrexate, le paclitaxel, le fluoro-uracile, l'avastin, tyverb et le lapatinib (32; 40; 41).

Mesures préventives

Des règles hygiéno-diététiques peuvent être prodiguées aux patientes afin de limiter cet effet. Il convient de privilégier la consommation de certains aliments (pâtes, riz, pommes de terre, bananes et carottes) et boire de grandes quantités de liquide (au moins deux litres par jour) afin d'éviter une déshydratation. En revanche, l'apport en fibres (fruits et légumes crus, céréales et pain complet) doit être limité (35).

Mesures curatives

Le traitement symptomatique de la diarrhée repose sur l'utilisation d'anti-diarrhéiques. Le lopéramide-Imodium[®] (ralentisseur du transit et anti sécrétoire intestinal) et le racécadotril-Tiorfan[®] (anti sécrétoire intestinal) peuvent être employés (32). Les topiques intestinaux ou pansements digestifs font également parti de l'arsenal thérapeutique : les silicates ou argiles (montmorillonite-Actapulgit[®], diosmectite-Smecta[®]) et les silicones (diméticone ou polysilane : Pepsane[®] et Polysilane[®]). Ces médicaments sont des protecteurs de la muqueuse digestive et jouent un rôle dans l'absorption des gaz.

La prise en charge de la diarrhée chimio induite est résumée dans la figure suivante [Figure 8] :

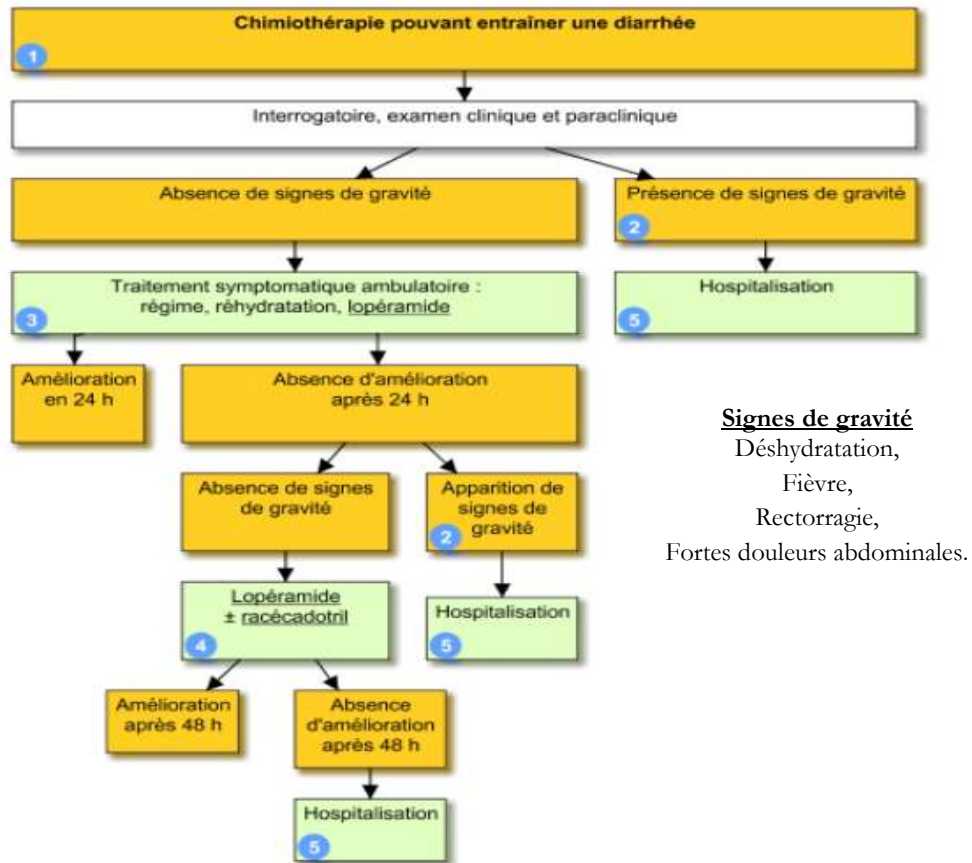


Figure 8 : Prise en charge de la diarrhée chimio induite (37).

6.1.4 Constipation

A l'inverse, d'autres médicaments anticancéreux entraînent une constipation. En général, elle est plus souvent due à l'utilisation du traitement antiémétique (notamment les sétrons) et au ralentissement de l'activité physique de la personne.

Mesures curatives

Le traitement symptomatique de la constipation chimio induite associe des règles hygiéno-diététiques et si besoin des médicaments laxatifs. Le traitement de base de la constipation est l'enrichissement du bol alimentaire en fibres. Pour cela, il faut consommer des fruits et légumes frais ainsi que des céréales. Une bonne hydratation (deux litres par jour) doit être assurée quotidiennement. Il convient de privilégier la consommation de compotes, de pruneaux ainsi qu'une activité physique régulière et adaptée (35; 41).

6.2 ACTION SUR LES PHANÈRES

6.2.1 *Chute des cheveux et des cils*

Les traitements anticancéreux exercent une toxicité au niveau des follicules pileux qui peut être à l'origine d'une alopecie. L'alopecie correspond à la perte totale ou partielle des cheveux et/ou des poils (41). Cet effet est réversible à l'arrêt du traitement (six à huit semaines après celui-ci) (35). Elle est souvent précédée ou accompagnée de picotements ou de douleurs locales pendant quelques jours au niveau du cuir chevelu. Elle apparait dans les deux à trois semaines qui suivent le début de la chimiothérapie (33; 41).

Le degré d'alopecie est variable suivant la ou les molécules utilisées, la dose administrée, la voie d'administration, le nombre de cures réalisées ainsi que la qualité des cheveux et l'âge de la patiente (33; 41).

Les agents anticancéreux utilisés dans le traitement du cancer du sein les plus alopeciant sont : les anthracyclines (doxorubicine et épirubicine), le docétaxel, le paclitaxel, le cyclophosphamide, la vinorelbine et la capécitabine (32).

Mesures préventives

Les mesures préventives pour pallier à cet effet sont aléatoires. Le risque d'alopecie doit toujours être évoqué avec la patiente avant la mise en place du traitement. Ceci lui permet de s'y préparer. Il lui est conseillé d'acheter une prothèse capillaire avant le début du traitement et d'adopter une coupe courte. Les foulards, bandeaux, chapeaux ou casquettes apparaissent comme des compromis. Dans tous les cas, le jour de la chimiothérapie il n'est pas conseillé de se brosser les cheveux. Durant la semaine qui suit l'administration du traitement, les cheveux doivent être traités avec précaution (lavage à l'eau tiède, séchage naturel ou à basse température, shampooing doux, brosse à poils souples). Entre deux administrations de traitement, il est recommandé d'éviter les colorations, les mèches, les permanentes ou les brushings qui fragilisent les cheveux (35; 41).

Un casque réfrigérant peut être utilisé afin de limiter l'alopecie. Le froid provoque une vasoconstriction sur le cuir chevelu et diminue ainsi la quantité de produit cytotoxique entrant en contact avec les follicules pileux ce qui permet de limiter la chute des cheveux. Il est placé quinze minutes avant le début de la perfusion et reste tout le long de l'administration. Néanmoins, son

efficacité reste incertaine et variable selon les patientes. Le casque réfrigérant est rarement bien toléré par les patientes surtout si elles sont migraineuses. Il est susceptible de provoquer des céphalées et des tremblements. Ce casque est contre-indiqué en cas de métastases cérébrales, de localisations crâniennes d'un cancer ou de tumeurs à doublement rapide (leucémies) (35; 41).

Les cils, les sourcils, les poils du nez et des oreilles peuvent également être touchés et tomber. L'absence de cils risque d'entraîner une irritation des yeux. Le médecin peut prescrire à la patiente un collyre pour la soulager (35; 41).

6.2.2 Atteinte des ongles

Les ongles peuvent changer de couleur (noirâtre), se fragiliser (striations, ondulations), se casser et tomber pendant la chimiothérapie. Les formes sévères aboutissent au décollement de l'ongle pouvant être à l'origine d'une infection (35). L'agent anticancéreux utilisé dans le traitement du cancer du sein responsable de cette atteinte est le docétaxel (10).

Mesures préventives

L'usage de gants ou de chaussons réfrigérants permet de limiter les effets sur les ongles. Ils présentent un mécanisme d'action identique à celui du casque réfrigérant et possèdent également une efficacité variable. Ils sont contre-indiqués en cas de syndrome de Raynaud.

Il est conseillé aux patientes de se couper les ongles régulièrement afin d'éviter qu'ils ne se fissurent ou qu'ils ne se soulèvent. Porter des gants pour faire les travaux ménagers, la vaisselle, ou le jardinage permet de préserver les ongles (41).

L'application de vernis à ongles peut s'avérer également une solution pour les protéger. La veille ou le jour de la chimiothérapie, il convient d'appliquer deux couches de vernis à base de silicium puis successivement deux couches de vernis foncé. Le caractère opaque du vernis permet de protéger contre la photosensibilité. Une dernière couche de solution protectrice est appliquée pour empêcher que les vernis ne s'écaillent (41).

6.3 EFFETS SUR LES ÉLÉMENTS DU SANG

La chimiothérapie provoque une destruction des cellules souches hématopoïétiques en voie de différenciation. Elle touche notamment les polynucléaires neutrophiles, les érythrocytes et les plaquettes. Leur diminution est respectivement appelée : neutropénie, anémie et

thrombopénie. Des bilans sanguins sont régulièrement effectués afin de surveiller les éventuelles variations (35; 41).

6.3.1 *Lignée blanche*

Les leucocytes peuvent être détruits au cours d'un traitement par chimiothérapie. Selon la lignée qui est touchée, on distingue différentes atteintes : la neutropénie et la lymphopénie.

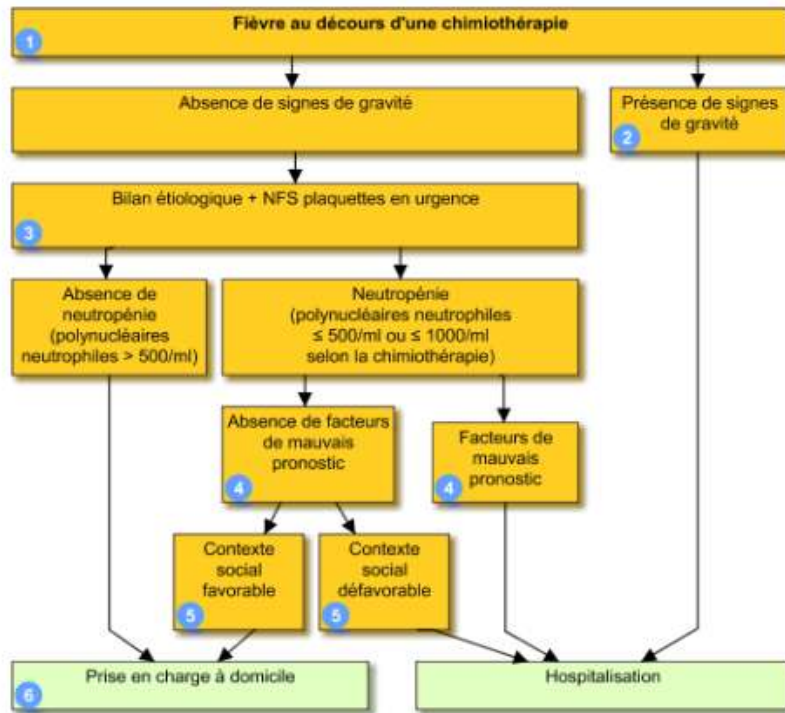
La neutropénie se définit par un nombre de neutrophiles inférieur à 0,5 G/L (42). Cette atteinte apparaît généralement à partir du huitième jour qui suit l'administration du traitement. La période la plus critique également appelée *nadir*, se situe entre le huitième et le quatorzième jour. Le taux des polynucléaires neutrophiles revient dans les normes le plus souvent en moins de trois semaines (33). Dans le cas contraire, cela peut aboutir à la reprogrammation de la cure ou à la diminution des posologies. Le principal risque de la neutropénie est l'infection. Elle est qualifiée de fébrile, lorsque la patiente présente de la fièvre ; c'est-à-dire, une prise unique de température supérieure à 38,3°C ou supérieure à 38°C pendant au moins une heure (42; 43). Dans 95% des cas, la fièvre présente chez une personne neutropénique est d'origine infectieuse. Tous les agents infectieux peuvent être impliqués, mais c'est l'infection bactérienne qui domine (90% des cas) (33; 41). Les infections microbiologiquement documentées ne représentent que 30 à 40% des cas. Les germes bactériens les plus fréquemment mis en cause sont : des Cocci Gram positifs (*Staphylococcus aureus*, staphylocoques à coagulase négative) et des bacilles Gram négatifs. Le colibacille le plus souvent isolé est *Escherichia coli* (41; 42; 44; 45).

Mesures préventives

Une numération formule sanguine est réalisée la veille de l'administration de la chimiothérapie pour s'assurer de son état de santé. La patiente doit observer des règles d'hygiène et d'alimentation qui permettent de limiter le risque infectieux. Ces mesures sont proposées en systématique pendant la période *nadir*. D'une part, des précautions sont à prendre concernant les aliments : il convient de laver, peler et cuire les fruits et légumes et de ne pas consommer de viandes, poissons ou crustacés crus ou pas assez cuits. D'autre part, la patiente doit restreindre le contact avec les personnes enrhumées, grippées, les enfants et éviter les transports en communs, les lieux publics (magasins, cinémas, piscines) car ces situations exposent la patiente à un risque infectieux. Elle doit rester prudente concernant les activités susceptibles de provoquer des plaies (jardinage, vaisselle, entretien ménager) (46).

Mesures curatives

Pour diminuer la fièvre, les patientes ne doivent pas utiliser de médicaments antipyrétiques (paracétamol, acide acétylsalicylique) sans avis médical. En effet, ces derniers risquent de masquer les signes d'une éventuelle infection. La prise en charge de ce symptôme chez une patiente sous chimiothérapie est résumée dans la figure suivant [Figure 9] :



Signes de gravité :

Signes de choc septique,
Troubles de la conscience
Signes respiratoires : (dyspnée,
polypnée, foyer clinique),
Hyper ou hypothermie.

Les facteurs de mauvais pronostic

âge > 60 ans,
PAS < 90 mmHg,
déshydratation,
maladie bronchique
obstructive,
antécédent d'infection
fongique.

Figure 9 : Prise en charge de la fièvre en cas de chimiothérapie (20).

Le risque infectieux ne doit pas être sous-estimé car il peut menacer le pronostic vital notamment en cas d'infection non contrôlée (choc septique sur neutropénie fébrile). Ce risque infectieux dépend de la profondeur de la neutropénie (*nadir*), de sa durée, de l'état de santé de la patiente, de ses activités, de ses contacts et des lieux qu'elle fréquente.

La prise en charge thérapeutique de la neutropénie fébrile passe par l'utilisation de facteurs de croissance hématopoïétiques (en prévention et en curatif) et par l'utilisation d'une antibiothérapie à large spectre (en curatif).

Les facteurs de croissance sont utilisés pour réduire la durée des neutropénies chez les patients ayant un traitement connu pour être associé à une incidence de neutropénie fébrile (32; 46). Le G-CSF (*granulocyte colony-stimulating factor*) est un facteur de croissance granulocytaire. Il stimule la différenciation des cellules souches vers la synthèse de polynucléaires neutrophiles

fonctionnels (37). Les médicaments qui miment l'effet du G-CSF appelés facteurs de croissance sont prescrits chez les patientes à partir du lendemain de l'administration du traitement et poursuivis jusqu'à ce que le taux de polynucléaire neutrophiles atteigne 2 à 3G/L (32; 41; 47).

Le filgrastim (Neupogen[®]) et le pegfilgrastim (Neulasta[®]) sont des facteurs de croissance G-CSF recombinant humain non glycosylés. Le lénograstim (Granocyte[®]) est un facteur de croissance recombinant humain glycosylé. Il existe également des médicaments bio similaires des facteurs de croissance hématopoïétiques : le Filgrastim Ratiopharm[®], Nivestim[®] et Zarzio[®] (32).

L'utilisation de ces facteurs de croissance est limitée car ils sont responsables d'effets secondaires. Ils sont susceptibles de provoquer une légère fièvre, des réactions au niveau du point d'injection ainsi que des douleurs musculaires et osseuses (32).

Des facteurs prédictifs de développer une neutropénie fébrile liés au patient et au traitement ont été déterminés. D'un point de vue individuel, les facteurs de risque sont :

- âge supérieur à 65 ans ;
- mauvais état de santé ;
- maladie avancée ;
- comorbidités importantes ;
- antécédents de neutropénie fébrile ;
- carence nutritionnelle ;
- cytopénie avec envahissement tumoral médullaire ;
- blessures ouvertes ou infections actives
- association de radio et chimiothérapie ;
- sexe féminin ;
- taux d'hémoglobine inférieur à 12g/dL (47).

Par ailleurs, il faut considérer le risque de neutropénie fébrile lié à certains protocoles de chimiothérapie. Trois seuils ont ainsi été déterminés en fonction de la proportion de patients qui ont développé cet effet dans des essais publiés : inférieur 10%, entre 10 et 20% et supérieur à 20%. Les protocoles et molécules de chimiothérapie employés dans le traitement du cancer du sein responsables de neutropénie fébrile sont résumés dans le tableau ci-après [Tableau 5] :

Tableau 5 : Protocoles et molécules de chimiothérapie employés dans le traitement du cancer du sein classés selon leur risque de développer une neutropénie fébrile (43).

Risque de neutropénie fébrile (%)	Protocoles et molécules de chimiothérapie impliqués
>20%	AC (doxorubicin/cyclophosphamide) → Docetaxel Paclitaxel → AC Doxorubicine/Docétaxel Doxorubicine/Paclitaxel TAC : Docétaxel/Doxorubicine/Cyclophosphamide Doxorubicine → Paclitaxel → Cyclophosphamide Doxorubicine → Cyclophosphamide → Paclitaxel Epirubicin/Cyclophosphamide
10-20%	AC Doxorubicine/Vinorelbine Docétaxel Capécitabine/Docétaxel Cyclophosphamide/Mitoxantrone Epirubicin/Cyclophosphamide CEF : Cyclophosphamide/Epirubicin/5-FU FEC 120 : Cyclophosphamide/Epirubicin/5-FU
<10%	FEC CMF : Cyclophosphamide/Méthotrexate/5-FU Doxorubicine/Cyclophosphamide Doxorubicine → Paclitaxel → Cyclophosphamide Doxorubicin/Cyclophosphamide → Paclitaxel FAC 50 : 5-FU/Doxorubicine/Cyclophosphamide Epirubicin/cyclophosphamide ± Ionidamide

Avant chaque cycle de chimiothérapie, le risque de neutropénie fébrile est évalué. Pour cela, un arbre décisionnel est réalisé afin de différencier la prévention primaire de la prévention secondaire (47) [Figure 10].

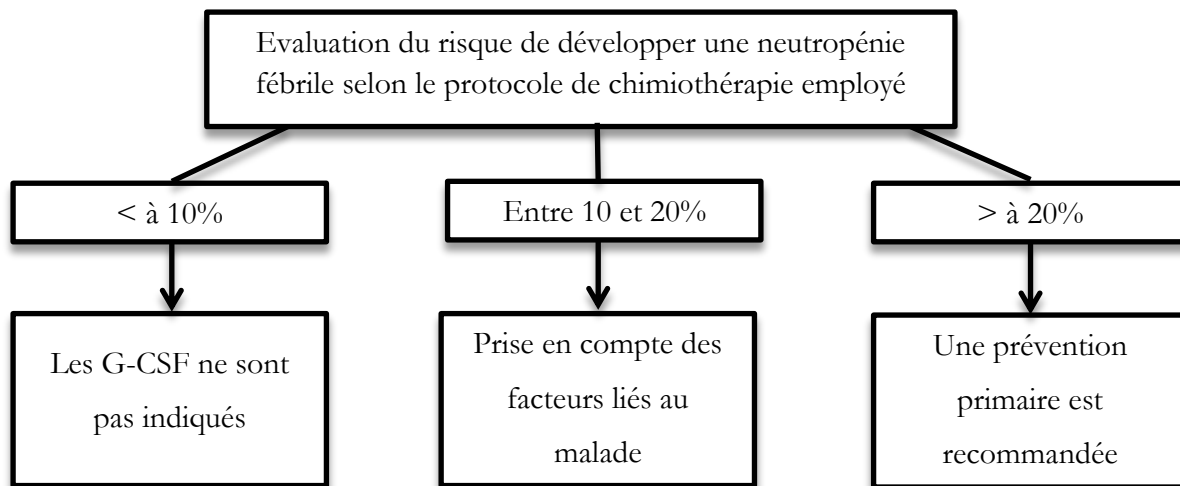


Figure 10 : Arbre décisionnel pour l'utilisation des facteurs de croissance hématopoïétiques (47).

Parallèlement à la neutropénie, une lymphopénie peut être constatée au cours d'un traitement anticancéreux. Cette carence entraîne une immunodépression qui s'avère plus brève et moins importante que la neutropénie. Ses répercussions cliniques sont des infections d'origine opportuniste, fongique, virale ou parasitaire. Les agents anticancéreux utilisés dans le traitement du cancer du sein les plus impliqués dans cet effet sont les agents alkylants et plus particulièrement le cyclophosphamide (32).

6.3.2 Lignée rouge

L'anémie se définit par un taux d'hémoglobine inférieur à 11g/dL chez la femme (48). La majorité des médicaments anticancéreux exercent une toxicité médullaire directe sur les progéniteurs érythroïdes médullaires. L'anémie s'observe huit à vingt-et-un jour après l'administration du traitement. Les signes cliniques se caractérisent par une fatigue, une anxiété, des troubles du sommeil, une pâleur au niveau de la peau et des muqueuses, une dyspnée et des vertiges.

Mesures curatives

Les transfusions de concentrés de globules rouges représentent l'un des traitements possibles pour pallier à l'anémie. Elles sont mises en place dès que le taux d'hémoglobine atteint une valeur inférieure à 8g/dL (48).

L'érythropoïétine (EPO) humaine stimule la transformation des précurseurs érythroblastiques en globules rouges. Des agents stimulants de l'érythropoïèse (ASE) également appelés EPO sont indiqués dans le traitement de l'anémie et de la réduction des besoins

transfusionnels, chez les personnes sous chimiothérapie et à risque de transfusion en raison de leur état général (37; 48). Il existe sur le marché français trois EPO : l'époétine- α (Eprex[®]), l'époétine- β (Néorecormon[®]) et la darbépoétin- α (Aranesp[®]). Des médicaments bio similaires aux EPO existent. Le Binocrit[®] et le Retacrit[®] sont respectivement les bio similaires de l'époétine- α et de l'époétine- ζ (32). Les ASE peuvent être administrés dès le début de la chimiothérapie et jusqu'à quatre semaines après l'arrêt des cures. Les effets indésirables les plus fréquents avec ces médicaments sont des réactions au niveau du point d'injection, des céphalées, des arthralgies, des poussées de fièvres, des syndromes pseudo grippaux, des thromboses veineuses profondes et des troubles digestifs. Une hypertension artérielle dose-dépendante peut également survenir. L'utilisation d'EPO est contre-indiquée chez les personnes atteintes d'une hypertension artérielle non contrôlée (37; 48).

Malgré l'efficacité démontrée des ASE, 30 à 50% des patients qui reçoivent un traitement par chimiothérapie ne montrent pas de réponse significative en terme d'augmentation du taux d'hémoglobine. Cette résistance au traitement s'explique par une insuffisance martiale fonctionnelle. La carence martiale est définie par un taux de ferritinémie inférieur à 300 $\mu\text{g/ml}$ et un coefficient de saturation de la transferrine inférieur à 20%. Elle peut être résolue par une supplémentation de fer par voie intraveineuse (49).

6.3.3 *Lignée plaquettaire*

La thrombocytopénie se définit par un taux de plaquettes inférieur à 150-450 G/L. Cette baisse expose la patiente à un risque hémorragique et à une fatigue. La période la plus critique appelée *nadir*, se situe vers le dixième jour après l'administration (44). Lorsque la thrombopénie est modérée (taux de plaquettes compris entre 50 à 150 G/L), une surveillance régulière est préconisée (50). L'apparition de gingivorragies et de taches purpuriques rouges ou mauves sur la peau sont les signes d'une diminution des plaquettes. La patiente doit les signaler à son médecin.

Les médicaments anticancéreux thrombopéniants utilisés dans le traitement du cancer du sein sont : le cyclophosphamide à forte dose, l'ifosfamide, le 5-fluorouracile et le méthotrexate (35; 44).

Mesures curatives

Le traitement de la thrombopénie consiste en la perfusion de culots plaquettaire (50).

6.3.4 Aplasie médullaire

En cas de diminution simultanée des globules blancs, des globules rouges et des plaquettes, la patiente est atteinte d'une aplasie médullaire. Ce phénomène n'est pas rencontré avec tous les traitements de chimiothérapie. Cette atteinte apparaît dans les dix jours qui suivent l'administration du traitement. Lorsque la patiente présente de la fièvre suite à l'administration de son traitement anticancéreux, elle doit en référer immédiatement à son médecin car il s'agit d'une urgence diagnostique et thérapeutique. Sa prise en charge est effectuée au niveau hospitalier.

6.4 ASTHÉNIE

La fatigue est l'un des effets secondaires dont les patientes se plaignent le plus. Cet effet indésirable est très courant au cours d'un traitement médicamenteux anticancéreux. Elle correspond à une sensation d'épuisement physique, émotionnel et cognitif. Les causes de la fatigue sont multiples : la maladie en elle-même, l'appréhension des examens et des traitements, les trajets domicile-établissement de santé, le nombre de cures, la tolérance et les effets secondaires des traitements. L'asthénie ne doit pas être négligée puisqu'elle peut être à l'origine d'un syndrome de dépression.

6.5 ATTEINTE DES NERFS PÉRIPHÉRIQUES

Une neurotoxicité peut apparaître au cours du traitement anticancéreux. Elle peut être d'origine centrale (confusion, épilepsie ou paraplégie) ou périphérique.

L'atteinte des nerfs périphériques constitue la toxicité neurologique la plus fréquente (51). Cette toxicité dose-dépendante est cumulative et varie suivant les patientes. Elle peut persister malgré l'arrêt du traitement qui en est responsable. Sa réversibilité est lente voire incomplète. Le délai de récupération est d'autant plus long que la sévérité des symptômes est importante. Cette atteinte est invalidante et compromet la qualité de vie de la patiente. Les fibres nerveuses sensibles, motrices et neurovégétatives peuvent être atteintes. Les troubles sensitifs rencontrés sont : des paresthésies, des dysesthésies et des douleurs à prédominance nocturnes non soulagées par les antalgiques habituels. Les troubles moteurs sont de type crampes musculaires au repos ou faiblesse des jambes. Les troubles neurovégétatifs entraînent des problèmes de sudation, mictionnels et une hypotension orthostatique. Une hyperkératose peut également apparaître. Parfois, elle évolue en une ulcération au niveau des points d'appuis des pieds. Il est recommandé chez les patientes ayant des neuropathies périphériques de vérifier quotidiennement l'état de leur

plante des pieds. Cette surveillance est d'autant plus importante à effectuer chez les patientes diabétiques (51; 52).

Les médicaments anticancéreux utilisés dans le cancer du sein et provoquant une atteinte périphérique sont : les taxanes avec notamment le paclitaxel, la capécitabine et à un moindre degré le docétaxel ainsi que la vincristine (52).

Mesures préventives

Une surveillance clinique est indispensable à la recherche de tout symptôme débutant. Elle est constituée d'un interrogatoire et d'un examen clinique.

Mesures curatives

Pour diminuer les douleurs, les antidépresseurs tricycliques (amitriptyline-Laroxyl[®], imipramine-Tofranil[®] et clomipramine-Anafranil[®]) et les antiépileptiques (gabapentine-Neurontin[®], prégabaline-Lyrica[®] et carbamazépine-Tégrétol[®]) sont utilisés. Ils sont parfois associés à des traitements antalgiques de palier I, II et III (53).

6.6 CARDIOTOXICITÉ

La toxicité cardiaque est spécifique de certaines molécules anticancéreuses. L'existence d'une hypertension artérielle, d'antécédents cardiaques et l'âge peuvent aggraver cette toxicité (54). Les troubles du rythme et l'insuffisance ventriculaire gauche (cardiomyopathie) sont les manifestations les plus fréquemment rencontrées au cours de cette toxicité. A leur stade ultime, ils se manifestent par une insuffisance cardiaque. Le recours à des agents anticancéreux cardiotoxiques amène à réaliser au préalable une évaluation de la fonction cardiaque. Pour cela, on effectue un électrocardiogramme (ECG) et une échographie cardiaque avec mesure de la fraction d'éjection du ventricule gauche. Une surveillance avant chaque cure est réalisée et comprend : un examen clinique, un ECG et une échographie. Au terme de la chimiothérapie, un contrôle est également effectué à un an (37).

Les médicaments anticancéreux susceptibles de provoquer une cardiotoxicité et utilisés dans le traitement du cancer du sein sont : les anthracyclines, le cyclophosphamide, le 5-fluorouracile, la capécitabine, le paclitaxel et le trastuzumab (54).

Mesures préventives

La prévention de la cardiotoxicité chimio-induite passe par un contrôle de la fonction cardiaque avant chaque cure (32).

6.7 TOXICITÉ CUTANÉE

Il existe plusieurs formes de toxicité cutanée telles que l'hyperpigmentation, les érythèmes avec ou sans douleur ou les rashes. La peau devient plus sèche et plus fragile. Ces effets sont généralement réversibles à l'arrêt du traitement anticancéreux.

Le syndrome main-pied également appelé érythrodyesthésie palmo-plantaire est la toxicité cutanée la plus fréquemment rencontrée. Il se manifeste et évolue de la manière suivante :

- engourdissement, dysesthésie/paresthésie, fourmillements, œdème sans douleur ou érythème ;
- érythème douloureux et œdème ;
- desquamation humide, ulcérations et douleurs sévères.

Des crevasses extrêmement douloureuses, une hyperkératose et des callosités peuvent également apparaître (32).

Les médicaments anticancéreux utilisés dans le cancer du sein et susceptibles de provoquer une toxicité cutanée sont :

- capécitabine : syndrome main-pied, érythème, sécheresse cutanée, desquamation, trouble de la pigmentation ;
- docétaxel : réactions cutanées ;
- 5-fluorouracile : syndrome main-pied, hyperpigmentation, rash, démangeaisons ;
- cyclophosphamide : syndrome main-pied, hyperpigmentation (37).

Mesures préventives

L'usage de gants ou de chaussons réfrigérants est parfois mis en place pour limiter les effets indésirables au niveau cutané. Leur efficacité est incertaine et variable suivant les patientes. Une toilette quotidienne effectuée avec un savon surgras ou un syndet constitue la principale mesure préventive contre la sécheresse cutanée. Le maintien d'une bonne hydratation de la peau par l'application de crèmes hydratantes est également indispensable pour limiter l'apparition d'un

syndrome main-pied. Il est recommandé d'effectuer des bains ou des douches tièdes, de privilégier le port de vêtements couvrants et d'éviter l'exposition solaire. Un écran solaire d'indice de protection 50 permet de lutter contre les réactions d'hypersensibilité des médicaments anticancéreux (32; 41).

Mesures curatives

Des crèmes à base de corticoïdes (appliquer parfois sous occlusion la nuit), des émoullients contenant ou non de l'urée comme le Xérial peuvent être prescrits comme traitement de la toxicité cutanée chimio induite. En cas d'échec, la réduction des doses, l'espacement des cycles ou l'arrêt du traitement anticancéreux peuvent être envisagés (33; 41).

6.8 AUTRES EFFETS

6.8.1 Fertilité

La plupart de médicaments anticancéreux utilisés dans le traitement du cancer du sein perturbent les cycles menstruels de la patiente. Ils induisent des cycles irréguliers et 60 à 100% des patientes traitées présentent une aménorrhée chimio induite (13; 35). En cas d'interruption des règles, elles ressentent les symptômes associés à la ménopause tels que : bouffées de chaleur, rétention hydro-sodée, sécheresse, ostéoporose et démangeaisons au niveau de la peau et de la muqueuse vaginale. Lorsque l'aménorrhée persiste plus de deux ans, on considère qu'elle est définitive (13; 35).

Tous les agents anticancéreux utilisés dans le traitement du cancer du sein sont susceptibles de provoquer une aménorrhée et particulièrement l'hormonothérapie (13; 37).

Mesures curatives

Lorsque le cancer du sein est déterminé hormono-dépendant, il n'est pas possible de prescrire un THS pour contrecarrer ces effets. Le médecin peut alors prescrire des crèmes, des gels ou des lubrifiants locaux afin d'atténuer la sécheresse vaginale et de diminuer la douleur lors des rapports sexuels (13; 35).

Une grossesse n'est pas à envisager au cours d'un traitement contre le cancer du sein. En effet, les agents anticancéreux sont tératogènes. Néanmoins, deux situations peuvent se présenter : une jeune femme qui se sait enceinte peut être diagnostiquée pour un cancer ou bien une patiente sous traitement peut découvrir sa grossesse. Les choix thérapeutiques qui devront

être mis en place dépendent de multiples facteurs : le moment de la grossesse, le traitement envisagé et le contexte familial. En dehors de ces situations, une contraception efficace doit être employée. Les œstroprogestatifs sont contre-indiqués en cas de cancer du sein hormonodépendant (13; 35).

6.8.2 *Perturbations au niveau rénal*

La fonction rénale est parfois modifiée au cours d'un traitement par des médicaments anticancéreux. L'altération de cette fonction diminue l'élimination des médicaments et favorise le surdosage médicamenteux. La fonction rénale de la patiente est évaluée avant et à chaque cure à l'aide des formules de Cockcroft et/ou MDRD (*Modification of the Diet in Renal Disease*) et du dosage la créatininémie. Si elle est trop altérée, le traitement est alors adapté ou reporté (55).

Le médicament potentiellement néphrotoxique utilisé dans le traitement du cancer du sein est le méthotrexate. A forte dose, ce produit peut précipiter sous forme de cristaux dans le rein et provoquer une nécrose tubulaire. Elle peut évoluer vers une insuffisance rénale irréversible (55).

Mesures préventives et curatives :

L'évaluation de la fonction rénale et l'adaptation des doses si besoin permettent de prévenir la toxicité rénale des anticancéreux. Le recours à du bicarbonate de sodium injectable et à une hyperhydratation avant, au cours et après l'administration est nécessaire pour limiter cet effet indésirable (55).

6.8.3 *Toxicité vésicale*

Le métabolisme du cyclophosphamide (Endoxan[®]) conduit à la synthèse d'un dérivé urotoxique : l'acroléine. Éliminée par voie urinaire, cette molécule s'accumule au niveau vésical et induit une toxicité locale (cystite hémorragique). En cas de diurèse insuffisante, elle évolue vers une fibrose vésicale (56).

Mesures préventives et curatives :

La prévention de la toxicité vésicale est assurée par une hydratation abondante. Un antidote systématiquement administré est disponible pour limiter ces effets toxiques : le mesna (Uromitexan[®]) (chélateur d'acroléine). La patiente doit surveiller régulièrement ses urines et consulter en cas d'hématurie (41; 56).

Les traitements médicamenteux utilisés contre le cancer du sein peuvent être à l'origine d'effets indésirables qui perturbent la qualité de vie de la patiente. De nombreuses patientes cherchent aujourd'hui une meilleure prise en charge de leur état de santé. Elles ont parfois recours à des solutions telles que : l'homéopathie, la phytothérapie ou l'acupuncture. L'utilisation de ces pratiques non conventionnelles est désignée sous le terme de médecines alternatives et complémentaires (MAC).

Partie B : Médecines alternatives et complémentaires employées par des femmes atteintes d'un cancer du sein : état des lieux

1. DÉFINITION DES MÉDECINES ALTERNATIVES ET COMPLÉMENTAIRES

Il existe de nombreux termes pour désigner les médecines alternatives et complémentaires tels que : médecine parallèle, médecine non conventionnelle, médecine douce, médecine inéprouvée ou médecine traditionnelle.

Le mot médecine vient du latin *medicus* signifiant : « qui guérit ». La racine *med* provient de l'indo-européen *MD* : « peser, soupeser, penser ». Cette racine a permis de construire les mots médecin et médicament. Cette racine permet d'établir la différence entre la pensée médicale et la magie des sorciers. Ainsi, étymologiquement le médecin est une personne qui refuse la pensée magique pour atteindre la pensée rationnelle (57).

Les MAC sont **difficiles à définir** de par leur diversité et leur nombre.

Le Parlement européen adopte le terme de « *médecines non conventionnelles* » pour « *recouvrir les notions de «médecines alternatives», «médecines douces» et «médecines complémentaires» indistinctement utilisées dans certains Etats membres pour désigner les autres disciplines médicales que la médecine conventionnelle* ». Ces médecines ont pour point commun de ne pas faire l'objet d'un consensus et pour un certain nombre d'entre elles, leur validité n'est pas ou n'est que partiellement reconnue (58).

Les MAC sont désignées sous le terme anglais de *Complementary alternative medicine*. Elles sont définies par le *National Center for Complementary and Alternative Medicine* (NCCAM) des Etats-Unis comme étant « *un groupe de systèmes médicaux et de santé, de pratiques et de produits divers qui ne sont pas actuellement considérés comme faisant partie de la médecine conventionnelle* » (59). Les MAC s'opposent donc à la médecine conventionnelle dite classique.

Selon l'OMS, « *la médecine traditionnelle réunit l'ensemble des connaissances, compétences et pratiques basées sur les théories, croyances et expériences auxquelles différentes cultures ont recours pour entretenir la santé ainsi que pour prévenir, diagnostiquer, soulager ou soigner des maladies physiques et mentales. La médecine traditionnelle qui a été adoptée par d'autres populations (hors de sa culture d'origine) est souvent appelée médecine alternative ou complémentaire* » (60).

La *Cochrane collaboration* considère les MAC comme « *l'ensemble des systèmes, moyens et pratiques curatifs autres que ceux qui sont dominants dans une culture ou une société à un instant donné. Cet ensemble inclut toutes les idées et pratiques permettant de prévenir, de traiter les maladies ou d'améliorer la santé et le bien-être. Les frontières entre le domaine des médecines alternatives et complémentaires et le système dominant ne sont pas toujours nettes et arrêtées* » (61).

Le NCCAM et le *National Cancer Institute* des Etats Unis classifient les MAC en cinq catégories (59; 62) :

- **Produits naturels** : vitamines, minéraux, probiotiques, plantes médicinales ;
- **Approche corps-esprit** : méditation, yoga, acupuncture, exercices de respiration, hypnothérapie ;
- **Systèmes axés sur le corps et la manipulation** : massage, ostéopathie, chiropraxie ;
- **Traitements énergétiques** : luminothérapie, utilisation des champs magnétiques ;
- **Systèmes médicaux complets** : médecine Ayurvédique, médecine chinoise, homéopathie, naturopathie.

Il n'est pas possible de réaliser une liste exhaustive des différents types de médecine non conventionnelle employés dans le monde. En effet, de nouvelles MAC sont créées en permanence tandis que d'autres disparaissent. De plus, ces pratiques non conventionnelles ont pour point commun de ne pas être réglementées (63). Leur efficacité n'est pas toujours prouvée d'un point de vue scientifique et il n'existe que très peu d'études sur ce sujet.

Il existe une **distinction entre la médecine alternative et la médecine complémentaire**. En effet, la médecine alternative est utilisée à la place d'un traitement conventionnel qui a fait preuve de son efficacité. En oncologie, elle peut représenter un danger car elle risque de détourner le patient de son traitement de référence. En revanche, la médecine complémentaire est utilisée en même temps que le traitement classique comme soutien. Elle vise à réduire les effets indésirables rencontrés au cours du traitement conventionnel et leur incidence sur la vie quotidienne (59; 64). Il faut signaler que peu de patients (4 à 8%) abandonnent les soins conventionnels au profit exclusif de la médecine alternative (64; 65).

En France, la médecine alternative et la médecine complémentaire sont souvent confondues (64; 66). En mars 2013, l'Académie Nationale de Médecine a émis un avis concernant

les MAC. Selon ce rapport, les MAC doivent être considérées avec sérieux même si leur efficacité n'est pas toujours démontrée. En revanche, l'engouement pour ces pratiques non médicales doit être limité en situation adjuvante de la médecine conventionnelle. Les MAC ne doivent pas être employées en première intention ni comme solution de remplacement (67).

Les prochaines années s'inscrivent donc dans une dynamique de recherche qui permettra de comprendre le mécanisme d'action des différentes MAC et leur efficacité. Les expérimentations cliniques mises en place seront confrontées à des difficultés. La principale étant la recherche de critères cliniques objectifs et para cliniques. En effet, certains symptômes invalidants sont difficiles à évaluer et dépendent de l'interprétation du patient (fatigue, nausée, angoisse). Même si l'efficacité des MAC n'est pas toujours démontrée au travers de méthodes scientifiques, il n'est tout de même pas possible de nier leur éventuel **effet placebo**.

2. ETAT DES LIEUX SUR L'UTILISATION DE MÉDECINES COMPLÉMENTAIRES DANS UN SERVICE D'HOSPITALISATION DE JOUR DE CANCÉROLOGIE À L'ICO PAUL PAPIN

2.1 CONTEXTE

Ces dernières années l'**engouement pour les MAC dans le domaine de la cancérologie** n'a fait qu'accroître, que ce soit en Europe ou dans les pays anglo-saxons (2). On estime que 10 à 60% des patients cancéreux emploient des MAC (68). L'intérêt porté à ces pratiques est particulièrement retrouvé dans les services de **sénologie** (2; 3; 4).

La prévalence d'utilisation des MAC **varie** d'une étude à l'autre et est souvent **sous-estimée**. Ceci peut s'expliquer par deux aspects. D'une part, selon des études américaines, une femme sur deux atteinte d'un cancer du sein ne réfère pas à son oncologue l'utilisation de MAC (3; 4; 5). D'autre part, la prévalence diffère selon les définitions retenues. Dans notre étude, les médecines complémentaires sont considérées comme toutes techniques ou produits consommés par la patiente en dehors de ce qui lui était prescrit par son médecin oncologue et ayant pour objectif d'améliorer son état de santé et son bien-être. Les autres études qui traitent de ce sujet donnent également une définition assez large et intègrent d'autres pratiques telles que les psychothérapies, la relaxation, les massages. Il apparaît donc indispensable qu'une définition claire, exhaustive et reconnue au niveau national voire international soit mise en place afin de

faciliter l'obtention des chiffres de prévalence et de pouvoir comparer les études entre elles plus facilement.

Les différentes études internationales ont mis en évidence un **profil type** des personnes qui utilisent les MAC. En général, ce sont des femmes jeunes, qui ont un niveau d'éducation assez élevé et qui sont atteintes d'une maladie évoluée (64; 69; 70) notamment le cancer du sein (3; 4).

Parallèlement à l'augmentation de l'utilisation des MAC par les patientes atteintes d'un cancer du sein, le nombre de publications et l'intérêt porté à ce sujet par la communauté scientifique se sont développés. Une prise de conscience s'est effectuée mais ce domaine nécessite encore de nombreuses autres investigations. La majorité des études traitant de ce sujet sont anglo-saxonnes et peu de données concernent la population française (64; 70).

En 2010, à l'ICO Paul Papin une étude prospective multicentrique de soins courants intitulée OCTAVE (étude de l'Observance des Chimiothérapies et/ou Thérapies ciblées Administrées par Voie oralE) a été menée. Au cours des entretiens effectués lors de cette étude, les professionnels de santé ont constaté, sans quantifier, qu'un certain nombre de leurs patients utilisaient des thérapeutiques complémentaires.

Face à ces constats, nous avons souhaité mieux appréhender le recours aux MAC en réalisant un état des lieux au sein de l'ICO Paul Papin.

2.2 OBJECTIFS

L'objectif de cette étude est **d'évaluer la prévalence** de l'utilisation des médecines complémentaires (et non pas alternatives) chez les femmes atteintes d'un cancer du sein et de **décrire** le type de thérapie utilisé. Nous avons répertorié d'une part les **motifs** de leur utilisation et si un **effet** (bénéfique, neutre ou indésirable) a été constaté ; et d'autre part les **personnes ressources** pour cette population. De plus, nous avons interrogé les patientes consommant des substances sur les **lieux d'approvisionnement**, la **quantité consommée** et la **fréquence des administrations**.

La rencontre avec les patientes au travers de cette étude vise à les **sensibiliser** sur les éventuels risques d'associer des médecines complémentaires (MC) à un traitement anticancéreux conventionnel. Par ailleurs, nous leur avons conseillé d'évoquer cette pratique avec l'équipe médicale.

Nos recherches sur les MC nous ont amené à nous intéresser particulièrement aux plantes médicinales qui sont présentées comme les plus fréquemment utilisées par les femmes atteintes d'un cancer du sein (3; 65; 71). C'est pourquoi, nous avons procédé à la recherche :

- D'éventuelles **interactions** qui peuvent exister entre les plantes médicinales et les traitements conventionnels utilisés contre le cancer du sein ;
- De la possible **toxicité** de ces plantes.

En effet, nous avons constaté qu'il existait peu d'études sur ce sujet.

2.3 MATÉRIEL ET MÉTHODES

2.3.1 *Durée de l'étude*

Cette étude s'est déroulée sur deux mois, de janvier à mars 2012.

2.3.2 *Sélection des patients*

L'étude s'est effectuée auprès de femmes atteintes d'un cancer du sein compte tenu du profil type établi par les études internationales. Les patientes n'ont pas été averties auparavant qu'une enquête était en cours.

2.3.2.1 **Critères d'inclusion**

Les critères d'inclusion retenus pour cette étude sont des femmes :

- traitées pour un cancer du sein par au moins une chimiothérapie en service d'hospitalisation de jour de l'ICO Paul Papin ;
- âgées de plus de 18 ans ;
- parlant et comprenant le français ;
- acceptant de participer à cette étude.

2.3.2.2 **Critères d'exclusion**

Des critères d'exclusion ont été ajoutés afin de faciliter le déroulement de l'étude. Les patientes ayant reçu moins de deux cures de chimiothérapie, n'ont pas été incluses. En effet, si le traitement vient d'être instauré, la patiente n'a alors pas encore eu le temps d'envisager la prise de MC. De même, les patientes jugées trop fatiguées pour répondre au questionnaire n'ont pas été

intégrées. Enfin, cette étude exclue de fait les patientes utilisant des médecines alternatives puisque l'entretien se déroulait sur le lieu d'administration de leur traitement.

2.3.2.3 Détermination du nombre de patientes à inclure

Avant la mise en place de l'étude, nous nous étions donnés pour objectif d'interroger une centaine de patientes. Un tel effectif permet d'obtenir des résultats significatifs et de réaliser une analyse critique des données obtenues.

2.3.3 Déroulement de l'étude

2.3.3.1 Elaboration d'un questionnaire

Afin d'avoir une ligne de conduite durant les entretiens avec les patientes, nous avons élaboré un questionnaire [Annexe 5]. Il s'est inspiré de ceux développés dans l'étude de Trager-Maury (70) et de Simon (72). Certaines questions ont été ajoutées et adaptées aux objectifs de l'étude.

La chef de service de la pharmacie à usage intérieur de l'ICO Paul Papin, le chef de service de l'hospitalisation de jour de l'ICO Paul Papin et une cadre de coordination ont validé ce questionnaire qui se compose de 7 items :

- Type de médecine complémentaire utilisée ;
- Raison de l'utilisation ;
- Effet constaté (bénéfique, neutre ou non voulu) ;
- Personnes ressources.

De plus, pour les patientes utilisant des substances, les renseignements suivants ont été demandés :

- Quantité consommée ;
- Fréquence d'administration ;
- Lieu d'approvisionnement.

Afin de retranscrire le plus précisément possible leurs habitudes d'utilisation, nous avons formulé des questions ouvertes.

2.3.3.2 Réalisation d'une phase de test

Au préalable, nous avons testé ce questionnaire sur neuf patients (deux hommes et sept femmes) hospitalisés dans l'unité d'hospitalisation semaine d'oncologie médicale de l'ICO Paul Papin dans le cadre d'une évaluation oncogériatrique. Le sexe et la localisation du cancer n'étaient pas des critères de sélection. Les objectifs de cette phase de test ont été :

- de s'assurer de la faisabilité du questionnaire ;
- de vérifier si des questions étaient à ajouter ou à supprimer ;
- d'évaluer si les questions formulées permettaient d'atteindre les objectifs fixés ;
- d'estimer le temps d'entretien.

Avec cette population test, le questionnaire s'est révélé réalisable. Les questions sont apparues cohérentes, compréhensives et suffisamment ciblées pour obtenir les informations souhaitées. Il a été estimé que les entretiens pouvaient durer en moyenne quinze minutes. Cette phase de test s'est révélée concluante : l'enquête a pu être mise en place et le questionnaire n'a pas été modifié.

2.3.3.3 Recrutement des patientes

Nous avons pu accéder au planning de l'hospitalisation de jour de l'ICO Paul Papin afin d'obtenir la liste des patientes traitées quotidiennement pour un cancer du sein par chimiothérapie. A partir de cette liste, nous avons pu consulter le dossier informatisé de chacune de ces patientes pour savoir si elles correspondaient aux critères d'inclusion de l'étude.

2.3.3.4 Collecte d'informations sur les patientes

Afin de préparer les entretiens avec les patientes sélectionnées, nous avons recueilli dans un premier temps des informations en utilisant le logiciel « Prima patient V.6 » telles que : leur âge, leur situation familiale, l'histoire de leur maladie et de la stratégie thérapeutique employée, la ou les thérapeutiques actuellement mises en place et le signalement d'éventuels effets indésirables. L'objectif de ces informations étant d'essayer de repérer les patientes qui présentent des effets indésirables chimio-induits et susceptibles d'avoir recours à des MC.

2.3.3.5 Entretiens avec les patientes

Ayant constaté que les patientes avouaient difficilement l'utilisation de MAC à leur médecin, il nous est apparu judicieux de ne pas les enregistrer ; ceci leur permettant de s'exprimer

librement. Nous n'avons pas limité le temps d'entretien : il a varié de cinq à cinquante minutes. Les patientes pouvaient être accompagnées d'un proche si elles le souhaitaient.

Nous avons mené les entretiens de la manière suivante :

- Présentation auprès de la patiente (nom, prénom, statut), cadre de l'étude, but de l'entretien ;
- Accepte-t-elle de participer à l'étude ?
- Utilise-t-elle des MC ?
- Est-elle d'accord pour être recontactée si besoin afin d'obtenir des informations complémentaires soit au cours de son prochain rendez-vous en hospitalisation de jour, soit lors d'un entretien téléphonique ?

2.4 RÉSULTATS

2.4.1 Données générales sur les patientes interrogées

2.4.1.1 Nombre de patientes incluses dans l'étude

Durant cette étude, un total de **128 questionnaires** a été obtenu. Sur l'ensemble, **quatre questionnaires sont inexploitable**s. En effet, l'une des patientes a avoué prendre des MC mais a refusé de les décrire par peur que son oncologue ne l'apprenne. En ce qui concerne les trois autres, les données complètes concernant les MC qu'elles utilisent n'ont pas pu être obtenues (marque inconnue, composition indéterminée...). C'est donc un total de 124 questionnaires qui a été exploité.

2.4.1.2 Age

Les patientes interrogées sont âgées de 30 à 86 ans avec une moyenne d'âge de 57 ans [Figure 11].

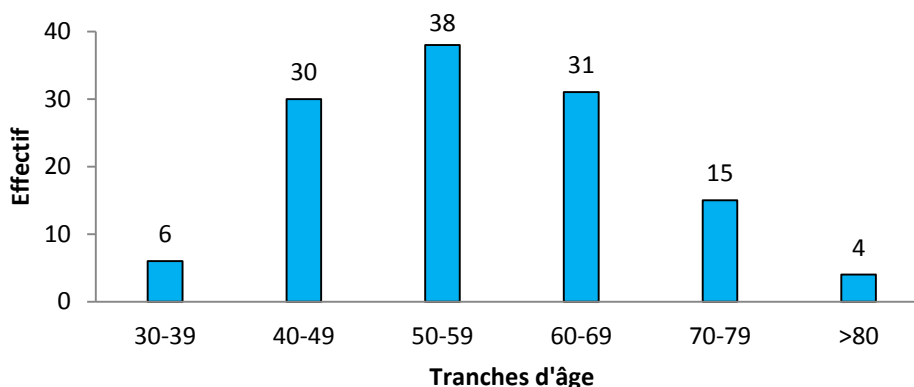


Figure 11: Répartition des patientes selon leur tranche d'âge.

2.4.1.3 Fréquence d'utilisation des médecines complémentaires

A partir des 124 questionnaires obtenus, 50 patientes ont été identifiées comme utilisatrices de MC soit 40% [Figure 12]. Les utilisatrices de MC sont plus jeunes que les non-utilisatrices (moyenne d'âge de 54,7 versus 58,7 ans).

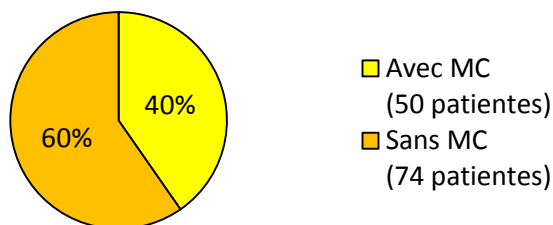


Figure 12 : Répartition des patientes suivant l'utilisation des MC.

2.4.2 Présentation des médecines complémentaires

2.4.2.1 Types de médecines complémentaires employés

Les résultats de cette étude permettent de répartir les MC en deux catégories : les substances (phytothérapie, homéopathie) et les techniques (acupuncture, magnétisme, hypnose). Parmi les cinquante patientes utilisatrices de MC, 72% utilisent des substances seules (trente-six patientes) et 28% emploient à la fois des substances et des techniques (quatorze patientes). Aucune n'utilise une technique seule. La figure suivante [Figure 13] présente les différents types de MC et leurs proportions chez les patientes utilisatrices.

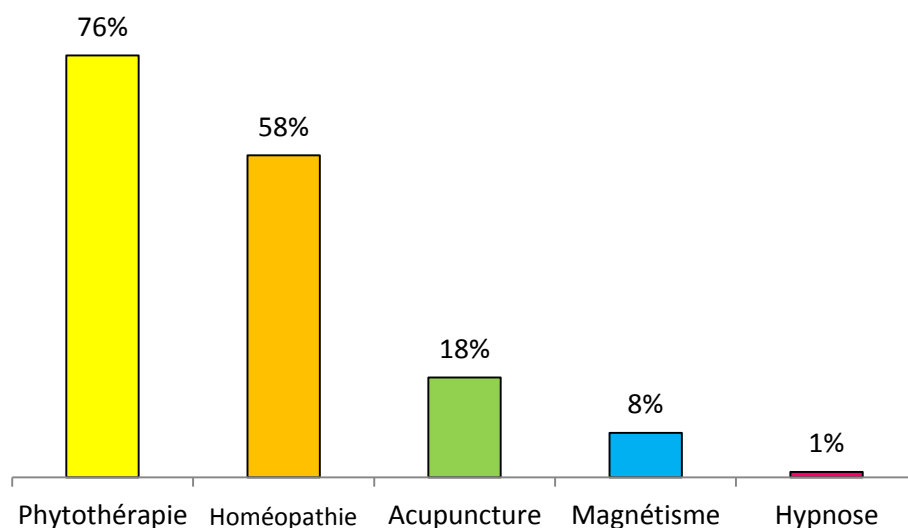


Figure 13 : Type de MC utilisée par les cinquante patientes (plusieurs MC possibles par patientes).

2.4.2.2 Nombre de médecines complémentaires employées

Les patientes-utilisatrices ont en moyenne recours à 1,6 techniques et/ou substances avec un maximum de trois thérapies complémentaires. Parmi ces utilisatrices, 52 % utilisent une thérapie (vingt-six patientes sur cinquante), 34% en utilisent deux (dix-sept patientes) et 14% en utilisent trois (sept patientes).

2.4.2.3 Efficacité des médecines complémentaires

Les utilisatrices de MC ont été interrogées sur l'efficacité de leur traitement complémentaire. Près d'une patiente sur deux se dit satisfaite (46%) de l'effet obtenu lors de l'utilisation de MC. Elles se sentent mieux, avec une diminution des symptômes et une amélioration de l'état général. Près d'un tiers (31%) des patientes ne sait pas ou n'a pas de preuve de l'efficacité des MC. Onze patientes (17%) sont en attente de résultat car la MC vient d'être instaurée [Figure 14].

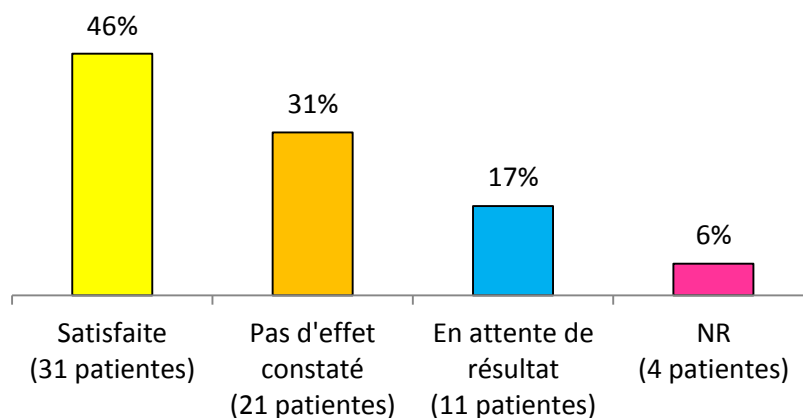


Figure 14 : Efficacité des MC employées selon les patientes.

2.4.3 Résultats pour chaque type de médecine complémentaire : personnes ressources, lieux d'approvisionnement et motifs d'utilisation

2.4.3.1 Les techniques

2.4.3.1.1 Acupuncture

L'acupuncture est une technique employée par neuf patientes de l'étude soit 18% des utilisatrices de MC. Les patientes se tournent en proportion égale vers un homéopathe, un acupuncteur ou un médecin généraliste pour réaliser les séances d'acupuncture [Figure 15].

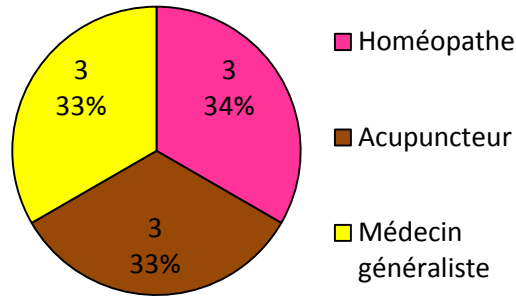


Figure 15 : Les personnes pratiquant l'acupuncture.

Selon cet échantillon, la principale raison d'utilisation de cette pratique est la réduction de l'ensemble des effets indésirables chimio-induits [Figure 16].

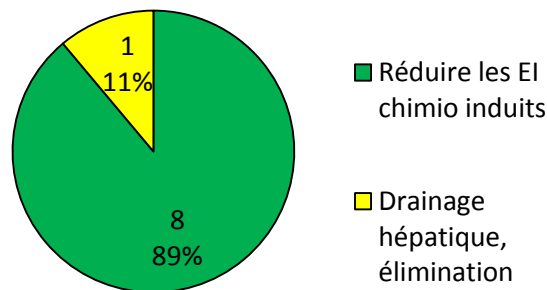


Figure 16 : Les motifs d'utilisation de l'acupuncture.

2.4.3.1.2 Magnétisme

Le magnétisme est une technique employée par quatre patientes de l'étude soit 8% des utilisatrices de MC. Selon cet échantillon, cette pratique est employée pour réduire l'ensemble des effets indésirables chimio-induits, pour favoriser le drainage hépatique ou pour lutter contre la dépression. Les patientes se tournent toutes vers un magnétiseur pour pratiquer cette technique.

2.4.3.1.3 Hypnose

Sous les conseils de son entourage, une patiente de l'étude a recours à l'hypnose pour réduire l'ensemble des effets indésirables chimio-induits.

2.4.3.2 Les substances

2.4.3.2.1 Fréquence d'utilisation des substances

Les patientes utilisatrices de MC ont recours à 147 substances différentes. La fréquence d'utilisation de ces substances se répartit de la manière suivante :

- 80% des substances (117 sur 147) sont consommées quotidiennement ;
- 10% (15 sur 147) sont prises plusieurs fois par semaine ;
- 4% (6 sur 147) sont prises en cas de besoin ;
- 1% (2 sur 147) sont en prise unique.

Pour 5% des substances (7 sur 147), la fréquence d'utilisation n'a pas été obtenue [Figure 17].

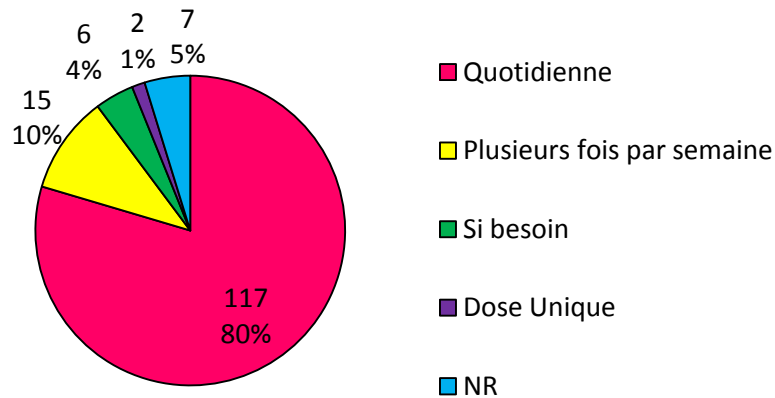


Figure 17 : Répartition des fréquences d'utilisation des substances.

2.4.3.2.2 L'homéopathie

Selon la directive européenne (92/73/CEE), l'homéopathie correspond à l'utilisation de souches homéopathiques ayant une concentration inférieure à 4DH (décimale Hahnemannienne) ou à 2CH (centésimale Hahnemannienne) (73). Dans le cas contraire, si la matière est une plante, il s'agit de phytothérapie.

Les souches homéopathiques sont employées par vingt-neuf patientes de l'étude soit 58% des utilisatrices de MC. L'homéopathe, le pharmacien, le médecin généraliste et l'entourage sont cités comme les personnes conseillant l'homéopathie [Figure 18].

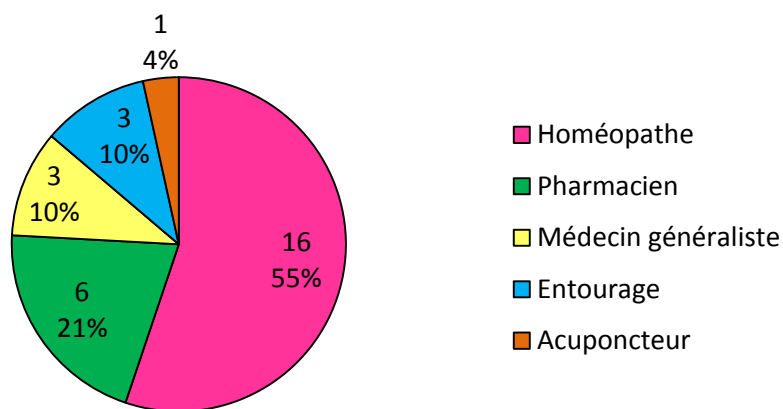


Figure 18 : Les personnes conseillant l'homéopathie.

En utilisant ces produits, les patientes souhaitent **réduire** les **troubles digestifs**, **l'ensemble des effets indésirables**, les **hématomes** et le **stress** [Figure 19].

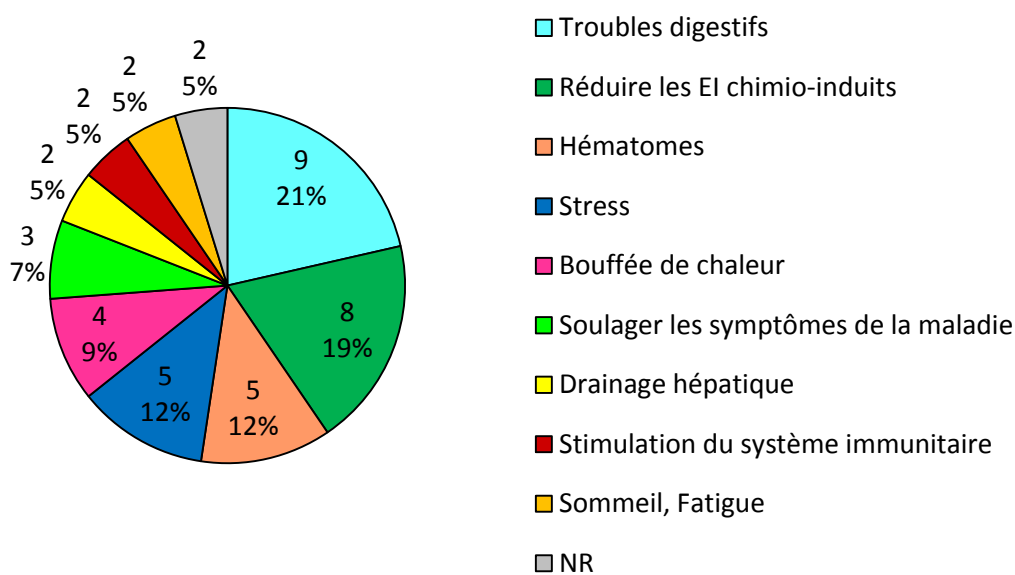


Figure 19 : Les raisons d'utilisation de l'homéopathie.

2.4.3.2.3 La phytothérapie

Les plantes médicinales sont employées par trente-huit patientes de l'étude soit 76% des utilisatrices de MC. L'entourage de la patiente, la patiente elle-même et l'homéopathe constituent les principales sources d'information [Figure 20].

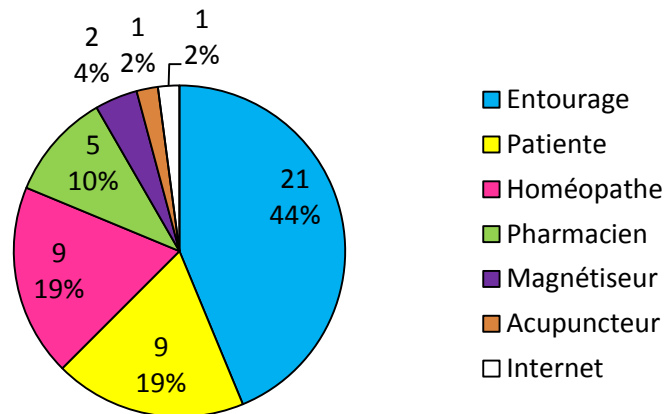


Figure 20 : Sources d'information de la phytothérapie.

La pharmacie, les ventes à domicile, les magasins biologiques et les grandes surfaces représentent les principaux lieux d'approvisionnement en plantes médicinales [Figure 21].

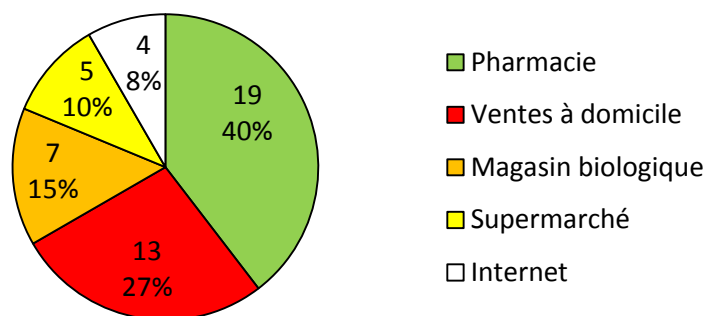


Figure 21 : Lieux d'approvisionnement en plantes médicinales.

Les patientes utilisent les plantes médicinales pour [Figure 22] :

- « **Eliminer** le traitement anticancéreux », « **drainer** » ;
- **Lutter contre la fatigue** occasionnée par le traitement, par la maladie ;
- **Réduire** l'ensemble des **effets indésirables chimio-induits**.

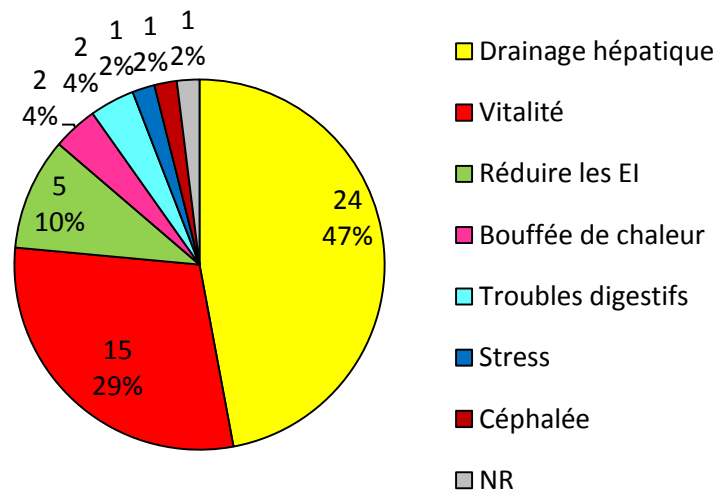


Figure 22 : Raisons d'utilisation des plantes médicinales.

2.5 DISCUSSION

2.5.1 Prévalence de l'utilisation des médecines complémentaires

Le recours aux MAC en cancérologie connaît un essor important cette dernière décennie. De façon générale on constate que, le retour aux produits naturels est de plus en plus courant. En effet, en 2007, une étude canadienne a comparé entre deux périodes (1998 et 2005) l'utilisation des MAC chez des patientes atteintes d'un cancer du sein. Cette étude montre qu'en 1998, 66,7% d'entre elles employaient des MAC. En 2005, ce taux atteint 81,9% (71). En 2000, une étude compare la prévalence d'utilisation des MAC entre des femmes atteintes d'un cancer du sein et des patientes atteintes d'un autre type de tumeur. Elle montre que 84% des patientes avec un cancer du sein emploient des MAC contre 66% pour les autres localisations (4).

Nous constatons que la prévalence obtenue au cours de notre étude (40%) concernant le recours aux MC chez des patientes atteintes d'un cancer du sein est inférieure à celle retrouvée dans d'autres études réalisées auprès du même type de population. On peut expliquer cette variation par le fait que ces études ont été réalisées pour la plupart aux Etats-Unis, pays qui connaît depuis plusieurs années un engouement important pour les MC en cancérologie. En France, cette tendance s'installe de plus en plus. Il semble donc important d'étudier ce phénomène dans notre pays.

2.5.2 Médecines complémentaires les plus courantes

Au niveau international, les MC les plus souvent employées par les patients atteints d'un cancer sont : les vitamines, les minéraux, les plantes médicinales, les approches spirituelles et la chiropraxie (68; 70; 74). Concernant les patientes atteintes d'un cancer du sein, elles emploient le plus fréquemment des plantes et des vitamines (3; 5; 65; 71).

En France, les patients atteints d'un cancer ont le plus souvent recours à l'homéopathie, la phytothérapie et l'acupuncture (ordre décroissant) (2; 70). Dans notre étude, nous constatons que les patientes emploient les mêmes MC mais dans un ordre différent : les plantes puis, l'homéopathie et enfin l'acupuncture. En effet, ce sont les MC les plus accessibles car un grand nombre de praticiens, médecins ou non les pratiquent.

Pour 80% des substances, la prise est quotidienne. Ce chiffre confirme l'intérêt d'interroger systématiquement les patientes sur l'utilisation des MC afin de s'assurer qu'il n'y ait pas d'interactions pharmacologiques, d'effets secondaires avec le traitement conventionnel suivi ou de toxicité chronique.

2.5.3 Profil type des utilisatrices

Notre étude montre que les patientes utilisatrices de MC sont plus jeunes que les non utilisatrices. Ce résultat est retrouvé dans d'autres études (3; 70; 75). Ont-elles plus facilement accès aux informations et aux nouveaux traitements alternatifs par de nouveaux moyens de communication (Internet, émissions) ?

Au-delà de la détermination d'un profil type de patientes susceptibles d'employer des MC, il nous a semblé intéressant de déterminer les raisons les ayant amenées à ces pratiques.

2.5.4 Motifs d'utilisation

Comprendre leurs motivations, constitue pour le professionnel de santé le premier pas vers une communication active avec sa patiente. L'attrait grandissant des patientes atteintes d'un cancer du sein pour les MC peut s'expliquer de diverses façons. Ainsi, les patientes nous ont cité leurs motifs d'utilisation des MC :

- « **Eliminer** les produits de chimiothérapie » ;
- « **Réduire** l'ensemble des effets secondaires » ;

- « **Combattre** la fatigue ».

Les patientes méconnaissent la plupart du temps le mécanisme d'action des plantes. En effet, nous avons constaté une certaine discordance entre les résultats escomptés par les patientes et les effets réellement reconnus par la communauté scientifique. Ainsi, le millepertuis diminue l'efficacité de certains agents anticancéreux en exerçant un effet inducteur enzymatique sur le cytochrome P450 3A4 (76). Or, il était régulièrement employé par une de nos patientes comme « fortifiant ». Aussi, il nous paraît important que les différents professionnels de santé évaluent les motivations de chaque patiente afin de les conseiller individuellement et de leur donner les bonnes indications sur les plantes médicinales employées.

2.5.5 Sources d'informations

Les patientes atteintes d'un cancer et notamment du sein obtiennent des informations sur les MC auprès de leur entourage (amis, famille), des médias, des professionnels de santé conventionnels (médecin, infirmière, pharmacien), d'Internet et des autres patientes (3; 5; 70; 77).

Dans notre étude, l'entourage de la patiente atteinte d'un cancer du sein et les professionnels de santé représentent les principales sources d'informations concernant les MC. On remarque que le pharmacien d'officine ne représente pas un interlocuteur privilégié pour conseiller les patientes de l'étude malgré un achat important de plantes médicinales en officine. Craignent-elles la réaction du professionnel de santé ? Les a-t-on questionné sur les raisons d'utilisation de ces plantes ?

Au cours de sa formation initiale, le pharmacien d'officine reçoit des enseignements concernant la biologie végétale, la botanique, la pharmacognosie et la phytothérapie. Ces connaissances lui permettent de sécuriser la délivrance des plantes médicinales et de répondre aux besoins des patientes. Les autres professionnels de santé n'ont accès à ces données qu'avec la formation continue.

Les professionnels de santé (médecins, infirmières et pharmacien d'officine) peuvent au-delà de leurs conseils orienter les patientes vers d'autres professionnels de santé quand leurs compétences ne permettent pas de répondre aux interrogations des patientes.

Le pharmacien peut aussi avoir pour rôle de rappeler les limites de certaines sources d'informations. Par exemple, un traitement complémentaire employé par une patiente peut être inefficace voire délétère pour une autre patiente.

2.5.6 Lieux d'approvisionnement

Le recours à Internet pour obtenir des substances appartenant au domaine des MC est en plein développement. Dans notre étude, il concerne quatre patientes parmi les utilisatrices (soit 8%). Internet est régulièrement cité comme une source d'informations par les patients utilisateurs de MC (3; 5; 75; 78). De par sa diversité et son accessibilité, il permet d'obtenir des produits et notamment des plantes du monde entier. Les gages d'identification, de pureté, de contrôle et de sécurité ne sont pas toujours garantis avec certains sites. De plus, l'absence d'évaluation de la qualité de l'information figurant sur les sites peut être à l'origine de mauvaises données.

Le pharmacien d'officine a l'obligation de se fournir auprès de fournisseurs soumis à déclarations auprès de l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) et de délivrer des plantes médicinales conformes aux contrôles de la Pharmacopée européenne. Avec le circuit pharmaceutique, le pharmacien d'officine garantit à ses patientes qualité et sécurité d'emploi

2.5.7 Rôle du pharmacien

Le pharmacien tient une place importante vis-à-vis des patientes utilisatrices de MC :

- Il **informe** ses patients sur les indications, les modalités d'administration, les doses, les moments de prise, les précautions d'emploi, les effets indésirables, les contre-indications, les toxicités et les risques encourus ;
- Il **identifie** et **prévient** des éventuelles interactions médicamenteuses ;
- Il **assure** à ses patients la **qualité et la sécurité des produits délivrés** au sein de son officine *via* le circuit pharmaceutique ;
- Il **s'informe** sur les MC qu'il ne maîtrise pas ;
- Il **oriente** vers d'autres professionnels de santé lorsque ses compétences ne suffisent pas à répondre aux besoins de ses patients. En collaborant, les professionnels de santé placent leurs patientes au centre de leurs préoccupations.

- Il **déclare** tout événement ou effet non souhaité lors de l'utilisation de nouveaux produits.

2.5.8 *Autres éléments d'étude possible*

2.5.8.1 **Evaluer le budget consacré aux médecines complémentaires**

Au cours de l'exploitation de nos résultats, nous avons constaté qu'il aurait été intéressant d'interroger les patients sur leur budget consacré aux MC. Ce point ne représentait toutefois pas un paramètre indispensable à notre étude. Il aurait permis de donner une vision plus globale des MC. Pour information, les estimations réalisées dans d'autres études sur ce budget mensuel chez les personnes atteintes d'un cancer varient de 50 à 120€ (70; 75).

2.5.8.2 **Evaluer la proportion de femmes déclarant l'utilisation de MC à leur médecin**

Au cours de notre étude, nous n'avons pas demandé aux patientes si elles avaient informé leur oncologue de l'utilisation de MC. L'évaluation de ce paramètre aurait permis de :

- le **comparer** avec les données retrouvées dans la littérature ;
- **sensibiliser** les professionnels de santé sur l'ampleur de ce phénomène et de les amener à **discuter** de l'emploi des MC avec leurs patientes.

D'autre part pour la patiente utilisatrice, aborder cette question même si elle n'en voit pas l'intérêt lui permet de prendre conscience que certaines pratiques peuvent être à l'origine d'effets secondaires, de toxicités ou d'interactions avec le traitement conventionnel qu'elle suit.

2.5.8.3 **Population de l'étude**

Les patientes de l'étude interrogées sont traitées dans un seul établissement de santé (ICO Paul Papin à Angers) par au moins une chimiothérapie. Elles ne reflètent pas toute la population des patientes atteintes d'un cancer du sein.

Les patientes qui avaient un état général trop altéré ont été exclues de l'étude. Pourtant, d'après plusieurs articles, ce sont les patientes qui ont une maladie avancée qui emploient le plus les MC (2; 69; 70). On peut donc supposer que le pourcentage d'utilisateurs trouvé est sous-estimé.

2.6 CONCLUSION DE NOTRE ÉTUDE

Nous avons constaté que 40% de nos patientes interrogées employaient des MC. Au cours de nos entretiens, les patientes nous ont confié qu'elles **manquaient d'informations** sur les MC, d'autant que leurs sources d'informations sont variées et ne sont pas toujours très fiables.

Les professionnels de santé se doivent de **prendre conscience** de ce phénomène et d'**amorcer une discussion** avec leurs patientes sur ce sujet. Il semble également primordial d'interroger la patiente de façon adaptée afin qu'elle ne se sente pas jugée et qu'elle puisse évoquer facilement l'utilisation des MC. En développant une relation de confiance, les professionnels pourront personnaliser les conseils prodigués.

Parallèlement à la discussion établie entre les praticiens et leurs patients, les **données scientifiques** concernant l'innocuité et l'efficacité des MC doivent **se développer**. Leurs objectifs seraient d'évaluer leurs éventuels **bénéfices, toxicités et interactions** avec le traitement conventionnel. En tenant compte de ces nouvelles connaissances, il est primordial que des **personnes ressources** puissent **renseigner, rassurer et sécuriser** l'emploi de ces produits auprès des patientes utilisatrices.

Partie C : Recommandations sur l'utilisation de plantes médicinales en cas de cancer du sein traité par un médicament anticancéreux

Au cours de notre étude, nous avons constaté une utilisation importante de plantes médicinales : 76% des patientes ont recours à la phytothérapie. Nous avons donc choisi d'effectuer des recherches complémentaires sur ce sujet. Les informations recueillies permettront aux professionnels de santé de connaître plus précisément les effets de ces plantes et leurs limites, afin de mieux conseiller les patientes concernées.

La phytothérapie correspond à l'utilisation de plantes médicinales dans le traitement des maladies. Depuis des siècles et à travers le monde, les plantes sont employées à des fins thérapeutiques. Selon la Pharmacopée française XI^{ème} édition les plantes médicinales peuvent être définies comme « *des drogues végétales dont au moins un partie possède des propriétés médicamenteuses. [Ces plantes] peuvent avoir également des usages alimentaires ou condimentaires* ».

Les plantes médicinales sont traditionnellement utilisées sous forme d'infusion avec environ un à deux grammes de drogue (79). Cet **usage traditionnel** peut aujourd'hui servir de référence en termes de sécurité et d'efficacité d'emploi.

En phytothérapie, la notion de **totum** est employée. Elle signifie que plusieurs molécules sont impliquées dans l'effet à la différence de l'allopathie classique.

Les plantes médicinales peuvent être employées sous des formes distinctes :

- D'une part, elles peuvent être utilisées sans avoir subi d'extraction physico chimique. Cette utilisation est représentée par la forme **poudre**. Facile à administrer, la poudre correspond souvent à un éloignement de la tradition. Cette forme nécessite des études complémentaires afin d'évaluer son niveau toxicologique.
- D'autre part, la plante ou la partie de plante employée peut être soumise à une **extraction physico-chimique**. Cette utilisation peut être représentée par exemple par l'infusion de plante en vrac. Suivant le solvant utilisé, on obtient un **extrait** de différent type (aqueux, hydro alcoolique ou alcoolique). Lorsque cet extrait est soumis à une dessiccation, on obtient un extrait sec concentré en actifs. Les extraits de drogues végétales **se rapprochant de l'usage traditionnel** sont à **privilégier**.

1. OBJECTIFS

Ce travail de recherche a pour objectif de fournir aux professionnels de santé et aux patientes une **meilleure connaissance** :

- ➔ des **plantes médicinales** les plus employées par les patientes de l'étude ;
- ➔ de la **toxicité** éventuelle des plantes médicinales ;
- ➔ des **interactions** possibles entre ces plantes et les molécules utilisées dans le traitement du cancer du sein.

Lorsqu'une interaction plante-médicament anticancéreux est décrite, celle-ci peut aboutir à deux situations :

- **Sous-dosage** du médicament anticancéreux ce qui peut alors expliquer une perte d'efficacité ;
- **Surdosage** qui peut se traduire par l'apparition d'effets indésirables.

Ce risque d'interaction est d'autant plus à prendre en considération lorsqu'il touche des patientes qui reçoivent des médicaments à faible indice thérapeutique.

A partir de cette base de données, nous avons souhaité construire des outils utiles aux professionnels et aux patientes, tels que :

- ➔ Des **fiches informatives** sur les plantes médicinales les plus fréquemment employées par les patientes de notre étude ;
- ➔ Des **posters** synthétisant les diverses recommandations faites sur les plantes médicinales étudiées ;
- ➔ **Une liste d'ouvrages et de sites Internet permettant l'accès à des informations** fiables sur de nombreuses autres plantes médicinales ;
- ➔ Un **guide pratique** destiné aux professionnels de santé et aux patientes.

2. MATÉRIEL ET MÉTHODES

2.1 SÉLECTION DES PLANTES ÉTUDIÉES

Notre étude réalisée à l'ICO Paul Papin révèle que sur les 124 patientes interrogées, 38 (soit 30,6%) consomment des plantes médicinales. Au total, ces patientes ont recours à 73 plantes différentes.

Dans l'impossibilité de pouvoir toutes les étudier, nous avons sélectionné les 39 plantes les plus consommées par les patientes de notre étude [Annexe 6].

2.2 RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE

Dans un premier temps, nous avons effectué une recherche bibliographique sur ces trente-neuf plantes. Pour cela, nos recherches ont été réalisées avec principalement six ouvrages (27; 80; 81; 82; 83; 84).

Des recherches ont également été effectuées dans les monographies européennes élaborées par le Comité sur les médicaments à base de plantes (HMPC) au sein de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) (79).

Pour enrichir les données obtenues, nous avons cherché des compléments d'informations sur :

- un moteur de recherche : GOOGLE SCHOLAR ;
- des bases de données bibliographiques : PUBMED et WEB OF KNOWLEDGE ;
- des sites d'éditeurs de journaux scientifiques : SCIENCE DIRECT, SPRINGER, THE COCHRANE LIBRARY en utilisant des mots clés relatifs aux plantes sélectionnés : « nom latin de la plante + *molecule compound* » et « nom latin de la plante + *pharmacological properties* ».

Dans un deuxième temps, la recherche s'est orientée vers la mise en évidence d'interactions entre ces plantes et les médicaments anticancéreux. Pour ce faire, nous avons effectué nos recherches sur les sites précédemment cités. Nous avons utilisé pour mots-clés : « nom latin de la plante *and drug interaction* », « nom latin de la plante *and chemotherapy* » et « nom latin de la plante *and cytochrome* ». Par ailleurs, nous avons consulté deux autres ouvrages (76; 85).

2.3 RÉALISATION DE FICHES INFORMATIVES

Nous avons élaboré une fiche informative sur chacune des trente-neuf plantes sélectionnées. Chaque fiche comporte le nom français, la partie utilisée, la dénomination latine (genre et espèce), le nom du botaniste et la famille botanique de la plante.

Les fiches s'organisent de la même manière et comportent dix parties :

Indications¹

Métabolites secondaires

Formes utilisées et doses

Propriétés pharmacologiques

Etudes cliniques

Effets indésirables

Précautions d'emplois – Contre-indications

Interactions médicamenteuses

Toxicité éventuelle

Avis sur l'usage en cas de cancer du sein traité par un traitement médicamenteux anticancéreux.

¹ Pour chacune des plantes étudiées, les indications décrites sont issues des monographies européennes élaborées par le Comité sur les médicaments à base de plantes (HMPC) au sein de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) quand elles sont disponibles. Chaque monographie s'organise en deux parties ; une première partie expose l'usage bien établi (AMM) qui démontre l'efficacité et la sécurité de la plante et une seconde partie expose l'usage traditionnel basé sur des données de sécurité suffisantes et d'efficacité plausible.

Avant l'apparition de ces monographies, un travail préliminaire a été effectué en France en 1998 intitulé : Cahiers de l'Agence N°3 : Médicaments à base de plantes. Même si les usages traditionnels de toutes les plantes végétales y figurant n'ont pas été validés par l'HMPC, les monographies de l'HMPC en découlent en partie.

L'ensemble des informations obtenues au cours de cette étude nous permet de classer les plantes selon quatre catégories :

- Plantes qui ne présentent ni toxicité ni interaction avec les molécules anticancéreuses aux doses recommandées (**en vert**) ;
- Plantes qui doivent être employées avec précaution car l'un de leurs constituants est susceptible de provoquer des effets indésirables non négligeables (**en orange**);
- Plantes qui exercent ou qui sont soupçonnées d'exercer une toxicité : hépatique ou cardiaque (**en rouge**) ;
- Plantes non recommandées car elles présentent un risque d'interactions avec les molécules anticancéreuses ou parce qu'elles sont insuffisamment connues pour être utilisées en cas de cancer du sein (**en noir**).

Les trente-neuf plantes étudiées sont classées par domaine d'action thérapeutique. Puis dans chaque domaine, les plantes sont organisées par ordre alphabétique du nom français. Certaines plantes peuvent être trouvées dans plusieurs domaines d'action thérapeutique.

3. RÉSULTATS

3.1 FICHES INFORMATIVES

3.1.1 *Plantes cholagogues et cholérétiques*

3.1.1.1 **Artichaut (feuille)** – *Cynara scolymus* Linné – **Asteraceae**

Indications

Au niveau européen, l'HMPC reconnaît un usage traditionnel des feuilles d'artichaut dans le traitement des **troubles digestifs** (ballonnements, flatulences) (76; 79; 81).

La note explicative dite « Cahiers de l'agence n°3, médicaments à base de plantes » de l'Agence du médicament (1998), décrit pour cette plante médicinale les indications traditionnelles *per os* suivantes : utilisée pour **faciliter les fonctions d'élimination urinaire et digestive**, comme **cholérétique** ou **cholagogue** et pour **favoriser l'élimination rénale de l'eau** (84).

Métabolites secondaires

Les feuilles d'artichaut sont constituées d'acides phénols (acide chlorogénique, cynarine et 1,5- dicaféylquinique) et d'acides alcools (acides malique, succinique, lactique, fumarique, citrique). Cette partie de plante renferme également des lactones sesquiterpéniques de type guaianolide (cynaropicrine) responsables d'un goût amer et des flavonoïdes principalement des hétérosides du lutéolol (cynaroside, scolymoside, lutéoline-7-gentiobioside) (27).

Formes utilisées et doses

Traditionnellement, pour soulager les troubles digestifs, il est recommandé de consommer quotidiennement :

- Sous forme d'infusion : 6 g de drogue répartis en plusieurs prises ;
- Sous forme de poudre de feuilles séchées : 600 à 1500 mg ;
- Sous forme d'extraits secs aqueux DER² [3,8-7,5 : 1] : 600 à 900 mg (79; 81).

² DER (*Drug to extract ratio*) désigne le rapport entre la quantité de drogue sèche et la quantité d'extrait obtenue lors de la fabrication d'une préparation à base de plantes. Cette valeur permet d'évaluer l'efficacité potentielle d'une préparation. Il convient

La durée maximale d'utilisation ne doit pas dépasser deux semaines (79).

Propriétés pharmacologiques

In vitro,

- Un extrait sec aqueux DER [4,5 : 1] de feuilles d'artichaut montre des effets **antioxydants** et **cytoprotecteurs** (81).

Sur des hépatocytes de rats isolés, la cynarine exerce une **hépatoprotection** contre la toxicité du tétrachlorure de carbone (79; 27).

- Sur des hépatocytes de rats, un extrait sec aqueux DER [4,5 : 1] de feuilles d'artichaut **inhibe la biosynthèse de cholestérol** (79; 27; 81). Cette activité est attribuée à la présence des hétérosides du lutéolol.
- Un extrait sec aqueux de feuilles d'artichaut montre un effet **cholérétique** et **cholagogue** (79).

In vivo,

- Un extrait aqueux de feuilles d'artichaut administré par voie orale chez des rats exerce une **hépatoprotection** contre les effets toxiques du tétrachlorure de carbone (79).
- La poudre de feuille d'artichaut administrée par voie orale chez des rats exerce un effet **hypocholestérolémiant** par inhibition de la synthèse (79). En effet, la cynarine est capable d'inhiber : l'oxydation des LDL_c, l'incorporation des acétates et la HMGCoA-réductase. Cette enzyme est indispensable pour la biosynthèse du cholestérol (27; 83).
- L'administration par voie orale d'acide chlorogénique à des rats exerce un effet **cholérétique**.

Chez le rat, un extrait sec aqueux de feuilles d'artichaut exerce un effet **cholérétique** (79).

également de prendre en compte le type d'extrait utilisé (aqueux, alcoolique ou hydro alcoolique) car suivant le solvant employé, les métabolites obtenus diffèrent et par conséquent l'activité thérapeutique aussi.

Etudes cliniques

- Les effets hypocholestérolémiant d'un extrait sec aqueux DER [25-35 : 1] de feuilles d'artichaut ont été évalués au cours d'une étude randomisée *versus* placebo et en double aveugle. Les résultats obtenus ne permettent pas de conclure quant au réel intérêt de cet extrait en cas d'hypercholestérolémie (79). Des études cliniques supplémentaires sont nécessaires pour démontrer cet effet.
- Une étude en double aveugle contre placebo réalisée auprès de 20 volontaires montre qu'un extrait sec aqueux DER [4,5-5 : 1] de feuilles d'artichaut exerce un effet **cholérétique** (79; 81).
- Une étude randomisée en double aveugle effectuée sur 244 patients montre qu'un extrait sec aqueux DER [3,8-5,5 : 1] de feuilles d'artichaut réduit les troubles **dyspeptiques** (79).

Effets indésirables

Les études menées chez l'Homme montrent que les feuilles d'artichaut entraînent rarement d'effets indésirables. Ceux qui sont rapportés sont mineurs (diarrhées légères accompagnées de spasmes, flatulences, nausées, brûlures d'estomac et réactions allergiques) (79; 27).

Précautions d'emploi – Contre-indications

Il n'est pas recommandé de consommer de l'artichaut chez les personnes qui présentent une hypersensibilité vis-à-vis de cette plante ou aux Astéracées (pissenlit, chardon et chicoré). L'artichaut est contre indiqué chez les personnes qui présentent une obstruction biliaire ou tout autres problèmes biliaires et hépatiques (79; 27).

Interactions médicamenteuses

Au cours de l'étude, sept patientes ont révélées la consommation d'artichaut sous diverses formes : préparation magistrale homéopathique à 1DH, extrait sec ou fluide de feuilles d'artichaut. Toutes ces patientes l'emploient comme « dépuratif », « drainant » et « détoxifiant hépatique ». En effet, elles souhaitent éliminer rapidement les toxiques, y compris les agents de chimiothérapie anticancéreuse.

La recherche bibliographique réalisée sur l'artichaut et les molécules anticancéreuses n'a pas mis en évidence d'interactions cliniquement significatives.

Toxicité éventuelle

Utilisé aux doses recommandées, l'artichaut n'exerce pas de toxicité chez l'Homme (79; 27).

Avis sur l'usage de l'artichaut en cas de cancer du sein traité par un traitement médicamenteux anticancéreux

Nos recherches sur l'artichaut n'ont pas montré l'existence de toxicité ni d'interactions entre cette plante et les médicaments anticancéreux aux doses recommandées. L'artichaut est une plante médicinale qui peut donc être employée en même temps qu'un traitement anticancéreux en toute sécurité pour ses effets cholagogues et cholérétiques afin de lutter contre les dyspepsies.

3.1.1.2 Boldo (feuille) – *Peumus boldus* Molina – Monimiaceae

Indications

Au niveau européen, l'HMPC reconnaît un usage traditionnel du boldo dans le traitement des **troubles digestifs** et pour soulager des **troubles spasmodiques** légers du tractus gastro intestinal (79).

La note explicative dite « Cahiers de l'agence n°3, médicaments à base de plantes » de l'Agence du médicament (1998), décrit pour cette plante médicinale les indications traditionnelles *per os* suivantes : utilisée pour **faciliter les fonctions d'élimination** urinaire et digestive et comme **cholérétique** ou **cholagogue** (84).

Métabolites secondaires

Les feuilles de boldo renferment des alcaloïdes isoquinoléique (aporphinoïdes) dont le principal est la **boldine**. On note également la présence de flavonoïdes tels que les hétérosides du rhamnétol, de l'isorhamnétol et du kaempférol (27).

L'huile essentielle de boldo est constituée de monoterpènes tels que le limonène, le *p*-cymène, le β -pinène, le linalol, l'ascaridole, le cinéole et le camphre (27). L'ascaridole est une

substance dangereuse qui peut représenter jusqu'à 40% de la composition de l'huile essentielle. Cette substance est toxique lorsqu'elle est utilisée à forte dose ou lors d'un usage prolongé (79).

Formes utilisées et doses

Traditionnellement, pour obtenir un effet sur les troubles digestifs, il est recommandé de consommer :

- Sous forme de tisane : 1 à 2 g de feuilles séchées de boldo, trois à quatre fois par jour ;
- Sous forme d'extrait sec aqueux DER [5 :1] : 400 mg, deux fois par jour (79).

Propriétés pharmacologiques

In vitro,

- Un extrait hydro alcoolique de boldo exerce une activité **hépatoprotectrice** contre différents xénobiotiques sur des hépatocytes de rats isolés (79; 80).

In vivo,

- Chez le rat, un extrait hydroéthanolique exerce des effets **cholérétiques** et **laxatifs** (79; 80).
- Chez le rat, l'administration orale de boldine entraîne une activité **anti inflammatoire** (79).

Effets indésirables

La boldine est une substance peu toxique qui n'exerce pas d'action génotoxique.

A forte dose, l'huile essentielle exerce des effets toxiques, abortifs et tératogènes liés à la présence de l'ascaridole. Cependant, cette huile est absente de la drogue pulvérisée et des extraits secs aqueux.

Un extrait éthanolique peut être à l'origine de modifications du tissu hépatique à moyen terme (79; 27).

Les principaux effets secondaires observés lors de l'utilisation de feuilles de boldo sont des réactions allergiques intenses (79; 27).

Précautions d'emploi – Contre-indications

Le boldo est contre-indiqué chez les personnes qui présentent une obstruction et/ou des troubles biliaires ainsi que chez celles qui ont développé des signes d'allergie à cette plante. Il est recommandé aux personnes qui souffrent de problèmes hépatiques de consulter un médecin avant de consommer cette plante (79).

Interactions médicamenteuses

Au cours de l'étude, deux patientes ont révélé l'utilisation de boldo. La première l'emploie pour « diminuer les effets indésirables de la chimiothérapie » et la seconde pour « favoriser le drainage hépatique ». Ces deux patientes ont recours à la même préparation magistrale : *Peumus boldus* 2DH, *Cynara scolymus* 1DH, *Quassia amara* 1DH, *Taraxacum officinale* 1DH avec une posologie de 20 gouttes, deux fois par jour durant les dix jours qui suivent la chimiothérapie.

La préparation magistrale employée par les patientes contient très peu de molécules de la drogue³. Néanmoins, malgré cette faible quantité, il n'est pas possible d'écarter totalement la présence de molécules actives dans cette préparation.

La recherche bibliographique réalisée sur le boldo et les molécules anticancéreuses n'a **pas mis en évidence d'interactions cliniquement significatives**.

Toxicité éventuelle

Utilisé aux doses recommandées, le boldo n'exerce pas de toxicité chez l'Homme (79; 27).

Avis sur l'usage du boldo en cas de cancer du sein traité par un traitement médicamenteux anticancéreux

Nos recherches sur le boldo n'ont pas montré l'existence de toxicité ni d'interactions entre cette plante et les médicaments anticancéreux. Le boldo est une plante médicinale qui peut donc être employé en même temps qu'un traitement anticancéreux en toute sécurité pour ses effets cholagogues et cholérétiques en cas de troubles dyspeptiques.

³ Une teinture mère présente un DER (*Drug to extract ratio*) de [1 : 10]. Cet indicateur signifie que dans dix grammes de teinture, on retrouve un gramme de drogue. Lorsque l'on fait une dilution au dixième, on obtient plus que l'équivalent d'un gramme de drogue dans l'équivalent de cent grammes de teinture mère.

3.1.1.3 **Chélidoine (plante entière)** – *Chelidonium majus* Linné – **Papaveraceae**

Indications

La chélidoine est utilisée dans le traitement des **troubles dyspeptiques** et **hépatobiliaires**. En usage externe, le latex frais est employé en médecine populaire contre les verrues (79).

Métabolites secondaires

La chélidoine renferme des alcaloïdes principalement de type benzophénanthridines (chélidonine, sanguinarine, chélérythrine) associés à des protoberbérines (berbérine, coptipine, stylopine) et des protopines. Cette plante contient également des esters d'acides hydroxy cinnamiques et des acides alcools (acides malique, citrique, caféique, thréonique, glycérique et chélidonique) (27).

Formes utilisées et doses

Afin d'obtenir un effet cholagogue et cholérétique, il est conseillé par l'ESCOP et la commission E allemande de consommer 2 à 4 g de la plante sèche par jour correspondant à 12 et 30 mg d'alcaloïdes totaux (27; 82). Pour les autres formes, les doses recommandées sont :

- Sous forme d'infusion : 1,2 à 3,6 g de drogue ;
- Sous forme de teinture [1 : 10] : 2 à 4 ml, trois fois par jour ;
- Sous forme d'extrait fluide [1 : 1] : 1 à 2 ml, trois fois par jour (79).

Propriétés pharmacologiques

In vitro,

- Un extrait hydro alcoolique de chélidoine présente des activités **antivirales** et **antibactériennes** (79).
- Un extrait hydro alcoolique de chélidoine exerce une activité **antispasmodique** sur des iléons de rats isolés (79; 80).
- Un extrait hydro alcoolique de chélidoine montre un effet **cholérétique** sur des foies de rats isolés (79; 86).
- Les benzophénanthridines et la berbérine contenus dans la chélidoine ont montré des **propriétés cytotoxiques in vitro** ; ce sont des agents intercalant de l'ADN (79; 86).

Néanmoins, aucun essai *in vivo* n'a mis en évidence de résultats significatifs de l'activité anti tumorale de cette plante. Face à des tests *in vitro* prometteurs, des études supplémentaires sont nécessaires (79; 86).

In vivo,

- Un extrait méthanolique de chélidoine exerce un effet **anti inflammatoire** chez le rat. Les benzophénanthridines sont responsables de cette activité (79).
- Chez le rat, un effet **hépatoprotecteur** contre le tétrachlorure de carbone a été mis en évidence lors de l'utilisation d'un extrait hydro éthanolique de chélidoine (80; 86).

Etudes cliniques

- Des études cliniques montrent qu'un extrait hydro alcoolique de chélidoine DER [5,3-7,7 : 1] exerce un effet **cholérétique** (86).
- Des comprimés de chélidoine contenant un extrait sec de chélidoine équivalent à 4 mg d'alcaloïdes totaux exprimés en chélidonine ont démontrés un effet bénéfique sur les **troubles dyspeptiques** dans une étude randomisée *versus* placebo et en double aveugle (79).

Effets indésirables

Utilisée aux doses recommandées, la chélidoine présente peu d'effets indésirables. Quelques troubles au niveau digestif ont été rapportés tels que des nausées, des diarrhées et des maux d'estomac (79).

Précautions d'emploi – Contre-indications

Selon l'HMPC de l'EMEA, le rapport bénéfices/risques de la chélidoine est défavorable. C'est pourquoi, il est déconseillé d'utiliser cette plante en usage interne (79).

Interactions médicamenteuses

Au cours de l'étude, une patiente a révélé la consommation de chélidoine. Elle l'utilise sous la forme d'un médicament homéopathique dénommé Phapax® du laboratoire Lehning. Cette spécialité contient : *Digitalis 2DH*, *Melilotus 2DH*, *Cyclamen 3DH*, ***Chelidonium 3DH***, *Iris versicolor 3DH*, *Cimicifuga 4DH*, *Gelsemium 4DH*, *Sanguinaria 4DH*, *Argentum nitricum 6DH* et *Ruta graveolens 8DH*. La posologie de cette préparation est de 20 gouttes, trois fois par jour pour « réduire des maux de tête » qui sont apparus depuis le début de sa chimiothérapie.

La préparation employée par la patiente contient très peu de molécules de la drogue. Néanmoins, malgré cette faible quantité, il n'est **pas possible d'écarter totalement la présence de molécules actives** dans cette préparation.

In vitro, la berbérine diminue modérément l'activité des cytochromes CYP3A4, CYP2D6, CYP2C8 et CYP2E1. Cette substance semble être un substrat des glycoprotéines P. En revanche, il n'est pas répertorié d'interactions avec la chélidoine (76).

La recherche bibliographique réalisée sur la chélidoine et les molécules anticancéreuses n'a **pas mis en évidence d'interactions cliniquement significatives**.

Toxicité éventuelle

L'administration de doses importantes sur le long terme de chélidoine peut être à l'origine d'une **hépatotoxicité**. Chez l'Homme, plusieurs cas d'hépatites ont été décrits en Espagne et surtout en Allemagne. Ils ont été directement imputés à la consommation de produits à base de chélidoine. Ils se traduisent par une élévation des transaminases hépatiques et de la bilirubine. Ces symptômes sont réversibles à l'arrêt de la consommation de la chélidoine (79; 86; 87).

Avis sur l'usage de la chélidoine en cas de cancer du sein traité par un traitement médicamenteux anticancéreux

On suspecte la chélidoine d'être responsable d'une **hépatotoxicité**. Dans l'attente de données toxicologiques complémentaires, la prudence est l'attitude à adopter. C'est pourquoi, **nous déconseillons l'usage de cette plante** de façon générale et chez les femmes qui ont un traitement médicamenteux contre le cancer du sein.

3.1.1.4 Chicorée sauvage (racine) – *Cichorium intybus* Linné –

Asteraceae

Indications

Au niveau européen, l'HMPC reconnaît un usage traditionnel de la chicorée sauvage dans le traitement des **troubles digestifs** (ballonnements, flatulences, digestion lente) et de la **perte d'appétit** (79).

La note explicative dite « Cahiers de l'agence n°3, médicaments à base de plantes » de l'Agence du médicament (1998), décrit pour cette plante médicinale les indications traditionnelles *per os* suivantes : utilisée pour faciliter les fonctions d'**élimination urinaire et digestive**, comme

cholagogue et **cholérétique**, comme adjuvant dans des **régimes amaigrissants** et pour favoriser l'**élimination rénale d'eau** (84).

Métabolites secondaires

La racine de chicorée est très riche en inuline. Son amertume est liée à la présence de lactones sesquiterpéniques (27).

Formes utilisées et doses

La dose journalière traditionnellement, recommandée pour obtenir un effet sur les troubles dyspeptiques et la perte de l'appétit est de 2 à 4 g de drogue sous forme d'infusion ou de décoction (79).

Propriétés pharmacologiques

In vitro,

- Sur des cellules intestinales isolées de rats, un extrait de racine de chicorée **diminue l'absorption du cholestérol** au niveau du jéjunum et de iléon (79).
- Un extrait aqueux de chicorée exerce un effet **antioxydant** sur le LDL_c (79).

In vivo,

- Chez le rat, l'administration intrapéritonéale d'un extrait aqueux de racine de chicorée montre un effet **hépatoprotecteur** contre les effets toxiques du tétrachlorure de carbone et du paracétamol (79; 88; 89).
- Chez l'animal, l'administration d'un extrait aqueux de chicorée exerce un effet **cholérétique** (79; 89).
- Chez le rat, un effet **antidiabétique** est démontré pour les extraits éthanoliques de racine de chicorée (79).
- Chez l'animal, la présence dans cette plante de lactones sesquiterpéniques amères provoque une stimulation réflexe des sécrétions salivaires et digestives **favorisant ainsi la digestion et l'appétit** (79).

Etudes cliniques

Les données pharmacologiques ci-dessus ne sont pas confirmées par des études cliniques significatives (79).

Effets indésirables

Aucun effet indésirable n'est rapporté lors de l'utilisation de la chicorée aux doses recommandées (79).

L'inuline est une fibre alimentaire soluble qui n'est pas digérée ni absorbée au niveau intestinal. Cette substance peut être à l'origine d'un **effet laxatif** lorsqu'elle est utilisée à forte dose et sur une période prolongée.

Précautions d'emploi – Contre-indications

Il n'est pas recommandé d'employer la chicorée chez les personnes qui présentent une hypersensibilité à cette plante ou celles de la famille des Astéracées (79).

Interactions médicamenteuses

Au cours de l'étude, une patiente a révélé l'utilisation de chicorée sous forme de tisane pour obtenir une « action drainante et d'élimination ». Elle souhaite réduire sa prise de poids survenue depuis l'initiation de son traitement anticancéreux. Cette tisane est constituée de : queues de cerise (27%), **racine de chicorée (24%)**, café (24%), feuilles de romarin (8%), oranger (4%) et d'un extrait d'artichaut. La patiente en consomme une tasse par jour.

In vivo et chez l'animal, la racine de chicorée augmente l'activité des cytochromes CYP1A2, 2A et 2E1 (79; 90).

La recherche bibliographique réalisée sur la chicorée sauvage et les molécules anticancéreuses n'a **pas mis en évidence d'interactions cliniquement significatives**.

Toxicité éventuelle

Les données sur la toxicité de la chicorée sont limitées surtout lorsqu'elle est employée sous forme de tisane ou de décoction. Néanmoins, utilisée aux doses recommandées, cette plante n'exerce pas de toxicité chez l'Homme (79).

Avis sur l'usage de la chicorée sauvage en cas de cancer du sein traité par un traitement médicamenteux anticancéreux

Nos recherches montrent que la chicorée exerce un possible effet prokinétique lié à la présence d'inuline. Cette plante doit être employée avec **vigilance** car en accélérant la vidange gastrique elle peut modifier l'efficacité de certains médicaments pris par voie orale en **diminuant leur temps de séjour** dans le tube digestif. Nous recommandons de prendre la chicorée **à distance des autres médicaments** afin d'écartier tout risque d'interaction.

3.1.1.5 **Curcuma (rhizome) – *Curcuma longa* Linné – Zingiberaceae**

Indications

Au niveau européen, l'HMPC reconnaît un usage traditionnel du curcuma dans le traitement des **troubles dyspeptiques** (79) :

La note explicative dite « Cahiers de l'agence n°3, médicaments à base de plantes » de l'Agence du médicament (1998), revendique pour cette plante médicinale les indications traditionnelles *per os* suivantes : utilisée comme **cholagogue, cholérétique**, dans le traitement symptomatique des **troubles fonctionnels digestifs** d'origine hépatique et pour **stimuler l'appétit** (84).

Métabolites secondaires

Le rhizome de curcuma est riche en amidon et polysaccharides. Ses principes colorants sont les curcuminoïdes ; pigments jaunes essentiellement constitués de curcumine, de monodesméthoxycurcumine et de bisdéméthoxycurcumine. L'huile essentielle de curcuma est constituée de sesquiterpènes : zingibérène, β - et δ - curcumènes, turmétone, curlone et germacrone (27).

Formes utilisées et doses

Traditionnellement, pour obtenir un soulagement des troubles digestifs, il est recommandé d'utiliser :

- Sous forme d'infusion : 0,5 à 1g de poudre de rhizome, trois fois par jour (79).

Cependant, comme les curcuminoïdes sont faiblement solubles dans l'eau cet usage est rare. Le rhizome de curcuma est le plus souvent consommé sous forme de teinture ou de poudre dans des capsules (82). La dose journalière conseillée est :

- Sous forme de poudre : 1,5 à 3 g ;
- Sous forme de teinture [1 :10] : 0,5 à 1ml, trois fois par jour (79).

Propriétés pharmacologiques

In vitro,

- Un extrait éthanolique de curcuma exerce des effets **antifongiques** et **antibactériens** (79).

- Sur des foies de rats, un extrait éthanolique de curcuma exerce un effet **cholérétique** (80).
- Un extrait éthanolique de curcuma riche en curcuminoïdes et sesquiterpènes exerce un effet **hypoglycémiant** (79).
- La curcumine exerce un effet **hépatoprotecteur** contre l'action dommageable du paracétamol. Ce sont ses effets **antioxydants** et inhibiteurs de la peroxydation lipidique qui expliquent cette action (79).

La curcumine inhibe les enzymes à cytochrome P450 et induit la glutathione S-transférase. Ces actions rendent compte des effets protecteurs de la curcumine contre différents toxiques chimiques et mutagènes (91).

- La curcumine protège contre l'artériosclérose en exerçant un effet **antioxydant** (79).
- La curcumine exerce un effet **anticancérigène** en inhibant d'une part le VEGF et l'angiogenèse et d'autre part en induisant le phénomène d'apoptose sur diverses lignées de cellules tumorales (79; 27; 82; 92).

Ces dernières années, des espoirs ont été placés dans cette plante comme ayant des **propriétés anticancéreuses** du fait de ses activités anti inflammatoires et anti oxydantes (85). Néanmoins, **aucune étude clinique n'est parvenue à mettre en valeur ces activités obtenues sur des cultures de cellules**. De plus, du fait d'une absorption intestinale faible, les concentrations sanguines de curcumine employées dans ces études ne peuvent être obtenues par voie orale chez l'Homme.

In vivo,

- Chez le rat, la prise par voie orale de curcuma exerce une activité **anti inflammatoire**. Les composés responsables de cette activité sont les curcuminoïdes. Ils inhibent la lipoxigénase, la cyclooxygénase, la formation de prostaglandines et la synthèse de cytokines (IL1, IL2, IL6, IL8, IL12) et du TNF- α (*tumor necrosis factor-alpha*) (79; 27; 92; 93).
- Chez le rat, un extrait éthanolique de curcuma exerce un effet protecteur sur la muqueuse gastrique lui permettant d'être utilisé comme **anti ulcéreux** et **cytoprotecteur** (27).
- Chez le rat et par voie IV, la curcumine stimule les sécrétions biliaires provoquant ainsi des effets **cholagogues** et **cholérétiques** (27; 83).

Etudes cliniques

- L'utilisation de curcuma pour soulager des **troubles digestifs** s'est révélée bénéfique dans une étude clinique randomisée en double aveugle *versus* placebo (79).
- La prise de curcuma chez vingt-cinq volontaires montre un effet protecteur contre l'apparition d'**ulcère** (79).
- Quelques études cliniques ont également cherché à évaluer l'efficacité du curcuma dans la **prévention des cancers**. Ce sont ses effets anti cancérogènes et pro apoptotiques qui semblent les plus intéressants. Les résultats obtenus ne sont pas probants et des études cliniques rigoureuses sont nécessaires.

Effets indésirables

L'utilisation de curcuma entraîne peu d'effets indésirables sévères. A forte concentration, il peut provoquer une sécheresse buccale et des troubles digestifs (79; 83).

Des études menées chez des animaux et chez l'Homme montrent que la curcumine est **peu absorbée** au niveau intestinal. La fraction absorbée est rapidement métabolisée et conjuguée au niveau du foie puis éliminée dans les fèces. La **biodisponibilité** de cette substance étant **très faible**, son **activité thérapeutique** est donc **limitée** par voie orale. Ceci constitue le principal obstacle à l'utilisation thérapeutique du curcuma (80; 93). Sa biodisponibilité peut être améliorée par la co-administration de pipérine (76).

Précautions d'emploi – Contre-indications

Il n'est pas recommandé d'employer le rhizome de curcuma chez les personnes présentant une hypersensibilité à cette plante. De plus, il ne doit pas être utilisé en cas d'obstruction biliaire ou de troubles hépatobiliaires (79).

Interactions médicamenteuses

Au cours de l'étude, deux patientes ont révélé l'utilisation de curcuma sous forme d'extrait fluide. Elles associent cette plante à un extrait fluide de chardon marie afin d'obtenir un « effet détoxifiant au niveau hépatique ». En effet, ces patientes souhaitent éliminer les toxiques, y compris les agents de chimiothérapie anticancéreuse. La posologie est d'une cuillère à café tous les jours.

Le curcuma modifie l'absorption de certains bêta-bloquants qui sont des substrats des glycoprotéines P. Néanmoins, ces effets sont faibles et cliniquement peu probables (76).

In vivo, la curcumine inhibe le cytochrome P450 : CYP1A1, CYP1A2, **CYP3A4**, CYP2D6, CYP2C9 et CYP2B6 (76; 85).

Au travers de données expérimentales, on suspecte une interaction entre le curcuma et certains agents anti-cancéreux tels que la cyclophosphamide (27; 85). En effet, il apparaît que la curcumine empêche la régression tumorale induite par cet agent anti-tumoral chez des souris atteintes d'un cancer du sein (85; 93). Cette inhibition a également été décrite lors d'une étude *in vivo* dans un modèle de cancer du sein humain (94). De plus, *in vitro* et *in vivo*, il a été montré que la consommation de cette plante peut être à l'origine d'une diminution de l'activité apoptotique de la doxorubicine qui est un agent anticancéreux également utilisé dans le traitement du cancer du sein (85).

Par ailleurs, la curcumine a montré sa capacité à améliorer les effets de certains agents anticancéreux. Dans un modèle de xénogreffe de souris de cancer du sein humain, on remarque que l'association de cette substance avec du paclitaxel permet d'inhiber significativement et de manière plus importante l'apparition de métastases du cancer du sein au niveau pulmonaire que lorsque que ces substances sont utilisées seules (93). De plus, des études *in vitro* et *in vivo* montrent que la curcumine potentialise l'effet de la gemcitabine utilisée contre le cancer du pancréas (85).

Toxicité éventuelle

Par voie orale, la curcumine et le curcuma n'exercent pas d'effets toxiques chez l'animal et chez l'Homme aux doses recommandées (79; 27).

Avis sur l'usage du curcuma en cas de cancer du sein traité par un traitement médicamenteux anticancéreux

De nombreux espoirs ont été placés dans le curcuma pour ses propriétés anticancéreuses. Malheureusement, les études menées à ce jour ne sont pas parvenues à transformer en bénéfiques cliniques les résultats prometteurs obtenus sur les cultures de cellules.

Les données actuelles montrent que les constituants du curcuma sont susceptibles d'interagir avec certains agents anticancéreux et de modifier leur efficacité. C'est pourquoi, dans l'attente de données plus précises, **nous ne recommandons pas l'utilisation** de curcuma chez les patientes atteintes d'un cancer du sein.

3.1.1.6 **Pissenlit (partie souterraine)** – *Taraxacum officinale* Weber

– Asteraceae

Indications

Au niveau européen, l'HMPC reconnaît un usage traditionnel de la racine du pissenlit dans le traitement des **troubles dyspeptiques** mineurs (79).

La note explicative dite « Cahiers de l'agence n°3, médicaments à base de plantes » de l'Agence du médicament (1998), décrit pour cette partie de plante les indications traditionnelles *per os* suivantes : utilisée comme **cholérétique** ou **chologogue**, pour faciliter les **fonctions d'élimination urinaire et digestive** et pour **favoriser l'élimination rénale d'eau** (84).

Métabolites secondaires

La racine de pissenlit est riche en inuline et en potassium. La plante entière renferme des lactones sesquiterpéniques (eudesmanolides et germacranolides) responsables de son amertume. La racine de pissenlit contient également des alcools triterpéniques pentacycliques (taraxastérol, pseudotaraxastérol, arnidiol, faradiol), des stérols (sitostérol, stigmastérol), des composés phénoliques (taraxacoside et un glucoside de γ -butyrolactone), des acides phénols (acides caféique, p-coumarique, férulique et chlorogénique) et des coumarines (scopolétole, esculétole, cichoréine) (27; 95).

Formes utilisées et doses

Traditionnellement, pour soulager les troubles digestifs il est recommandé de consommer :

- Sous forme d'extrait sec éthanolique [DER 5,6-8,4 : 1] : 300 mg, deux fois par jour ;
- Sous forme d'extrait liquide éthanolique : 90 gouttes, trois fois par jour ;
- Sous forme de tisane : 3 à 5 g de poudre de racine, jusqu'à trois fois par jour (79).

Propriétés pharmacologiques

In vitro,

- Un extrait sec aqueux de pissenlit exerce une activité **cytotoxique** sur des cellules de cancer du foie HEP G2 (76; 95).

In vivo,

- L'administration d'un extrait de racine de pissenlit chez le rat exerce un effet **diurétique** (79; 95).
- En diminuant la peroxydation lipidique, des extraits de racine de pissenlit exercent un effet **antioxydant** chez le rat (95).
- L'administration par voie orale d'un extrait sec éthanolique de racine de pissenlit exerce un effet **anti inflammatoire** sur l'œdème de la patte chez des rats (79; 95).

Effets indésirables

Utilisé aux doses thérapeutiques, le pissenlit ne présente pas d'effet indésirable. Le contact cutané avec le latex peut induire une dermatite allergique. Cette réaction est provoquée par les lactones sesquiterpéniques (79; 27; 95).

La racine de pissenlit étant riche en inuline peut être à l'origine d'un **effet laxatif**.

Précautions d'emploi – Contre-indications

Il est contre indiqué d'utiliser le pissenlit chez les personnes qui présentent une hypersensibilité à cette plante. De même, il ne convient pas de l'employer en cas d'obstruction des voies biliaires ou de l'intestin, d'inflammation de la vésicule biliaire ou d'ulcères gastro duodénaux (79).

Cette plante riche en potassium doit être utilisée avec précaution chez les personnes qui souffrent d'insuffisance rénale, de diabète ou de tout autre trouble cardiaque (79).

Interactions médicamenteuses

Au cours de l'étude, trois patientes ont révélé l'utilisation de pissenlit. Parmi elles, deux l'emploie sous la forme d'une préparation magistrale homéopathique contenant : *Peumus boldus* 2DH, *Cynara scolymus* 1DH, *Quassia amara* 1DH, ***Taraxacum officinale* 1DH**. La posologie de cette préparation est de vingt gouttes, deux fois par jour durant les dix jours qui suivent la chimiothérapie. Elles utilisent cette préparation pour « réduire l'ensemble des effets indésirables chimio induits » ou pour « favoriser l'élimination digestive ». La troisième patiente emploie une autre préparation magistrale homéopathique contenant : *Carduus marianus* 1DH, *Solidago virgaurea* 1DH, ***Taraxacum officinalis* 1DH** et *Hydrastis canadensis* 1DH. La posologie de cette préparation est de quinze gouttes, trois fois par jours avant les repas pour « réduire l'ensemble des effets indésirables chimio induits ».

Une étude réalisée chez des rats a montré que sous forme de tisane, le pissenlit inhibe le cytochrome P450 **CYP1A2** et **CYP2E**. En revanche, lors de cette expérience, cette plante n'a pas montrée d'action sur les cytochromes CYP2D et CYP3A (76).

Chez le rat, le pissenlit entraîne une importante **augmentation de l'activité de l'UDP-glucuronyl transférase**. Cette enzyme est impliquée dans la phase 2 d'élimination des substances de l'organisme. En la favorisant, le pissenlit peut théoriquement diminuer la concentration de certaines substances.

Ces données obtenues chez l'animal ne peuvent être directement extrapolées à l'Homme. Des études cliniques complémentaires sont nécessaires afin de confirmer ces effets chez l'Homme.

Une étude réalisée chez l'animal montre l'effet protecteur du pissenlit contre les mucites induites par le méthotrexate ou la radiothérapie grâce à son action anti inflammatoire (96).

Toxicité éventuelle

Utilisé aux doses recommandées, le pissenlit n'exerce pas de toxicité chez l'Homme (79; 27).

Avis sur l'usage du pissenlit en cas de cancer du sein traité par un traitement médicamenteux anticancéreux

Nos recherches effectuées sur le pissenlit ne montrent ni toxicité ni interaction avec les médicaments anticancéreux utilisés contre le cancer du sein aux doses recommandées. Néanmoins, de par son effet prokinétique exercé par l'inuline, le pissenlit doit être employé avec **vigilance**. En effet, en accélérant la vidange gastrique, il peut modifier l'efficacité de certains médicaments pris par voie orale en **diminuant leur temps de séjour** dans le tube digestif. C'est pourquoi, nous recommandons de prendre cette plante **à distance des autres médicaments** afin d'écartier tout risque d'interaction.

3.1.1.7 Radis noir (racine) – *Raphanus sativus* Linné – Brassicaceae

Indications

La note explicative dite « Cahiers de l'agence n°3, médicaments à base de plantes » de l'Agence du médicament (1998), décrit pour la racine de radis noir les indications traditionnelles

per os suivantes : utilisée comme **cholagogue, cholérétique** et au cours des **affections bronchiques aiguës** mineures (84).

Métabolites secondaires

La composition de la racine du radis noir n'est pas totalement connue. Elle contient des glucosinolates telle que la glucobrassicine (27).

Formes utilisées et doses

Il est conseillé de consommer 50 à 100 ml de jus pressé frais quotidiennement (27).

Propriétés pharmacologiques

In vitro,

- Un extrait de racine de radis noir **freine la prolifération des cellules cancéreuses** humaines et **favorise leur apoptose**. Ces effets contribuent à accorder à cette plante un effet de chimio prévention (97).

In vivo,

- Chez l'animal, un extrait sec éthanolique exerce des effets **cholérétiques et antioxydants** (98).

Effets indésirables

Il n'a pas été rapporté d'effets indésirables majeurs lors de l'utilisation de radis noir à des doses thérapeutiques. Seuls des troubles digestifs peu graves ont été observés (27).

Précautions d'emploi – Contre-indications

Il est contre-indiqué d'employer le radis noir en cas d'obstruction des voies biliaires (27).

Interactions médicamenteuses

Au cours de l'étude réalisée, quatre patientes ont révélé l'utilisation de radis noir. Elles l'emploient toute sous forme de jus ou d'extrait de racine associé à d'autres plantes comme : l'artichaut, le desmodium ou le céleri. Ces patientes souhaitent obtenir un « effet détoxifiant au niveau hépatique ».

In vitro, le radis noir **induit l'expression des cytochromes P450 CYP1A1 et 1B1**. Ces isoformes sont impliqués dans la phase d'élimination des substances de l'organisme. En les favorisant, le radis noir peut théoriquement diminuer la concentration de certaines substances.

Ces données obtenues sur des cellules HepG2 ne peuvent être directement extrapolées à l'Homme (76). En revanche, le radis noir ne semble pas interférer sur l'activité des cytochromes CYP1A2 et CYP3A4. Des études cliniques supplémentaires sont nécessaires pour démontrer ces effets chez l'Homme (99).

Toxicité éventuelle

Utilisé aux doses recommandées, le radis noir ne présente pas de toxicité chez l'Homme (79; 27).

Avis sur l'usage du radis noir en cas de cancer du sein traité par un traitement médicamenteux anticancéreux

Nos recherches effectuées sur le radis noir ne montrent ni toxicité ni interaction avec les médicaments anticancéreux utilisés contre le cancer du sein aux doses recommandées. Le radis noir est une plante médicinale qui peut donc être employée en même temps qu'un traitement anticancéreux en toute sécurité pour ses effets cholagogues et cholérétiques en cas de dyspepsie.

Néanmoins, actuellement cette plante ne dispose pas d'une monographie à l'HMPC. Nous pouvons donc nous interroger sur l'intérêt thérapeutique de cette plante.

3.1.1.8 **Romarin (feuille)** – *Rosmarinus officinalis* Linné – **Lamiaceae**

Indications

Au niveau européen, l'HMPC reconnaît un usage traditionnel du romarin dans le traitement des symptômes modérés de la **dyspepsie** et des **troubles spasmodiques** du tractus gastro intestinal (79).

La note explicative dite « Cahiers de l'agence n°3, médicaments à base de plantes » de l'Agence du médicament (1998), décrit pour cette plante médicinale les indications traditionnelles *per os* suivantes : utilisée pour **faciliter les fonctions d'élimination urinaire et digestive** et comme **cholérétique** ou **cholagogue** (84).

Métabolites secondaires

Les feuilles de romarin contiennent une huile essentielle dont les principaux constituants sont le camphre, le cinéole, l' α -pinène, le bornéol, le limonène, l' α -terpinéol et le camphène. Les feuilles contiennent également des flavonoïdes (hétérosides du lutéolol, du diosmétol et des

flavones méthoxylées), des acides phénols (acides caféique, chlorogénique, rosmarinique), des diterpènes tricycliques (acide carnosolique, carnosol et rosmanol) et des triterpènes (acide ursolique et oléanolique) (27).

Formes utilisées et doses

Traditionnellement, pour soulager des troubles digestifs, il est conseillé de consommer :

- Sous forme de tisane : 2 à 6 g de drogue par jour répartis en trois prises ;
- Sous forme d'extrait liquide DER [1 : 17,5-18,9] : 10 à 20 ml, deux à trois fois par jour.

La prise de romarin ne doit pas excéder deux semaines (79).

Propriétés pharmacologiques

In vitro,

- L'huile essentielle de romarin est **antibactérienne** et **antifongique**. Cette huile essentielle est absente de la poudre et des extraits secs de romarin. En revanche, elle est partiellement présente dans l'extrait liquide éthanolique (79).
- Une activité **antispasmodique** est obtenue à partir d'un extrait éthanolique de romarin sur l'iléon de Cobaye. Cet effet est attribué à l'huile essentielle (79).
- Les diterpènes tricycliques contenus dans les feuilles de romarin exercent une action protectrice contre le stress oxydant.

Une infusion de romarin exerce une activité **anti oxydante** liée à la présence de flavonoïdes (79).

- Un extrait éthanolique de romarin exerce une **hépatoprotection** en cas d'intoxication au tétrachlorure de carbone (79). Ceci est attribué à la présence des composés phénoliques qui ont une importante activité **anti oxydante** (79).

Un extrait aqueux de feuilles de romarin montre une activité protectrice sur les hépatocytes isolés de rat contre les effets du hydroperoxyde de tert-butyle (79; 80).

- Sur des cellules de foie humain, un extrait de romarin, l'acide carnosique et le carnosol exercent un effet **anti carcinogène** (79).
- Un extrait alcoolique de romarin inhibe la prolifération des nombreuses cellules cancéreuses grâce à ses effets **anti proliférateurs, antimutagènes, antioxydants,**

cytotoxiques et immunomodulateurs que l'on attribue aux composés phénoliques du romarin (carnosol et acide carnosique) (80; 100; 101).

Particulièrement, l'acide carnosique inhibe la croissance des cellules cancéreuses mammaire RE-. Son effet est potentialisé par l'administration concomitante de curcumine (*Curcuma longa*) (102). Des études complémentaires sont nécessaires afin de démontrer plus précisément son éventuel effet « anti cancer ».

- Un extrait aqueux de feuilles de romarin favorise la vasodilatation coronarienne et exerce une effet inotrope positif (79).

In vivo,

- Chez le rat, les extraits éthanoliques de romarin ont un effet **cholérétique** (79; 80).
- Un effet **diurétique** est obtenu avec les extraits hydro alcoolique (79).
- Chez le rat, les extraits hydro alcoolique exercent un effet **antiulcéreux** (79).

Etudes cliniques

Actuellement, les données cliniques disponibles ne justifient pas les utilisations traditionnelles du romarin (79; 27).

Effets indésirables

Quelques cas de réactions d'hypersensibilité ont été rapportés lors de l'utilisation de romarin (79).

Précautions d'emploi – Contre-indications

Il est contre-indiqué d'utiliser le romarin chez les personnes qui présentent une hypersensibilité à cette plante. On ne doit également pas l'employer en cas d'obstruction biliaire, de troubles hépatiques ou de calculs (79).

Interactions médicamenteuses

Au cours de l'étude, quatre patientes ont révélés l'utilisation de romarin. Elles l'emploient sous diverses formes : tisane, extrait aqueux ou teinture. Ces patientes souhaitent obtenir un « effet drainant », « favoriser l'élimination et la digestion », « détoxifier l'organisme » ou « réduire les nausées chimio induites ».

La recherche bibliographique réalisée sur le romarin et les molécules anticancéreuses n'a **pas mis en évidence d'interactions cliniquement significatives.**

Toxicité éventuelle

Utilisé aux doses recommandées, le romarin n'exerce pas de toxicité chez l'Homme (79; 27).

Avis sur l'usage du romarin en cas de cancer du sein traité par un traitement médicamenteux anticancéreux

Nos recherches effectuées sur le romarin ne montrent ni toxicité ni interaction avec les médicaments anticancéreux utilisés contre le cancer du sein aux doses recommandées. Le romarin est une plante médicinale qui peut donc être employée en même temps qu'un traitement anticancéreux en toute sécurité pour ses effets cholagogues et cholérétiques en cas de dyspepsie.

3.1.1.9 Tilleul (aubier) – *Tilia cordata* Miller – Tiliaceae

Indications

La note explicative dite « Cahiers de l'agence n°3, médicaments à base de plantes » de l'Agence du médicament (1998), décrit pour l'aubier de tilleul les indications traditionnelles *per os* suivantes : utilisée pour faciliter les **fonctions d'élimination urinaire et digestive**, comme **cholérétique** ou **cholagogue** et pour favoriser **l'élimination rénale de l'eau** (84).

Métabolites secondaires

L'aubier de tilleul se compose d'acides phénols, de tanins, de fraxoside, d'esculoside et d'acides aminés. On revendique même la présence de phloroglucinol dans cette partie de plante sans preuve significative (27).

Formes utilisées et doses

Sous forme d'infusion, il est conseillé de consommer 1,5g de drogue, deux à quatre fois par jour (82).

Propriétés pharmacologiques

In vitro,

- Sur le sphincter isolé de Cobaye, cette partie de plante possède une activité **antispasmodique**. Cet effet est attribué à la présence des acides phénols (27; 103).

In vivo,

- Chez l'animal, l'aubier de tilleul exerce des effets **cholagogues** et **cholérétiques**.
- En provoquant une vasodilatation coronarienne et périphérique, l'aubier de tilleul est **hypotenseur** (27; 103).

Précautions d'emploi – Contre-indications

Le tilleul ne doit pas être employé chez les personnes qui présentent une hypersensibilité à cette plante (79).

Interactions médicamenteuses

Au cours de l'étude, une patiente a révélé l'utilisation d'aubier de tilleul. Elle utilise le complément alimentaire Ergydraine® du laboratoire Nutergia qui contient également des extraits secs des plantes suivantes : reine-des-prés, artichaut, cassis et tilleul. Elle en consomme un bouchon de 20 ml par jour pour obtenir un « effet détoxifiant au niveau hépatique ».

La recherche bibliographique réalisée sur l'aubier de tilleul et les molécules anticancéreuses n'a **pas mis en évidence d'interactions cliniquement significatives**.

Toxicité éventuelle

Utilisé aux doses recommandées, l'aubier de tilleul n'exerce pas de toxicité chez l'Homme (103).

Avis sur l'usage de l'aubier de tilleul en cas de cancer du sein traité par un traitement médicamenteux anticancéreux

Nos recherches effectuées sur l'aubier de tilleul ne montrent ni toxicité ni interaction avec les médicaments anticancéreux utilisés contre le cancer du sein aux doses recommandées. L'aubier de tilleul est une plante médicinale qui peut donc être employée en même temps qu'un traitement anticancéreux en toute sécurité pour ses effets cholagogues et cholérétiques en cas de dyspepsie.

3.1.2 Plantes protectrices au niveau hépatique

3.1.2.1 Chardon-Marie (fruit) – *Silybum marianum* Linné – Asteraceae

Indications

La note explicative dite « Cahier de l'agence n°3, médicaments à base de plantes » de l'Agence du médicament (1998), décrit pour le fruit de chardon marie l'indication traditionnelle *per os* suivante : utilisé dans le traitement symptomatique des **troubles fonctionnels digestifs d'origine hépatique** (84).

Métabolites secondaires

Les fruits de chardon-marie contiennent des flavonolignanes qui sont responsables de l'activité. Ils correspondent à un mélange de dérivés flavanoniques appelé silymarine dont le composé majeur est le silybine. Les fruits renferment également des flavonoïdes (apigénine, kaempférol, lutéolol, quercétol), des stérols (sitostérol, stigmastérol et campestérol) et une huile grasse contenant des triglycérides à haute teneur en acides linoléique, oléique et palmitique (27).

Formes utilisées et doses

La dose journalière traditionnellement recommandée est de 12 à 15 g de drogue brute sèche ce qui correspond à une teneur en silymarine de 200 à 400 mg. Pour obtenir un effet thérapeutique, il est recommandé d'utiliser un extrait sec purifié et titré de chardon marie. Cet extrait doit titrer en moyenne à 70% de silymarine (83).

Légalon® est une spécialité pharmaceutique titulaire d'une autorisation de mise sur le marché. Elle est commercialisée dans le traitement des troubles digestifs provoqués par un mauvais fonctionnement du foie. Il est formulé à partir d'un extrait de chardon marie. Un comprimé contient 70 mg de silymarine. Avec une posologie de six comprimés par jour (soit 420 mg de silymarine), ce médicament est correctement formulé pour obtenir une action thérapeutique.

Propriétés pharmacologiques

In vitro,

- Le chardon marie est réputé pour exercer un effet « anti cancer ». *In vitro*, la silymarine **inhibe la prolifération de nombreuses lignées de cellules tumorales** notamment mammaires Des études complémentaires sont nécessaires pour établir avec certitude

l'effet du chardon marie et de ses constituants dans la prévention du cancer du sein (104; 105).

- La silymarine possède également des propriétés **anti inflammatoires** et **anti oxydantes** sur des cellules de Kupffer isolées de rats (104).

In vivo,

- Chez l'animal, la silymarine démontre une activité dans la prévention et le traitement de l'effet toxique du tétrachlorure de carbone, de la galactosamine et de la phalloïdine au niveau hépatique (27; 104). Elle exerce une **hépatoprotection**. Cette substance est donc utilisée par voie parentérale comme antidote en cas d'intoxication à l'amanite phalloïde.

Cette substance agit comme un **stabilisateur de la membrane** externe des hépatocytes, rendant plus difficile l'absorption des toxiques. Elle inhibe la peroxydation des lipides membranaires et agit comme un **antioxydant** en favorisant la capture des radicaux libres produits par les substances hépatotoxiques. La silymarine stimule l'activité de l'ARN polymérase et augmente ainsi la synthèse protéique. Ceci permet de stimuler la capacité de **régénération hépatique**. Elle augmente la quantité de glutathion qui est responsable de la détoxification hépatique ce qui favorise l'élimination de nombreuses substances (27; 83; 85; 104).

Depuis quelques années, des extraits standardisés de chardon marie contenant 70% de silymarine sont préconisés dans le traitement des **maladies hépatiques** (hépatites toxiques et virales) (81; 83; 104).

Etudes cliniques

- L'administration d'infusions de silymarine chez soixante patients intoxiqués par *Amanita phalloïdes* révèle l'effet hépatoprotecteur de cette substance (104).
- De nombreux essais ont été réalisés pour démontrer les bienfaits de l'utilisation du chardon marie dans le traitement des troubles hépatites. Cependant, la méthodologie employée est souvent de faible qualité ce qui rend difficile l'interprétation des résultats et la confirmation du bénéfice thérapeutique de cette plante. C'est pourquoi, des études cliniques complémentaires sont nécessaires (106).

Effets indésirables

Cette plante présente une bonne tolérance lorsqu'elle est utilisée aux doses recommandées. Les effets secondaires observés sont des troubles gastro-intestinaux légers et un **effet laxatif** (27; 83; 104).

Administré par voie orale, le chardon marie est faiblement absorbé au niveau du tractus gastro intestinal. La biodisponibilité de la silymarine ne dépasse pas les 50%. Associée à la phosphatidyl-choline, l'absorption et l'efficacité de la silymarine est augmentée (27).

Précautions d'emploi - Contre-indications

Il est contre-indiqué d'utiliser le chardon marie chez les personnes qui présentent une hypersensibilité à cette plante ou à celles de la famille des Astéracées. Cette plante ne doit pas être employée en cas d'obstruction des voies biliaires (27).

Interactions médicamenteuses

Au cours de l'étude, deux patientes ont révélé l'utilisation de chardon marie sous forme d'extrait fluide. Elles associent cette plante à un extrait fluide de curcuma afin d'obtenir un « effet détoxifiant au niveau hépatique ». La posologie est d'une cuillère à café tous les jours.

In vitro, de fortes concentrations de chardon marie entraînent une inhibition modérée des iso formes du cytochrome P450 : CYP3A4, CYP2D6 et CYP2C9. Cependant, *in vivo*, la concentration de silymarine n'est pas suffisante pour provoquer une inhibition significative. C'est pourquoi, utilisé à des doses pharmacologiques, le chardon marie est dépourvu d'interactions (76).

Des études *in vitro* et *in vivo*, montrent que le chardon marie n'affecte pas de manière significative les iso formes CYP1A2, CYP2E1 et CYP2D6 (76).

In vitro, des études ont montré que la silymarine peut affecter la liaison de certaines substances à leurs glycoprotéines. Cet effet n'a pas été prouvé chez l'Homme (76). *In vivo*, le chardon marie ne modifie pas les glycoprotéines P (76).

Les glucuro-conjugaisons correspondent à un ensemble de réactions qui permettent d'éliminer une substance de l'organisme. Ces réactions sont permises grâce à des enzymes : les glucuronosyltransférases. *In vitro*, la silymarine a montré sa capacité à inhiber les UDP-glucuronosyltransférase de type UGT1A notamment les UGT1A1, 1A9 et 1A6 (107). La diminution de l'activité de ces enzymes peut théoriquement entraîner une augmentation de la

concentration de certaines substances dans l'organisme (76). Néanmoins, *in vivo*, cet effet n'a pas de conséquence significative (107).

Ainsi, la recherche bibliographique réalisée sur le chardon marie et les molécules anticancéreuses n'a **pas mis en évidence d'interactions cliniquement significatives**.

Toxicité éventuelle

Utilisé aux doses recommandées, le chardon marie n'exerce pas de toxicité chez l'Homme (27; 104).

Avis sur l'usage du chardon marie en cas de cancer du sein traité par un traitement médicamenteux anticancéreux

Nos recherches sur le chardon marie ne montrent ni toxicité ni interaction avec les médicaments anticancéreux utilisés contre le cancer du sein aux doses recommandées. Le chardon marie est une plante médicinale qui peut donc être employée en même temps qu'un traitement anticancéreux en toute sécurité pour soulager des troubles hépatiques.

3.1.2.2 Desmodium (parties aériennes) – *Desmodium adscendens* Swartz – Fabaceae

Indications

En médecine traditionnelle africaine, le desmodium est employé dans le traitement de l'asthme et des maladies associées à la contraction des muscles lisses. Il est également utilisé en cas de fièvre, de douleur ou d'épilepsie. Cette plante est présentée comme un « **protecteur hépatique** » (108; 109).

En médecine traditionnelle brésilienne, le desmodium est employé en cas de leucorrhée, d'inflammation ovarienne, d'incontinence, de gonorrhée, de diarrhée ou de courbature (108).

Actuellement, l'utilisation du desmodium est en pleine émergence. Sa recommandation d'être hépato protecteur fait qu'il est de plus en plus employé en prévention des effets indésirables hépatiques des traitements anticancéreux.

Nous soulignons que cette panacée à la mode ne figure pas dans :

- Les monographies de l'HMPC de l'EMEA ;
- La liste A des plantes médicinales utilisées traditionnellement ;

- La liste B des plantes médicinales dont le rapport bénéfice/risque est jugé défavorable.

Nous pouvons donc nous interroger sur l'intérêt thérapeutique de cette plante.

Métabolites secondaires

Le desmodium contient des saponosides triterpéniques (soyasaponine I et III, déhydrosoyapone I), des alcaloïdes (tétrahydroisoquinoléines, phényléthylamines, indol-3-alkylamines), des flavonoïdes (vitexines, isovitexine), des polyphénols et des dérivés de la tryptamine (108; 110).

Formes utilisées et doses

La consommation journalière recommandée de desmodium est de 400 mg à 2 g d'équivalent plante sèche (109).

Propriétés pharmacologiques

In vivo,

- Chez le rat, l'administration par voie orale d'un lyophilisat de décoction de desmodium (équivalent à 100 mg de plante sèche par kilogramme) montre l'effet **hépatoprotecteur** de cette plante. En effet, le desmodium induit une diminution des transaminases (ALAT) chez les rats traités par du tétrachlorure de carbone (111).
- Des études montrent un **effet anti allergique** des extraits aqueux et éthanoliques de desmodium par diminution de la production des prostaglandines et par inhibition de la contraction du muscle lisse (112; 113).
- Les saponosides triterpéniques du desmodium montrent une activité **bronchodilatatrice** (110).
- On attribue à cette plante une activité **anti oxydante** et **anti radicalaire** liée à la présence des composés poly phénoliques (108; 110).
- Chez la souris, une étude met en évidence l'**activité antiépileptique** du desmodium par suppression de la phase tonique (108; 110).

Etudes cliniques

A ce jour, les résultats des essais cliniques prouvant l'efficacité et l'innocuité du desmodium ne sont pas disponibles (109).

Effets indésirables

Le desmodium provoque rarement des nausées et des diarrhées (110).

Interactions médicamenteuses

Au cours de l'étude, seize patientes ont révélé la consommation de desmodium sous diverses formes : extrait aqueux, décoction, tisane et poudre. Il représente la plante la plus souvent citée par les patientes. Elles l'emploient toutes dans un but de « détoxification » et de « drainage hépatique ».

La recherche bibliographique réalisée sur le desmodium et les molécules anticancéreuses n'a pas mis en évidence d'interactions cliniquement significatives.

Toxicité éventuelle

Le desmodium a fait l'objet d'un **signalement de pharmacovigilance** en 2006. Une **atteinte hépatique** est survenue chez une personne qui consommait des compléments alimentaires contenant cette plante et des extraits de pépins de pamplemousse. L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) met par conséquent en garde sur l'utilisation de cette plante et ne lui attribue pas un rapport bénéfice/risque favorable ni le statut de plante médicinale (109). Néanmoins, aucun autre cas d'atteinte hépatique n'a été rapporté lors de la consommation de desmodium ce qui peut laisser penser que ce signalement de pharmacovigilance est limité.

Avis sur l'usage du desmodium en cas de cancer du sein traité par un traitement médicamenteux anticancéreux

Nos recherches effectuées sur le desmodium ne montrent pas l'existence d'interactions entre cette plante et les médicaments anticancéreux utilisés contre le cancer du sein. Néanmoins, le desmodium est suspecté d'être responsable d'une **hépatotoxicité**. Par ailleurs, les effets attribués à cette plante sont peu documentés et doivent faire l'objet d'études cliniques approfondies. Dans l'attente de données complémentaires, la prudence reste l'attitude la plus adaptée. C'est pourquoi, nous recommandons d'**éviter la consommation de cette plante** chez les femmes qui ont un traitement médicamenteux contre le cancer du sein.

3.1.3 Plantes carminatives⁴

3.1.3.1 Camomille allemande (capitule) – *Matricaria recutita* Linné – Asteraceae

Indications

La note explicative dite « Cahiers de l'agence n°3. Médicaments à base de plantes » de l'Agence du médicament (1998), décrit pour le capitule de camomille allemande les indications traditionnelles *per os* suivantes : utilisé dans le traitement des **troubles digestifs** (ballonnements, flatulences) et comme **stimulant de l'appétit** (84).

En usage externe, la camomille allemande est utilisée comme **antalgique** dans les affections de la cavité bucco pharyngée (27; 80; 82).

Métabolites secondaires

Le capitule de matricaire renferme des mucilages, des coumarines (ombelliférone, herniarine), des lactones sesquiterpéniques (matricine, matricarine), des polyines et des flavonoïdes (apigénine, hétérosides de l'apigénol, du quercétol et du lutéolol).

L'huile essentielle de la matricaire est de couleur bleue. Cette coloration est due à la dégradation d'une lactone sesquiterpénique (matricine) en chamazulène. Elle contient également de l' α -bisabolol (27).

Formes utilisées et doses

Traditionnellement, pour soulager les troubles digestifs il est recommandé de consommer 3 g de capitules de matricaire sous forme d'infusion, trois fois par jour (27; 80; 82).

Propriétés pharmacologiques

In vitro,

- L'huile essentielle de matricaire est **antibactérienne** et **antifongique** (27; 114).
- Un extrait alcoolique de matricaire présente un effet **antioxydant** (114).

⁴ Les plantes carminatives luttent contre les ballonnements, les flatulences et les éructations. La présence d'huile essentielle dans ces plantes médicinales semble impliquée dans l'activité. Il conviendra donc d'être vigilant à la forme sous laquelle se trouvent ces plantes dans le produit consommé.

- Un extrait hydro alcoolique de matricaire a montré une activité **spasmolytique** sur des iléons de cochon isolés. Cet effet est lié à la présence de flavonoïdes (apigénol) et de l' α -bisabolol (27; 85; 114).
- Un extrait aqueux de matricaire exerce une activité **anti plaquettaire** (114).
- L'apigénine contenu dans la matricaire **inhibe la prolifération des cellules tumorales** (114).
- L'apigénine exerce également un effet **anti inflammatoire** en inhibant les interleukines IL-1, IL-6, IL-8 et le TNF- α (114).

In vivo,

- Les extraits hydro alcooliques de matricaire sont **anti inflammatoires**. Cette activité est due à la présence de chamazulène et de l' α -bisabolol. Ces substances inhibent la synthèse et de la libération des médiateurs de l'inflammation : prostaglandines, leucotriènes bradykinine, histamine et sérotonine (27; 80; 85).
- Un extrait aqueux de matricaire exerce un effet **hypocholestérolémiant** (114).
- L' α -bisabolol et l'apigénine exercent un effet **gastro-protecteur** contre les ulcères (114).
- Un extrait aqueux de matricaire exerce un effet relaxant au niveau du système nerveux central (114). L'apigénine est un ligand compétitif des récepteurs benzodiazépiniques à l'origine de l'activité **anxiolytique** de cette plante (27; 80; 85; 114).
- Chez l'animal, la matricine (lactone sesquiterpénique amère) stimule les sécrétions digestives favorisant ainsi la **digestion** et l'**appétit** (27).

Etudes cliniques

- Les études cliniques évaluant l'efficacité de la matricaire seule sont rares. Des préparations contenant un mélange de plantes semblent efficaces pour soulager les symptômes liés à la dyspepsie. Il est alors impossible de connaître l'effet propre de la matricaire dans les résultats obtenus (27; 114).
- Un effet sédatif est observé lors de l'administration par voie orale d'une infusion à base de matricaire en raison de son activité antispasmodique (114).
- Un essai sans placebo indique qu'un bain de bouche à base de matricaire prévient l'apparition de mucites ou en accélère la guérison chez des patients ayant reçu un traitement par radiothérapie ou par chimiothérapie. Néanmoins, un essai ultérieur mené

en double aveugle contre placebo n'a pas permis d'obtenir les mêmes conclusions (27; 81; 85; 114).

Les effets indésirables

Les effets indésirables provoqués par la matricaire sont en général très rares. L'utilisation par voie orale ou par voie cutanée de matricaire peut être à l'origine de dermatites de contact allergiques. On rapporte quelques rares cas de réaction anaphylactique suite à la prise d'une infusion de cette plante (27).

Précautions d'emploi – Contre-indications

Il est contre indiqué d'utiliser la matricaire chez les personnes qui présentent une hypersensibilité à cette plante ou à celles de la famille des Astéracées (80; 114).

Interactions médicamenteuses

Au cours de l'étude réalisée, une patiente a révélé l'utilisation de camomille pour « soulager des troubles digestifs ». Cette plante est retrouvée dans : « Eau de mélisse des Carmes Boyer » qui contient également : mélisse, angélique, muguet, cresson, zeste de citron, marjolaine, coucou, sauge, romarin, lavande, armoise, sarriette et thym. Nous avons contacté le laboratoire Boyer pour connaître plus précisément la composition de cette eau. Le secret de la recette est préservé jusqu'à ce jour. La patiente ingère une cuillère à café matin et soir de cette eau depuis huit jours.

De nombreuses études effectuées *in vitro* montrent qu'un extrait éthanolique de matricaire et d'huile essentielle **inhibe le cytochrome CYP450 3A4**. Cet effet est très faible comparé à celui provoqué par le kétoconazole qui est un puissant inhibiteur enzymatique de ce cytochrome. De plus, l'extrait brut de l'huile essentielle inhibe modérément l'isoforme **CYP1A2**. En revanche, il n'exerce pas d'activité inhibitrice sur les isoformes CYP2C9 et CYP2D6. Malgré la description de ces interactions, on ne signale pas à ce jour d'effet clinique significatif (27; 114; 115).

In vitro, des extraits éthanoliques de matricaire ont montré un effet **anti œstrogénique**. On peut émettre l'hypothèse que de hautes doses de matricaire pourraient interagir avec le tamoxifène. Actuellement, aucune étude clinique n'a mis en évidence ce phénomène chez l'Homme (114).

Toxicité éventuelle

Utilisée aux doses recommandées, la matricaire n'exerce pas de toxicité chez l'Homme (27).

Avis sur l'usage de la matricaire en cas de cancer du sein traité par un traitement médicamenteux anticancéreux

Nos recherches effectuées la matricaire montre que cette plante peut exercer un effet anti œstrogénique. C'est pourquoi, la matricaire doit être employée avec **vigilance**. Nous recommandons que des études complémentaires soient effectuées afin de démontrer plus précisément son innocuité chez les personnes qui ont un traitement médicamenteux contre le cancer du sein et notamment avec le tamoxifène.

3.1.3.2 **Camomille romaine (capitule)** – *Chamaemelum nobile* Linné – Asteraceae

Indications

Au niveau européen, l'HMPCC reconnaît un usage traditionnel *per os* de la camomille romaine dans le traitement des **troubles digestifs** tels que les ballonnements et les flatulences et par voie locale, comme **anti inflammatoire** dans les affections mineures de la cavité buccale et/ou du pharynx (79).

La note explicative dite « Cahiers de l'agence n°3, médicaments à base de plantes » de l'Agence du médicament (1998), décrit pour cette plante médicinale les indications traditionnelles *per os* suivantes : utilisée comme traitement adjuvant de la **composante douloureuse des troubles fonctionnels digestifs**.

Métabolites secondaires

L'huile essentielle de camomille romaine renferme des acides et alcools aliphatiques. Les azulènes sont présents à l'état de traces (27).

Le capitule de la camomille romaine est constitué de lactones sesquiterpéniques de type germacranolide qui sont responsables de l'amertume. Les autres constituants sont des acides phénols (acide caféique), des coumarines (scopoloside) et des flavonoïdes (hétérosides d'apigénine et de lutéoline) (27).

Formes utilisées et doses

Traditionnellement, pour soulager des troubles digestifs il est recommandé de prendre 1 à 4 g de drogue sous forme d'infusion, trois fois par jour. La durée d'utilisation ne doit pas excéder deux semaines (79).

Pour soulager des maux de gorge et des enrouements, il est conseillé d'utiliser 2 à 3g de drogue sous forme d'infusion, trois ou quatre fois par jour. La durée d'utilisation ne doit pas excéder sept jours (79).

Propriétés pharmacologiques

In vitro,

- L'huile essentielle de camomille romaine est **antibactérienne** et **anti oxydante** (79).

In vivo,

- Un effet **anti inflammatoire** est obtenu avec un extrait aqueux de camomille romaine sur l'œdème de la patte chez des rats (79).
- L'administration par voie orale chez des rats d'un extrait aqueux de camomille romaine provoque une **hypotension** et un effet **hypoglycémiant** (79).

Etudes cliniques

Les données pharmacologiques ci-dessus ne sont pas confirmées par des études cliniques significatives (79).

Effets indésirables

Il existe peu d'effets indésirables lors de l'utilisation de la camomille romaine aux doses recommandées. Néanmoins, il a été rapporté des réactions d'hypersensibilité au niveau de la peau (79; 27).

Précautions d'emploi – Contre-indications

Il n'est pas recommandé de consommer la camomille romaine chez les personnes qui présentent une hypersensibilité à cette plante ou à celles de la famille des Astéracées (79; 83).

Interactions médicamenteuses

Au cours de l'étude réalisée, une patiente a révélé l'utilisation de camomille pour « soulager des troubles digestifs ». Cette plante est retrouvée dans : « Eau de mélisse des Carmes Boyer » qui contient également : mélisse, angélique, muguet, cresson, zeste de citron, marjolaine,

coucou, sauge, romarin, lavande, armoise, sarriette et thym. La patiente ingère une cuillère à café matin et soir de cette eau depuis huit jours.

La recherche bibliographique réalisée sur la camomille romaine et les molécules anticancéreuses n'a **pas mis en évidence d'interactions cliniquement significatives**.

Toxicité éventuelle

Utilisée aux doses recommandées, la camomille romaine n'exerce pas de toxicité chez l'Homme (79).

Avis sur l'usage de la camomille romaine en cas de cancer du sein traité par un traitement médicamenteux anticancéreux

Nos recherches effectuées sur la camomille romaine ne montrent ni toxicité ni interaction avec les médicaments anticancéreux utilisés contre le cancer du sein aux doses recommandées. La camomille romaine est une plante médicinale qui peut donc être employée en même temps qu'un traitement anticancéreux en toute sécurité pour son effet carminatif.

3.1.3.3 Cannelle (écorce) – *Cinnamomum verum/zeylanicum* Presl – Lauraceae

Indications

Au niveau européen, l'HMPC reconnaît un usage traditionnel de l'écorce de cannelle dans le traitement des **troubles digestifs** (ballonnements, flatulences) grâce à son huile essentielle carminative (79).

La note explicative dite « Cahiers de l'agence n°3, médicaments à base de plantes » de l'Agence du médicament (1998), décrit pour cette plante médicinale les indications traditionnelles *per os* suivantes : utilisée pour lutter contre les **asthénies fonctionnelles** et pour favoriser la **prise de poids** (79).

L'écorce de cannelle est également employée dans le traitement des diarrhées légères en raison de la présence de tanins (76; 80).

Métabolites secondaires

L'huile essentielle de cannelle est constituée de cinnamaldéhyde, d'eugénol et de nombreux mono et sesquiterpènes (27).

L'écorce contient de l'amidon, des mucilages, des diterpènes polycycliques, des oligomères proanthocyanidiques, de l'acide cinnamique et des acides phénoliques (27).

Formes utilisées et doses

Traditionnellement, il est recommandé de consommer quotidiennement :

- Sous forme de tisane : 0,5 à 1 g d'écorce de cannelle, quatre fois par jour ;
- Sous forme d'extrait liquide : 0,5 à 1ml, trois fois par jour ;
- Sous forme de teinture : 2 à 4 ml ;
- Sous forme d'huile essentielle : 50 à 200 mg (soit 1 à 4 gouttes), répartis en trois prises (79).

Propriétés pharmacologiques

In vitro,

- L'huile essentielle de cannelle est **carminative, antifongique, antibactérienne, anti inflammatoire** et **spasmolytique**. Ces activités sont liées à la présence du cinnamaldéhyde (79; 81).
- Le cinnamaldéhyde exerce un effet **cytotoxique** et **inhibe la prolifération cellulaire** (79).

In vivo,

- Administré par voie intraveineuse, le cinnamaldéhyde est **antispasmodique** (79).
- Chez le rat, le cinnamaldéhyde **stimule les sécrétions biliaires** (79; 81).
- Chez le lapin, cette substance active le système nerveux (79).
- Chez la souris, un extrait sec éthanolique de cannelle administré par voie orale exerce un effet **antalgique** (79; 81).
- Chez le rat, un extrait sec éthanolique de cannelle administré par voie orale est **anti inflammatoire** (79).
- Les composants phénoliques présents dans l'écorce sont **antioxydants** (27).
- Les oligomères proanthocyanidiques contenus dans la cannelle sont **anti diarrhéiques**.

Etudes cliniques

La cannelle (*Cinnamomum verum*) ne dispose pas d'essais clinique démontrant ces usages traditionnels (79).

Effets indésirables

La consommation de cannelle ne représente pas de danger aux doses thérapeutiques. L'huile essentielle et le cinnamaldéhyde peuvent être à l'origine d'irritations au niveau de la peau et des muqueuses (urticaire, œdèmes de la face et des lèvres). C'est pourquoi, la dose quotidienne recommandée chez l'Homme est fixée à 1,25 mg/kg de cinnamaldéhyde (79; 27; 82).

Précautions d'emploi – Contre-indications

Il est contre-indiqué d'utiliser la cannelle chez les personnes qui présentent une hypersensibilité à cette plante ou au baume du pérou (79; 82). En effet, l'allergie croisée au cinnamaldéhyde est fréquemment rencontrée chez les personnes allergiques à ce baume (79; 27).

Interactions médicamenteuses

Au cours de l'étude, une patiente a révélé l'utilisation de cannelle. Elle l'emploie associée à du thé vert et du gingembre pour « combattre l'ensemble de effets indésirables chimio induits ». La patiente consomme quotidiennement deux tasses de ce mélange de plantes. En consommant la cannelle sous forme d'infusion, la patiente ingère surtout des tanins et peu d'huile essentielle car celle-ci est volatile.

La recherche bibliographique réalisée sur la cannelle et les molécules anticancéreuses n'a **pas mis en évidence d'interactions cliniquement significative.**

Toxicité éventuelle

Les données sur la génotoxicité et la mutagénicité du cinnamaldéhyde sont contradictoires. L'évaluation du risque cancérigène de la cannelle est donc difficile. Par conséquent, on observe une absence de données sur la toxicité de la cannelle et de son huile essentielle (79; 27). Néanmoins, nous disposons d'un recul de longue date sur l'utilisation de l'écorce de cannelle ce qui permet de sécuriser l'emploi de cette plante aux doses recommandées (79).

Avis sur l'usage de la cannelle en cas de cancer du sein traité par un traitement médicamenteux anticancéreux

Nos recherches effectuées sur la cannelle ne montrent ni toxicité ni interaction avec les médicaments anticancéreux utilisés contre le cancer du sein aux doses recommandées. La cannelle est une plante médicinale qui peut donc être employée en même temps qu'un traitement anticancéreux en toute sécurité pour son effet carminatif.

3.1.3.4 Mélisse (feuille) – *Melissa officinalis* Linné – Lamiaceae

Indications

Au niveau européen, l'HMPC reconnaît un usage traditionnel de la mélisse dans le traitement des symptômes légers du **stress** (spasmes), pour **favoriser le sommeil** et pour soulager des **troubles gastro intestinaux mineurs** (ballonnements et flatulences) (79).

La note explicative dite « Cahiers de l'agence n°3, médicaments à base de plantes » de l'Agence du médicament (1998), décrit pour cette plante les indications traditionnelles *per os* suivantes : utilisée comme traitement adjuvant de la **composante douloureuse** des troubles fonctionnels digestifs (84).

Métabolites secondaires

Les feuilles de mélisse contiennent des triterpènes (acides ursolique, oléanolique et hydroxyoléanolique), des acides phénols (acides caféique, chlorogénique, rosmarinique), des flavonoïdes (quercitroside, rhamnocitrine, 7-glucosides de l'apigénol et du lutéolol) et des hétérosides monoterpéniques (27).

L'huile essentielle de mélisse renferme des aldéhydes monoterpéniques : citral (mélange de géraniol et de néral), citronellal (à l'origine de l'arôme de citron), β -caryophyllène et des composés terpéniques (27).

Formes utilisées et doses

Il est traditionnellement recommandé d'utiliser quotidiennement :

- Sous forme de tisane ou de poudre : 1,5 à 4g de drogue, une à trois fois par jour ;
- Sous forme de teinture [1 : 5 dans 45% d'éthanol], 2 à 6 ml, une à trois fois par jour ;
- Sous forme d'extrait liquide [1 : 1 45% éthanol] : 2 à 4 ml, une à trois fois par jour (79).

Propriétés pharmacologiques

In vitro,

- L'huile essentielle contenant du citral exerce un effet **antibactérien** (27).
- Sur organe isolé, l'huile essentielle est responsable d'une activité **spasmolytique** qui justifie son utilisation en cas de troubles du sommeil (79).
- On attribue à l'acide rosmarinique des effets **anti inflammatoires** et **antiviraux** notamment sur le virus de l'herpès (79).
- L'activité **anti oxydante** que l'on attribue à la mélisse semble être due à la présence de l'acide rosmarinique (27).
- Les composés phénoliques présents dans cette plante ont montré leur capacité à inhiber les COX-2. C'est pourquoi, on confère à la mélisse un effet **anti inflammatoire**.
- Un extrait éthanolique de mélisse exerce une activité **anti proliférative** sur diverses lignées cellulaires. Ces dernières années, des espoirs sont placés dans la mélisse comme ayant des **propriétés anticancéreuses** de part de ses effets anti inflammatoires, anti prolifératifs et antioxydants. Des études complémentaires sont nécessaires afin de démontrer cet effet (116).

In vivo,

- Chez la souris, l'administration par voie intrapéritonéale d'un extrait hydro éthanolique [1 : 3,5] exerce un effet **sédatif** (79). *Per os*, on revendique le même effet pour l'huile essentielle. La mélisse agit au niveau des récepteurs GABAergiques. En inhibant le catabolisme de l'acide gamma-amino butyrique, elle présente un effet **anxiolytique** (79; 27).
- Chez le rat, un extrait liquide éthanolique est **antiulcéreux** (79).
- Chez le rat, l'administration par voie orale d'un extrait aqueux de mélisse exerce un effet **hypolipémiant** (79).
- Un extrait aqueux de mélisse **inhibe la stimulation des hormones thyroïdiennes** (79).

Etudes cliniques

- Une étude réalisée sur vingt volontaires montre qu'un extrait méthanolique de feuille de mélisse **améliore les performances cognitives et la concentration** (79).

- Un autre essai effectué sur dix-huit volontaires montre que l'administration par voie orale d'un extrait aqueux méthanolique **réduit le stress** (79).

Ces quelques études cliniques réalisées sur de petits échantillons de patients sont insuffisantes pour démontrer l'usage traditionnel de la mélisse.

Actuellement, nous ne disposons pas d'essais cliniques validant l'efficacité de la mélisse seule pour favoriser le sommeil. Les quelques essais qui traitent de ce sujet associent la mélisse avec de la valériane. Les résultats obtenus sont insuffisants pour conférer à la mélisse une amélioration des symptômes de l'insomnie (27).

Effets indésirables

Aucun effet indésirable notable n'est rapporté lors de l'utilisation de la mélisse aux doses recommandées (27).

Néanmoins, un extrait aqueux de mélisse peut interférer dans le fonctionnement thyroïdien et avoir une action **antithyroïdienne**. Cette plante présente également un effet **anti gonadotrope**, c'est pourquoi l'usage prolongé de cette plante n'est pas recommandé (27).

Précautions d'emplois – Contre-indications

Il est contre-indiqué d'utiliser la mélisse chez les personnes qui présentent une hypersensibilité à cette plante (79).

Interactions médicamenteuses

Au cours de l'étude, deux patientes ont révélé l'utilisation de mélisse. La première l'emploie sous la forme d'une tisane qui contient : tilleul (25%), verveine (25%), mélisse (20%), marjolaine (10%), oranger (10%) et lavande (10%). Elle consomme une tasse le soir de ce mélange de plantes pour palier à ses « troubles du sommeil » survenus depuis le début de son traitement par chimiothérapie. La seconde utilise la mélisse pour « soulager des troubles digestifs ». Cette plante est retrouvée dans : « Eau de mélisse des Carmes Boyer » qui contient également : camomille, angélique, muguet, cresson, zeste de citron, marjolaine, coucou, sauge, romarin, lavande, armoise, sarriette et thym. La patiente ingère une cuillère à café matin et soir de cette eau depuis huit jours.

La recherche bibliographique réalisée sur la mélisse et les molécules anticancéreuses n'a **pas mis en évidence d'interactions cliniquement significatives**.

Toxicité éventuelle

Peu de données sont disponibles concernant la sécurité clinique de la mélisse. Néanmoins, cette plante est connue et utilisée en thérapeutique depuis de nombreuses années. De plus, aucune donnée sur des manifestations de toxicité n'est signalée dans les conditions normales d'utilisation. Nous disposons d'un recul suffisamment important pour déclarer que cette plante n'exerce pas de toxicité chez l'Homme lorsqu'elle est utilisée aux doses recommandées et sur une courte durée (79).

Avis sur l'usage de la mélisse en cas de cancer du sein traité par un traitement médicamenteux anticancéreux

Nos recherches effectuées sur la mélisse ne montrent ni toxicité ni interaction avec les médicaments anticancéreux utilisés contre le cancer du sein aux doses recommandées. La mélisse est une plante médicinale qui peut donc être employée en même temps qu'un traitement anticancéreux pour son effet carminatif. Néanmoins, par mesure de précaution il est **déconseillé de prendre de façon prolongée** cette plante en raison de son action antigonadotrope.

3.1.4 *Plantes utilisées contre les douleurs digestives et spasmodiques*

3.1.4.1 **Camomille allemande (capitule)** – *Matricaria recutita* Linné – Asteraceae

La matricaire a été étudiée précédemment. Pour connaître l'avis émis, il convient de se référer à la page 121.

3.1.4.2 **Camomille romaine (capitule)** – *Chamaemelum nobile* Linné – Asteraceae

La camomille romaine a été étudiée précédemment. Pour connaître l'avis émis, il convient de se référer à la page 124.

3.1.4.3 **Mélisse (feuille)** – *Melissa officinalis* Linné – Lamiaceae

La mélisse a été étudiée précédemment. Pour connaître l'avis émis, il convient de se référer à la page 129.

3.1.4.4 Réglisse (racine) – *Glycyrrhiza glabra* Linné – Fabaceae

Indications

L'HMPC reconnaît un usage traditionnel de la racine de réglisse dans le traitement des **troubles digestifs** (ballonnement épigastrique, lenteur à la digestion, éructations, flatulences) et dans le traitement **symptomatique de la toux** (79).

Métabolites secondaires

La racine de réglisse est constituée de saponosides triterpéniques. Le composé majoritaire est l'acide glycyrrhizique ou glycyrrhizine. Cette partie de plante contient également des flavonoïdes tels que : chalcones (isoliquiritoside, apiosyl-isoliquiritigénine), flavones, flavanones, isoflavones (glabrones, formononétine, licoricone), isoflavanes (glabridine, licoricidine) et isoflavènes (glabrène). La réglisse riche en sucres (amidon, glucose, saccharose) renferme des coumarines (ombelliférone et herniarine) et des composés volatils aromatiques (anéthole, estragole, géraniol) (79; 27).

Formes utilisées et doses

Traditionnellement, pour traiter les troubles digestifs il est recommandé d'utiliser quotidiennement :

- Sous forme d'infusion : 1,5 à 2g de racine de réglisse, deux à quatre fois par jour ;
- Sous forme de teinture DER [1 : 5 ; éthanol] : 2 à 4 ml, une à trois fois par jour ;
- Sous forme d'extrait liquide DER [1 : 1 ; éthanol] : 2 à 4 ml, trois fois par jour (79).

Propriétés pharmacologiques

In vitro,

- L'isoflavane glabridine présente dans la racine de réglisse exerce une activité inhibitrice sur *Helicobacter pylori* (79).
- La glycyrrhizine réduit l'activité de nombreux virus (hépatite B et C, grippe, du syndrome de détresse respiratoire aiguë et du sida). Les extraits hydro alcoolique de réglisse sont **antibactériens** (79).
- Un extrait éthanolique de réglisse est **anti inflammatoire** par inhibition de la production de prostaglandine E2 et des cytokines pro inflammatoires (79).

In vivo,

- La glabridine exerce une **un effet utérotrrophique** (117).
- Chez le rat, l'administration d'un extrait éthanolique provoque un effet **anti inflammatoire** par inhibition du TNF- α et des cytokines IL1 et IL6 (79).
- Un extrait alcoolique de réglisse exerce un effet **antiulcèreux** en favorisant la concentration locale de prostaglandines qui fabriquent un mucus protecteur au niveau de l'estomac. Cet effet protecteur contre les ulcères gastriques est obtenu pour un extrait sans acide glycyrrhétic (79).

En favorisant la production de mucus au niveau gorge, cette plante réduit l'irritation et provoque des expectorations (79).

- L'administration chez la souris d'un extrait alcoolique de racine de réglisse (sans glycyrrhizine) provoque un effet **antioxydant** (79).
- Chez des souris, l'administration par voie sous-cutanée de glycyrrhizine exerce un effet **hépatoprotecteur** contre l'action dommageable du tétrachlorure de carbone (79).

Etudes cliniques

- Une étude randomisée en double aveugle *versus* placebo a été menée pour évaluer l'efficacité du produit Indien GutGard® dans le traitement de la dyspepsie. Ce produit contient un extrait de racine de réglisse sans glycyrrhizine. L'étude montre l'effet bénéfique de cette plante en cas de trouble digestif. Néanmoins, le nombre de patients inclus étant faible (cinquante), les résultats obtenus ne permettent pas de justifier l'usage traditionnel de la réglisse (79).
- Plusieurs essais ont été effectués sur un extrait de réglisse exempt de glycyrrhizine pour traiter des ulcères gastriques. Ils ne se sont pas révélés concluants pour démontrer le bénéfice de cette plante dans cette indication (79).
- Carbénoxolone est dérivé de l'acide glycyrrhétic. Les essais cliniques réalisés à partir de ce composé montrent son efficacité dans le traitement de l'ulcère gastroduodénal (79).

Effets indésirables

L'utilisation prolongée et les fortes doses de réglisse entraînent un effet **minéralocorticoïde** dû à la présence de l'acide glycyrrhétic qui inhibe l'enzyme responsable de la dégradation des corticoïdes (11 β -hydroxystéroïde-déshydrogénase-2). Cet effet est à l'origine d'une hypokaliémie, d'une hypernatrémie, d'œdèmes généralisés, d'une élévation de la tension

artérielle et de troubles cardiaques. C'est pourquoi, la durée maximale d'utilisation des extraits de réglisse est de quatre semaines (79).

Précautions d'emploi – Contre-indications

Il est contre indiqué d'utiliser la réglisse chez les personnes qui présentent une hypersensibilité à cette plante. Cette plante doit être employée avec prudence chez les personnes qui présentent une **hypertension**, une **insuffisance rénale ou cardiaque**, des **troubles hépatiques** sans un avis médical au préalable. Il est déconseillé de l'utiliser en cas de prise concomitante de corticoïdes, de diurétiques thiazidiques, de laxatifs stimulants, d'hétérosides cardiotoniques ou de tout autre traitement susceptible de modifier le taux de potassium (79).

La glabridine, issue de la racine de réglisse est un phytoestrogène. C'est pourquoi, les femmes souffrant de pathologies hormonodépendantes comme le cancer du sein doivent éviter la consommation de cette plante.

Interactions médicamenteuses

Au cours de l'étude réalisée, une patiente a révélé l'utilisation de réglisse. Elle l'emploie sous forme de thé associé à du gingembre et du curcuma. En utilisant ce produit, cette patiente souhaite « réduire les nausées ».

Chez l'animal, la prise prolongée de fortes quantités d'extrait de réglisse ou de glycyrrhizine entraînent une **induction significative du cytochrome P450 CYP3A** et dans une moindre mesure des **CYP1A2, CYP2B1 et CYP2B9** (76; 79).

La glabridine inactive les cytochromes CYP 3A4, 2B6 et 2C9 (79).

Ainsi, la recherche bibliographique réalisée sur la réglisse et les molécules anticancéreuses n'a **pas mis en évidence d'interactions cliniquement significatives**.

Toxicité éventuelle

Utilisée aux doses recommandées et pour une durée inférieure à quatre semaines, la réglisse ne présente pas de toxicité chez l'Homme (79).

Avis sur l'usage de la réglisse en cas de cancer du sein traité par un traitement médicamenteux anticancéreux

De par sa teneur en glabridine, la racine de réglisse fait partie des plantes phytoestrogènes. Il est donc **conseillé de ne pas l'utiliser chez les femmes qui ont des antécédents personnels ou familiaux de cancer du sein**.

3.1.5 Plantes utilisées contre les nausées et les vomissements

3.1.5.1 **Gingembre (rhizome)** – *Zingiber officinale* Roscoe – **Zingiberaceae**

Indications

Au niveau européen, l'HMPC reconnaît un usage bien établi pour le gingembre dans le traitement du **mal des transports**. Cette instance décrit également un usage traditionnel pour cette plante dans le traitement des **troubles spasmodiques gastro intestinaux mineurs** (ballonnement, flatulences) (79).

Le rhizome de gingembre est réputé pour soulager les **nausées et vomissements** durant la grossesse ou en post opératoires et les douleurs rhumatismales (81).

Métabolites secondaires

Le rhizome de gingembre riche en amidon renferme des lipides, des protéines et une oléorésine. L'huile essentielle se compose de sesquiterpènes (zingibérène, curcumène, β -sesquiphellandrène, zingibérol, bisabolène) et de monoterpènes (camphène, cinéole, et citral). La saveur du gingembre est attribuée à la présence de **gingérols** dont le principal est le 6-gingérol. La déshydratation de ces composés aboutit à la formation de **shogaols** (79; 27).

Formes utilisées et doses

Pour soulager du mal des transports (usage bien établi), il est recommandé de consommer 1 à 2g de poudre de drogue, une heure avant le départ (79).

Pour soulager des troubles dyspeptiques, il est traditionnellement recommandé de consommer 180 mg de drogue, trois fois par jour (79).

Pour les nausées et les vomissements de la grossesse, il est préconisé de consommer 750 mg à 2 g de poudre de rhizome répartis dans la journée pendant un à cinq jours (81). Contre les nausées en post opératoire ou celles induites par des médicaments, il est conseillé de consommer 0,5 à 1g avant l'intervention (81).

Propriétés pharmacologiques

In vitro,

- Un extrait hydro alcoolique de racine de gingembre est **antibactérien, antifongique, antiviral et antihelminthique** (79).

- L'administration d'un extrait méthanolique de racine de gingembre exerce un effet **spasmolytique** sur diverses cultures cellulaires (79).
- Un extrait aqueux de racine de gingembre est **antiagrégant plaquettaire** en inhibant la formation de thromboxane B₂. Les gingérols sont responsables de cet effet (79).
- Un extrait éthanolique de racine de gingembre exerce un effet bénéfique sur le métabolisme **lipidique** et **glucidique** (79).
- Le 6-gingérol exerce une activité **anti angiogénique** (118). C'est pourquoi, on attribue au gingembre une activité antimutagène et anti tumorale au niveau de certaines lignées cancéreuses humaines (82). En laboratoire, cette plante inhibe la croissance des cellules cancéreuses gastriques, colorectales et ovariennes. Néanmoins, ces résultats n'ont pas été confirmés chez l'Homme (85).

In vivo,

- Chez l'animal, l'administration par voie orale d'un extrait de racine de gingembre montre un effet **antiémétique**. Les gingérols et shogaols sont responsables de cet effet. Ils agissent non pas au niveau central mais au niveau périphérique en bloquant les récepteurs 5-HT₃ (79; 27).
- L'administration par voie orale d'un extrait aqueux de racine de gingembre exerce un effet **anti inflammatoire** (79). Cette activité est attribuée à la présence des gingérols et des shogaols qui inhibent les cyclo oxygénases et les lipoxygénases (79; 119).
- Un extrait éthanolique de racine de gingembre exerce un puissant effet **anti oxydant** lié à la présence du 6-gingérol et 6-shogaol (79).
- Chez le rat, l'administration d'un extrait éthanolique de racine de gingembre exerce un effet **hépatoprotecteur** vis-à-vis du tétrachlorure de carbone (27; 119).

Etudes cliniques

- Une étude en double aveugle *versus* placebo réalisée sur douze volontaires sains montre que l'administration d'un extrait de rhizome de gingembre favorise la vidange gastrique et stimule la motilité gastro-intestinale (79).

Une étude randomisée, en double aveugle *versus* placebo réalisée sur vingt-quatre volontaires sains montre que la prise de 1,2 g de poudre de racine de gingembre accélère la vidange gastrique (79).

- Les données cliniques évaluant l'effet du gingembre dans la prévention des nausées et des vomissements post opératoires sont peu concluantes. Néanmoins, certaines études établissent une possible efficacité de cette plante (79; 27).
- L'efficacité clinique du rhizome a également été évaluée dans la prévention des nausées et des vomissements chez la femme enceinte. Cinq études établissent la supériorité du gingembre sur le placebo. L'efficacité du rhizome de gingembre dans cette indication est très probable mais nécessite d'être confirmée (79).
- Quatre études cliniques ont évalué la capacité du rhizome de gingembre à limiter les nausées et vomissements chimio induits. Aucune d'entre elles, n'établit de preuves suffisantes sur l'efficacité de cette plante (79; 27).

Néanmoins, une récente étude clinique randomisée, en double aveugle *versus* placebo de 2012 réalisée auprès de 744 patients atteints de cancer montre l'efficacité de capsules de gingembre contenant un extrait liquide de racine de gingembre dans cette indication (120). Aussi, nous pouvons conclure que l'intérêt clinique du gingembre dans la prévention des nausées et vomissement chimio induits est possible (79).

- Huit études randomisées ont évalué la capacité du gingembre à limiter le mal des transports. Pour cinq d'entre elles, l'administration par voie orale de poudre de racine de gingembre (500 à 1000 mg) était supérieure au placebo pour traiter ce trouble ou aussi efficace que d'autres agents antiémétiques. C'est pourquoi, on attribue à la racine de gingembre un usage bien établi dans le traitement du mal des transports (79).
- Le gingembre est parfois utilisé pour diminuer les douleurs liées à l'arthrose et à la polyarthrite rhumatoïde en raison de ses effets anti inflammatoires et anti oxydants démontrés *in vivo* (76; 83). Les essais cliniques effectués dans cette indication ne mettent pas en évidence son efficacité (79; 27).

Effets indésirables

Il existe peu d'effets indésirables lors de l'utilisation du rhizome de gingembre aux doses recommandées. Néanmoins, il a été rapporté des troubles gastro intestinaux mineurs tels que des maux d'estomac, des éructations, de la dyspepsie et des nausées (79).

Précautions d'emploi – Contre-indications

Il n'est pas recommandé d'utiliser le rhizome de gingembre chez les personnes qui présentent une hypersensibilité à cette plante (79).

Interactions médicamenteuses

Au cours de l'étude réalisée, deux patientes ont révélé l'utilisation de gingembre. La première l'emploie sous forme de thé associé à de la racine de réglisse et de curcuma. En utilisant ce produit, elle souhaite « réduire les nausées chimio induites ». La seconde patiente l'utilise également sous forme de thé avec de la cannelle et du thé vert pour « réduire l'ensemble des effets indésirables » de son traitement anticancéreux.

In vitro, un extrait aqueux de gingembre exerce une inhibition significative du cytochrome P450 et notamment des isoformes CYP2C9, 2C19, 2D6 et 3A4 (79).

In vitro, une étude suggère que le 6-gingérol inhibe l'effet des glycoprotéines-P (79; 81).

Ainsi, la recherche bibliographique réalisée sur le gingembre et les molécules anticancéreuses n'a **pas mis en évidence d'interactions cliniquement significatives**.

Toxicité éventuelle

Utilisé aux doses recommandées, le gingembre n'exerce pas de toxicité chez l'Homme (79).

Avis sur l'usage du gingembre en cas de cancer du sein traité par un traitement médicamenteux anticancéreux

Nos recherches effectuées sur le gingembre ne montrent ni toxicité ni interaction avec les médicaments anticancéreux utilisés contre le cancer du sein aux doses recommandées. Néanmoins, de par son effet prokinétique, le gingembre doit être employé avec **vigilance** car en accélérant la vidange gastrique il peut modifier l'efficacité de certains médicaments pris par voie orale en **diminuant leur temps de séjour** dans le tube digestif. Actuellement, aucune étude clinique n'a mis en évidence ce phénomène chez l'Homme (178). Nous recommandons de prendre cette plante **à distance des autres médicaments** afin d'écartier tout risque d'interaction

3.1.6 Plantes diurétiques

3.1.6.1 Caféier (graine) – *Coffea arabica* Linné – Rubiaceae

Indications

Le caféier est une plante employée pour lutter contre **l'asthénie** et pour améliorer les performances physiques grâce à la présence de caféine. En agissant comme un stimulant du système nerveux central, cette substance **stimule l'éveil, facilite l'idéation** et **diminue la sensation de fatigue** (27; 82). Au niveau de système cardiovasculaire, elle provoque un effet inotrope positif, une tachycardie et une élévation du débit cardiaque (27).

Depuis les années 1950, le caféier fait partie des **plantes diurétiques** qui sont utilisées pour favoriser la perte de poids (82). Ces plantes favorisent l'évacuation de l'eau contenue dans le corps entraînant ainsi une perte pondérale rapide sans pour autant diminuer la quantité de masse grasse. La prise de substances diurétiques n'a pas montré une efficacité réelle de perte de poids sur le long terme. Par ailleurs, l'utilisation de ces plantes diurétiques dans des formules amaigrissantes peut se révéler dangereuse et doit être évitée.

Métabolites secondaires

Le caféier est riche en caféine (1 à 2 %), base purique d'origine naturelle. Il contient également du théobromine, de la théophylline, des acides phénoliques (acide chlorogénique, acide quinique et acide caféïque) et des alcools diterpéniques (cafestol, kahweol) (76; 27).

Formes utilisées et doses

Chez l'adulte, il est possible de consommer quotidiennement jusqu'à 300 mg de caféine pour une femme et 400 mg pour un homme (27; 121).

Propriétés pharmacologiques

In vitro,

- La caféine est un antagoniste compétitif des récepteurs à l'adénosine. *In vitro*, l'inhibition de ces récepteurs entraîne une élévation de l'AMP cyclique. Ceci provoque une **stimulation du système nerveux central** qui se manifeste par une augmentation de la vigilance ainsi qu'une **accélération du rythme cardiaque**. L'utilisation de fortes concentrations de caféine renforce cet effet par inhibition de la phosphodiesterase responsable de la dégradation de l'AMPc (79; 82).

In vivo,

- Chez le rat, l'administration de caféine exerce une **stimulation sur le système nerveux central** (79).
- La caféine présente un effet **inotrope positif** (augmentation de la contraction du cœur) et chronotrope négatif (diminution de la fréquence cardiaque). Néanmoins, utilisée à forte dose (> 500 mg/j), elle exerce une activité **chronotrope positive** et une vasodilatation sauf au niveau cérébral.
- La caféine provoque une augmentation de la glycolyse et de la lipolyse.
- Cette substance exerce un **léger effet diurétique**. C'est pourquoi, la caféine est souvent retrouvée dans des formules amaigrissantes (82).

Etudes cliniques

- Neuf études prospectives incluant près de deux cents mille participants établissent que la consommation de caféine réduit le risque de diabète de type 2 (122; 123).

Effets indésirables

Utilisée à des doses inférieures à 300 mg/j, la caféine ne présente pas d'effets indésirables (83; 121). En revanche, un surdosage en caféine (>600 mg/jour) peut provoquer : excitation, nervosité, anxiété, insomnie, diarrhée, tremblements et ulcères (121). C'est pourquoi, avant de conseiller une plante contenant de la caféine, il est indispensable de **se renseigner sur la quantité journalière de caféine ingérée** par la patiente. En Europe, on estime que l'alimentation courante apporte en moyenne 200 mg par jour de caféine. Une alimentation variée et équilibrée est suffisante pour couvrir les besoins de l'Homme sain en caféine (121).

Une consommation importante et prolongée de café est à l'origine d'une **dépendance** et d'une **tolérance** (27; 121).

Précautions d'emploi – Contre-indications

C'est pour l'ensemble de ces effets secondaires que la caféine est déconseillée chez les personnes qui souffrent de troubles cardiovasculaires, de la thyroïde, d'hypertension artérielle, d'anxiété ou d'ulcères gastriques (76).

Interactions médicamenteuses⁵

Au cours de l'étude réalisée, une patiente a révélé l'utilisation d'une tisane qui contient : des queues de cerises (27%), de la racine de chicorée (24%), du **café** (24%), des feuilles de romarin (8%), oranger (4%) et d'un extrait d'artichaut. La patiente boit une tasse par jour de cette formule pour « réduire la prise de poids » survenue depuis l'initiation de son traitement par chimiothérapie.

Chez l'animal, la caféine induit le cytochrome CYP1A2 (76).

La recherche bibliographique réalisée sur le caféier et les molécules anticancéreuses n'a **pas mis en évidence d'interactions cliniquement significatives.**

Toxicité éventuelle

Utilisé aux doses recommandées et en respectant les précautions d'emplois, le caféier n'exerce pas de toxicité chez l'Homme.

Avis sur l'usage du caféier en cas de cancer du sein traité par un traitement médicamenteux anticancéreux

Nos recherches effectuées sur le caféier ne montrent ni toxicité ni interaction avec les médicaments anticancéreux utilisés contre le cancer du sein aux doses recommandées. Néanmoins, de par sa teneur en caféine, il convient de rester **vigilant** lors de l'utilisation du caféier et de veiller au respect des précautions d'emploi par les patientes utilisatrices.

⁵ Le caféier n'est pas la seule plante à renfermer de la caféine. Le maté (*Ilex paraguariensis*), le kolatier (*Cola nitida*), le guarana (*Paullinia cupana*) et le théier (*Camellia sinensis*) en contiennent également. Il faut éviter d'associer des produits contenant de la caféine avec une alimentation riche en caféine car cela risque d'augmenter ses effets indésirables notamment les troubles cardiaques par additions des effets hypertenseurs (76).

De même, la caféine ne doit pas être associée avec des substances proches des amphétamines que l'on peut retrouver dans l'éphédra (*Ephedra sinica*) ou le bigaradier (*Citrus aurantium*).

3.1.6.2 Céleri (racine) – *Apium graveolens* Linné – Apiaceae

Indications

La note explicative dite « Cahiers de l'agence n°3, médicaments à base de plantes » de l'Agence du médicament (1998), décrit pour la souche radicante de l'ache des marais (céleri) l'indication traditionnelle *per os* suivante : utilisée pour **favoriser l'élimination rénale d'eau** (84).

Métabolites secondaires

Le céleri contient des coumarines (bergaptène, ombelliférone et 8-hydroxy-5-méthoxypsoralène), des furocoumarines, des glucosides furocoumariniques (apiumétine, rutartine) et des flavonoïdes (lutéoline, apigénine et isoquercitrine) (76; 82).

L'huile essentielle de céleri renferme du limonène et du sélinène (76; 82).

Formes utilisées et doses

Traditionnellement, pour obtenir un effet diurétique il est conseillé de consommer chaque jour 1,2 à 4 g de fruits de céleri (83).

Propriétés pharmacologiques – Etudes cliniques

In vivo,

- Chez les rongeurs, l'huile essentielle de céleri exerce un effet **sédatif** (82).
- Un extrait hydro alcoolique de céleri exerce un effet **antiulcéreux** (124).
- Chez le rat, un extrait méthanolique de fruit de céleri montre un effet **hépatoprotecteur** contre les dommages causés par des composés hépatotoxiques (paracétamol, thioacétamide) (125).
- La doxorubicine est un agent cytotoxique employé dans le traitement du cancer du sein. Son utilisation est limitée en raison de sa cardio toxicité. Chez l'animal, les feuilles de céleri contenant notamment de la lutéoline réduisent la peroxydation des lipides. Associées à la doxorubicine, elles exercent donc une protection vis-à-vis de la toxicité cardiaque chimio induite (126).

Effets indésirables

Les furocoumarines du céleri peuvent provoquer des **photodermatoses**. Le contact cutané avec cette plante est connu pour être à l'origine de **réactions allergiques** importantes (27; 82).

Précautions d'emploi – Contre-indications

Le céleri est contre-indiqué chez les personnes qui souffrent d'inflammation rénale car l'huile essentielle risque de l'aggraver (82). Cette plante exerce une stimulation utérine, favorise les règles et peut être abortive (83). C'est pourquoi, il est déconseillé de l'employer chez la femme enceinte.

Interactions médicamenteuses

Au cours de l'étude, une patiente a révélé l'utilisation de céleri sous forme d'extrait (le type d'extrait n'est pas renseigné). Elle l'emploie sous la forme d'un complément alimentaire renfermant également les extraits de plantes suivantes : radis noir, sureau, ananas, cerfeuil et olive. La patiente en consomme six gélules par jour afin d'obtenir un effet détoxifiant.

La recherche bibliographique réalisée sur le céleri et les molécules anticancéreuses n'a **pas mis en évidence d'interactions cliniquement significatives.**

Toxicité éventuelle

Utilisé aux doses recommandées et par voie orale, le céleri n'exerce pas de toxicité chez l'Homme (127).

Avis sur l'usage du céleri en cas de cancer du sein traité par un traitement médicamenteux anticancéreux

L'existence d'un risque d'allergie et d'une photo toxicité amène à utiliser le céleri **avec précaution** pour ses effets diurétiques.

3.1.6.3 **Olivier (feuille)** – *Olea europaea* Linné – **Oleaceae**

Indications

Au niveau européen, l'HMPC reconnaît un usage traditionnel des feuilles de l'olivier dans les indications suivantes : utilisées pour faciliter les fonctions d'**élimination urinaire et digestive** et pour favoriser l'**élimination rénale de l'eau** (79).

Métabolites secondaires

Les feuilles d'olivier contiennent des séco-iridoïdes (oleuropéoside, 11-déméthyl-oleuropéoside, ligustroside, oleurososide et oléacéine), des triterpènes, des acides phénols (acide caféique), de la verbascoside et des flavonoïdes (rutoside et glycosides de l'apigénol et du lutéolol) (27).

Formes utilisées et doses

Sous forme d'infusion, il est traditionnellement recommandé de consommer 5 à 10 g de feuilles séchées, trois fois par jour (79).

Propriétés pharmacologiques

In vitro,

- Un extrait hydro éthanolique DER [1 : 1] de feuilles d'olivier est **antibactérien** (79).
- Les feuilles d'olivier exercent un effet **antiagrégant plaquettaire** en inhibant la synthèse du thromboxane A2 (79).
- Un effet **antioxydant** est obtenu avec un extrait de feuilles d'olivier. Les composés polyphénoliques sont responsables de cet effet (79).

In vivo,

- Un extrait de feuilles d'olivier et l'oleuropéoside exercent un effet **antiviral** (79).
- Chez le rat, l'administration par voie orale d'un extrait de feuilles d'olivier exerce des effets **hypolipémifiants** et **antihypertenseurs**. Les effets de l'olivier au niveau cardiovasculaire sont liés à la présence des séco-iridoïdes et particulièrement à l'oleuropéoside et aux flavonoïdes qui sont de puissants **antioxydants** (79).
- Un extrait de feuilles d'olivier est **spasmolytique** chez le rat (79).
- Chez le rat, un extrait hydro alcoolique de feuilles d'olivier exerce un effet **diurétique** (79).

Etudes cliniques

- Une étude randomisée, en double aveugle a évalué l'efficacité d'un extrait éthanolique DER [3-7 : 1] de feuilles d'olivier dans le traitement de l'hypertension par rapport au Captopril®. Deux cent trente-deux patients ont été inclus dans cette étude. Elle montre que l'administration par voie orale de cet extrait exerce significativement un effet **antihypertenseur** (79).
- Une infusion ou une décoction de feuilles d'olivier exerce un effet **diurétique** chez des patients adultes (79).

Effets indésirables

Les feuilles d'olivier sont en général très bien tolérées. Quelques effets indésirables ont été décrits lors d'une étude clinique récente de 2011 : toux, vertiges et maux de tête (79).

Précautions d'emploi – Contre-indications

Il n'est pas conseillé d'utiliser l'olivier chez les personnes qui présentent une hypersensibilité à cette plante ou à celles de la famille des Oléacées (79).

Interactions médicamenteuses

Au cours de l'étude, deux patientes ont révélé l'utilisation de feuilles d'olivier. La première consomme un complément alimentaire constitué d'extraits aqueux des plantes suivantes : feuilles et tiges de pissenlit, feuilles de cassis, feuilles de thé vert et **feuilles d'olivier**. Elle souhaite obtenir un « effet drainant » et « détoxifiant ».

La seconde, l'emploie sous la forme d'un complément alimentaire renfermant les extraits des plantes suivantes : radis noir, sureau, ananas, cerfeuil et céleri. La patiente en consomme six gélules par jour afin d'obtenir un « effet détoxifiant ».

La recherche bibliographique réalisée sur l'olivier et les molécules anticancéreuses n'a **pas mis en évidence d'interactions cliniquement significatives**.

Toxicité éventuelle

Utilisé aux doses recommandées, l'olivier n'exerce pas de toxicité chez l'Homme (79).

Avis sur l'usage de l'olivier en cas de cancer du sein traité par un traitement médicamenteux anticancéreux

Nos recherches effectuées sur l'olivier ne montrent ni toxicité ni interaction avec les médicaments anticancéreux utilisés contre le cancer du sein aux doses recommandées. L'olivier est une plante médicinale qui peut donc être employée en même temps qu'un traitement anticancéreux en toute sécurité pour son effet diurétique.

3.1.6.4 Pissenlit (feuilles) – *Taraxacum officinale* Weber –

Asteraceae

Indications

Au niveau européen, l'HMPC reconnaît un usage traditionnel des feuilles de pissenlit comme adjuvant dans les **troubles urinaires** légers grâce à son effet diurétique (79).

La note explicative dite « Cahiers de l'agence n°3, médicaments à base de plantes » de l'Agence du médicament (1998), décrit pour cette partie de plante l'indication traditionnelle *per os* suivante : utilisée comme **cholagogue et cholérétique** (84).

Métabolites secondaires

Les feuilles de pissenlit riches en potassium renferment des β -sitostérols, des acides phénols (acides caféique, chlorogénique) et des flavonoïdes dérivés de l'apigénine, du quercétol et de la lutéoline (27; 95).

Formes utilisées et doses

Pour obtenir un effet diurétique, il est traditionnellement recommandé d'utiliser les feuilles de pissenlit :

- Sous forme d'extrait liquide [1 :1 dans 25% d'éthanol] : 4 à 10 ml, trois fois par jour ;
- Sous forme d'infusion : 4 à 10g de poudre de feuille repartis en trois prises (79).

Propriétés pharmacologiques

In vivo,

- Chez le rat, l'administration par voie intra gastrique d'un extrait aqueux de feuilles de pissenlit exerce un effet **diurétique** (79; 95). Cette activité est due aux flavonoïdes et aux sels de potassium présents en grande quantité dans cette partie de plante (95).
- Chez le rat, un effet **cholérétique** est obtenu après administration d'une décoction de feuilles de pissenlit (79; 95).
- Un extrait méthanolique de feuilles de pissenlit est **anti inflammatoire** (79; 95).

Etudes cliniques

Actuellement, nous ne disposons pas d'études cliniques fiables qui justifient les indications traditionnelles des feuilles de pissenlit (79; 95).

Effets indésirables

Utilisé aux doses thérapeutiques, le pissenlit ne présente pas d'effet indésirable. Le contact cutané avec le latex peut induire une dermatite allergique. Cette réaction est provoquée par les lactones sesquiterpéniques (79; 95).

Précautions d'emploi – Contre-indications

Il est contre indiqué d'utiliser le pissenlit chez les personnes qui présentent une hypersensibilité à cette plante (79).

Cette plante riche en potassium doit être utilisée avec précaution chez les personnes qui souffrent d'insuffisance rénale, de diabète ou de tous autres troubles cardiaques (79).

Interactions médicamenteuses

Au cours de l'étude, une patiente a révélé l'utilisation de feuilles de pissenlit. Elle consomme un complément alimentaire constitué d'extraits aqueux des plantes suivantes : **feuilles et tiges de pissenlit**, feuilles de cassis, feuilles de thé vert et feuilles d'olivier. Elle souhaite obtenir un « effet drainant » et « détoxifiant ».

Une étude réalisée chez des rats a montré que sous forme de tisane, le pissenlit inhibe le cytochrome P450 **CYP1A2** et **CYP2E**. En revanche, lors de cette expérience, cette plante n'a pas montré d'action sur les cytochromes CYP2D et CYP3A (76).

Chez le rat, le pissenlit entraîne une importante **augmentation de l'activité de l'UDP-glucuronyl transférase**. Cette enzyme est impliquée dans la phase 2 d'élimination des substances de l'organisme. En la favorisant, le pissenlit peut théoriquement diminuer la concentration de certaines substances.

Ces données obtenues chez l'animal ne peuvent être directement extrapolées à l'Homme. Des études cliniques complémentaires sont nécessaires afin de confirmer ces effets chez l'Homme.

Une étude réalisée *in vitro* et chez l'animal montre l'effet protecteur du pissenlit contre les mucites induites par le méthotrexate ou la radiothérapie grâce à son action anti inflammatoire (96).

Toxicité éventuelle

Utilisé aux doses recommandées, le pissenlit n'exerce pas de toxicité chez l'Homme (79).

Avis sur l'usage du pissenlit en cas de cancer du sein traité par un traitement médicamenteux anticancéreux

Nos recherches effectuées sur le pissenlit ne montrent ni toxicité ni interaction avec les médicaments anticancéreux utilisés contre le cancer du sein aux doses recommandées. Le pissenlit sous forme de feuille est une plante médicinale qui peut donc être employée en même temps qu'un traitement anticancéreux en toute sécurité pour son effet diurétique.

3.1.6.5 Reine des prés (fleur) – *Filipendula ulmaria* Linné – Rosaceae

Indications

Au niveau européen, l'HMPC reconnaît un usage traditionnel de la reine des prés dans le traitement des symptômes modérés du **rhume** et dans le **soulagement des douleurs articulaires** (79).

La note explicative dite « Cahiers de l'agence n°3, médicaments à base de plantes » de l'Agence du médicament (1998), décrit pour cette plante médicinale les indications traditionnelles *per os* suivantes : utilisée pour **faciliter les fonctions d'élimination urinaire et digestive**, dans les **états fébriles et grippaux**, comme **antalgique** (céphalées, douleurs dentaires) et pour **favoriser l'élimination rénale de l'eau** (84).

Métabolites secondaires

Les fleurs de la reine des prés contiennent des hétérosides de flavonols (spiréoside, rutoside, hypéroside), des tanins, des acides phénols (monotropitoside) et de l'aldéhyde salicylique. La reine des prés fournit une huile essentielle constituée de salicylate de méthyle et d'aldéhyde salicylique (27).

Formes utilisées et doses

Sous forme d'infusion, il est traditionnellement conseillé d'utiliser 3 à 6 g de drogue par jour repartis en une à deux prises (79).

Propriétés pharmacologiques

In vitro,

- Un extrait hydro éthanolique de fleurs de reine des prés est **antibactérien** (79).

In vivo,

- Un extrait aqueux de fleurs de reine des prés exerce une activité **antiulcéreuse** (79).
- Un extrait méthanolique de fleurs de reine des prés est **anti inflammatoire** (79).
- Une décoction de fleurs de reine des prés présente des effets **immunomodultrices** (79).
- Chez le rat et la souris, une décoction de fleurs de reine des prés exerce un effet **anti tumoral** (79).

Etudes cliniques

Actuellement, les données cliniques disponibles ne justifient pas les utilisations traditionnelles de la reine des prés dans le traitement des douleurs articulaires et du rhume (79).

Effets indésirables

La reine des prés présente peu d'effets indésirables aux doses thérapeutiques recommandées (79). L'usage de cette plante depuis plusieurs années sans que d'effets indésirables aient été apportés lui confère une certaine sécurité d'emploi.

Précautions d'emploi – Contre-indications

La reine des prés ne doit pas être employée chez les personnes qui présentent une hypersensibilité à cette plante ou aux salicylés (79). L'utilisation de cette plante avec des anti inflammatoires non stéroïdiens ou des salicylates n'est pas recommandée sans un avis médical car elle potentialise l'effet anticoagulant (79).

Interactions médicamenteuses

Au cours de l'étude, une patiente a révélé l'utilisation de reine des prés. Cette plante est contenue dans le complément alimentaire Ergydraine® qui contient des extraits secs de **reine-des-prés**, d'artichaut, de cassis et de tilleul. Elle en consomme un bouchon par jour pour obtenir un « effet détoxifiant au niveau hépatique ».

La recherche bibliographique réalisée sur la reine des prés et les molécules anticancéreuses n'a pas mis en évidence d'interactions cliniquement significatives.

Toxicité éventuelle

Utilisée aux doses recommandées, la reine des prés n'exerce pas de toxicité chez l'Homme (79).

Avis sur l'usage de la reine des prés en cas de cancer du sein traité par un traitement médicamenteux anticancéreux

Nos recherches effectuées sur la reine des prés ne montrent ni toxicité ni interaction avec les médicaments anticancéreux utilisés contre le cancer du sein aux doses recommandées. La reine des prés est une plante médicinale qui peut donc être employée en même temps qu'un traitement anticancéreux en toute sécurité pour son effet diurétique. Il convient tout de même de rester prudent avec cette plante en cas d'association avec des anti inflammatoires non stéroïdiens, des dérivés salicylés ou des médicaments anti vitamine K.

3.1.6.6 **Théier (feuille)** – *Camellia sinensis* Linné – **Theaceae**

Il existe une distinction entre le thé vert et le thé noir. Le thé vert est obtenu à partir des feuilles jeunes, non fermentées de *Camellia sinensis*. Le thé noir est constitué de feuilles jeunes, fermentées de *Camellia sinensis*.

Indications

Au niveau européen, l'HMPC reconnaît un usage traditionnel des feuilles de thé vert pour soulager de la fatigue (79).

La note explicative dite « Cahiers de l'agence n°3, médicaments à base de plantes » de l'Agence du médicament (1998), décrit pour les feuilles de thé les indications traditionnelles *per os* suivantes : utilisées dans le traitement symptomatique des **diarrhées légères**, des **asthénies fonctionnelles**, comme adjuvant des **régimes amaigrissants** et pour **favoriser l'élimination rénale de l'eau** (84).

Métabolites secondaires

Thé noir :

Le thé noir contient des méthylxanthines (caféine, théobromine, théophylline), des polyphénols formés par oxydation des flavan-3-ols (catéchines), des proanthocyanidines dimères, des flavonols, des acides phénols (théaflavine) et des théarubigènes. L'oxydation des polyphénols est responsable de la couleur et de la saveur des infusions de thé noir. Il renferme également des

hétérosides du quercétol et du kaempférol ainsi que des tanins galliques et ellagiques. Les substances aromatiques volatiles les plus importants sont le linalol et le géraniol (76; 82).

Thé vert :

Le thé vert contient des méthylxanthines (caféine, théobromine, théophylline), des polyphénols (catéchine dont le principale constituant est l'épigallocatechine gallate : EGCG), des proanthocyanidols (procyanidols et prodelphinidols), des gallates biflavoniques (théasinensines), des tanins galliques et ellagiques, des flavonols, des acides phénols (acides chlorogénique et caféique) et des hétérosides du quercétol, du kaempférol et du myricétol. Théanine, acide ascorbique, glucides, fluor et protéines font également parti de la composition du thé vert. Les substances aromatiques volatiles les plus importantes sont : le linalol, le géraniol, le trans linalol oxyde, le nérodiol, le cis-jasmone (76; 82).

Formes utilisées et doses

Sous forme d'infusion, il est traditionnellement conseillé de consommer 1,8 à 2,2g de drogue, trois à cinq fois par jour. Pour obtenir un effet stimulant, le temps d'infusion est de deux minutes alors que pour un effet anti diarrhéique, il est de dix minutes. La caféine responsable de l'effet stimulant se dissout rapidement dans l'eau chaude. Lorsque l'infusion est prolongée, la libération des tanins est plus importante et l'activité stimulatrice diminue car la caféine se lie aux tanins (79; 82).

Propriétés pharmacologiques

In vitro,

- Un effet **antibactérien** est obtenu avec un extrait méthanolique de feuilles de thé vert décaféiné (79).
- Le thé vert et thé noir possèdent des constituants (xanthines et polyphénols) responsables d'un effet **antioxydant** (79).

In vivo,

- L'administration par voie orale de thé vert chez des souris exerce un effet **stimulant sur le système nerveux** en raison de la présence de caféine (79).
- L'utilisation de thé vert pour obtenir un effet amaigrissant ne s'est pas révélée concluante sur diverses lignées animales (rats, souris). En effet, certaines de ces études emploient des doses élevées d'extraits qu'il n'est pas possible d'atteindre chez l'Homme (79).

- De nombreuses études revendiquent un effet anti cancer au thé vert et particulièrement à l'un de ces composés : le EGCG (79). Chez l'animal, il est établi que les infusions et extraits de thé vert et l'EGCG exercent une **action protectrice vis-à-vis de certains cancers** tels que le colon, l'estomac et les poumons (79; 82; 83; 85). De par leurs actions d'**antioxydants** et de **piégeurs de radicaux libres**, les polyphénols inhibent les enzymes qui favorisent le développement des tumeurs (27). L'effet antioxydant est principalement attribué à l'EGCG. Ce composé possède une faible biodisponibilité par voie orale et est dégradé lors du processus de fermentation ce qui explique son absence dans la composition du thé noir. L'EGCG inhibe l'urokinase qui est responsable de la multiplication des tumeurs (82). Cependant, la FDA a conclu en 2004 à l'absence d'études bien contrôlées menées sur le thé vert qui confirment les propriétés bénéfiques pour la prévention du cancer chez l'homme (128). C'est pourquoi, des données complémentaires sont nécessaires pour pouvoir conclure.
- Le thé noir peut être employé comme **anti diarrhéique** en raison de la présence de tanins et à son activité antibactérienne (27; 82). Les polyphénols qu'il renferme exercent un effet **antioxydant** et **anti tumoral** notamment en chimio prévention (82).

Etudes cliniques

- Une étude randomisée, en double aveugle *versus* placebo montre que l'administration d'un extrait de feuilles de thé vert et de théanine **améliore la mémoire et l'attention**. Cette étude a été réalisée auprès de 91 patients atteints de déficience cognitive légère (79).
- Une autre étude randomisée, en double aveugle *versus* placebo réalisée avec 48 patients volontaires montre que la caféine augmente la **vigilance, l'éveil**, la nervosité et la tension artérielle (79).
- Une méta analyse de neuf études démontre le faible intérêt du thé vert pour favoriser une perte de poids (129).
- De nombreuses études ont cherché à démontrer chez l'Homme l'effet bénéfique du thé dans la prévention du risque cardiovasculaire lié à la présence des composés antioxydants. Ces études n'ont pas permis de le prouver (79).

Effets indésirables

La prise importante de thé peut provoquer des troubles digestifs (ballonnements, douleurs abdominales), nausées, vertiges, céphalées et des douleurs musculaires (79).

Un surdosage en caféine (>600 mg/jour) peut provoquer : excitation, nervosité, anxiété, insomnie, diarrhée, tremblements et ulcères. C'est pourquoi, avant de conseiller une plante contenant de la caféine, il est indispensable de **se renseigner sur la quantité journalière de caféine ingérée** par le patient (121).

Précautions d'emploi – Contre-indications

Les plantes qui renferment de la caféine sont déconseillées chez les personnes qui souffrent de troubles cardiovasculaires, de la thyroïde, d'hypertension artérielle, d'anxiété ou d'ulcères gastriques (27).

Interactions médicamenteuses

Au cours de l'étude, trois patientes ont révélé la consommation de thé pour ses actions « anti oxydantes », « anti cancer » ou « draineur hépatique ».

In vitro, le thé noir et le thé vert inhibent les cytochromes P450 CYP2C9, 2C19, 2D6 et 3A4. Chez l'animal, le thé vert et la caféine induisent les cytochromes CYP1A2 et CYP4A1 (130). Néanmoins, le thé noir ne semble pas cliniquement interagir avec le cytochrome P450 CYP2C9 (76). De même, le thé vert ne semble pas affecter cliniquement les isoformes CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6 et CYP3A4 (76; 131).

Chez le rat, l'utilisation de thé vert augmente la concentration plasmatique du 5-FU. En revanche *in vitro*, la consommation de cette plante ou d'EGCG n'affecte pas l'effet cytotoxique de cet agent anti cancéreux (132).

Ainsi, la recherche bibliographique réalisée sur le thé et les molécules anticancéreuses n'a **pas mis en évidence d'interaction cliniquement significative**.

Toxicité éventuelle

Thé vert :

Entre 2000 et 2010, en France, les Centres antipoison et de toxico vigilance ont recensé soixante-dix-sept cas d'exposition liée à la consommation par voie orale de thé vert dont quarante-trois cas symptomatiques. L'apparition d'atteinte hépatique est reliée à l'utilisation d'extrait hydro alcoolique. Expérimentalement, les effets **hépatotoxiques** sont liés à la présence de l'EGCG. En dépit de sa faible biodisponibilité par voie orale, la consommation de doses répétées dans le temps et la prise de cette boisson à jeûn peut multiplier la biodisponibilité par un facteur de cinq à dix (133). Le lien entre la consommation de thé vert et la survenue d'atteintes

hépatiques n'est pas entièrement établi. La prudence est l'attitude la plus adaptée dans l'attente de données plus explicites.

Avis sur l'usage du thé en cas de cancer du sein traité par un traitement médicamenteux anticancéreux

Cette plante largement utilisée dans le monde comme boisson est vantée pour ses **multiples bienfaits** supposés (amaigrissant, anti cancer) sans **aucune efficacité prouvée chez l'Homme**. Par ailleurs, le thé vert est soupçonné d'exercer des **atteintes hépatiques**. C'est pourquoi, nous recommandons que le thé vert ne soit pas consommé de manière répétée lors d'un traitement médicamenteux anticancéreux.

La présence de caféine dans le thé conduit à veiller à l'absence de précautions d'emploi chez les patientes utilisatrices.

En conséquence, les données actuellement disponibles conduisent à **ne pas recommander (ou avec une extrême prudence) la consommation régulière de *Camelia sinensis*** chez des femmes atteintes d'un cancer du sein.

3.1.7 Plantes utilisées pour lutter contre l'insomnie, le stress et ses symptômes

3.1.7.1 Aubépine (sommités fleuries) – *Crataegi laevigata* Poiret – Rosaceae

Indications

L'aubépine est utilisée dans le traitement des symptômes liés au **stress** tels que les **palpitations cardiaques**.

La note explicative dite « Cahiers de l'agence n°3, médicaments à base de plantes » de l'Agence du médicament (1998), décrit pour cette plante médicinale les indications traditionnelles *per os* suivantes : utilisée dans les **troubles de l'érythisme cardiaque** de l'adulte avec un cœur sain et dans le traitement des **états neurotoniques** des adultes et des enfants, notamment en cas de troubles mineurs du sommeil (84).

L'aubépine est proposée dans le traitement de **l'insuffisance cardiaque** (27).

Métabolites secondaires

Les sommités fleuries d'aubépine se composent d'oligomères proanthocyanidoliques (procyanidine dimère, trimère jusqu'à hexamère). L'unité de base est un monomère de catéchine ou d'épicatéchine. Elles renferment également des flavonoïdes (hypéroside, spiréoside, rutoside, vitexine, rhamnosyl-vitexine, orientine), des amines aromatiques cardiotoniques (choline, acétylcholine), des acides triterpéniques pentacycliques (acides ursolique, oléanolique, crataegolique) et des acides phénols (acides caféique et chlorogénique) (27).

Formes utilisées et doses

Pour les troubles de l'érythisme cardiaque, il est conseillé de consommer 0,3 à 1 g de drogue sous forme d'infusion, trois fois par jour pendant une période d'au moins six semaines (81). Pour les autres formes possibles, les doses à respecter pour obtenir une activité sont :

- Extrait hydro alcoolique [1 : 1,3-3,2] : 2 à 2,5 ml/j ;
- Extrait liquide [1 :1 dans 25% d'éthanol] : 0,5 à 1ml, trois fois par jour ;
- Teinture [1 :5 dans 45% d'éthanol] : 1 à 2 ml, trois fois par jour (81).

Propriétés pharmacologiques

In vivo,

- Une teinture préparée à base de baies d'aubépine exerce une activité **hypolipémiante** en réduisant significativement les taux du cholestérol, des triglycérides et des phospholipides. Elle diminue également de manière significative l'apparition des dépôts lipidiques au niveau des artères et du foie (80; 83).
- Chez la souris, l'administration par voie orale d'un extrait éthanolique d'aubépine exerce une activité **antidépressive** et **sédative**.
- Un extrait méthanolique riche en flavonoïdes provoque un effet **spasmolytique** (134).

Etudes cliniques

Les sommités fleuries d'aubépine sont préconisées chez les personnes qui présentent des troubles cardiaques (81; 85). Plus particulièrement, elles peuvent être utilisées chez les personnes souffrant d'**insuffisance cardiaque modérée** (stade I-II d'après l'association « New York Heart ») [Annexe 7] en complément de leur traitement habituel. Plusieurs études cliniques contrôlées *versus* placebo confirment les effets positifs de l'aubépine sur le cœur (83). Cette plante peut être prise en cas de sensations d'oppression et de bradycardie chez une personne dont le

cœur est sénile mais qui ne nécessite pas encore d'avoir recours aux traitements médicamenteux classiques (82). Son activité est permise grâce à l'association des proanthocyanidines et des flavonoïdes (27; 82; 83). Ces substances renforcent la contraction, le rythme et l'oxygénation du myocarde en facilitant la circulation sanguine au sein des artères coronaires (27; 83). Il est démontré que l'aubépine exerce une activité anti arythmique en prolongeant la période réfractaire (27). La prise prolongée d'extraits hydro alcooliques (standardisés en oligomères procyanidiques ou en flavonoïdes) de cette plante entraîne une amélioration du débit coronarien (27; 82). Cette action s'expliquerait par une inhibition de l'AMPC phosphodiesterase provoquant ainsi une augmentation des palpitations cardiaques. En 2003, une revue systématique regroupant trois études randomisées a mis en évidence les effets bénéfiques de l'aubépine : amélioration du système cardiovasculaire chez des volontaires sains et augmentation de la capacité à pratiquer une activité sportive chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque (grade II) (27; 80). L'aubépine est par conséquent utilisée comme **cardiotonique** et comme léger **antihypertenseur** (76; 27).

Une étude clinique randomisée *versus* placebo a évalué l'efficacité de l'aubépine pour traiter les troubles anxieux mineurs et l'insomnie qui peut en découler. Pour cela, 118 patients atteints de troubles anxieux ont été inclus. Parmi eux, la moitié ont reçu un placebo et l'autre moitié ont consommé la spécialité Euphytose[®] du laboratoire Bayer à raison de deux comprimés, trois fois par jour. Le traitement par Euphytose[®] s'est révélé plus efficace que le placebo pour diminuer les symptômes. Cependant, ce médicament à base de plantes renferme plusieurs plantes à action sédative. Il est donc difficile de connaître quel effet spécifique a eu l'aubépine dans le traitement des troubles anxieux (135).

Effets indésirables

Il n'a pas été rapporté d'effets indésirables majeurs lors de l'utilisation d'aubépine à des doses thérapeutiques (27; 82). Seuls des troubles digestifs peu graves ont été observés ainsi que des palpitations, des vertiges, des maux de tête et des rougeurs (83).

Précautions d'emploi – Contre-indications

Avant toute utilisation d'aubépine, il convient d'écarter toute autre maladie cardiaque en réalisant un électrocardiogramme (27).

Interactions médicamenteuses

Au cours de l'étude, une patiente a révélé l'utilisation de la spécialité : Euphytose[®]. Ce médicament contient des extraits secs de valériane (50 mg/comprimé), de passiflore

(40 mg/comprimé), de ballote (10 mg/comprimé) et d'**aubépine** (10 mg/comprimé). Cette dernière se trouve sous la forme d'un extrait sec aqueux avec un DER [2-5 : 1]. La patiente consomme deux gélules le soir pour « favoriser le sommeil » qui est perturbé depuis sa maladie.

L'aubépine **ne modifie pas l'activité des glycoprotéines P**. Ceci a été démontré lors de l'administration concomitante de cette plante avec de la digoxine (utilisée comme sonde). Il en résulte une absence d'interaction entre l'aubépine et la digoxine ainsi qu'avec les autres molécules qui sont transportées par les glycoprotéines P (76).

Ainsi, la recherche bibliographique réalisée sur l'aubépine et les molécules anticancéreuses n'a **pas mis en évidence d'interactions cliniquement significatives**.

Toxicité éventuelle

Utilisée aux doses recommandées, l'aubépine n'exerce pas de toxicité chez l'Homme (27).

Avis sur l'usage de l'aubépine en cas de cancer du sein traité par un traitement médicamenteux anticancéreux

Nos recherches effectuées sur l'aubépine ne montrent ni toxicité ni interaction avec les médicaments anticancéreux utilisés contre le cancer du sein aux doses recommandées. L'aubépine est une plante médicinale qui peut donc être employée en même temps qu'un traitement anticancéreux en toute sécurité pour lutter contre les palpitations cardiaques liées au stress.

3.1.7.2 Ballote (sommités fleuries) – *Ballota nigra* Linné – Lamiaceae

Indications

La note explicative dite « Cahiers de l'agence n°3, médicaments à base de plantes » de l'Agence du médicament (1998), décrit pour les sommités fleuries de la ballote les indications traditionnelles *per os* suivantes : utilisée dans le traitement symptomatique des **états neurotoniques** des adultes et des enfants notamment en cas de troubles mineurs du sommeil et dans le traitement symptomatique de la **toux quinteuse** (84).

Métabolites secondaires

Les sommités fleuries de ballote sont constituées de flavonoïdes, de glycosides phénylpropanoïques : verbascoside (= actéoside), de dérivés labdaniques furaniques (13-

hydroxyballonigrolide), de lactones diterpéniques (ballotinone, ballonigrine, ballonigrinone) et d'acides phénols (acides caféique, chlorogénique) (27).

Formes utilisées et doses

Sous forme d'infusion, il est traditionnellement recommandé d'utiliser 1,5 à 5 g de ballote (81).

Propriétés pharmacologiques

In vivo,

- Chez la souris, le verbascoside exerce un effet **sédatif** (27; 136).

Etudes cliniques

- L'activité de la ballote noire seule n'a fait l'objet d'aucune évaluation clinique (27; 136).
- Une étude clinique randomisée *versus* placebo a évalué l'efficacité du médicament Euphytose[®] pour **traiter les troubles anxieux mineurs**. Cette spécialité qui renferme plusieurs plantes médicinales s'est révélée plus efficace que le placebo. Cependant, il est difficile de connaître l'effet spécifique de la ballote dans le traitement des troubles anxieux (135).

Interactions médicamenteuses

Au cours de l'étude, une patiente a révélée l'utilisation de la spécialité : Euphytose[®]. Ce médicament contient des extraits secs de valériane (50 mg/comprimé), de passiflore (40 mg/comprimé), de **ballote** (10 mg/comprimé) et d'aubépine (10 mg/comprimé). La ballote noire se trouve sous la forme d'un extrait sec aqueux avec un DER [2-4 : 1]. La patiente consomme deux gélules le soir pour « favoriser le sommeil » qui est perturbé depuis sa maladie.

La recherche bibliographique réalisée sur la ballote noire et les molécules anticancéreuses n'a **pas mis en évidence d'interactions cliniquement significatives**.

Toxicité éventuelle

La présence de labdanes furaniques au sein de cette plante, laisse soupçonner une **hépatotoxicité**. Ceci a été mis en évidence lors d'une utilisation prolongée d'une spécialité contenant différentes plantes à action sédatrice dont la ballote noire. Il n'a pas été formellement démontré que cet effet est dû à la ballote noire (27; 136).

Avis sur l'usage de la ballote en cas de cancer du sein traité par un traitement médicamenteux anticancéreux

Nos recherches effectuées sur la ballote montrent que cette plante est soupçonnée d'être responsable d'une **hépatotoxicité**. Dans l'attente de données toxicologiques complémentaires, la prudence est l'attitude à adopter. C'est pourquoi, **l'usage prolongé de cette plante n'est pas recommandé** chez les femmes qui ont un traitement médicamenteux contre le cancer du sein.

3.1.7.3 Griffonia (graine) – *Griffonia simplicifolia* Baillon – Fabaceae

Indications

Le griffonia est une plante originaire de l'Afrique de l'ouest. Traditionnellement, les feuilles sont employées comme cicatrisant, dans les vomissements et les maladies rénales. Les graines et racines sont employées comme aphrodisiaque (137).

Le griffonia est parfois conseillé en cas de stress, d'anxiété, d'insomnie, de **dépression**, pour favoriser la perte de poids et pour soulager les migraines et les fibromyalgies. (137).

Métabolites secondaires

Le griffonia est riche en lectines, saponosides et en alcaloïdes mais en plus faible quantité. Les graines contiennent surtout du L-5-hydroxytryptophane (L-5-HTP), en moyenne 7%. Le L-5-HTP, acide aminé produit à partir du tryptophane, est le précurseur de la sérotonine (137; 138).

Formes utilisées et doses

Le griffonia ne dispose pas de doses recommandées par l'ANSES (138). Les essais cliniques concernant la dépression et l'anxiété sont réalisés avec des doses de l'ordre de 100 à 300 mg/jour de 5-HTP (137; 138).

Propriétés pharmacologiques

In vivo,

- Chez le rat et par voie orale, l'administration de L-5-HTP contenu dans la graine de griffonia montre que cette substance agit sur le système nerveux central comme **anxiolytique**, sur le contrôle des troubles alimentaires et sur la libido (138).
- Chez le rat et la souris l'administration intraveineuse de fortes doses de L-5-HTP (200 mg/kg) exerce un effet **hypoglycémiant** (138).

Etudes cliniques

Actuellement, il n'existe pas d'étude clinique sur le griffonia. En revanche, l'efficacité clinique du L-5-HTP a été évaluée. Les études montrent une amélioration du **syndrome dépressif** (137; 138).

Effets indésirables

Au cours des études cliniques, des effets secondaires ont été rapportés et directement imputés à la présence de 5-HTP. Ces effets non négligeables sont d'origine gastro-intestinale et comportementale. Ils apparaissent pour des doses élevées (700 à 1 000 mg par jour).

Au niveau gastro intestinal, les effets indésirables rapportés sont : sécheresse de la bouche, nausées, vomissements, diarrhées et douleurs abdominales.

Les effets comportementaux observés lors de la consommation de 5-HTP sont : désinhibition, agitation, irritabilité, agressivité, euphorie et confusions (138).

Ces dernières années, on a évoqué le risque de survenue d'un syndrome myalgique éosinophilique (SME) chez les personnes consommant du L-5-HTP. Actuellement, le lien entre cette consommation et le cas de SME décrit est remis en question et n'est pas strictement démontré (138).

Précautions d'emploi – Contre-indications

Devant les effets indésirables relevés au cours des essais cliniques, l'ANSES conclut qu'« *en l'absence de données de sécurité du 5-HTP apportées à des doses inférieures, [elle] ne peut proposer de dose d'apport en 5-HTP qui garantisse la sécurité de consommation* ». Il semble donc que des études complémentaires soient nécessaires afin de garantir la sécurité d'utilisation des produits contenant des graines de griffonia (138).

Interactions médicamenteuses

Au cours de l'étude, une patiente a révélé l'utilisation de griffonia. Cette patiente l'emploie sous forme d'extrait (titrant au minimum à 18% de L-5-HTP soit un apport de 36 mg de L-5-HTP par gélule) pour réduire ses « troubles du sommeil » apparus depuis l'initiation de son traitement par chimiothérapie. La posologie employée par la patiente est la suivante : pendant sept jours, une gélule le matin et deux le soir ; pendant les sept jours suivants, une gélule le matin et une le soir ; puis terminer à une gélule le soir jusqu'à disparition des symptômes.

La recherche bibliographique réalisée sur le griffonia et les molécules anticancéreuses n'a pas mis en évidence d'interactions cliniquement significatives.

Toxicité éventuelle

En l'absence de données de sécurité complètes sur le L-5-HTP, le griffonia est insuffisamment connu pour pouvoir écarter tout risque de toxicité.

Avis sur l'usage du griffonia en cas de cancer du sein traité par un traitement médicamenteux anticancéreux

Actuellement, le griffonia est retrouvé dans de nombreux compléments alimentaires. Les études le concernant présentent des effets prometteurs mais ne paraissent pas suffisamment fiables pour pouvoir le conseiller à l'officine.

En 2008, l'ANSES déconseille l'utilisation des compléments alimentaires contenant du L-5-HTP en raison du manque d'informations sur sa sécurité.

En 2012, l'EFSA (*European Food Safety Authority*) a émis un avis sur certaines allégations de santé des compléments alimentaires qui contiennent du 5-HTP. En effet, elle interdit que les revendications d'effets sur la satiété et sur le système nerveux central soient revendiquées (180).

A ce jour, les données scientifiques **ne justifient pas la supplémentation en 5-HTP** chez un Homme recevant une alimentation équilibrée (138). C'est pourquoi, **nous ne recommandons pas l'utilisation de cette plante** chez les patients en général et notamment chez les personnes qui ont un traitement médicamenteux contre le cancer du sein.

3.1.7.4 **Mélisse (feuille)** – *Melissa officinalis* Linné – **Lamiaceae**

La mélisse a été étudiée précédemment. Pour connaître l'avis émis, il convient de se référer à la page 129.

3.1.7.5 **Passiflore (partie aérienne)** – *Passiflora incarnata* Linné – **Passifloraceae**

Indications

Au niveau européen, l'HMPC reconnaît un usage traditionnel de la passiflore dans le traitement des symptômes modérés du **stress** mental et pour **favoriser le sommeil** (79).

La note explicative dite « Cahiers de l'agence n°3, médicaments à base de plantes » de l'Agence du médicament (1998), décrit pour cette plante médicinale l'indication traditionnelle *per os* suivante : utilisée dans les **troubles de l'éréthisme cardiaque** de l'adulte (cœur sain) (84).

Métabolites secondaires

La passiflore est constituée de flavonoïdes (C-hétérosides de flavones : isovitexine-2''-glucoside, schaftoside, isoschaftoside, isoorientine-2''β-D-glucoside, vicénine-2), de polysaccharides (saccharose, fructose, glucose et raffinose), de β-carbolines (harmine, harmane, harmol), d'hétérosides cyanogènes (gynocardine), de maltol, d'acides phénols, de coumarines et de phytostérols (27).

Formes utilisées et doses

Traditionnellement, l'EMA recommande les posologies suivantes :

- Sous forme de poudre : 0,5 à 2g de drogue, une à quatre fois par jour ;
- Sous forme d'infusion (dix minutes avant le coucher) : 1 à 2g de drogue ;
- Sous forme d'extrait liquide [1 : 8 content 45% éthanol] : 2 à 4 ml, quatre fois par jour (79).

Propriétés pharmacologiques

In vivo,

- Un extrait hydro alcoolique de passiflore administré par voie intra péritonéale est **anxiolytique**. Un extrait aqueux exerce un effet **sédatif** (139).

Etudes cliniques

- Une étude prospective, randomisée, contrôlée *versus* placebo a été menée pour évaluer l'efficacité d'un extrait aqueux de passiflore chez soixante patients. Elle montre que l'administration par voie orale en préopératoire **diminue l'anxiété** en cas d'anesthésie (139; 140).
- Une étude en double aveugle *versus* placebo a évalué l'efficacité d'un sachet de thé contenant deux grammes de passiflore pour son **effet sur l'insomnie**. Il en résulte qu'une faible quantité de cette plante exerce un effet positif sur le sommeil (141).
- Une étude randomisée en double aveugle démontre qu'un comprimé renfermant des extraits de valériane, passiflore et houblon est aussi efficace que le Zolpidem® pour traiter l'insomnie. Cette étude a été réalisée auprès 91 patients (142).

La plupart des études qui évaluent l'efficacité thérapeutique de la passiflore l'associent à d'autres plantes sédatives telles que la valériane. Il est alors impossible de connaître sa contribution aux effets obtenus.

Effets indésirables

Peu d'effets indésirables sont rapportés lors de l'utilisation de passiflore aux doses recommandées. On rapporte un cas d'hypersensibilité, de nausée et d'hypertension (79). De par son effet sédatif, la passiflore peut altérer la vigilance et rendre la conduite de véhicule dangereuse. L'utilisation concomitante de substances sédatives n'est pas recommandée sans un avis médical au préalable (79; 27).

Précautions d'emploi – Contre-indications

Il est contre-indiqué d'utiliser la passiflore chez les personnes qui présentent une hypersensibilité à cette plante (79).

Interactions médicamenteuses

Au cours de l'étude, trois patientes ont révélé l'utilisation de la passiflore contenue dans les spécialités :

- Quiétude® du laboratoire Boiron : une dose de 5ml contient 93,75 mg de *Passiflora incarnata* 3DH, 5 ml deux fois par jour ;
- Passiflora composé du laboratoire Boiron : contient *Passiflora incarnata* 3DH, cinq granules deux fois par jour ;
- Euphytose® : extrait sec hydro alcoolique 40 mg par comprimé, deux comprimés le soir.

Elles emploient la passiflore pour son « action sédatrice », pour « favoriser le sommeil » ou « contre le stress ».

La recherche bibliographique réalisée sur la passiflore et les molécules anticancéreuses n'a pas mis en évidence d'interactions cliniquement significatives.

Toxicité éventuelle

Utilisée aux doses recommandées, la passiflore n'exerce pas de toxicité chez l'Homme (139).

Avis sur l'usage de la passiflore en cas de cancer du sein traité par un traitement médicamenteux anticancéreux

Nos recherches effectuées sur la passiflore ne montrent ni toxicité ni interaction avec les médicaments anticancéreux utilisés contre le cancer du sein aux doses recommandées. La passiflore est une plante médicinale qui peut donc être employée en même temps qu'un traitement anticancéreux en toute sécurité pour lutter contre la tension nerveuse.

3.1.7.6 Tilleul (inflorescence) – *Tilia cordata* Miller – Tiliaceae

Indications

Au niveau européen, l'HMPC reconnaît un usage traditionnel des inflorescences de tilleul dans le traitement des symptômes modérés du **rhume** et du **stress** (79).

La note explicative dite « Cahiers de l'agence n°3, médicaments à base de plantes » de l'Agence du médicament (1998), décrit pour cette partie de plante l'indication traditionnelle *per os* suivante : utilisée dans le traitement symptomatique des **états neurotoniques** des adultes et des enfants notamment en cas de troubles mineurs du sommeil (84).

Métabolites secondaires

Les inflorescences de tilleul renferment des composés phénoliques : des acides phénols (acides caféique, chlorogénique et coumarinique), des proanthocyanidols, des tanins, des mucilages et des flavonoïdes (kaempférol, quercétine, myricétine) (79; 27).

L'huile essentielle de tilleul est constituée de mono et sesquiterpènes oxygénés (linalol, géraniol, farnésol, camphre, carvone et cinéole), d'alcools aromatiques (alcool benzylique), de phénols et d'alcane (27).

Formes utilisées et doses

Il est traditionnellement conseillé de consommer quotidiennement :

- Sous forme d'infusion : 1,5g de drogue, deux à quatre fois par jour ;
- Sous forme d'extrait liquide [DER 1 : 1] éthanolique : 2 ml, une à deux fois par jour ;
- Sous forme de teinture : 1ml, une à deux fois par jour (79).

Propriétés pharmacologiques

In vitro,

- L'huile essentielle de tilleul est **antifongique** (79).
- Une action **anti proliférative** au niveau cellulaire est obtenue avec des extraits aqueux et éthanoliques (79).
- Un extrait éthanolique de tilleul favorise la **contraction des muscles lisses** de l'intestin (79).

In vivo,

- L'huile essentielle de tilleul exerce des effets **sédatifs** et **antispasmodique** chez la souris (79). L'action sédative est liée à la présence du linalol, du géraniol, de l'alcool benzylique et du farnésol (82).

Etudes cliniques

Nous ne disposons pas d'études cliniques fiables démontrant les indications traditionnelles des inflorescences de tilleul (79).

Effets indésirables

Le tilleul est une plante qui exerce très peu d'effets indésirables.

Précautions d'emploi – Contre-indications

Le tilleul ne doit pas être employé chez les personnes qui présentent une hypersensibilité à cette plante (79).

Interactions médicamenteuses

Au cours de l'étude, une patiente a révélé l'utilisation d'inflorescences de tilleul. Elle l'emploie sous la forme de tisane qui contient également : mélisse, verveine, marjolaine, oranger et lavande. Elle consomme une tasse le soir de ce mélange de plantes pour palier à ses « troubles du sommeil » survenus depuis le début de son traitement par chimiothérapie.

La recherche bibliographique réalisée sur le tilleul et les molécules anticancéreuses n'a **pas mis en évidence d'interactions cliniquement significatives**. Le tilleul fait partie des 148 plantes médicinales exclues du monopole pharmaceutique. Ces plantes ou parties de plantes inscrites à la pharmacopée peuvent être vendues dans tous commerces en raison de leur sécurité (143).

Toxicité éventuelle

Utilisé aux doses recommandées, le tilleul n'exerce pas de toxicité chez l'Homme (79). Cette plante est sortie du monopole pharmaceutique depuis très longtemps signifiant son innocuité et sa sécurité.

Avis sur l'usage des inflorescences de tilleul en cas de cancer du sein traité par un traitement médicamenteux anticancéreux

Nos recherches effectuées sur les inflorescences de tilleul ne montrent ni toxicité ni interaction avec les médicaments anticancéreux utilisés contre le cancer du sein aux doses recommandées. Le tilleul (inflorescence) est une plante médicinale qui peut donc être employée en même temps qu'un traitement anticancéreux en toute sécurité pour lutter contre la tension nerveuse.

3.1.7.7 **Valériane (racine)** – *Valeriana officinalis* Linné – **Valerianaceae**

Indications

Au niveau européen, l'HMPC reconnaît pour les extraits hydro alcooliques contenant 40 à 70% d'éthanol l'usage bien établi suivant : soulagement de la **tension nerveuse** et des **difficultés légères pour s'endormir**. Pour les préparations à base de racine, d'extrait sec aqueux, de teinture, de jus de racine fraîche ou d'huile essentielle de racine, un usage traditionnel est revendiqué comme **aide à la relaxation mentale** et pour **favoriser le sommeil** (79).

La valériane constitue la plante de référence dans le traitement des troubles du sommeil.

Métabolites secondaires

La racine de valériane contient des sesquiterpènes non volatils (acides valérénique et acétoxyvalérénique), des alcaloïdes, des acides phénols et de l'acide γ -amino-butérique. Elle renferme également des iridoïdes appelés valépotriates pour « *valerian epoxy-triesters* ». Ces esters lipophiles sont très instables du fait de la présence d'un noyau époxyde. Ils s'hydrolysent et se décomposent très rapidement. Ils sont présents dans les extraits hydro alcooliques de racine titrant au minimum à 70% d'éthanol. En dessous de cette proportion d'éthanol, les valépotriates sont absents (27).

L'huile essentielle de valériane est constituée de monoterpènes (acétate de bornyle, acétate de myrtényle, camphène) et de sesquiterpènes (β -caryophyllène, cadinène, valènes, valéranone, valérénal, valérianol) (27).

Formes utilisées et doses

Usage bien établi :

Sous forme de teinture ou d'extrait hydro éthanolique contenant 40 à 70% d'éthanol, il est recommandé de consommer 2 à 3 g de drogue par jour. En ce qui concerne les troubles de la nervosité, cette posologie peut être prise jusqu'à trois fois par jour. Pour favoriser le sommeil, il convient d'effectuer la prise trente minutes à une heure avant le coucher et si besoin de renouveler la prise plus tard (79).

Usage traditionnel :

Sous forme de poudre de drogue ou d'infusion, il est recommandé de consommer 1 à 3 g par prise. Sous forme de jus de racine fraîche ou d'huile essentielle de racine, on conseille de prendre respectivement 15 ml et 15 mg. Pour favoriser la détente, ces préparations peuvent être prises jusqu'à trois fois par jour.

Propriétés pharmacologiques

In vitro,

- Les extraits hydro éthanoliques et aqueux de racine de valériane ont une faible affinité pour les récepteurs GABA (79).

In vivo,

- Chez la souris, l'administration intrapéritonéale d'une teinture de valériane ou d'un extrait sec hydro éthanolique exerce un effet **sédatif** (79).
- Chez l'animal, l'acide valérénique interagit avec les récepteurs GABA entraînant ainsi une activité **anxiolytique** (79; 27).

Etudes cliniques

- Au niveau européen, on reconnaît comme bien établi les effets des extraits hydro alcooliques contenant 40 à 70% d'éthanol pour **favoriser le sommeil**. Les constituants à l'origine de cet effet ne sont pas encore entièrement déterminés.

- Une étude clinique en double aveugle *versus* placebo réalisée avec 16 patients montre qu'un extrait hydro éthanolique de racine de valériane DER [5-6 : 1] exerce un effet tranquillisant pour favoriser le sommeil (79).
- Une étude en double aveugle *versus* placebo réalisée avec 16 patients souffrant de troubles du sommeil cherche à démontrer l'effet thérapeutique d'une dose unique d'un extrait hydro éthanolique de racine de valériane DER [3-6 : 1] (300 ou 600 mg). Les résultats obtenus ne montrent pas de différences significatives entre les groupes mais que des doses élevées de cet extrait favorise la somnolence (79).
- La qualité du sommeil est souvent perturbée chez les patientes traitées pour un cancer du sein. En 2011, une étude randomisée en double aveugle a été effectuée auprès de 227 patients atteints d'un cancer et traités contre cette pathologie. Le but de cette étude est de déterminer l'efficacité de la valériane pour favoriser le sommeil. Cette étude montre que la valériane diminue la sensation de fatigue mais ne permet pas de valider l'hypothèse que cette plante améliore le sommeil (144).
- Une étude randomisée incluant 44 patients démontre l'efficacité d'un extrait hydro éthanolique de racine de valériane pour réduire les symptômes liés au **stress** (79).

Effets indésirables

Les effets indésirables recensés au cours de l'utilisation de racine de valériane sont rares (céphalées et troubles gastro-intestinaux : nausées et douleurs abdominales) (79).

Précautions d'emploi – Contre-indications

La valériane ne doit pas être employée chez les personnes qui présentent une hypersensibilité à cette plante (79).

Interactions médicamenteuses

Au cours de l'étude, une patiente a révélé l'utilisation de la spécialité : Euphytose®. Ce médicament contient des extraits secs de **valériane** (50 mg/comprimé), de passiflore (40 mg/comprimé), de ballote (10 mg/comprimé) et d'aubépine (10 mg/comprimé). La valériane se trouve sous la forme d'un extrait sec hydro alcoolique (60% V/V) avec un DER [1-5 : 1]. La patiente consomme deux gélules soit 100 mg d'extrait sec de valériane le soir pour « favoriser le sommeil » qui est perturbé depuis sa maladie.

Il est peu probable que les racines de valériane provoquent des interactions cliniquement significatives avec les substances métabolisées par les cytochromes CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, CYP2D6 et CYP2E1 (76; 79; 81; 145).

In vitro, la valériane agit comme un inhibiteur des glycoprotéines-P mais cet effet ne semble pas avoir de conséquences cliniques significatives (76; 145).

La recherche bibliographique réalisée sur la valériane et les molécules anticancéreuses n'a **pas mis en évidence d'interactions cliniquement significatives.**

Toxicité éventuelle

En inhibant la synthèse des acides nucléiques, les valépotriates sont cytotoxiques, mutagènes et génotoxiques. On a rapportés des cas d'**hépatotoxicité** attribués à la présence des valépotriates (146). Néanmoins, ces composés sont rarement présents dans les préparations à base de valériane (extraits aqueux et de titre alcoolique inférieur à 70%) en raison de leur dégradation rapide. Par ailleurs, les contrôles effectués selon la Pharmacopée européenne assurent de leur absence (27).

C'est pourquoi, utilisée aux doses recommandées et avec des préparations exemptes de valépotriates, la valériane n'exerce pas de toxicité chez l'Homme (79).

Avis sur l'usage de la valériane en cas de cancer du sein traité par un traitement médicamenteux anticancéreux

Nos recherches effectuées sur la valériane ne montrent ni toxicité ni interaction avec les médicaments anticancéreux utilisés contre le cancer du sein aux doses recommandées. La valériane est une plante médicinale qui peut donc être employée en même temps qu'un traitement anticancéreux en toute sécurité pour lutter contre la tension nerveuse.

3.1.8 Plantes utilisées contre l'asthénie

3.1.8.1 Caféier (graine) – *Coffea arabica* Linné – Rubiaceae

Le caféier a été étudié précédemment. Pour connaître l'avis émis, il convient de se référer à la page 140.

3.1.8.2 Cannelle (huile essentielle) – *Cinnamomum verum/zeylanicum* Presl – Lauraceae

L'huile essentielle de cannelle est constituée de cinnamaldéhyde, d'eugénol et de nombreux mono et sesquiterpènes (27). Le cinnamaldéhyde est un **composé très réactif** à l'origine des nombreuses activités pharmacologiques démontrées pour la cannelle. L'huile essentielle de cannelle et le cinnamaldéhyde peuvent être à l'origine d'irritations au niveau de la peau et des muqueuses (urticaire, œdèmes de la face et des lèvres). Ainsi, la dose quotidienne recommandée chez l'Homme est fixée à 1,25 mg/kg de cinnamaldéhyde (79; 27; 82). Les données sur la génotoxicité et la mutagénicité du cinnamaldéhyde sont contradictoires ce qui explique l'absence de données sur la toxicité de l'huile essentielle de cannelle (79; 27).

Avis sur l'usage de l'huile essentielle de cannelle en cas de cancer du sein traité par un traitement médicamenteux anticancéreux

Dans l'attente de données complémentaires nous ne recommandons pas l'utilisation de l'huile essentielle de cannelle pour lutter contre l'**asthénie fonctionnelle** chez des femmes traitées pour un cancer du sein.

3.1.8.3 **Eglantier (fruit)** – *Rosae canina* Linné – Rosaceae

Indications

La note explicative dite « Cahiers de l'agence n°3, médicaments à base de plantes » de l'Agence du médicament (1998), décrit pour le pseudo fruit de l'églantier (cynorrhodon) les indications traditionnelles *per os* suivantes : utilisé dans le traitement des **asthénies fonctionnelles** et pour **faciliter la prise de poids** (84).

L'églantier est fréquemment retrouvé dans la composition de tisanes pour sa saveur acidulée qui lui permet de corriger le goût (27; 82; 147).

Métabolites secondaires

L'acide L-ascorbique est le principal constituant du cynorrhodon. Il renferme également de la pectine, des sucres, des tanins, des flavonoïdes, des anthocyanes, des caroténoïdes et des acides organiques (acide citrique, acide malique) (27).

Formes utilisées et doses

Sous forme d'infusion, il est recommandé de consommer 2 à 5 g de drogue sèche d'églantier, deux fois par jour (81).

Propriétés pharmacologiques

In vitro,

- Un extrait éthanolique de cynorrhodon est **antibactérien** (81).
- Un extrait méthanolique d'églantier exerce un effet **anti inflammatoire** par inhibition des cyclooxygénases (81).
- Un extrait hydro acétonique de cynorrhodon riche en flavonoïdes est **antioxydant** (81).

In vivo,

- L'administration par voie orale d'un extrait hydro éthanolique de cynorrhodon réduit l'œdème de la patte chez la souris (81).

Etudes cliniques

- Une étude clinique randomisée *versus* placebo effectuée auprès de 306 patients atteints d'arthrose montre que la prise de cynorrhodon apporte un soulagement dans les **douleurs et les raideurs articulaires** (81; 148).

Effets indésirables

Utilisé à très haute dose, le cynorrhodon provoque des troubles gastro intestinaux (laxatif doux et légèrement diurétique) (81). Ces effets s'expliquent par la présence de pectines et d'acides organiques dans cette plante (82; 148).

Interactions médicamenteuses

Au cours de l'étude, une patiente a révélé l'utilisation de cynorrhodon. Elle l'emploie comme source de vitamine C pour « combattre la fatigue ». Cette patiente consomme une gélule matin et midi (soit 400 mg d'extrait sec de cynorrhodon par jour).

La recherche bibliographique réalisée sur l'églantier et les molécules anticancéreuses n'a **pas mis en évidence d'interactions cliniquement significatives**.

Toxicité éventuelle

Utilisée aux doses recommandées, l'églantier n'exerce pas de toxicité chez l'Homme.

Avis sur l'usage de l'églantier en cas de cancer du sein traité par un traitement médicamenteux anticancéreux

Nos recherches effectuées sur l'églantier ne montrent ni toxicité ni interaction avec les médicaments anticancéreux utilisés contre le cancer du sein aux doses recommandées. L'églantier est une plante médicinale qui peut donc être employée en même temps qu'un traitement anticancéreux en toute sécurité dans le traitement des asthénies fonctionnelles.

3.1.8.4 Goji (baie) – *Lycium barbarum* Linné – Solanaceae

Indications

Les baies de goji sont traditionnellement employées en Asie du sud-est pour améliorer la vision, les fonctions hépatiques, rénales et respiratoires, pour leurs propriétés stimulantes sur le système immunitaire, contre l'infertilité, pour ralentir le vieillissement neurologique et **combattre la fatigue** (149).

Métabolites secondaires

Les baies de goji renferment des polysaccharides, des caroténoïdes (zéaxanthine), des minéraux (potassium, zinc, fer, cobalt, manganèse, magnésium, sélénium) et des vitamines notamment de l'acide ascorbique. Elles contiennent également des acides phénoliques (acide chlorogénique, acide caféique) et des flavonoïdes (rutine) (149).

Formes utilisées et doses

Traditionnellement, il est recommandé de consommer 6 à 18 g de fruits séchés ou 6 à 15g de racine équivalent à 25 à 120g de baies fraîches (149).

Propriétés pharmacologiques

In vitro,

- Sur des cellules de rétine de rats, un extrait de goji exerce une **neuro protection** en raison de la présence des caroténoïdes (149).
- Les baies de goji exercent un effet **immunomodulateur** en augmentant l'activité des lymphocytes T, du TNF- α et des cytokines (IL-2) (149).
- Un effet « anti cancer » est attribué à cette plante sur la base de ses effets **immunomodulateurs** et **anti oxydants** (76; 149).

Des cellules MCF-7 maintenues dans 0,7% de sérum contenant du 17- β -estradiol montrent une augmentation de la croissance cellulaire. En revanche, lorsque ces cellules sont traitées avec 1% de goji, on observe une inhibition de la croissance cellulaire (149).

In vivo,

- Chez le rat, on observe une diminution de la pression artérielle lors de la consommation de baies de goji.
- Chez le rat, l'administration par voie orale de baies de goji exerce un effet **anti inflammatoire** (149).

Etudes cliniques

- Des études randomisées montrent que la consommation quotidienne de 150 g de baies de goji favorise la sensation de bien-être, protège à l'égard des complications vasculaires, diminue les douleurs articulaires, régularise le transit, augmente les performances physiques, favorise la qualité du sommeil, facilite l'éveil et la concentration, réduit le stress et la fatigue. Ces effets sont obtenus sans apparition d'effets indésirables majeurs (149).
- L'administration par voie orale d'extraits aqueux et méthanoliques de goji chez des patients âgés exerce un effet **antioxydant**. C'est pourquoi, cette plante est employée en Asie dans la protection vis-à-vis du vieillissement de la peau (149).

Effets indésirables

Très peu d'effets indésirables sont observés lors de la consommation de baies de goji. Lors des études cliniques, on signale quelques réactions allergiques et saignements du nez ou dans les urines (149).

Interactions médicamenteuses

Au cours de l'étude, deux patientes ont révélé l'utilisation de baies de goji. La première l'emploie comme « fortifiant » (deux gélules d'extrait de goji, trois fois par jour) et la seconde pour « accroître l'immunité et la vitalité » (une cuillère à soupe par jour de baies).

In vitro, le goji exerce un effet inhibiteur vis-à-vis du cytochrome P450 isoforme **CYP2C9**. Néanmoins, cette faible activité ne semble pas avoir de conséquence clinique significative (76).

In vivo, une étude menée chez des rats montre que cette plante diminue la toxicité cardiaque de la doxorubicine sans pour autant réduire l'efficacité de cette drogue anticancéreuse. En effet, le goji diminue le stress oxydatif grâce à son effet anti oxydant (150).

Ainsi, la recherche bibliographique réalisée sur le goji et les molécules anticancéreuses n'a pas mis en évidence d'interactions cliniquement significatives.

Toxicité éventuelle

Le goji est une plante alimentaire sans toxicité connue (149).

Avis sur l'usage du goji en cas de cancer du sein traité par un traitement médicamenteux anticancéreux

Le goji traditionnellement utilisé depuis plus de 2500 ans, sans effet toxique rapporté, présente des indications très larges. Il est considéré comme une plante alimentaire possédant certaines vertus thérapeutiques grâce notamment à son effet anti oxydant (bien que la teneur en acide ascorbique soit faible). De plus, il ne semble pas exister d'interactions entre cette plante et les médicaments anticancéreux. Le goji est une plante qui peut donc être employée en même temps qu'un traitement anticancéreux dans le traitement des asthénies fonctionnelles. Néanmoins, il convient d'être vigilant qu'en à la **provenance** de cette plante et aux **contrôles** effectués pour garantir la sécurité des patientes utilisatrices.

3.1.8.5 Théier (feuille) – *Camellia sinensis* Linné – Theaceae

Le théier a été étudié précédemment. Pour connaître l'avis émis, il convient de se référer à la page 151.

3.1.9 Plantes utilisées dans l'insuffisance cardiaque

3.1.9.1 Digitale pourpre (feuille) – *Digitalis purpurea* Linné – Scrophulariaceae

Indications

La digitale laineuse et la digitale pourpre sont la source d'hétérosides cardiotoniques : la digoxine et la digitaline respectivement. Depuis fin 2003, seule la digoxine est encore commercialisée sous la spécialité du même nom : Digoxine®. Ce médicament est indiqué dans le traitement de l'insuffisance cardiaque et dans les troubles du rythme supraventriculaire (32).

La digitale pourpre est considérée comme **potentiellement toxique**. Actuellement, elle n'est plus employée pour l'extraction de ses hétérosides. Auparavant, les feuilles de digitale étaient utilisées dans le traitement de **l'insuffisance cardiaque**.

Métabolites secondaires

La feuille séchée de digitale pourpre se compose principalement d'**hétérosides cardiotoniques** (cardénolides). Elle renferme également des flavonoïdes, des anthraquinones, des saponosides (digitonoside et tigonoside) et des digitanols-hétérosides (digitalonine, diginoside et digifoléine) (27).

Propriétés pharmacologiques

Les hétérosides cardiotoniques contenus dans la digitale pourpre sont des **inhibiteurs de la pompe Na^+/K^+ ATPase** notamment au niveau des cellules myocardiques. Cette enzyme transmembranaire utilise l'énergie fournie par l'hydrolyse de l'ATP pour faire rentrer deux ions potassium dans la cellule contre la sortie de trois ions sodium. Son inhibition entraîne ainsi une accumulation de sodium dans le cytoplasme des cellules du myocarde. Ceci a pour conséquence la stimulation de l'échangeur $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$, conduisant à l'augmentation de la concentration en calcium intracellulaire. Les ions calcium sont ensuite pompés vers le réticulum endoplasmique. Leur libération s'effectue lors de la dépolarisation cellulaire. Ainsi, on obtient un effet **inotrope positif** chronotrope négatif et dromotrope négatif. Les hétérosides cardiotoniques agissent également comme vasoconstricteurs et diurétiques (83; 151).

Etudes cliniques

- Un essai randomisé effectué auprès de 6800 patients cardiaques montre que la digoxine diminue le nombre d'hospitalisations pour l'insuffisance cardiaque (32).
- Une étude randomisée *versus* placebo a été réalisée chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque. Ils reçoivent un traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion, diurétique et digoxine. Par randomisation, la digoxine est remplacée par un placebo. Cette étude montre que dans le groupe placebo, l'insuffisance cardiaque est aggravée (32).

Effets indésirables

La digitale pourpre est à l'origine d'**intoxications chez l'Homme**. Les principes toxiques sont présents dans la plante entière et plus particulièrement au niveau des feuilles et des graines. Ce sont les hétérosides cardiotoniques qui sont responsables de cette toxicité. Ils provoquent :

- des **troubles cardiaques** : troubles de la conduction et/ou de l'automatisme (bloc auriculoventriculaire), tachycardie, fibrillation ventriculaire et hyperkaliémie des troubles neurosensoriels : confusion mentale ;
- des troubles digestifs : nausées, vomissements prolongés et parfois diarrhées ;

- des troubles visuels : vision colorée en jaune, flou visuel (151).

Interactions médicamenteuses

Au cours de l'étude, une patiente a été répertoriée comme utilisatrice de digitale pourpre. Elle l'utilise sous la forme d'un complexe de plantes dénommé Phapax[®]. Ce médicament homéopathique contient : **Digitalis 2DH**, Melilotus 2DH, Cyclamen 3DH, Chelidonium 3DH, Iris versicolor 3DH, Cimicifuga 4DH, Gelsemium 4DH, Sanguinaria 4DH, Argentum nitricum 6DH et Ruta graveolens 8DH. La patiente l'emploie pour « réduire des maux de tête » qui sont apparus depuis le début de sa chimiothérapie. La posologie de cette préparation est de vingt gouttes, trois fois par jour.

La préparation employée par la patiente contient très peu de molécules de la drogue. Néanmoins, malgré cette faible quantité, il n'est **pas possible d'écarter totalement la présence de molécules actives** dans cette préparation.

Toxicité éventuelle

La digitale pourpre exerce une toxicité cardiaque (27).

Avis sur l'usage de la digitale pourpre en cas de cancer du sein traité par un traitement médicamenteux anticancéreux

Nous avons mis en évidence que la spécialité Phapax[®] contenait une souche potentiellement toxique chez l'Homme (*Digitalis purpurea*). Cette plante est présente à une concentration de 2DH. L'utilisation de doses très diluées confère à ce produit une certaine sécurité d'emploi et rend peu probable l'apparition des effets toxiques cités précédemment et imputés à cette plante. Néanmoins, nous considérons que ce médicament présente un rapport bénéfice/risque défavorable. C'est pourquoi, face à ces données, **nous ne recommandons pas l'usage** de la digitale chez les femmes qui ont un traitement médicamenteux contre le cancer du sein.

3.1.10 Plantes utilisées dans l'insuffisance veino-lymphatique

3.1.10.1 Marronnier d'Inde (écorce et graine) – *Aesculus hippocastanum* Linné – Hippocastanaceae

Indications

Au niveau européen, l'HMPC reconnaît un usage bien établi pour l'extrait sec de la graine de marronnier d'Inde [5 : 1 eau éthanol] titrant de 16 à 20% d'escine dans le traitement de **l'insuffisance veineuse chronique**. Cette pathologie se caractérise par des jambes lourdes et douloureuses, des varices, de la fatigue, des démangeaisons, de la tension et des crampes au niveau des mollets (79).

L'HMPC décrit également pour la graine et pour l'écorce de tige de marronnier d'Inde les indications traditionnelles *per os* et par voie locale suivantes : utilisées dans le traitement symptomatique des **troubles fonctionnels de la fragilité capillaire cutanée** (ecchymoses, pétéchies), dans les manifestations subjectives de **l'insuffisance veineuse** (jambes lourdes) et dans la **symptomatologie hémorroïdaire** (79).

L'utilisation de cette plante en cas d'insuffisance veineuse chronique est en association avec le port de bas de contention (82).

L'écorce de marronnier d'Inde est traditionnellement utilisée comme astringent lors de diarrhées en raison des tanins qu'elle contient (82).

Métabolites secondaires

La graine renferme un mélange complexe de saponosides triterpéniques connus sous le nom d'**escine** et des flavonoïdes (quercétol et kaempférol). Les téguments sont riches en proanthocyanidols (27).

L'écorce de tige contient des dérivés coumariniques principalement l'**esculoside**, du fraxétine, de la scopolétine, des tanins, des flavonoïdes et des anthocyanines (79).

Formes utilisées et doses

En ce qui concerne l'usage bien établi des graines de marronnier d'Inde, la posologie recommandée après un avis médical est de 240 à 290 mg d'extrait contenant 50 mg d'escine, deux fois par jour pendant au moins quatre semaines (79).

Pour l'usage traditionnel, il est recommandé de consommer 275 mg de poudre de drogue, trois à six fois par jour. La durée d'utilisation ne doit pas dépasser deux semaines (79).

En cas de diarrhées, il est conseillé de boire sous forme d'infusion 1,5 g de drogue, deux à trois fois par jour (82).

Propriétés pharmacologiques

In vivo,

- Effet **veinotonique** :

- Ecorce : Chez le rat, les proanthocyanidols exercent une activité veinotonique, augmentent la résistance vasculaire, diminuent la perméabilité et la fragilité capillaire.

Chez le cochon, la résistance capillaire est augmentée après une administration par voie orale d'esculoside (79).

- Graine : Chez le rat, l'administration par voie intra veineuse d'un extrait alcoolique de graine de marronnier d'Inde exerce un effet veinotonique et **antiœdémateux** (79).

- Effet **anti inflammatoire** :

- Ecorce : Chez le rat, l'esculoside inhibe la 5-lipoxygénase ce qui provoque une réduction de la synthèse des leucotriènes. On obtient ainsi un effet anti inflammatoire. C'est pourquoi, cette substance est utilisée pour protéger contre les érythèmes UV-induit.

Chez la souris et le rat, l'esculoside est analgésique et antipyrétique (79).

- Graine : L'administration par voie intra péritonéale d'escine réduit l'œdème de la patte du rat (79).

- Chez le rat, l'esculoside et les anthocyanines exercent une activité **anti oxydante** en piégeant les ROS et en empêchant la lipopéroxydation (79).

Etudes cliniques

Actuellement, nous ne disposons pas d'études cliniques fiables qui justifient de l'efficacité de l'écorce de marronnier d'Inde dans son usage traditionnel (79).

Une méta analyse de dix-neuf essais cliniques montre que l'administration par voie orale d'un extrait sec hydro éthanolique DER [5 : 1] de graines de marronnier d'Inde exerce un effet sur le tonus veineux et sur le débit de filtration capillaire. L'escine semble impliqué dans ces activités. L'HMPC reconnaît à ce type d'extrait un usage clairement établi : il réduit significativement les symptômes de l'insuffisance veineuse chronique (79).

Effets indésirables

Très peu d'effets indésirables sont observés lors de la consommation d'écorce de marronnier d'Inde (79).

Les données précliniques concernant les graines de marronnier d'Inde montrent une l'apparition de quelques effets indésirables lors de l'utilisation par voie orale de cette partie de plante. On décrit des troubles gastro-intestinaux, des maux de tête, des vertiges, des démangeaisons et des réactions allergiques en lien avec la présence de saponosides (79).

Après une administration par voie orale, l'escine est partiellement absorbé au niveau du tractus gastro-intestinal. Des études menées chez l'Homme, ont montré que la biodisponibilité de cette substance est de 5% et que sa demi-vie est de 10h (82). La faible biodisponibilité de ce métabolite secondaire limite les indications thérapeutique du marronnier d'Inde.

Précautions d'emplois – Contre-indications

Il est contre-indiqué d'utiliser cette plante chez les personnes qui présentent une hypersensibilité à cette plante (79).

Interactions médicamenteuses

Au cours de l'étude, une patiente a révélée l'utilisation de marronnier d'Inde. Cette plante est retrouvée dans la spécialité homéopathique Hamamélis composé du laboratoire Boiron. Elle contient : *Hamamelis virginiana*, *Anemona pulsatilla*, *Echinacea angustifolia*, *Fluoricum acidum*, *Viburnum prunifolium*, *Tussilago farfara*, *Corylus avellana*, ***Aesculus hippocastanum*** 3 DH. La posologie de cette préparation est de trente gouttes par jour. La patiente l'emploie pour « réduire l'ensemble des effets indésirables » susceptibles d'apparaître avec son traitement par chimiothérapie.

La préparation employée par la patiente contient très peu de molécules de la drogue. Néanmoins, malgré cette faible quantité, il n'est pas possible d'écarter totalement la présence de molécules actives dans cette préparation.

In vitro, le marronnier d'Inde inhibe les glycoprotéines-P mais cet effet n'est pas cliniquement significatif (76). De plus, cette plante ne semble pas exercer un effet inhibiteur sur le cytochrome P450 CYP3A4 (152).

In vitro, il a été évalué l'activité antiproliférative du 5-FU associé à de l'escine sur des cellules cancéreuses hépatiques humaines. Cette étude montre un effet synergique contre les cellules cancéreuses plus important que si ces substances avaient été employées seules. Le mécanisme d'action de cette activité n'est pas entièrement déterminé. Il en résulte que cette substance possède un potentiel contre la prolifération de cellules cancéreuses qui nécessite des investigations supplémentaires (153).

Ainsi, la recherche bibliographique réalisée sur le marronnier d'Inde et les molécules anticancéreuses n'a **pas mis en évidence d'interactions cliniquement significatives**.

Toxicité éventuelle

Utilisée aux doses recommandées, le marronnier n'exerce pas de toxicité chez l'Homme (79).

Avis sur l'usage du marronnier d'Inde en cas de cancer du sein traité par un traitement médicamenteux anticancéreux

Nos recherches effectuées sur le marronnier d'Inde ne montrent ni toxicité ni interaction avec les médicaments anticancéreux utilisés contre le cancer du sein aux doses recommandées. Le marronnier d'Inde et notamment sa graine peut être employée en même temps qu'un traitement anticancéreux en toute sécurité dans le traitement de l'insuffisance veineuse chronique.

3.1.10.2 Mélilot (sommités fleuries) – *Melilotus officinalis* Linné – Fabaceae

Indications

Au niveau européen, l'HMPC reconnaît un usage traditionnel du mélilot dans le traitement symptomatique des **troubles de la circulation veineuse** (79).

La note explicative dite « Cahiers de l'agence n°3, médicaments à base de plantes » de l'Agence du médicament (1998), décrit pour cette plante les indications traditionnelles *per os* suivantes : utilisée dans le traitement des **troubles digestifs** (douleurs, ballonnement

épigastrique, lenteur à la digestion, éructations, flatulences) et des **états neurotoniques** des adultes et des enfants notamment en cas de troubles mineurs du sommeil (84).

Métabolites secondaires

Le mélilot renferme des flavonoïdes (robinoside), des saponosides à génine triterpénique pentacyclique et des acides phénols (acides mélilotique, caféique, férulique et salicylique). La plante est également constituée du mélilotoside.

On observe la formation de coumarines lors du séchage de cette plante par hydrolyse et lactonisation (27).

Formes utilisées et doses

Sous forme d'infusion, il est traditionnellement recommandé d'utiliser 0,25 à 1 g de drogue, trois fois par jour. La dose journalière ne doit pas dépasser 5 mg de coumarines dans la préparation finale (79).

Propriétés pharmacologiques

In vitro,

- Un extrait de mélilot augmente le **tonus vasculaire** des vaisseaux lymphatiques de cochon (80).

In vivo,

- L'administration par voie orale d'un extrait aqueux de mélilot riche en polysaccharides favorise chez des rats leurs capacités physiques et la perte de poids (80).

Etudes cliniques

- Une étude comparative effectuée auprès de 55 personnes montre que la prise par voie orale d'un extrait de mélilot réduit les symptômes de l'**insuffisance veineuse** (oedèmes, crampes nocturnes et jambes lourdes) (80).

D'autres études effectuées sur 1818 patients montrent les effets bénéfiques de cette plante contre l'insuffisance veineuse (80).

- De nombreuses études ont étudié l'efficacité du mélilot dans le traitement du lymphœdème. Ce symptôme peut être rencontré chez des patientes atteintes d'un cancer du sein qui ont subi un curage axillaire (80). L'efficacité de cette plante n'est pas démontrée de manière significative (79).

Effets indésirables

Le mélilot est le plus souvent bien toléré. Des troubles gastro-intestinaux et des réactions allergiques sont décrits (79)].

Précautions d'emplois – Contre-indications

Il est contre-indiqué d'utiliser le mélilot chez les personnes qui présentent une hypersensibilité à la plante ou chez celles qui ont un traitement anticoagulant (79).

Interactions médicamenteuses

Au cours de l'étude, une patiente a été répertoriée comme utilisatrice de mélilot. Elle l'utilise sous la forme d'un complexe de plantes dénommé Phapax[®]. Cette spécialité contient : Digitalis 2DH, **Melilotus 2DH**, Cyclamen 3DH, Chelidonium 3DH, Iris versicolor 3DH, Cimicifuga 4DH, Gelsemium 4DH, Sanguinaria 4DH, Argentum nitricum 6DH et Ruta graveolens 8DH. La patiente l'emploie pour « réduire des maux de tête » qui sont apparus depuis le début de sa chimiothérapie. La posologie de cette préparation est de 20 gouttes, trois fois par jour.

La préparation employée par la patiente contient très peu de molécules de la drogue. Néanmoins, malgré cette faible quantité, il n'est pas possible d'écarter totalement la présence de molécules actives dans cette préparation.

La recherche bibliographique réalisée sur le mélilot et les molécules anticancéreuses n'a **pas mis en évidence d'interactions cliniquement significatives.**

Toxicité éventuelle

Les fourrages de mélilot peuvent subir une contamination fongique qui entraîne la formation du dicoumarol anticoagulant par métabolisation de la coumarine. Chez l'animal, on décrit l'apparition d'hémorragies parfois mortelles.

Avis sur l'usage du mélilot en cas de cancer du sein traité par un traitement médicamenteux anticancéreux

Nos recherches effectuées sur le mélilot ne montrent ni toxicité ni interaction avec les médicaments anticancéreux utilisés contre le cancer du sein aux doses recommandées. Le mélilot est une plante médicinale qui peut être employée en même temps qu'un traitement anticancéreux en toute sécurité dans le traitement des troubles circulatoires veineux mineurs. Néanmoins, cette plante doit être employée avec vigilance si un traitement anticoagulant est pris concomitamment.

3.1.11 Plantes utilisées comme stimulante immunitaire

3.1.11.1 Goji (baie) – *Lycium barbarum* Linné – Solanaceae

Le goji a été étudié précédemment. Pour connaître l'avis émis, il convient de se référer à la page 173.

3.1.11.2 Noni (jus) – *Morinda citrifolia* Linné – Rubiaceae

Indications

Le noni est originaire de Polynésie. Par voie interne, son jus est employé en médecine traditionnelle pour ses propriétés stimulante du **système immunitaire**, pour combattre les rhumatismes, l'arthrite, les troubles menstruels et les infections bactériennes, virales, parasitaires ou fongiques. Ces dernières années en Europe, le jus de noni est réputé pour son action « anti-cancer ». Cette allégation n'est vérifiée par aucune étude clinique (154; 155).

Métabolites secondaires

Le noni est riche en iridoïdes (aspéruloside principalement). On trouve également des anthraquinones (damnacanthal, morindone, morindine) et des coumarines (scopolétine). Le noni renferme des acides organiques (acides caproïque et caprylique), des polysaccharides, des flavonoïdes (rutine, nicotifloroside, narcissoside) et des alcaloïdes (xéronine). Le fruit du noni contient des vitamines (acide ascorbique), des lignanes et des minéraux (potassium) (154; 155).

Formes utilisées et doses

L'ANSES recommande un apport journalier en jus de noni de 30 à 60 ml (156).

Propriétés pharmacologiques

In vitro,

- Le jus de noni exerce une activité **antibactérienne** (155; 157).
- Un extrait méthanolique de jus de noni est **antioxydant** (155; 157).
- A une concentration de 10%, le jus de noni inhibe **l'angiogénèse** sur des cellules de tumeurs mammaire (155).
- Un extrait éthanolique de jus de noni est **anti inflammatoire** (155).

In vivo,

- Chez la souris, l'administration par voie intra péritonéale de jus de noni exerce une **stimulation sur le système immunitaire**. Sur le modèle de la tumeur ascite S180, le noni potentialise les effets anti tumoraux de certains agents anticancéreux (mitomycine, étoposide et 5-fluorouracile) (155; 157).

Chez le rat, l'administration par voie orale de jus de noni après une prise d'un agent mutagène (DMBA) prévient l'apparition des lésions cancéreuses (155).

Pour ses effets anti inflammatoires, anti oxydants et immuno modulateurs, le jus de noni semble avoir une action bénéfique contre le cancer. Des études complémentaires sont nécessaires.

- Chez des rats, l'administration par voie orale de jus de noni protège le foie de l'action dommageable du tétrachlorure de carbone en raison de son effet **antioxydant** (155).
- La prise par voie orale de jus de noni concentré à 10% exerce un effet **antalgique** chez des souris (155).
- Chez des rats rendus diabétiques, l'administration par voie orale de jus de noni dilué à 10% améliore la pathologie diabétique en exerçant un effet **antidiabétique** (155).

Etudes cliniques

- Une étude en double aveugle versus placebo effectuée auprès de 68 fumeurs montre que la prise orale de jus de noni (60 ml par jour) protège contre les dommages oxydatifs du tabac. Ce jus est antioxydant.

Effets indésirables

Plusieurs cas **d'atteintes hépatiques** ont été répertoriés lors de la consommation de jus de noni. En 2007, l'EFSA a conclu qu'« il n'existe **pas de preuve convaincante** d'une relation de cause à effet entre les cas d'hépatite aiguë observés et la consommation de jus de noni » (156).

Interactions médicamenteuses

Au cours de l'étude, deux patientes ont révélés la consommation de noni. La première l'emploie sous forme de jus à raison de 20 cl par jour comme « fortifiant » et pour avoir un effet « anti cancer ». La seconde, l'emploie sous la forme d'un complément alimentaire renfermant également les extraits des plantes suivantes : thym et pamplemousse. La patiente en consomme six gélules par jour pour « stimuler son immunité ».

La recherche bibliographique réalisée sur le jus de noni et les molécules anticancéreuses n'a pas mis en évidence d'interactions cliniquement.

Toxicité éventuelle

Utilisé aux doses recommandées, le jus de noni ne présente pas de toxicité (155).

Avis sur l'usage du jus de noni en cas de cancer du sein traité par un traitement médicamenteux anticancéreux

Nos recherches effectuées sur le jus de noni ne montrent ni toxicité ni interaction avec les médicaments anticancéreux utilisés contre le cancer du sein aux doses recommandées. Le noni est une plante qui peut donc être employée en même temps qu'un traitement anticancéreux comme stimulant immunitaire. Actuellement, cet usage traditionnel repose uniquement sur des propriétés pharmacologiques. Des études cliniques complémentaires sont donc nécessaires et devront être réalisées dans le futur. En attendant ces résultats, il convient d'être vigilant qu'en à la **provenance** de cette plante et aux **contrôles** effectués pour garantir la sécurité des patientes utilisatrices.

3.1.12 Plantes utilisées dans les affections dermatologiques

3.1.12.1 Aloès (gel) – *Aloe vera* Linné – Asphodelaceae

Le **gel** d'aloès est obtenu à partir de la couche parenchymateuse des feuilles de *l'Aloe vera*. Il ne doit pas être confondu avec le **suc** d'aloès qui est obtenu à partir des tubes péricycliques qui se situent juste en dessous de l'épiderme des feuilles. Leurs propriétés sont totalement différentes puisque le suc est utilisé comme laxatif stimulant en raison de la présence de dérivés hydroxyanthracéniques⁶ (27; 83).

Indications

La note explicative dite « Cahiers de l'agence n°3, médicaments à base de plantes » de l'Agence du médicament (1998), décrit pour le gel d'aloès les indications traditionnelles suivantes

⁶ Le **suc d'aloès** doit être employé avec **vigilance** car son **effet laxatif** peut modifier l'efficacité de certaines drogues en **diminuant leur temps de séjour** dans le tube digestif. C'est pourquoi, il est recommandé de prendre cette plante à **distance des autres médicaments** afin d'éviter tout risque d'interaction.

(voie locale) : utilisé comme traitement d'appoint adoucissant et antiprurigineux des **affections dermatologiques**, comme trophique protecteur et en cas d'érythème solaire, de brûlures superficielles et peu étendues ou d'érythèmes fessiers (84).

Métabolites secondaires

Le gel d'aloë vera est très riche en eau, mucilages et polysaccharides (pectines, hémicelluloses, acémannane). Il renferme également des acides aminés, des stérols (campesterol, β sitostérol), des enzymes et des fibres (27; 158). Ce gel particulièrement sensible à la lumière et à la chaleur doit être conservé au frais et dans un flacon coloré.

Formes utilisées et doses

En usage externe, il faut que la préparation contienne au moins 70% de gel d'aloès concentré pour qu'une action anti inflammatoire et cicatrisante soit obtenue (83; 158).

Propriétés pharmacologiques

In vivo,

- L'application cutanée de gel d'aloès chez le rat **accélère la cicatrisation** des plaies par activation des fibroblastes, des macrophages, de la synthèse du collagène et des protéoglycanes (158).
- Le gel d'aloès réduit l'œdème de la patte chez le rat. Il exerce donc un effet **anti inflammatoire** en inhibant l'activité de la prostaglandine F2 et du thromboxane B2 (158).
- Chez le rat, l'administration par voie orale de gel d'aloès exerce un effet **hypoglycémiant** (159).

Etudes cliniques

- L'application de gel d'aloès **en cas de radiothérapie ne permet pas de protéger la peau contre l'arrivée d'un éventuel érythème** radio-induit (27; 85; 159; 160).
- Une étude clinique contrôlée réalisée auprès de 60 patients atteints d'hyperlipidémie montre que l'administration par voie orale de gel d'aloès réduit les taux de cholestérol total et du LDL_c (159).

La présence de fibres dans cette plante diminue l'absorption des glucides et des lipides. Ce gel peut donc être employé chez des patients atteints d'un syndrome métabolique (hyperglycémie et dyslipidémie).

Effets indésirables

Très peu d'effets indésirables ont été rapportés lors de l'application du gel d'aloès. Quelques brûlures et des démangeaisons légères peuvent apparaître après une application locale.

Précautions d'emploi – Contre-indications

Il est déconseillé d'utiliser l'aloès chez les personnes qui présentent une hypersensibilité à cette plante (79; 158).

Interactions médicamenteuses

Au cours de l'étude, six patientes ont révélé la consommation de gel d'aloès. Elles disent l'utiliser par voie orale pour « lutter contre la fatigue », « réduire l'ensemble des effets indésirables chimio induits » ou pour obtenir un « effet drainant ». Elles consomment un à trois bouchons de 6 ml de pulpe d'aloès. Cette pulpe renferme 97% de gel d'aloès stabilisé, de l'acide ascorbique et de la vitamine E.

La recherche bibliographique réalisée sur le gel d'aloès et les molécules anticancéreuses n'a **pas mis en évidence d'interactions cliniquement significatives.**

Toxicité éventuelle

Utilisée aux doses recommandées, le gel d'aloès n'exerce pas de toxicité chez l'Homme (27; 158).

Avis sur l'usage du gel d'aloès en cas de cancer du sein traité par un traitement médicamenteux anticancéreux

Le gel d'aloès peut être utilisé par **voie locale** en toute sécurité en même temps qu'un traitement anticancéreux comme traitement d'appoint des affections dermatologiques.

Comme nous l'avons vu précédemment les fibres présentent dans le gel d'aloès diminuent l'absorption des éléments glucidiques et lipidiques. Ne sont-elles pas également capables de retarder l'absorption des médicaments pris concomitamment ? Un tel effet est à éviter chez les patientes traitées par des médicaments anticancéreux dont la marge thérapeutique est étroite. C'est pourquoi, dans l'attente de données complémentaires, nous recommandons que la prise par voie orale de gel d'aloès soit à distance des autres médicaments afin d'éviter tout risque d'interaction. Par ailleurs, nous remarquons que les motifs d'utilisation du gel d'aloès par voie orale cités par nos patientes ne sont actuellement confirmés par aucune étude clinique.

3.1.12.2 Bourrache (huile) – *Borago officinalis* Linné – Boraginaceae

Indications

L'huile de bourrache contenue dans les graines est employée dans le traitement de certaines **affections dermatologiques** : perte d'élasticité, sécheresse et vieillissement de la peau (27).

Métabolites secondaires

L'huile de bourrache contenue dans les graines est une source en acide γ -linoléique. Ce dernier appartient à la famille des acides gras $\omega 6$. D'autres acides gras sont retrouvés tels que l'acide oléique, l'acide linoléique, l'acide palmitique, l'acide palmitoléique et l'acide stéarique.

Seules les parties aériennes de cette plante contiennent des alcaloïdes pyrrolizidiniques, hépatotoxiques lorsqu'ils sont consommés sur une longue période (27).

Formes utilisées et doses

Il est recommandé de consommer quotidiennement 1,4g d'acide γ -linoléique (83).

Propriétés pharmacologiques

In vitro,

- Sur des cellules HL60, l'huile de bourrache exerce un effet **cytotoxique** (161).

In vivo,

- Chez l'animal, l'huile de bourrache exerce une activité **anti oxydante**. C'est pourquoi, on lui attribue des propriétés anti cancérogènes (161). Des études complémentaires sont donc nécessaires.

Etudes cliniques

- Deux essais comparatifs randomisés en double aveugle ont évalué l'efficacité de l'huile de bourrache dans le traitement de l'arthrite rhumatoïde. Cette huile est comparée *versus* l'huile de coton ou l'huile de tournesol, à des doses de 1,4g et 2,8g respectivement. Les essais se sont déroulés sur une période de six mois. Dans les deux cas, les patients recevant l'huile de bourrache présente une amélioration des symptômes de façon statistiquement significative liée à l'**action anti-inflammatoire** de cette huile (83; 162). Des études supplémentaires sont nécessaires pour confirmer et comprendre cette observation.

- Une étude randomisée, en double aveugle *versus* placebo a évalué l'indication de l'huile de bourrache pour traiter l'**eczéma atopique** chez l'enfant et l'adulte. Cette étude n'a pas permis d'en démontrer l'intérêt thérapeutique (163).

Effets indésirables

La consommation de fortes doses d'huile de bourrache peut engendrer des selles molles et des ballonnements (85).

Interactions médicamenteuses

Au cours de l'étude, une patiente a révélé l'emploi d'un complément alimentaire pour pallier à la survenue de « bouffées de chaleur » chimio-induites. Ce produit contient : huile d'onagre, **huile de bourrache**, huile de nigelle, lycopène et vitamine E. La patiente en a consommé trois capsules quotidiennement pendant deux semaines.

L'acide linoléique contenu dans la bourrache a montré *in vitro* une faible activité inhibitrice du cytochrome P450 iso-enzyme CYP2C9. Cette isoforme est impliquée dans le métabolisme de la warfarine. Cependant comme cet effet n'est pas significatif, il n'est pas nécessaire de proscrire l'utilisation de la bourrache chez les patients traités par ce médicament. Cet acide a également montré une faible action inhibitrice sur les iso-formes suivantes (par ordre décroissant) : CYP1A2, CYP2C19, **CYP3A4** et CYP2D6 (76).

Ainsi, la recherche bibliographique réalisée sur l'huile de bourrache et les molécules anticancéreuses n'a **pas mis en évidence d'interactions cliniquement significatives**.

Toxicité éventuelle

Utilisée aux doses recommandées, l'huile de bourrache n'exerce pas de toxicité chez l'Homme.

Avis sur l'usage de l'huile de bourrache en cas de cancer du sein traité par un traitement médicamenteux anticancéreux

Nos recherches effectuées sur l'huile de bourrache ne montrent ni toxicité ni interaction avec les médicaments anticancéreux utilisés contre le cancer du sein aux doses recommandées. Cette huile peut donc être employée en même temps qu'un traitement anticancéreux en toute sécurité dans le traitement des troubles dermatologiques.

Remarque : Les parties aériennes de la bourrache contiennent des alcaloïdes pyrrolizidiniques hépatotoxiques. L'utilisation de ces parties est fortement déconseillée chez les patientes qui ont un traitement médicamenteux contre le cancer du sein. En effet, le foie est un organe impliqué dans le métabolisme de nombreuses drogues et notamment des molécules de chimiothérapie. La prise concomitante de cette partie de plante avec des agents cytotoxiques qui ont un métabolisme hépatique risque d'entraîner une interaction médicamenteuse potentiellement néfaste.

3.1.12.3 Onagre (huile) – *Oenothera biennis* Linné – Onagraceae

Indications

Au niveau européen, l'HMPC reconnaît un usage traditionnel de l'huile d'onagre dans le **soulagement des démangeaisons** aiguës et chroniques de la **peau sèche** (79).

Métabolites secondaires

Les graines d'onagre renferment une huile riche en acides gras essentiels : les acides palmitique, stéarique, oléique, linoléique, γ -linoléique et α -linoléique (27).

Formes utilisées et doses

Pour obtenir un soulagement des troubles cutanés, il est traditionnellement conseillé de consommer par voie orale 2 g de drogue, deux à trois fois par jour (79).

Propriétés pharmacologiques

In vivo,

- Chez le rat, on a administré du DMBA (diméthylbenz(a)anthracène) pour induire un effet cancérogène au niveau mammaire. On a ensuite administré par voie orale deux huiles : onagre ou maïs. A la fin de l'étude, on constate que les rats ayant reçu l'huile d'onagre développent moins de tumeurs cancéreuses. Ces résultats sont en faveur d'un effet **anti cancérogène** pour l'huile d'onagre (79).
- Chez le rat, l'administration par voie orale d'huile d'onagre exerce un **effet antiulcéreux** vis-à-vis de l'action dommageable des anti inflammatoires stéroïdiens (79).

Etudes cliniques

- Divers essais et études cliniques ont été menés afin d'évaluer l'intérêt de l'huile d'onagre dans différentes indications (traitement de la polyarthrite, de l'eczéma atopique, des mastodynies). Les résultats obtenus sont contradictoires mais restent prometteurs (27; 85).

- Plus particulièrement, l'efficacité de l'huile d'onagre a été évaluée pour traiter les **troubles de la ménopause** tels que les bouffées de chaleur. Les résultats obtenus au cours des essais cliniques ne permettent pas de recommander cette huile pour de tels symptômes (164).

Effets indésirables

L'huile d'onagre présente une grande innocuité quand elle est utilisée aux doses recommandées. Un surdosage de cette huile peut être à l'origine de maux de tête, de nausées, de troubles gastro-intestinaux, de la diarrhée ou de réactions d'hypersensibilité (79; 85).

Précautions d'emploi – Contre-indications

Il est contre-indiqué d'utiliser l'onagre chez les personnes qui présentent une hypersensibilité à cette plante (79).

Interactions médicamenteuses

Au cours de l'étude, une patiente a révélé l'emploi d'un complément alimentaire pour pallier à la survenue de « bouffées de chaleur » chimio-induites. Ce produit contient : **huile d'onagre**, huile de bourrache, huile de nigelle, lycopène et vitamine E. La patiente en a consommé trois capsules quotidiennement pendant deux semaines.

Tout comme l'huile de bourrache, l'onagre contient de l'acide linoléique. La recherche bibliographique réalisée sur cette huile et les molécules anticancéreuses n'a **pas mis en évidence d'interactions cliniquement significatives**.

Toxicité éventuelle

Utilisée aux doses recommandées, l'huile d'onagre n'exerce pas de toxicité chez l'Homme (79).

Avis sur l'usage de l'huile d'onagre en cas de cancer du sein traité par un traitement médicamenteux anticancéreux

Nos recherches effectuées sur l'huile d'onagre ne montrent ni toxicité ni interaction avec les médicaments anticancéreux utilisés contre le cancer du sein aux doses recommandées. L'huile d'onagre peut donc être employée en même temps qu'un traitement anticancéreux en toute sécurité dans le traitement des troubles dermatologiques.

3.1.13 Plantes utilisées dans les troubles climatériques

3.1.13.1 Actée à grappe (rhizome) – *Cimicifuga racemosa* Linné –

Ranunculaceae

Indications

Au niveau européen, l'HMPC reconnaît un usage bien établi pour le rhizome d'actée à grappes dans le traitement des **troubles climatériques** mineurs (bouffées de chaleur, sueurs et modification du sommeil) rencontrés au cours de la ménopause (79).

Métabolites secondaires

Le rhizome d'actée à grappes renferme des triterpènes tétracycliques (actéine, 27-déoxyactéine, cimicifugoside, cimiciracemosides, cimigénol), des acides phénols (acides caféique, isoférule, férulique, fukinolique et piscidique) et des alcaloïdes (cytisine et méthylcytisine).

Il a été décrit que les parties souterraines de l'actée à grappes contenaient de la formonométine (une isoflavone œstrogénique). Cette substance ne semble plus être détectée au cours des recherches menées plus récemment (27).

Formes utilisées et doses

La dose journalière recommandée de rhizome d'actée à grappes (usage bien établi) est de 40 mg d'extrait sec répartis en une à deux prises (79).

Propriétés pharmacologiques

In vitro,

- Des études démontrent un effet œstrogénique de l'actée à grappes tandis que les données les plus récentes montrent qu'elle n'a aucun effet sur les taux sériques de LH, FSH et de prolactine (27; 80).

In vivo,

- Chez le rat, l'effet œstrogénique de cette plante n'a pas été démontré. Il semble actuellement admis que cette plante **n'exerce pas d'activité œstrogénique** (27; 80).

Etudes cliniques

Il existe de nombreuses études évaluant l'effet de l'actée à grappes sur les symptômes de la ménopause dont la qualité globale est faible. Généralement, elles valorisent l'utilisation de cette plante. Néanmoins, on constate ces dernières années l'apparition de données qui remettent en

cause ces résultats. En 2008, une revue systématique a été réalisée sur l'efficacité de cette plante (165). L'obtention de résultats contrastés amène à conclure à **l'absence de preuve convaincante sur l'efficacité de l'actée à grappes contre les troubles de la ménopause**. Néanmoins, il est possible que cette plante exerce un effet bénéfique modeste à court terme (27).

Les résultats publiés sur cette drogue végétale sont discordants. Ceci représente un véritable problème pour son utilisation en toute sécurité surtout chez les femmes atteintes d'un cancer du sein notamment lorsqu'il est hormonodépendant.

Effets indésirables

La consommation d'actée à grappes aux doses habituelles n'est pas dangereuse. Les effets indésirables décrits pour cette plante sont : l'apparition de troubles gastro-intestinaux, de céphalées et des éruptions cutanées (27; 80; 85). Son innocuité lorsqu'elle est utilisée au long cours n'a pas été établie (27).

Précautions d'emploi – Contre-indications

Il n'est **pas conseillé d'utiliser l'actée à grappes chez les femmes qui ont des antécédents personnels ou familiaux de cancer du sein** malgré la remise en cause de ses effets œstrogéniques. Actuellement, des études sont en cours afin d'évaluer si cette précaution d'emploi est justifiée (79).

Interactions médicamenteuses

Au cours de l'étude, une patiente a été répertoriée comme utilisatrice d'actée à grappes. Elle l'utilise sous la forme d'un complexe de plantes dénommé Phapax[®]. Cette spécialité contient : Digitalis 2DH, Melilotus 2DH, Cyclamen 3DH, Chelidonium 3DH, Iris versicolor 3DH, **Cimicifuga 4DH**, Gelsemium 4DH, Sanguinaria 4DH, Argentum nitricum 6DH et Ruta graveolens 8DH. La patiente l'emploie pour « réduire des maux de tête » qui sont apparus depuis le début de sa chimiothérapie. La posologie de cette préparation est de 20 gouttes, trois fois par jour.

La préparation employée par la patiente contient très peu de molécules de la drogue. Néanmoins, malgré cette faible quantité, il n'est **pas possible d'écarter totalement la présence de molécules actives** dans cette préparation.

L'actéine contenue dans l'actée à grappes exerce une inhibition synergique de la prolifération des cellules mammaires cancéreuses. Ceci se produit lorsqu'elle est associée avec des traitements anticancéreux tels que : le paclitaxel, la doxorubicine et le 5-fluorouracile (76; 80)

In vitro, il a été observé qu'un extrait liquide d'actée à grappes entraînait une diminution modeste de l'activité du cisplatine. Néanmoins, il faut signaler que les doses d'extraits administrées sont cent fois plus élevées que celles recommandées chez l'Homme. La même étude a été réalisée avec d'autres médicaments (docétaxel et doxorubicine) et montre une augmentation de leur activité en présence d'actée à grappes ainsi que de leur toxicité (76).

L'actée à grappes entraîne une inhibition statistiquement significative de l'activité du cytochrome **CYP2D6**. Cependant, aucune interaction statistiquement significative n'a été retrouvée entre cette plante et les molécules métabolisées par cette isoforme (76; 79).

L'actée à grappes ne modifie pas l'activité des glycoprotéines P. Ceci a été démontré lors de l'administration concomitante de cette plante avec de la digoxine (utilisée comme sonde). Il en résulte une absence d'interaction entre l'actée à grappes et la digoxine ainsi qu'avec les autres molécules qui sont transportées par les glycoprotéines P. De plus, il apparaît que l'actée à grappes n'interagit pas avec la caféine ni avec le chlorzoxazone qui sont respectivement métabolisés par le cytochrome P450 CYP1A2 et CYP2E1. L'actée à grappes n'inhibe pas de manière significative le CYP P450 et notamment son isoforme CYP 3A4 (76; 79).

Toxicité éventuelle

En 2007, l'EMA a répertoriée quarante-deux cas de pharmacovigilance concernant des atteintes hépatiques associées à une prise d'actée à grappes. En général, ces cas sont peu documentés, concernent des patients qui ont une pathologie ou qui utilisent des produits qui peuvent expliquer les troubles hépatiques. Néanmoins, pour quatre d'entre eux la responsabilité de l'actée à grappes ne peut pas être totalement éliminée. En France, il a été signalé deux cas d'**atteinte hépatique**. Face à une éventuelle toxicité hépatique, un certain nombre de pays ont mis en garde contre l'utilisation de cette plante. C'est pourquoi, dans l'attente de données plus fiables, **il n'est pas recommandé d'utiliser de l'actée à grappes chez les personnes qui présentent ou qui ont eu des troubles hépatiques** (109).

Avis sur l'usage de l'actée à grappes en cas de cancer du sein traité par un traitement médicamenteux anticancéreux

L'actée à grappes reste **actuellement insuffisamment connue** en ce qui concerne sa phytochimie, ses effets bénéfiques et ses effets délétères. Les risques liés à la consommation de cette plante ne peuvent être ignorés et doivent inciter à la prudence. En conséquence, les données disponibles conduisent à **ne pas recommander la consommation de *Cimicifuga racemosa*** en général et encore moins chez des femmes atteintes d'un cancer du sein.

3.1.14 Plantes anti oxydantes dites « anti cancer »

Un effet « anti cancer » est attribué à un certain nombre de plantes médicinales en raison de leur activité anti oxydante. Malheureusement, les études menées à ce jour ne sont pas parvenues à transformer en bénéfiques cliniques les résultats prometteurs obtenus sur les cultures de cellules. De plus, de nombreuses études rapportent qu'une supplémentation en antioxydants ne permet pas d'obtenir une prévention sur le cancer. En revanche, dans certains cas, cette conduite pouvait avoir des effets délétères (166).

Les plantes « anti cancer » répertoriées au cours de notre étude sont :

3.1.14.1 **Artichaut (feuille)** – *Cynara scolymus* Linné – **Asteraceae**

3.1.14.2 **Bourrache (huile)** – *Borago officinalis* Linné – **Boraginaceae**

3.1.14.3 **Camomille allemande (capitule)** – *Matricaria recutita* Linné – **Asteraceae**

3.1.14.4 **Cannelle (écorce)** – *Cinnamomum verum/zeylanicum* Presl – **Lauraceae**

3.1.14.5 **Chardon-Marie (fruit)** – *Silybum marianum* Linné – **Asteraceae**

3.1.14.6 **Curcuma (rhizome)** – *Curcuma longa* Linné – **Zingiberaceae**

3.1.14.7 **Gingembre (rhizome)** – *Zingiber officinale* Roscoe – **Zingiberaceae**

3.1.14.8 **Goji (baie)** – *Lycium barbarum* Linné – **Solanaceae**

3.1.14.9 **Mélisse (feuille)** – *Melissa officinalis* Linné – **Lamiaceae**

3.1.14.10 **Noni (jus)** – *Morinda citrifolia* Linné – **Rubiaceae**

3.1.14.11 **Pamplemousse (fruit)** – *Citrus paradisi* Macfadyen –
Rutaceae

Indications

Le pamplemousse est riche en flavonoïdes. Ces composés possèdent des **propriétés anti oxydantes** qui justifient l'utilisation de ce fruit dans diverses indications : « anti cancer » et hypocholestérolémiante (76).

Métabolites secondaires

Le fruit de pamplemousse renferme des flavonoïdes (naringénine, naringine), des furanocoumarines (bergamottine, 6',7'-dihydroxybergamottine, bergaptène, bergaptol, géranyl-coumarine) et des acides organiques (acides oxalique, citrique, ascorbique, malique et succinique) (76).

Propriétés pharmacologiques

In vitro,

- Les composés **antioxydants** du pamplemousse (flavonoïdes) ont montré leur capacité à inhiber la prolifération des cellules cancéreuses mammaires (167).

Etudes cliniques

Chez des volontaires atteints d'hypercholestérolémie, une étude clinique montre que la consommation de pamplemousse a la propriété de diminuer les taux de cholestérol et de triglycérides sanguins (168).

Interactions médicamenteuses

Au cours de l'étude, deux patientes ont révélé la consommation de pamplemousse. La première l'emploie quotidiennement sous forme de fruit frais comme « fortifiant ». La seconde patiente, consomme le pamplemousse sous la forme d'un complément alimentaire qui renferme également les extraits des plantes suivantes : noni et thym. La patiente en consomme six gélules par jour pour « stimuler son immunité ».

Le jus de pamplemousse est connu pour exercer une **activité inhibitrice sur le cytochrome P450 CYP3A4**. *In vitro*, le jus de pamplemousse inhibe également les isoformes

CYP2D6 et CYP2C9. Les furocoumarines (notamment la bergamottine et la 6',7'-dihydroxybergamottine) et la naringénine présentes dans le pamplemousse semblent être les composés responsables de ces effets. En exerçant un **puissant effet inhibiteur** cliniquement significatif sur le **CYP3A4**, le pamplemousse augmente l'absorption intestinale des médicaments substrats du CYP3A4 et majore leurs effets indésirables et leur toxicité. Ce risque est d'autant plus important que la marge thérapeutique du médicament impliqué est étroite (169).

In vitro, les constituants du jus de pamplemousse inhibent l'activité de la glycoprotéine-P. Néanmoins, cette interaction théorique n'est pas significative lorsque l'on associe ce jus avec de la digoxine qui est un substrat de cette glycoprotéine-P (76).

In vitro, le jus de pamplemousse inhibe l'activité de la protéine transporteuse d'anions OATP1A2. Ceci a pour conséquence de diminuer la biodisponibilité de la fexofénadine, seule substrat de ce transporteur. L'obtention de ce résultat est à interpréter avec prudence et nécessite des données complémentaires (169).

Avis sur l'usage du pamplemousse en cas de cancer du sein traité par un traitement médicamenteux anticancéreux

Plusieurs agents anticancéreux (vinorelbine, vincristine et paclitaxel) sont métabolisés par le cytochrome CYP3A4. Face au potentiel inhibiteur enzymatique du pamplemousse vers ce cytochrome, **nous ne recommandons pas l'utilisation de ce fruit** telle que ou sous diverses formes chez les patientes atteintes d'un cancer du sein quel que soit la forme sous laquelle le pamplemousse est employé.

3.1.14.12 **Pissenlit (partie souterraine)** – *Taraxacum officinale*
Weber – Asteraceae

3.1.14.13 **Radis noir (racine)** – *Raphanus sativus* Linné –
Brassicaceae

3.1.14.14 **Romarin (feuille)** – *Rosmarinus officinalis* Linné –
Lamiaceae

3.1.14.15 **Théier (feuille)** – *Camellia sinensis* Linné – Theaceae

3.1.15 Plantes utilisées dans les troubles respiratoires

3.1.15.1 Thym (feuille) – *Thymus vulgaris* Linné – Lamiaceae

Indications

Au niveau européen, l'HMPC reconnaît un usage traditionnel du thym et de son huile essentielle dans le traitement des symptômes modérés du **rhume** comme **expectorant** (79).

La note explicative dite « Cahiers de l'agence n°3, médicaments à base de plantes » de l'Agence du médicament (1998), décrit pour cette plante médicinale les indications traditionnelles *per os* suivantes : utilisée dans le traitement des **troubles digestifs** (ballonnement épigastrique, lenteur à la digestion, éructations, flatulences) et dans le traitement symptomatique de la **toux**.

Métabolites secondaires

Les feuilles de thym renferment une huile essentielle de composition très variable, avec des nombreux chémotypes qui confèrent à cette plante une spécificité biochimique et thérapeutique. L'huile essentielle de *Thymus vulgaris* se compose de thymol, carvacrol, linalol, β -myrène, γ -terpinène et de *p*-cimène (27).

Les feuilles de thym contiennent des acides phénols (acides caféique et rosmarinique), des triterpènes (acide ursolique), des polysaccharides et des flavonoïdes (hétérosides de l'apigénol et du lutéolol) (27).

Formes utilisées et doses

Traditionnellement, il est conseillé d'utiliser :

- Sous forme d'infusion : 1 à 2 g de drogue, quatre fois par jour au maximum ;
- Sous forme de teinture [1:10, 70% éthanol] : 40 gouttes, quatre fois par jour (79).

Propriétés pharmacologiques

In vitro,

- L'huile essentielle de thym est **antibactérienne** et **antifongique** (79). Cette activité antiseptique est due à la présence de thymol et de carvacrol (27; 83).
- Un extrait éthanolique de thym exerce une activité **spasmolytique** sur l'iléum de cochon (79).
- L'huile essentielle de thym inhibe la synthèse de prostaglandines exerçant ainsi un effet **anti inflammatoire** (79).

L'acide rosmarinique exerce une activité **anti inflammatoire** (79). Cette substance inhibe l'angiogénèse, l'oxydation et le phénomène d'apoptose (79).

In vivo,

- L'administration par voie orale d'un extrait fluide de thym réduit l'œdème de la patte chez le rat (80).

Etudes cliniques

- Une étude comparative, randomisée, en double aveugle réalisée auprès de 60 patients atteints de toux productive montre l'efficacité d'un sirop de thym pour traiter ce symptôme (80).

Effets indésirables

Utilisé aux doses recommandées, le thym présente peu d'effets indésirables (27; 82). De rares cas de réaction d'hypersensibilité sont rapportés ainsi que des troubles digestifs (spasmes, nausées, vomissements) (79).

Précautions d'emploi – Contre-indications

Le thym ne doit pas être employé chez les personnes qui présentent une hypersensibilité à cette plante ou aux plantes de la famille des Lamiacées (79). L'huile essentielle de thym ne doit pas être utilisée par voie interne (76; 27).

Interactions médicamenteuses

Au cours de l'étude, deux patientes ont révélé l'utilisation de thym. La première utilise : « Eau de mélisse des Carmes Boyer » qui contient également : mélisse, camomille, angélique, muguet, cresson, zeste de citron, marjolaine, coucou, sauge, romarin, lavande, armoise, sarriette et **thym**. La patiente ingère une cuillère à café matin et soir de ce produit depuis huit jours pour « soulager des troubles digestifs ».

La seconde patiente, consomme du thym sous la forme d'un complément alimentaire qui renferme également les extraits des plantes suivantes : noni et pamplemousse. La patiente en consomme six gélules par jour pour « stimuler l'immunité ».

In vitro, l'extrait aqueux de thym inhibe le cytochrome P450 isoformes CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A4 (76).

La recherche bibliographique réalisée sur le thym et les molécules anticancéreuses n'a **pas mis en évidence d'interactions cliniquement significative**.

Toxicité éventuelle

Il faut noter que *Thymus vulgaris* présente plusieurs chémotypes. L'huile essentielle de *Thymus vulgaris CT thymol* exerce une dermocausticité ainsi qu'une **hépatotoxicité** lorsqu'elle est employée à hautes doses et sur une longue période (170).

Avis sur l'usage du thym en cas de cancer du sein traité par un traitement médicamenteux anticancéreux

Le thym chémotype *thymol* doit être employé **avec prudence** et sur une **courte période** en raison de son effet hépatotoxique. En revanche, nous ne recommandons pas son usage prolongé chez les femmes traitées par un médicament anticancéreux.

Les autres chémotypes du thym vulgaire peuvent être employés en même temps qu'un traitement anticancéreux en toute sécurité dans le traitement symptomatique de la toux.

3.2 POSTERS SYNTHÉTISANT LES DIVERSES RECOMMANDATIONS FAITES SUR LES PLANTES MÉDICINALES ÉTUDIÉES.

Les posters ci-dessous hiérarchisent les plantes précédemment étudiées suivant leurs conditions d'utilisation avec un traitement médicamenteux anticancéreux. Sur chaque schéma, les plantes sont classées suivant leurs indications thérapeutiques avec un code (⁺⁺⁺ ⁺⁺ ⁺ [?]) signifiant :

⁺⁺⁺ Usage bien établi reconnu par l'HMPC ;



Des preuves scientifiques viennent étayer l'efficacité des plantes

⁺⁺ Usage traditionnel reconnu par l'HMPC ;

⁺ Usage traditionnel reconnu par le cahier de l'agence n°3 ;

[?] Indications basées sur des propriétés pharmacologiques.



Les effets des plantes reposent sur des principes empiriques.

3.2.1 *Plantes médicinales ne présentant à ce jour ni toxicité ni interaction*

La figure 23 récapitule toutes les plantes étudiées qui peuvent être employées en même temps qu'un traitement médicamenteux anticancéreux. En effet, ces plantes médicinales ne présentent ni toxicité ni interaction médicamenteuse avec les médicaments anticancéreux utilisés contre le cancer du sein aux doses recommandées.

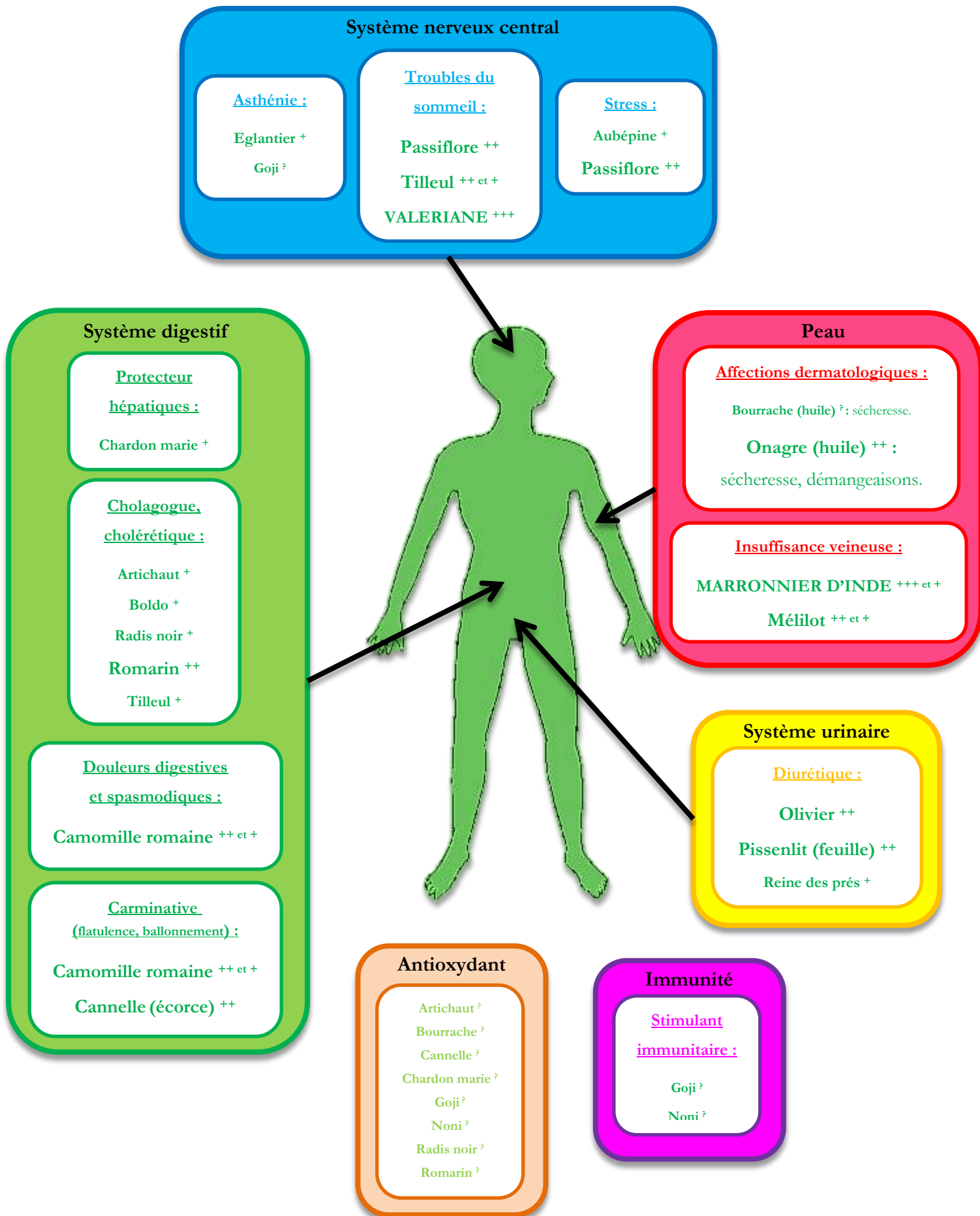


Figure 23 : Plantes médicinales étudiées ne présentant à ce jour aucun risque à être employées avec un médicament anticancéreux aux doses recommandées.

3.2.2 Plantes médicinales étudiées nécessitant des précautions d'emploi

La figure 24 présente les plantes médicinales étudiées nécessitant une attention particulière. En effet, certains métabolites secondaires sont susceptibles de provoquer des effets indésirables non souhaités chez les patientes traitées avec un médicament anticancéreux.

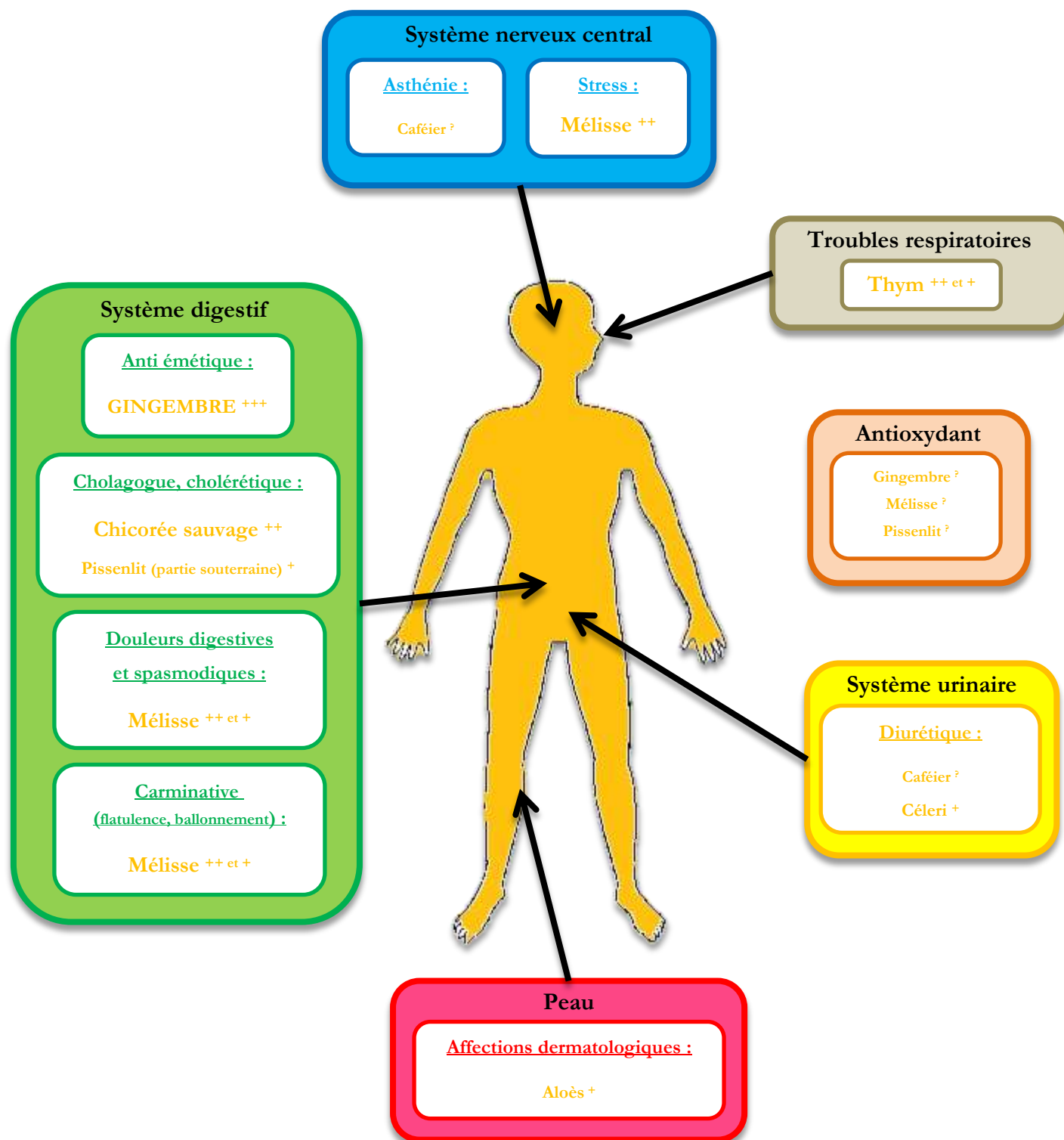


Figure 24 : Plantes médicinales étudiées nécessitant des précautions d'emploi chez les patientes atteintes d'un cancer du sein.

3.2.3 Plantes médicinales étudiées présentant un risque toxique

Dans la figure 25, nous avons résumé les plantes médicinales étudiées pour lesquelles on soupçonne une toxicité (hépatique ou cardiaque).

Le foie est un organe impliqué dans le métabolisme de nombreuses drogues et notamment celles utilisées dans le traitement du cancer du sein. La prise concomitante de plantes exerçant une toxicité hépatique avec des agents anticancéreux dont le métabolisme est hépatique risque d'entraîner une interaction potentiellement néfaste. De la même façon, la prise de plantes cardio toxiques est déconseillée en cas de traitement anticancéreux.

De façon générale, l'usage prolongé des plantes à toxicité hépatique ou cardiaque n'est donc pas à conseiller chez les patientes ayant un traitement contre le cancer du sein et contre le cancer en général.

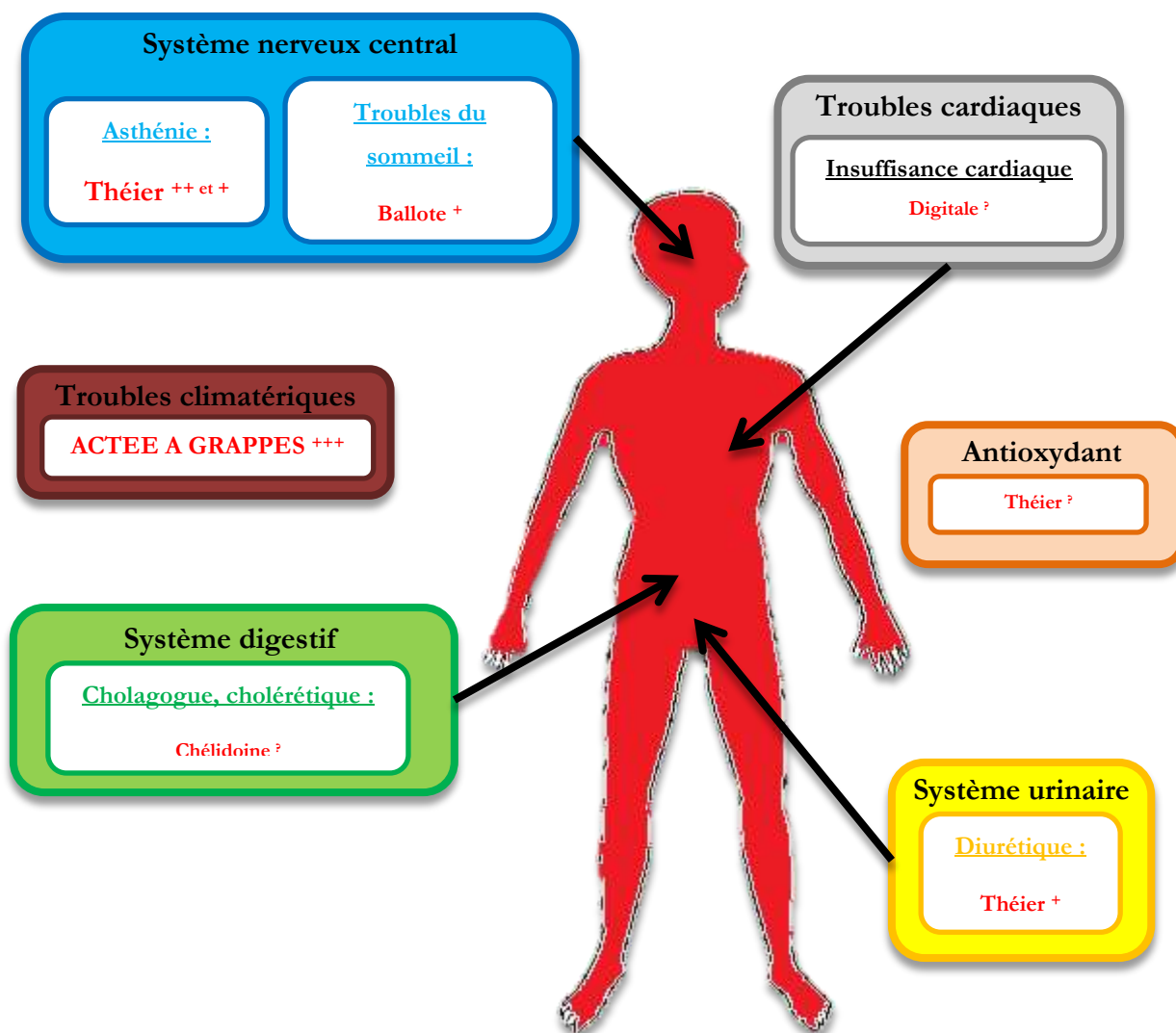


Figure 25 : Plantes médicinales potentiellement toxiques dont l'usage prolongé est à déconseiller chez les patientes atteintes d'un cancer du sein.

3.2.4 Plantes étudiées non recommandées

Dans la figure 26, nous avons répertorié les plantes médicinales dont nous ne recommandons pas l'usage car :

- elles sont susceptibles d'**interagir** avec les molécules anticancéreuses ;
- ou elles sont **insuffisamment connues** pour être conseillées et utilisées par les femmes atteintes d'un cancer du sein.

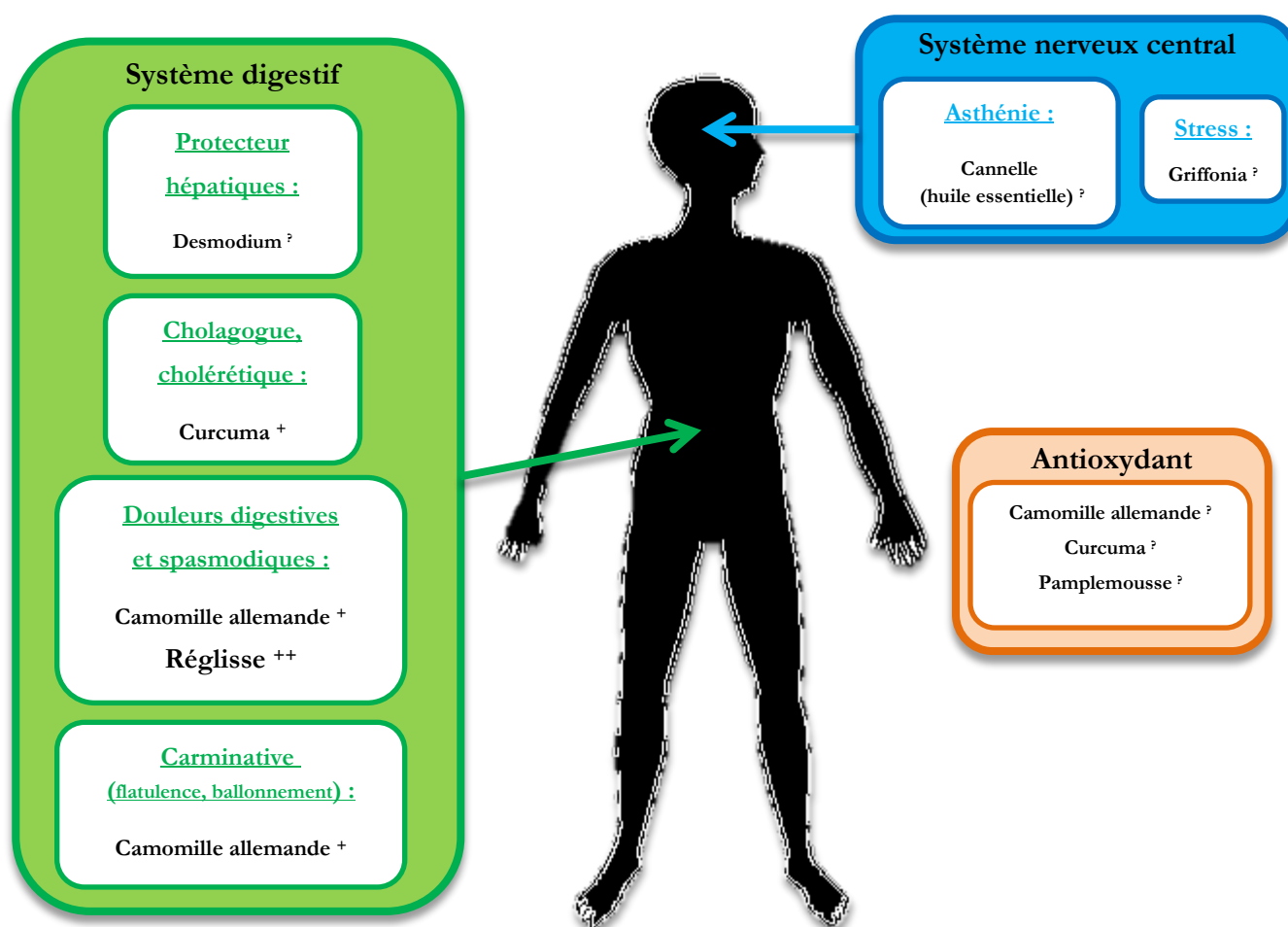


Figure 26 : Plantes médicinales étudiées non recommandées chez les patientes atteintes d'un cancer du sein.

3.3 LISTES D'OUVRAGES ET DE SITES INTERNET DONNANT ACCÈS À DES INFORMATIONS FIABLES SUR LES PLANTES MÉDICINALES

3.3.1 *Liste d'ouvrages de référence*

Notre travail nous a permis de réaliser une liste des principaux ouvrages employés afin d'obtenir des données fiables et pertinentes sur les plantes médicinales étudiées. Cette liste donne évidemment accès à de nombreuses autres plantes et peut s'avérer utile pour l'ensemble des professionnels de santé.

- **CASSILETH BR, YEUNG KS, GUBILII J.** *Herb-drug interactions in oncology*. 2ème. Shelton : People's Medical Publishing House, 2010. p. 769 (68) ;
- **BRUNETON J.** *Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales*. 4ème édition . Paris : Lavoisier, 2009. p. 1269 (27) ;
- **European Scientific Cooperative on Phytotherapy ESCOP.** *E/S/C/O/P monographs the scientific foundation for herbal medicinal products : 2nd edition completely revised and expanded*. New York : Thieme, 2003 (80) ;
- **European Scientific Cooperative on Phytotherapy ESCOP.** *E/S/C/O/P monographs the scientific foundation for herbal Medicinal products, Supplement*. 2ème édition. New York : Thieme, 2009. p. 306 (81);
- **WICHTL M, ANTON R and al.** *Plantes thérapeutiques, Tradition, pratique officinale, science et thérapeutique*. 2ème édition française. Paris : Médicales internationales, 2003. p. 689 (82) ;
- **CAPASSO F, GAGINELLA TS, GRANDOLINI G, IZZO AA.** *Phytotherapy : a quick reference to herbal medicine* . Berlin : Springer , 2003 . p. 424 (83) ;
- **Agence du médicament,** Médicaments à base de plantes. Paris : Les cahiers de l'Agence, 1998. p. 81 (84).
- **WILLIAMSON E, DRIVER S, BAXTER K.** *Stockley's herbal medicines interactions : a guide to the interactions of herbal medicines, dietary supplements and nutraceuticals with conventional medicines* . London : Pharmaceutical Press, 2009. p. 423 (76).

3.3.2 Liste de sites Internet de référence

Nous avons également effectué des recherches sur Internet. De par sa diversité et son accessibilité, ce moyen moderne de recherche donne accès à de multiples sources d'informations. Malheureusement, ces informations ne sont pas toujours fiables et rigoureuses. C'est pourquoi, nous avons choisi de ne citer que les sites qui ont été employés au cours de notre travail et qui sont reconnus par la communauté scientifique [Tableau 6].

Tableau 6 : Liste des sites Internet employés de référence.

Nom du site Internet	Adresse	Accès
EMEA	http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/herbal_search.jsp&mid=WC0b01ac058001fa1d	Libre
GOOGLE SCHOLAR	http://scholar.google.fr/	Libre
Pubmed	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/buadistant.univ-angers.fr/pubmed?otool=ifruanglib	Libre
Web of Knowledge	http://apps.webofknowledge.com/buadistant.univ-angers.fr/UA_GeneralSearch_input.do?product=UA&search_mode=GeneralSearch&SID=Z1I9Pne@GK1Gm@C4K54&referencesSaved=	Libre
Science Direct	http://www.sciencedirect.com/buadistant.univ-angers.fr/	Libre
Springer	http://link.springer.com/buadistant.univ-angers.fr/	Libre
The Cochrane Library	http://www.thecochranelibrary.com/buadistant.univ-angers.fr/view/0/index.html	Libre

3.4 GUIDE DESTINÉ AUX PROFESSIONNELS DE SANTÉ ET AUX PATIENTES ATTEINTES D'UN CANCER DU SEIN

Nous avons souhaité élaborer un guide pour les patientes et les professionnels de santé qui synthétise l'ensemble des **recommandations** faites sur les plantes médicinales étudiées. Ce guide permet :

- d'obtenir des **informations fiables** sur les plantes médicinales étudiées ;
- de renseigner sur les **indications**, les **bénéfices**, les **précautions d'emploi** et les éventuels **risques** liés à l'utilisation de ces plantes ;

- de **sensibiliser** les patientes et les professionnels de santé à discuter ensemble de l'utilisation de la phytothérapie en même temps qu'un traitement anticancéreux.

Ce guide est un prototype en cours de validation par le service de communication de l'ICO Paul Papin.



Informations sur une médecine complémentaire : la phytothérapie.

Guide pour les patientes atteintes d'un cancer du sein.



Vous êtes actuellement traitées à l'Institut de cancérologie de l'Ouest Paul Papin pour un cancer du sein. Vous êtes nombreuses à vouloir employer des plantes médicinales en même temps que votre traitement anticancéreux mais aussi à vous interroger sur leur sécurité d'emploi.

Ce guide a pour objectif de vous aider à utiliser les plantes médicinales en vous éclairant sur leurs bénéfices et leurs dangers.

La discussion avec les différents professionnels de santé (médecins généralistes, oncologues, infirmières, pharmaciens) qui vous entourent est primordiale pour vous assurer une bonne prise en charge.

Les plantes étudiées dans ce guide proviennent d'une enquête réalisée au sein de l'ICO Paul Papin en 2012. La liste des plantes n'est pas exhaustive et pourra être complétée.



Valeriana officinalis

LA PHYTOTHÉRAPIE

La phytothérapie correspond à l'utilisation de plantes médicinales dans le traitement des maladies. Depuis des siècles et à travers le monde, les plantes sont employées à des fins thérapeutiques.

De plus en plus de patientes atteintes d'un cancer du sein emploient des produits à base de plantes considérant que, puisqu'ils sont naturels, ils sont inoffensifs. Cependant, les plantes médicinales peuvent comporter des **contre-indications**, **interagir** avec les médicaments conventionnels ou d'autres produits naturels et même provoquer des **effets secondaires et des toxicités**.

C'est pourquoi, nous vous proposons au travers de ce guide d'avoir une meilleure connaissance sur quelques plantes médicinales en les classant selon leurs indications thérapeutiques et suivant quatre niveaux :



Rosmarinus officinalis



Mentha piperata



Olea europea



Taraxacum officinale

PLANTES QUI NE PRÉSENTENT NI TOXICITÉ NI INTERACTION AVEC LES MOLÉCULES ANTICANCÉREUSES AUX DOSES RECOMMANDÉES

Plantes à utiliser.

Indications thérapeutiques	Plantes recommandées
Lutter contre les flatulences et les ballonnements	Camomille romaine (capitule) <i>Chamaemelum nobile</i>
	Cannelle (écorce) <i>Cinnamomum verum/ zeylanicum</i>
Lutter contre les douleurs digestives et spasmodiques	Camomille romaine (capitule) <i>Chamaemelum nobile</i>
Favoriser la digestion en augmentant la production de bile	Artichaut (feuille) <i>Taraxacum officinale</i>
	Boldo (feuille) <i>Peumus boldus</i>
	Romarin (feuille) <i>Rosmarinus officinalis</i>
	Tilleul (aubier) <i>Tilia cordata</i>
Protecteur hépatique	Chardon marie (fruit) <i>Silybum marianum</i>
Favorise l'élimination de l'eau dans les urines (diurétiques)	Olivier (feuille) <i>Olea europea</i>
	Pissenlit (feuille) <i>Taraxacum officinale</i>
Favoriser le sommeil	Passiflore (partie aérienne) <i>Passiflora incarnata</i>
	Tilleul (inflorescence) <i>Tilia cordata</i>
	Valériane (racine) <i>Valeriana officinalis</i>
Diminuer le stress	Passiflore (partie aérienne) <i>Passiflora incarnata</i>
Lutter contre la fatigue	Eglantier (fruit) <i>Rosa canina</i>
Sécheresse de la peau	Bourrache (huile) <i>Borago officinalis</i>
	Onagre (huile) <i>Oenothera biennis</i>



Melissa officinalis



Zingiber officinale



Coffea arabica



Rosae canina



Tilia cordata



Tilia cordata



Camelia sinensis



Chamaemelum nobile



Peumus boldus



Melilotis officinalis

PLANTES DONT L'UN DES CONSTITUANTS EST SUSCEPTIBLE DE PROVOQUER DES EFFETS INDÉSIRABLES NON NÉGLIGEABLES

Plantes à utiliser avec précautions.

Indications thérapeutiques	Plantes	Commentaires
Lutter contre les flatulences et les ballonnements	Mélisse (feuille) <i>Melissa officinalis</i>	Usage prolongé déconseillé.
Lutter contre les douleurs digestives et spasmodiques		
Favoriser la digestion en augmentant la production de bile	Chicorée sauvage (racine) <i>Cichorium intybus</i>	A prendre à distance des médicaments (2 heures). Ces plantes accélèrent le transit et peuvent ainsi diminuer l'efficacité des autres médicaments pris en même temps.
	Pissenlit (partie souterraine) <i>Taraxacum officinalis</i>	
Contre les vomissements chimio induits	Gingembre (rhizome) <i>Zingiber officinale</i>	
Favorise l'élimination de l'eau dans les urines (diurétiques)	Caféier (graine) <i>Coffea arabica</i>	Un surdosage en caféine provoque : excitation, nervosité, insomnie, diarrhée, tremblements et ulcères. Cette substance doit être employée avec prudence ¹ .
	Céleri (racine) <i>Apium graveolens</i>	Risque important d'allergie.
Diminuer le stress	Mélisse (feuille) <i>Melissa officinalis</i>	Usage prolongé déconseillé.
Divers	Aloès (gel) <i>Aloe vera</i> par voie orale	A prendre à distance des médicaments (2 heures).

¹ Particulièrement si vous avez une consommation importante de boissons à base de caféine (café, thé, cola).

PLANTES QUI EXERCENT OU QUI SONT SOUPÇONNÉES D'EXERCER UNE TOXICITÉ AU NIVEAU DU FOIE OU DU CŒUR

Plantes à éviter.



Curcuma longa



Glycyrrhiza glabra



Rosmarinus officinalis



Mentha piperata



Coffea arabica

Indications thérapeutiques	Plantes	Commentaires
Favoriser la digestion en augmentant la production de bile	Chéridoine (plante entière) <i>Chelidonium majus</i>	Plante qui peut exercer une toxicité sur le foie.
Diurétique	Théier (feuille) <i>Camellia sinensis</i>	Le thé vert est susceptible d'exercer une toxicité sur le foie. Usage prolongé déconseillé.
Favoriser le sommeil	Ballote (sommités fleuries) <i>Ballota nigra</i>	Plante qui peut exercer une toxicité sur le foie.
Lutter contre la fatigue	Théier (feuille) <i>Camellia sinensis</i>	Le thé vert est susceptible d'exercer une toxicité sur le foie. Usage prolongé déconseillé.
Plante anti oxydante dite « anti cancer » ²		
Lutter contre les troubles de la ménopause (bouffées de chaleur)	Actée à grappes (rhizome) <i>Cimicifuga racemosa</i>	Plante actuellement insuffisamment connue pour pouvoir être recommandée.

² Actuellement, les données scientifiques ne permettent pas de démontrer l'existence de plantes médicinales à action « anti cancer ». Une supplémentation en antioxydants ne permet pas d'obtenir une prévention sur le cancer. En revanche, dans certains cas, cette conduite peut avoir des effets délétères.



Curcuma longa



Camelia sinensis



Rosmarinus officinalis



Melilotis officinalis



Coffea arabica

PLANTES NON
RECOMMANDÉES CHEZ LES
FEMMES TRAITÉES POUR UN
CANCER DU SEIN

Plantes non
recommandées

Indications thérapeutiques	Plantes	Commentaires
Lutter contre les flatulences et les ballonnements	Camomille allemande (capitule) <i>Matricaria recutita</i>	Possible effets anti hormonaux.
Lutter contre les douleurs digestives	Camomille allemande (capitule) <i>Matricaria recutita</i>	
Lutter contre les douleurs digestives	Réglisse (racine) <i>Glycyrrhiza glabra</i>	Plante qui exercent des effets hormonaux.
Favoriser la digestion en augmentant la production de bile	Curcuma (rhizome) <i>Curcuma longa</i>	Le curcuma peut modifier l'efficacité de certains médicaments utilisés dans le traitement du cancer du sein.
Protecteur hépatique	Desmodium (parties aériennes) <i>Desmodium adscendens</i>	Plantes actuellement insuffisamment connues pour être recommandées chez les femmes atteintes d'un cancer du sein.
Lutter contre le stress	Griffonia (graine) <i>Griffonia simplicifolia</i>	
Plante anti oxydante dite « anti cancer » ²	Camomille allemande (capitule) <i>Matricaria recutita</i>	Possible effets anti hormonaux.
	Curcuma (rhizome) <i>Curcuma longa</i>	Le curcuma peut modifier l'efficacité de certains médicaments utilisés dans le traitement du cancer du sein.
	Pamplemousse (fruit) <i>Citrus paradisi</i>	Le pamplemousse augmente les effets indésirables et la toxicité de certains médicaments utilisés dans le traitement du cancer du sein.

De plus en plus de preuves scientifiques viennent étayer l'efficacité des plantes médicinales sous certaines conditions d'utilisation. Malgré cela, de nombreuses lacunes restent à combler en ce qui concerne leur innocuité. Leur usage peut parfois avoir des conséquences néfastes en termes de santé publique.

Parfois, vous pouvez redouter d'aborder l'utilisation ou le souhait d'utiliser des plantes médicinales avec votre médecin. Tous les professionnels de santé qui vous entourent sont garants de votre santé. En travaillant ensemble et en ayant une discussion libre et entière, vous vous assurez une prise en charge complète.

Les professionnels de santé, notamment le pharmacien d'officine, représentent dans ce contexte, une source fiable d'informations car en plus de dialoguer sur les possibles avantages des plantes médicinales, ils peuvent évaluer les risques potentiels. Votre pharmacien est le seul professionnel de santé à recevoir des enseignements obligatoires concernant l'homéopathie, la phytothérapie...

L'achat de vos plantes médicinales doit se réaliser dans des lieux qui garantissent leur identification, leur dosage et leur innocuité.

Pour toutes les autres médecines complémentaires non abordées dans ce guide (homéopathie, acupuncture, médecine chinoise...) assurez-vous qu'elles soient pratiquées par des personnes compétentes.

4. DISCUSSION

4.1 BIAIS

4.1.1 *Méconnaissance de certaines plantes*

La première limite à laquelle nous nous sommes confrontés est le manque de données concernant certaines plantes telles que le desmodium, le noni ou le goji. Ce manque d'informations peut être en partie expliqué par :

- l'arrivée sur le marché de plantes provenant du monde entier pour lesquelles on a peu de recul ;
- l'intérêt moindre des chercheurs et des financeurs pour les plantes moins à la mode et qui sont faiblement consommées.

C'est pourquoi les données qui figurent dans ce travail pourront être complétées par la suite par des études plus exhaustives.

4.1.2 *Extrapolation difficile des données obtenues in vitro/in vivo chez l'Homme*

4.1.2.1 **Concernant les indications thérapeutiques**

Les plantes médicinales sont traditionnellement employées par l'Homme depuis de nombreuses années, ce qui a permis de développer des connaissances sur leurs actions. C'est la raison pour laquelle la communauté scientifique a tardé à démontrer les réels effets thérapeutiques des plantes médicinales. Lorsque ces recherches sont menées, les données obtenues proviennent dans la plupart des cas de travaux menés *in vitro* ou chez des animaux. Leur extrapolation à l'Homme reste difficile à réaliser. La plupart des plantes médicinales de notre étude sont concernées par cette difficulté.

4.1.2.2 **Concernant les interactions plantes-médicaments anticancéreux**

Actuellement, il existe quelques études qui traitent des interactions entre les plantes médicinales et les médicaments anticancéreux. Même si leur nombre reste faible, elles se développent. Au cours de notre travail, nous avons mis en évidence l'existence de plantes susceptibles d'interagir avec les médicaments anticancéreux (camomille allemande, réglisse, curcuma, pamplemousse). Dans la majorité de ces cas, les données obtenues ne sont pas

confirmées au niveau clinique. Cependant, ces données expérimentales ne doivent pas être négligées car elles permettent d'émettre des recommandations.

De plus, ces interactions, quand elles sont mises en évidence, présentent souvent des mécanismes d'action non clairement identifiés.

C'est pourquoi, notre travail met en avant l'importance de réaliser des investigations supplémentaires sur les plantes médicinales et leur potentiel à interagir avec les médicaments anticancéreux. Il est primordial que des données scientifiques valident ou non ces données afin de sécuriser l'emploi des plantes médicinales auprès des patientes atteintes d'un cancer du sein.

4.1.3 *Variabilité interindividuelle*

La plupart des interactions pharmacocinétiques décrites dans notre travail sont obtenues par modification (induction ou inhibition) du métabolisme des cytochromes, en particulier le cytochrome P450. Le principal biais avec ces interactions réside dans le fait que les cytochromes ont une importante variabilité interindividuelle d'expression et de fonction. Il en est de même pour la glycoprotéine P. C'est pourquoi des données contradictoires sont parfois retrouvées dans la littérature.

4.1.4 *Reproductibilité des études*

Les études citées au cours de notre travail utilisent des plantes sous diverses formes : poudre, extraits aqueux, hydro alcoolique ou alcoolique. Suivant la forme employée, la composition en métabolites secondaires varie. Ces variations posent le problème du manque de reproductibilité des études et de la difficulté de l'interprétation des résultats. En effet, il est alors difficile de connaître quel métabolite est à l'origine de l'effet observé.

4.2 INTÉRÊTS DE NOTRE TRAVAIL POUR LES PROFESSIONNELS DE SANTÉ

4.2.1 *Prise de conscience*

L'état des lieux réalisé au sein de l'ICO Paul Papin souligne **l'importance du phénomène des MC** et notamment de la **phytothérapie**. Cette prise de conscience amène les professionnels de santé à s'interroger sur leur rôle à jouer dans ce contexte. En effet, les MC ne peuvent plus être ignorées et doivent être abordées avec les patientes.

4.2.2 *Renforcer les connaissances sur les plantes médicinales en ce qui concerne :*

4.2.2.1 **Leurs indications**

Au cours de notre travail, nous avons observé que les plantes médicinales bénéficiaient d'indications thérapeutiques reconnues d'un point de vue **traditionnel** et/ou par des **études scientifiques**. La distinction entre les deux est importante car le niveau de preuve n'est pas identique. En effet, dans le premier cas, les effets des plantes reposent sur des principes empiriques. En revanche, dans le second cas, des preuves scientifiques viennent étayer l'efficacité des plantes. Ainsi, nous recommandons, si le choix est possible, de privilégier l'usage de plantes pour lesquelles un usage bien établi est démontré.

4.2.2.2 Leurs effets

Nous avons parfois remarqué une certaine discordance entre les effets escomptés lors de l'utilisation d'une plante médicinale par les patientes et ceux démontrés.

Avec notre travail, nous souhaitons souligner l'importance de se renseigner sur les effets réellement démontrés des plantes médicinales et leur niveau de preuve chez l'Homme. Avec ces connaissances, le professionnel de santé pourra renseigner et conseiller sa patiente de manière pertinente.

4.2.2.3 Leurs toxicités

Malgré leur appartenance au domaine végétal, les plantes ne sont pas sans danger. En effet, au cours de notre travail nous avons mis en évidence que la **prise régulière et prolongée** de certaines plantes peut être à l'origine d'une toxicité. Parfois, les données cliniques décrivant cet effet sont limitées (nombre de patients faible, identification difficile du composé responsable d'autant plus si le produit incriminé inclut plusieurs plantes). Néanmoins, nous déconseillons l'utilisation de ces plantes pour lesquelles des effets toxiques sont suspectés ou décrits chez les femmes qui ont un traitement médicamenteux anticancéreux.

4.2.2.4 Leurs interactions

Nous avons remarqué que certaines plantes étudiées sont susceptibles d'interagir avec les médicaments anticancéreux. Néanmoins, nous avons constaté que la majorité des interactions décrites ne sont pas démontrées au niveau clinique. Le **manque d'informations** sur les interactions qui peuvent exister entre les plantes médicinales et les médicaments anticancéreux constitue un véritable problème pour l'ensemble des professionnels de santé. Dans ce cas, les praticiens doivent en informer leurs patientes et leurs préciser que cela n'exclut pas d'éventuelles interactions ou effets secondaires avec le traitement conventionnel.

Dans l'attente de données complémentaires, nous recommandons que tout professionnel de santé adopte une attitude de **prudence** avec sa patiente et si besoin, l'oriente vers d'autres professionnels de santé dont les connaissances sur les plantes médicinales sont plus complètes.

4.2.3 Répondre à la demande de conseils des patientes

De par sa proximité et grâce à ses connaissances sur le médicament en général, le pharmacien d'officine joue un rôle clé dans la prise en charge des patientes souhaitant ou consommant des plantes médicinales. Les outils proposés dans ce travail permettent de répondre à la demande de conseil des patientes sur l'utilisation correcte et en toute sécurité de la phytothérapie. Le pharmacien d'officine, expert en la matière, représente une source d'informations riche. Il contribue ainsi à l'amélioration de la qualité des soins et à la sécurisation de la dispensation des produits de santé.

4.2.4 Faciliter le dialogue avec les patientes

La problématique fréquemment rencontrée avec les produits de phytothérapie peut être représentée ainsi :

- une part non négligeable de patientes atteintes d'un cancer du sein ont recours à la phytothérapie (3; 65; 71) ;
- peu d'entre elles avertissent les différents professionnels de santé impliqués dans leur prise en charge de cet usage (3; 4; 5).

En omettant de communiquer volontairement ou pas, ces informations précieuses, les risques d'interactions et de toxicités peuvent être considérablement augmentés. Ces risques interviennent chez des patientes souffrant d'une pathologie grave mettant parfois en jeu leur pronostic vital.

En utilisant des plantes médicinales, les patientes désirent intervenir sur leur état de santé. En effet, un nombre important des patientes rencontrées nous ont confiés qu'elles souhaitaient éliminer le plus rapidement possible les molécules de chimiothérapie par l'intermédiaire des plantes. La révélation de cette conduite doit interpeller l'ensemble des professionnels de santé. C'est en ayant une discussion libre et entière avec les patientes qu'il est possible de connaître et de comprendre leurs motivations.

A l'hôpital, la réalisation d'un entretien abordant la question des thérapies complémentaires nous semble indispensable. Il permet ainsi d'amorcer le dialogue avec la

patiente et d'établir une liste exhaustive de tous les produits à visée de santé qu'elle utilise ou a l'intention d'utiliser. C'est en ayant une vue d'ensemble de la consommation de la patiente que les professionnels de santé, particulièrement le pharmacien hospitalier, peuvent détecter et gérer d'éventuelles interactions.

A l'officine, le pharmacien joue un rôle central dans la problématique des médecines complémentaires car, en engageant la discussion sur l'utilisation de produits de phytothérapie, il peut apporter toute sa compétence et ses connaissances dans ce domaine.

4.2.5 *Source d'informations*

Les professionnels de santé, notamment le pharmacien d'officine, se doivent d'acquérir et de renouveler leurs savoirs grâce à leur formation de base et continue. L'acquisition de connaissances sur les différentes MC est aujourd'hui indispensable. Ceci est rendu possible par l'analyse de l'ensemble des sources scientifiques qui donnent accès à des données fiables sur ce sujet (ouvrages universitaires, articles scientifiques et Internet par exemple). L'ensemble des outils développés au cours de notre travail permet de guider au quotidien les professionnels de santé en offrant une source fiable d'informations.

4.3 ET EN PRATIQUE ?

Voici quelques éléments complémentaires qui, selon nous, sont essentiels pour répondre aux questions des patientes et des professionnels de santé :

4.3.1 *Lieux d'approvisionnement en produits à base de plantes*

L'achat de phyto médicaments est possible uniquement en pharmacie tandis que les compléments alimentaires sont en vente dans de multiples lieux : pharmacie, magasins biologiques, supermarché, ventes à domicile, Internet.

En fonction des lieux d'approvisionnement, les **niveaux de contrôle** peuvent fluctuer. La directive européenne (2004/24/CE) impose pour les médicaments à base de plantes de passer par une procédure d'enregistrement simplifiée. Ceci concerne exclusivement les produits du circuit pharmaceutique. Les autres produits commercialisés en dehors de ce circuit ne sont pas soumis à cette obligation soulevant ainsi quelques interrogations quant à la **nature des composants utilisés**, aux problèmes de **contamination**, de **falsification** et d'**adjonction** à ces produits de d'autres substances.

4.3.2 Exemples de produits de phytothérapie à employer

Pour répondre aux besoins de nos patientes, nous avons répertorié des noms de médicaments et de compléments alimentaires contenant les plantes citées précédemment. Ces produits pourront être employés en toute sécurité avec un traitement médicamenteux anticancéreux. Pour réaliser cette liste, nous avons sélectionné trois gammes de produits de phytothérapie disponibles en officine : Elusanes[®] (Naturactive), Arkogélules[®] (Arkopharma) et Phytostandard[®] (Pileje).

La plupart du temps, les gammes Elusanes[®] et Arkogélules[®] sont respectivement formulées à partir d'extraits secs aqueux ou hydro alcooliques et de poudres de plante. Ces deux laboratoires conditionnent leurs produits sous forme de gélules permettant ainsi une utilisation facile et un masquage du goût des plantes.

Chez Naturactive, on trouve en général 200 mg d'extrait sec par gélule (DER de [5 :1])⁷ soit :

- 200 mg d'extrait sec (soit une gélule) sont obtenus à partir d'1 gramme de drogue (200 x 5) ;
- 400 mg d'extrait sec (soit deux gélules) sont obtenus à partir de 2 grammes de drogue (400 x 5).

Ceci signifie qu'en consommant deux gélules, on se rapproche de l'usage traditionnel.

Ainsi, le laboratoire Arkopharma a choisi d'utiliser le totum de la plante pour obtenir l'équivalent et se rapprocher de l'usage traditionnel. On est parfois amené à prendre six à huit gélules de poudre de drogue par jour ce qui peut paraître important pour la patiente. Par ailleurs, la consommation de plantes sous forme de poudre peut conduire à l'ingestion de substances non traditionnellement consommées.

La gamme Phytostandard des laboratoire Pileje est formulée à partir d'extrait fluide hydro alcoolique de plante fraîche obtenu par un procédé d'extraction breveté. En général, dans 5 ml on retrouve au minimum 0,9 g d'extrait fluide DER [1 :1]. Ainsi, en consommant une à deux doses de 5 ml, on se rapproche de l'usage traditionnel.

⁷ Un DER de [5 :1] signifie que l'on obtient un gramme d'extrait à partir de cinq grammes de drogue.

Le tableau 7 résume les spécialités à base de plantes que nous considérons appropriées pour obtenir un effet thérapeutique. Parfois, la posologie recommandée par le fabricant nous semble faible par rapport aux recommandations qui sont faites ; c'est pourquoi nous avons proposé des modifications de posologie.

Tableau 7 : Composition et avis sur plusieurs spécialités à base de plante commercialisées en pharmacie d'officine (liste non exhaustive).

Indication thérapeutique	Plantes	Nom	Type de spécialité	Composition	Dose par unité de prise	Equivalent en drogue	Posologie recommandée par le fabricant	Analyse critique	
Plantes cholagogues cholérétiques	Artichaut	Elusanes Artichaut®	Médicament	Extrait sec aqueux d'artichaut DER [4 à 5 : 1]	200 mg	800 à 1000 mg	1 gélule, trois fois/jour	Recommandations : Sous forme de poudre de drogue, il est recommandé de consommer 3 g par prise.	Dans ce produit, la dose par prise (0,8 à 1 g) est inférieure aux recommandations. Pour répondre aux recommandations, nous recommandons de porter la posologie à trois gélules par prise.
		Phytostandard Artichaut®	Complément alimentaire	Extrait fluide de feuilles d'artichaut DER [1 : 1] Pour 5 ml de préparation, on a au minimum 0,9 g d'extrait	900 mg	900 mg	5 ml par jour.		Dans ce produit, la dose par prise (0,9 g) est inférieure aux recommandations. Pour répondre aux recommandations, nous recommandons de porter la posologie à 15 ml par prise.
	Boldo	Elusanes Boldo®	Médicament	Extrait sec aqueux de boldo DER [4 à 5 : 1]	200mg	800 à 1000 mg	1 gélule, deux fois par jour.	Recommandations : Sous forme de poudre de drogue, il est recommandé de consommer 1 à 2 g par prise. Sous forme d'extrait sec aqueux DER [5 :1], il convient d'utiliser jusqu'à 400 mg par prise.	Dans ce produit, la dose par prise (0,8 à 1 g) est conforme aux recommandations mais reste faible . Pour se rapprocher des recommandations, nous recommandons de porter la posologie à deux gélules par prise.

Protecteur hépatique	Chardon marie	Légalon®	Médicament	Extrait de fruit du chardon marie	70 mg de silymarine		2 comprimés, deux à trois fois/jour.	<i>La dose journalière recommandée est de 12 à 15 g de drogue brute sèche ce qui correspond à une teneur en silymarine de 200 à 400 mg.</i>	Avec le médicament Légalon®, on a un apport de 280 à 420 mg de silymarine par jour. Ce médicament est conforme aux recommandations.
Troubles du sommeil, stress et ses symptômes	Aubépine	Arkogélule Aubépine®	Médicament	Poudre de sommités fleuries d'aubépine	350 mg	350 mg	1 gélule matin, midi et soir.	<i>Recommandations : Sous forme de poudre de drogue, il est recommandé de consommer 0,3 à 1 g par prise.</i>	Dans ce produit, la dose par prise (0,35 g) est conforme aux recommandations mais reste faible .
		Elusanes Aubépine®	Médicament	Extrait extrait hydroalcoolique sec de sommité fleurie d'aubépine DER [4 à 5 : 1]	200 mg	800 à 1000 mg	1 gélule matin et soir.		Dans ce produit, la dose par prise (0,8 à 1 g) est conforme aux recommandations.
		Phytostandard Aubépine®	Complément alimentaire	Extrait fluide de sommités fleuries d'aubépine DER [1 : 1] Pour 5 ml de préparation, on a au minimum 0,9 g d'extrait	900 mg	900 mg	5 ml par jour.	<i>Recommandations : Sous forme de poudre de drogue, il est recommandé de consommer 0,3 à 1 g par prise.</i>	Dans ce produit, la dose par prise (0,9 g) est conforme aux recommandations.
	Passiflore	Arkogélule Passiflore®	Médicament	Poudre de parties aériennes de passiflore	300 mg	300 mg	2 gélules le soir et 2 gélules au coucher.	<i>Recommandations : Sous forme de poudre de drogue, il est recommandé de consommer 0,5 à 2g par prise.</i>	Dans ce produit, la dose par prise (0,6 g) est conforme aux recommandations.

Troubles du sommeil, stress et ses symptômes	Passiflore	Elusanes Passiflore®	Médicament	Extrait sec hydro alcoolique de passiflore DER [4 à 5 : 1]	200 mg	800 à 1000 mg	1 gélule matin et soir.	<i>Recommandations : Sous forme de poudre de drogue, il est recommandé de consommer 0,5 à 2g par prise.</i>	Dans ce produit, la dose par prise (0,8 à 1 g) est conforme aux recommandations.
		Phytostandard Passiflore®	Complément alimentaire	Extrait fluide de parties aériennes de passiflore DER [1 : 1] Pour 5 ml de préparation, on a au minimum 0,9 g d'extrait	900 mg	900 mg	5 ml par prise, 1 à 2 fois par jour.		Dans ce produit, la dose par prise (0,9 g) est conforme aux recommandations.
	Valériane	Elusanes Valériane®	Médicament	Extrait sec hydro alcoolique de racine de valériane DER [4 à 5 : 1]	200 mg	800 à 1000 mg	2 gélules le soir.	<i>Usage traditionnel : Sous forme de poudre de drogue, il est recommandé de consommer 1g à 3g par prise.</i>	Dans ce produit, la dose par prise (1,6 à 2 g) est conforme aux recommandations.
		Phytostandard Valériane®	Complément alimentaire	Extrait fluide de racine de valériane DER [1 : 1]. Pour 5 ml de préparation, on a au minimum 0,9 g d'extrait.	900 mg	900 mg	5 ml par prise, 1 à 2 fois par jour.	<i>Usage traditionnel : Sous forme de poudre de drogue, il est recommandé de consommer 1g à 3g par prise.</i>	Dans ce produit, la dose par prise (0,9 g) est proche des recommandations. Il est possible de doubler la dose.

4.3.3 Complément alimentaire ou médicament à base de plante ?

Il apparaît plus intéressant lorsque c'est possible, de privilégier l'usage des médicaments à base de plantes plutôt que les compléments alimentaires pour les raisons suivantes :

Les **médicaments à base de plantes** sont soumis à une AMM qui implique la mise en évidence de l'**efficacité** et de la **sécurité** du médicament. Cependant, dans la plupart des cas, ces médicaments ne sont soumis qu'à une procédure d'enregistrement simplifiée de la demande d'AMM (directive 2004/24/CE). Cette procédure permet pour les plantes médicinales dont l'usage traditionnel est bien établi, de ne pas effectuer d'essais cliniques démontrant l'efficacité de la plante ni de vérifier la sécurité liée à l'usage du produit. Il faut néanmoins prouver l'innocuité du médicament et garantir que son utilisation est possible en toute sécurité pendant au moins trente ans, dont quinze au sein d'un pays de l'Union Européenne.

Les **compléments alimentaires** ne répondent pas aux mêmes critères qualité que ceux exigés pour les médicaments : ils sont moins stricts. En effet, en France, il suffit de demander une autorisation à la Direction générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF) pour les commercialiser. Néanmoins, les compléments alimentaires ne peuvent être considérés comme étant de mauvaise qualité. Ils doivent présenter une qualité alimentaire garantissant ainsi une utilisation sans risque. De plus, depuis 2006 la Commission Européenne impose aux fabricants d'apporter la preuve scientifique des allégations de santé décrites pour chaque produit.

4.3.1 Conduite à tenir en cas d'effets indésirables avec un produit de phytothérapie

Ces dernières décennies, on observe l'apparition de « nouveaux » produits sur le marché. Divers phénomènes sont à l'origine de ce constat tel que l'importation et l'achat sur Internet. Afin de sécuriser l'emploi des compléments alimentaires, l'ANSES a mis en place un dispositif de **Nutrivigilance**.

Ce dispositif concerne :

- Les **compléments alimentaires** ;
- Les aliments ou de boissons enrichis en substances à but nutritionnel ou physiologique (vitamines, minéraux, acides aminés, extraits de plantes,...) comme les boissons énergisantes ;

- *Les nouveaux aliments et nouveaux ingrédients comme les phytostérols, la gomme de guar, le jus de noni (171).*

Ce dispositif vise à mettre en évidence des éventuels effets indésirables associés à la consommation des compléments alimentaires. Leur détection a pour objectif d'initier des expertises ciblées et de rendre publiques les découvertes récentes.

Pour les effets indésirables susceptibles d'être dus à un médicament, l'ANSM a mis en place un dispositif de **Pharmacovigilance**.

L'ensemble des professionnels de santé sont tenus de déclarer tout effet indésirable porté à leur connaissance. En ce qui concerne les compléments alimentaires à base de plantes, la déclaration se fait *via* la : *Déclaration d'effet indésirable susceptible d'être lié à la consommation de compléments alimentaires ou de certains produits alimentaires* disponible sur le site de ANSES [Annexe 8]. Lorsqu'il s'agit d'un médicament à base de plantes, la déclaration se fait *via* la fiche de pharmacovigilance : *Déclaration d'effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament* [Annexe 9].

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

4.3.2 *Plantes stimulantes immunitaires ?*

Au cours de notre étude, nous avons remarqué qu'un certain nombre de nos patientes souhaitaient employer des plantes médicinales pour stimuler leurs défenses immunitaires. L'utilisation de baies de goji ou de jus de noni pour leurs effets immunostimulants ne constitue pas un choix très judicieux puisque leurs effets reposent uniquement sur des propriétés pharmacologiques.

Il existe d'autres plantes d'intérêt pour obtenir des effets immunostimulateurs mais elles ne nous ont pas été citées au cours de notre étude. En effet, il est généralement conseillé d'employer les **échinacées** (*Echinaceae purpurea*, *E. angustifolia*, *E. pallida*) pour lesquelles l'EMEA reconnaît un usage bien établi et qui ont fait preuve de leur efficacité dans des essais cliniques. Néanmoins, en raison de leurs effets immunostimulateurs, nous déconseillons l'usage de ces plantes chez les patientes qui ont un traitement médicamenteux anticancéreux.

4.3.3 *Plantes contre les douleurs digestives et spasmodiques ?*

Au cours de notre étude, nous n'avons pas eu connaissance de l'utilisation de la menthe pour soulager des douleurs digestives et spasmodiques. Or, il nous apparaît indispensable de citer cette plante médicinale dans cette indication. L'huile essentielle de menthe poivrée (*Mentha piperata*, Lamiaceae) contient menthol, menthone et pulégone. On lui attribue un usage bien établi dans les indications thérapeutiques suivantes :

- Digestion difficile, ballonnements et flatulences liées à un repas copieux : 10 gouttes d'huile essentielle dans un verre d'eau, deux fois par jour ;
- Nausée avec spasmes : 1 goutte d'huile essentielle sur un support neutre (79; 170).

L'huile essentielle de menthe poivrée ne doit pas être utilisée en présence d'enfant (inférieur à 6 ans). En effet, le menthol présent dans cette huile est à l'origine de bronchospasme en cas d'application sur les muqueuses nasales. Cette huile est contre indiquée chez la femme enceinte et allaitante (79; 170).

Les feuilles de menthe sont traditionnellement employées sous forme d'infusion pour soulager des symptômes de la dyspepsie (79).

4.3.1 « *Aliments anti cancer* » qu'en est-il ?

Souvent utilisé dans des ouvrages et par les médias pour accrocher l'attention du lecteur ou de l'auditeur, le **terme « aliment anti cancer »** est abusif et trompeur. En effet, il laisse supposer que la consommation d'un aliment particulier va guérir les personnes atteintes d'un cancer, ce qui est scientifiquement et cliniquement infondé. Le cancer est une pathologie multifactorielle. On sait qu'une alimentation équilibrée contribue à réduire le risque de cancers. En revanche, d'autres facteurs modulent ce risque. **Actuellement, aucune supplémentation en un aliment particulier n'est suffisamment documentée pour démontrer à elle seule son opposition au développement du cancer.**

4.3.2 *Et les phytoestrogènes ?*

Les phyto estrogènes sont des substances naturellement présentes dans les plantes. Leur structure chimique proche de celle de la molécule d'œstradiol, leur permet de se lier aux récepteurs estrogéniques et d'exercer des effets estrogéniques. Les coumestranes et les isoflavones ont la plus forte affinité pour les récepteurs estrogéniques parmi tous les phyto estrogènes.

De nombreuses plantes contiennent des phyto estrogènes : le soja est la plante en renfermant qui est la plus étudiée [Figure 27].

Classe	Molécule		Plante source de la molécule
Isoflavones	Biochanine A	Génistéine	Soja et dérivés, haricots, trèfles, pois chiches, lentilles, arachides, orge, seigle, noix, trèfle rouge, kudzu, houblon
	Daidzéine	Glycitéine	
Isoflavanes	Glabrène	Glabridine	Régisse
	Naringénine	6-phénylnaringénine	Houblon
Flavanones	8-phénylnaringénine	Xanthohumol	
		Isoxanthohumol	
Coumestranes	Coumestrol		Luzerne, pousses de soja (haricots mungos, <i>Vigna radiata</i>), trèfles, épinards
Lignanes	Iso-larici-résinol	Matairésinol	Graines de lin, tournesol, seigle, sésame, courge, cerises, pommes, poires, carottes, fenouil, ail, céleri, oignons, thé, café, pin, bouleau, sapin
	Larici-résinol	Secoisolaricirésinol	

Source : Afssa, Agence française de sécurité sanitaire des aliments. Sécurité et bénéfices des phytoestrogènes apportés par l'alimentation, recommandations, 2005.

Figure 27 : Molécules estrogéniques et leurs sources (117).

Des études épidémiologiques mettent en évidence qu'une alimentation riche en soja est associée à une diminution du risque de cancer du sein. Ces résultats sont obtenus chez les femmes asiatiques, consommatrices de phyto estrogènes, mais il existe peu de données concernant les femmes occidentales. Des données précliniques montrent cependant que la génistéine (substance présente dans le soja) exerce à faibles doses un effet positif sur la croissance tumorale dans au moins une lignée cellulaire de cancer du sein (172). Les effets du soja sur le cancer du sein ne sont **pas clairement identifiés**. En effet, il a été remarqué que les isoflavones agissent sur le risque de cancer du sein en fonction de leur dose et de leur durée d'utilisation. D'après certaines études précliniques, il se pourrait que les isoflavones du soja interfèrent avec le tamoxifène en exerçant un effet antagoniste (173). Cependant, d'autres études suggèrent que ces isoflavones réduisent le risque de récurrence de cancer chez les femmes recevant du tamoxifène et d'ailleurs ne semble pas interférer avec son efficacité (174; 175).

Il convient donc d'informer les patientes qu'un apport journalier en phyto estrogènes (supérieur à 1 mg/kg par jour) à partir d'aliments à base de soja ou de compléments alimentaires n'est pas recommandé. Du fait du manque de données sur les effets des extraits de soja chez les patients souffrant de cancer du sein ou ayant des antécédents personnels ou familiaux de cancer du sein, la consommation de cette plante fait l'objet de précautions d'emploi et n'est pas à recommander en usage chronique chez ces personnes.

4.4 AMÉLIORATIONS POSSIBLES ET PERSPECTIVES

4.4.1 *Concernant les plantes médicinales étudiées*

Les plantes que nous avons choisi d'étudier ne représentent pas toutes celles qui sont employées par l'ensemble des patientes atteintes d'un cancer du sein. En effet, nous avons obtenu notre panel de plantes en interrogeant des patientes traitées dans un seul établissement de santé. Par ailleurs, dans l'impossibilité de pouvoir toutes les étudier, nous en avons sélectionné 39 : celles qui sont les plus fréquemment cités par nos patientes.

Au cours de notre travail, nous avons remarqué qu'il existait peu d'études françaises sur le phénomène des MC en cancérologie. Afin de combler cette lacune et de caractériser les pratiques des patientes atteintes d'un cancer du sein, nous recommandons qu'un état des lieux concernant le recours aux MC et en particulier à la phytothérapie soit effectué dans d'autres établissements de santé. Les données obtenues permettront de compléter la littérature scientifique.

4.4.2 *Concernant les outils développés*

Les outils que nous avons élaborés (fiches informatives, listes d'ouvrages et sites Internet, posters synthétisant les recommandations émises, guide à destination des professionnels de santé et des patientes) nécessitent d'être complétés et développés par l'arrivée de nouvelles données scientifiques. Leur mise à jour régulière par des personnes compétentes assure une sécurité d'emploi pour les différents professionnels de santé dans leur pratique courante.

4.4.3 *Concernant les données sur les plantes médicinales*

Des études complémentaires et notamment cliniques sont nécessaires afin de démontrer plus précisément les effets des plantes médicinales dans le contexte particulier de la cancérologie. Au travers de notre travail, nous souhaitons signifier l'importante utilisation des plantes médicinales et le besoin d'obtenir des données fiables sur leur emploi. Dans l'attente de ces données, nous conseillons d'adopter une attitude de **prudence**.

4.4.4 *Concernant les informations obtenues sur les patientes*

Les informations que nous avons obtenues au cours de notre étude proviennent de la discussion établie avec les patientes. Si la patiente omettait volontairement ou non de communiquer certains éléments, nous ne pouvions le déceler.

Ainsi, il nous paraît primordial pour les professionnels de santé qu'un dispositif donne accès à l'historique médicamenteux des patientes qu'il s'agisse de :

- médicaments sur ordonnance ;
- médicaments de médication familiale ;
- ou de produits à base de plantes.

Le pharmacien d'officine et bientôt hospitalier peut obtenir ces informations grâce au Dossier Pharmaceutique (DP) à condition que la patiente ait accepté de le créer. En revanche, cet outil ne renseigne pas sur les achats effectués en dehors de la pharmacie d'officine (Internet, magasins biologiques, correspondance).

4.4.5 *Concernant la formation des professionnels de santé*

Les professionnels de santé et particulièrement le pharmacien d'officine doivent acquérir les compétences nécessaires pour répondre aux interrogations des patientes qui consomment ou souhaitent employer des produits à base de plantes en même temps que leur traitement médicamenteux anticancéreux. Cependant, nous pouvons nous demander si la formation initiale des professionnels de santé concernant les produits à base de plantes est suffisante ? En effet, au cours de leur cursus universitaire, les professionnels de santé n'ont pas ou peu d'enseignements sur les médecines complémentaires en général. Le pharmacien d'officine est le seul à recevoir des enseignements de biologie végétale, de botanique, de pharmacognosie, de phytothérapie et d'homéopathie puisqu'ils font partie du programme national. S'ils le désirent, les professionnels de santé peuvent compléter leurs connaissances au travers de la formation continue en effectuant des diplômes universitaires (homéopathie, phytothérapie et aromathérapie par exemple). Tous les professionnels de santé ne peuvent valider ces enseignements complémentaires. C'est pourquoi, il nous paraît important que dans chaque cursus les MC et notamment la phytothérapie soient abordées et développées.

4.4.6 *Présentation de HEDRINE*

Hedrine (HErb DRug INteraction databasE) est un site hébergé par l'Université Joseph Fourier de Grenoble qui recense les études cliniques et les cas rapportés d'interactions entre des plantes médicinales et des médicaments allopathiques. Actuellement, en accès limité aux professionnels de santé, cette nouvelle source d'informations régulièrement contrôlée et validée est en cours de développement. Un code couleur est également employé pour hiérarchiser l'intensité des interactions décrites [Figure 28] :

Intensité d'interaction

forte
moyenne
faible
aucune
inconnue

Figure 28 : Code couleur employé sur Hedrine pour hiérarchiser le niveau d'intensité des interactions décrites entre les plantes médicinales et les médicaments allopathiques.

Pour chacune des interactions décrites, des sources bibliographiques sont citées en référence. Ce dispositif innovateur montre l'intérêt grandissant de la communauté scientifique pour les plantes médicinales et leurs risques d'interactions avec les médicaments allopathiques.

Conclusion

Les médecines alternatives et complémentaires connaissent actuellement un **véritable engouement** au sein des pays développés et en particulier chez les personnes qui sont atteintes d'un cancer du sein. Cet usage traduit un besoin grandissant des patientes à s'impliquer dans leur prise en charge médicale. Par ailleurs, une certaine déception vis-à-vis de la médecine conventionnelle qui ne répond pas toujours aux attentes des patientes peut également expliquer cette tendance.

La phytothérapie occupe une place importante parmi les médecines complémentaires les plus fréquemment employées par les patientes atteintes d'un cancer du sein. De plus en plus de preuves scientifiques viennent étayer l'efficacité des plantes médicinales sous certaines conditions d'utilisation. Malgré cela, de nombreuses lacunes restent à combler dans le domaine des MC et en particulier de la phytothérapie en ce qui concerne leur efficacité et leur innocuité. Il convient de ne pas oublier que parfois ces pratiques peuvent avoir des conséquences néfastes pour la santé.

Les professionnels de santé et notamment le pharmacien d'officine représentent dans ce contexte, une **source fiable d'informations** car en plus de dialoguer sur les possibles avantages des plantes médicinales, ils peuvent évaluer les risques d'interactions, de toxicités et de contre-indications potentielles.

Pour **assurer la sécurité de leurs patientes**, les professionnels de santé doivent :

- **Comprendre les raisons d'utilisation** des plantes médicinales en dialoguant avec leurs patientes ;
- **Avoir accès à l'historique médicamenteux** grâce notamment au Dossier Pharmaceutique ;
- **Consulter des données scientifiques pertinentes** traitant du rapport bénéfice/risque des plantes médicinales dans le contexte particulier de la cancérologie. Actuellement, il existe peu de bases de données donnant accès à des informations de bonne qualité sur ce sujet.

Au travers de notre travail, nous avons constaté que les patientes atteintes d'un cancer du sein sont en quête d'informations fiables sur l'utilisation des plantes médicinales. C'est pourquoi, nous avons choisi d'élaborer des outils utiles aux professionnels de santé et aux patientes afin de sécuriser cette pratique.

Ces outils peuvent être employés dans la pratique courante des différents professionnels de santé et notamment celle du pharmacien d'officine. Par ailleurs, la sortie de la réserve hospitalière de certains médicaments cytotoxiques et la dispensation à l'officine de chimiothérapie amènent de plus en plus de patients atteints d'un cancer au contact de leur pharmacien. De par son accessibilité, la fréquence des contacts et la bonne connaissance des patients, le pharmacien d'officine occupe une place privilégiée pour accompagner ses patients tout au long de leur prise en charge. Cette compétence prend d'autant plus d'importance avec la loi Hôpital, Patient, Santé, Territoire (HPST) de 2009 qui élargit le rôle du pharmacien d'officine au travers des articles 36 et 38. Cette loi préconise qu'il puisse « *proposer des **conseils** et prestations destinés à **favoriser l'amélioration ou le maintien de l'état de santé des personnes*** » (176). Ces nouvelles grandes perspectives revalorisent l'exercice officinal et projettent le pharmacien d'officine au cœur d'un problème de santé publique.

Bibliographie

1. **Institut national du cancer.** *La situation du cancer en France en 2012.* Boulogne-Billancourt : Collection Etats des lieux et des connaissances, 2012. p. 350.
2. **MATHELIN C, BAGOT JL.** L'utilisation des médecines complémentaires et des soins de support par les patientes atteintes d'un cancer du sein. *Gynécologie obstétrique et Fertilité.* 2008, pp. 245-247.
3. **WANCHAI A, ARMER JM, STEWART BR.** Complementary and alternative medicine use among women with breast cancer: a systematic review. *Clinical Journal of Oncology Nursing.* 2010, Vol. 14, 4, pp. 45-55.
4. **MORRIS KT, JOHNSON N, HOMER L, WALTS D.** A comparison of complementary therapy use between breast cancer patients and patients with other primary tumor sites. *The American Journal of Surgery.* 2000, 179, pp. 407-411.
5. **NAVO MA, PHAN J, VAUGHAN C and al.** An assessment of the utilization of complementary and alternative medication in women with gynecologic or breast malignancies. *Clinical Journal of Oncology.* 2004, Vol. 22, 15, pp. 671-677.
6. **SAGLIER J, BEUZEBOC P, POMMEYROL A, TOLEDANO A.** *Cancer du sein, Questions et réponses au quotidien.* 3ème édition. Issy-les-Moulineaux : Elsevier, Masson, 2009. p. 194.
7. **CARDOSO F, HARBECK N, FALLOWFIELD L and al.** Locally recurrent or metastatic breast cancer : ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up . *Annals of Oncology.* 2012.
8. **BRETTES JP, MATHELIN C, GAIRARD B and al.** *Cancer du sein.* Issy-les-Moulineaux : Elsevier, Masson, 2007 . p. 356.
9. **Institut national du cancer.** *Dynamique d'évolution des taux de mortalité des principaux cancers en France.* Comelli : Collection Rapports et Synthèse, 2010 . p. 68.
10. **CLASSE JM, DESCAMPS P, Congrès français de chirurgie.** *Cancer du sein : rapport présenté au 109ème congrès français de chirurgie, Paris.* Rueil-Malmaison : Arnette , 2007 . p. 152.
11. **Haute autorité de santé, HAS.** Questions/Réponses, Participation au dépistage du cancer du sein, Recommandations de la HAS pour les femmes entre 50 et 74 ans. [En ligne] [Citation : 7

mars 2012.] http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-02/questions_reponses_depistage_sein.pdf.

12. **Ligue nationale contre le cancer.** Cancer du sein. [En ligne] 7 mars 2012. http://www.ligue-cancer.net/article/317_cancer-du-sein?gclid=CO-nzPa12a4CFQUOfAode17sdg.

13. **DELOZIER T.** Hormonothérapie du cancer du sein. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction.* 2010, pp. 71-78.

14. **NKONDJOCK A, GHADIRIAN P.** Facteurs de risques du cancer du sein . *Médecine sciences.* 2005 , Vol. 21, 2, pp. 175-180.

15. **BONNETERRE J, DIERAS V.** *Cancéro guide : Sein.* Paris : M. Orange, 2007. p. 246.

16. **Institut national du cancer.** *Synthèse du rapport sur l'estimation des besoins de la population pour les 10 années à venir en termes d'accès aux consultations et aux tests d'oncogénétique.* Comelli : Collection Rapports et Synthèse, 2008. p. 4.

17. **WARREN R.** Hormones and mammographic breast density. *Maturitas.* 2004, 49, pp. 67-78.

18. **Haute autorité de santé, HAS.** Classification en six catégories des images mammographiques en fonction du degré de suspicion de leur caractère pathologique - Correspondance avec le système BIRADS de l'American College of Radiology (ACR). [En ligne] [Citation : 29 avril 2013.] <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ACR.pdf>.

19. **DEMOOR GOLDSCHMIDT C, SUPIOT S, MAHE MA.** Cancers du sein après radiothérapie : facteurs de risque et proposition de définition du sein chez la jeune fille pré pubère comme organe à risque. *Cancer- Radiothérapie.* 2012, Vol. 16, pp. 140-151.

20. **PERROT-APPLANAT M.** Actualités sur le traitement hormonal substitutif : l'étude WHI. *Médecine Sciences.* 2002, Vol. 18, 11, pp. 1049-1051.

21. **Institut National du Cancer et la Société française de sénologie et pathologie mammaires (SFSPM).** *Recommandations professionnelles : Cancer du sein in situ – Recommandations et référentiels.* [éd.] Institut National du Cancer. Comelli : Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer, 2009. p. 140.

22. **SPIELMANN M, RIOFRIO M and ZELEK L.** Facteurs pronostiques du cancer du sein et facteurs prédictifs de la réponse au traitement . *La lettre du Cancérologue*. 2000, Vol. 9, 1, pp. 29-34.
23. **AEBI S, DAVIDSON T, GRUBER G and al.** Primary breast cancer : ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up . *Annals of Oncology*. 2011, Vol. 6.
24. **NEWMAN DJ, CRAGG GM.** Natural products as sources of new drugs over the 30 years from 1981 to 2010. *Journal of natural products*. 2012, Vol. 75, 3, pp. 311-335.
25. **Busser C.** Baies, fruits et pseudo-fruits toxiques utilisés en médecine populaire ou en phytothérapie. *Phytothérapie*. 2007, 1, pp. 31-36.
26. **GUERITTE F, SEVENET T.** Les substances naturelles en chimiothérapie anticancéreuse. *Biofutur*. 2007, 276, pp. 35-38.
27. **BRUNETON J.** *Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales*. 4ème édition . Paris : Lavoisier, 2009. p. 1269.
28. **MONNIER C.** *Les plantes médicinales : vertus et traditions*. Toulouse : Privat, 2002. p. 155.
29. **Onco Pays de la Loire.** *Référentiel régional 2010 : stratégie de diagnostic, de traitement et de surveillance dans le cancer du sein*. 2008. p. 69.
30. **Institut national du cancer** . Agence nationale sanitaire et scientifique en cancérologie. *Dossier sur le cancer du sein*. [En ligne] [Citation : 28 mars 2012.] <http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/cancer-du-sein/le-sein>.
31. **TELLEZ C, JORDAN VC.** Hormonal treatment of advanced breast cancer. *Surgical Oncology Clinics America*. 1995, Vol. 4, 4, pp. 751-777.
32. **Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, ANSM.** Répertoire des spécialités pharmaceutiques. [En ligne] [Citation : 19 juillet 2012.] [http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index .php](http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php).
33. **Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament, CNHIM.** *Anti cancéreux : utilisation pratique*. 6ème . 2008. p. 508.

34. **PETERSON DE, BENSADOUN RJ, ROILA F.** Management of oral and gastrointestinal mucositis : ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*. 2011, Vol. 22, 6, pp. 78-84.
35. **Institut national du cancer.** *Comprendre la chimiothérapie : Réédition actualisée 2008*. Camly : Institut national du cancer, 2008. p. 128.
36. **Association francophone pour les soins oncologiques de support.** Prévention et traitement des mucites buccales chimio et/ou radio induites. [En ligne] [Citation : 11 mars 2013.] http://www.afsos.org/IMG/pdf/procedure_mucite_gpica-afsos_V3.pdf.
37. **VIDAL.** *Vidal Le Dictionnaire*. 87ème édition. Issy-les-Moulineaux. 2011.
38. **ROILA F, HERRSTEDT J, AAPRO M and al.** Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference. *Annals of Oncology*. 2010, Vol. 21, 5, pp. 232-243.
39. **DURAND JP, MADELAINE I, SCOTTE F.** Recommandations pour la prévention et le traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie. *Bulletin du cancer*. 2009, Vol. 96, 10, pp. 951-960.
40. **HAMEL C.** Le traitement des urgences oncologiques (3ème partie) Neutropénie fébrile, syndrome de lyse tumorale, diarrhée et vomissements réfractaires. *Pharmactuel*. 2011, Vol. 44, 3, pp. 190-203.
41. **PHILIPPE D.** Mise à disposition d'une information personnalisée destinée aux patients traités par chimiothérapie au centre hospitalier de Bar-le-Duc. 2011. p. 198. Thèse d'exercice : Pharmacie – Université Henri Poincaré, Nancy 1.
42. **NAUROIS J, NOVITZKY-BASSO I, GILL MJ and al.** Management of febrile neutropenia : ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*. 2010, Vol. 21, 5, pp. 252-256.
43. **HUGHES WT, ARMSTRONG D, BODEY GP, and al.** Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clinical infectious diseases*. 2002, Vol. 34, 6, pp. 730-751.

44. **Infos cancer.** [En ligne] [Citation : 2 juin 2013.]
<http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/chimiotherapie/les-effets-secondaires/hematologiques/neutropenie.html>.
45. **HAZOUARD E, RATTIER D, DEQUIN PF and al.** Neutropénie infectieuse microbiologiquement documentées à l'admission en réanimation pour neutropénie post-chimiothérapie après antibiothérapie probabiliste. *La presse médicale.* 2000, Vol. 29, 20, pp. 1104-1111.
46. **Société canadienne du cancer.** Neutropénie. [En ligne] [Citation : 2 juin 2013.]
<http://www.cancer.ca/fr-ca/?region=ns>.
47. **KAMIONER D.** Recommandations pour l'utilisation des facteurs de croissance granulocytaire en oncologie. *Oncologie.* 2008, 10, pp. 310-315.
48. **SCHRIJVERS D, DE SAMBLANX H and ROILA F.** Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anaemia in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for use. *Annals of oncology.* 2010, Vol. 21, 5, pp. 244-247.
49. **Standards, Options and Recommandations, SOR.** *Recommandations pour la pratique clinique : Standards, Options et Recommandations 2007 pour l'utilisation de l'érythropoïétine recombinante (époétine alfa et bêta, darbépoétine alfa, EPO) dans la prise en charge de l'anémie en cancérologie .* Mise à jour 2007. p. 90.
50. **Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, Afssaps.** *Transfusions de plaquettes : produits, indications.* 2003. p. 20.
51. **Haute Autorité de Santé, HAS.** Synthèse des recommandations professionnelles, Prise en charge diagnostique des neuropathie périphériques. [En ligne] [Citation : 16 avril 2012.]
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/neuropathies_peripheriques_synthese.pdf.
52. **LEBRUN C, FRENAY M.** Complications neurologiques des chimiothérapies. *La revue de médecine interne.* 2010, 31, pp. 295-304.
53. **MARTINEZ V, ATTAL N, BOUHASSIRA D and al.** Les douleurs neuropathiques chroniques : diagnostic, évaluation et traitement en médecine ambulatoire. Recommandations pour la pratique clinique de la société française d'étude et de traitement de la douleur. *Douleurs, évaluation, diagnostic et traitement.* 2010, 11, pp. 3-21.

54. **CURIGLIANO G, CARDINALE D, SUTER T and al.** Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of oncology*. 2012, Vol. 23, 7, pp. 155-166.
55. **LAUNAY-VACHER V, ISNARD-BAGNE C, JANUS N and al.** Chimiothérapie et toxicité rénale. *Bulletin du cancer*. 2008, 95, pp. 96-103.
56. **CARLESS P.** *Proposal for the inclusion of mesna (sodium 2-mercaptoethane sulfonate) for the prevention of ifosfamide and cyclophosphamide (oxazaphosphorine cytotoxics) induced haemorrhagic cystitis*. Genève. 2009. p. 44.
57. **CORVEZ Pol.** Maître de conférences en sémiologie et étymologie à l'UFR sciences pharmaceutiques et ingénierie de la santé.
58. **Parlement européen.** Résolution sur le statut des médecines non conventionnelles, JO C 182. [En ligne] 16 juin 1997. [Citation : 21 avril 2013.] <http://www.europarl.europa.eu>.
59. **National Center for complementary and Alternative Medicine, NCCAM.** What is complementary and alternative medicine? [En ligne] [Citation : 21 avril 2012.] <http://nccam.nih.gov/>.
60. **Organisation mondiale de la santé, OMS.** Médecine traditionnelle, aide-mémoire n°134 . [En ligne] [Citation : 9 mars 2012.] <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs134/fr/index.html>.
61. **ZOLLMAN C, VICKERS A.** ABC of complementary medicine. What is complementary medicine ? *British Medical Journal* . 1999 , 319, pp. 693-696.
62. **National Cancer Institute, NCI.** Complementary and alternative medicine. [En ligne] [Citation : 21 avril 2013.] <http://www.cancer.gov/cancertopics/cam>.
63. **Mission interministérielle de vigilance et de lutte contre les dérives sectaires, Miviludes.** Rapport au 1er ministre 2010. [En ligne] [Citation : 24 mai 2012.] http://www.miviludes.gouv.fr/sites/default/files/publications/francais/ra2010_mise_en_ligne.pdf .

64. **DILHUYDY JL.** . L'attrait pour les médecines complémentaires et alternatives en cancérologie : une réalité que les médecins ne peuvent ignorer, ni réfuter. *Bulletin du Cancer*. 2003, Vol. 7, 90, p. 623-628.
65. **BOON H, STEWART M, KENNARD MA and al.** Use of complementary/alternative medicine by breast cancer survivors in Ontario : Prevalence and perceptions. *Clinical Journal of Oncology*. 2000, 18, pp. 2515-2521.
66. **SCHRAUB S, EAV S, SCHOTT, MARX E.** Psychological study of cancerous patients using complementary and alternative therapies. *Psycho-Oncology*. 2011, 5, pp. 157-167.
67. **BONTOUX D, COUTURIER D, MENKES CJ.** *Thérapies complémentaires - acupuncture, hypnose, ostéopathie, tai-chi - leur place parmi les ressources de soins*. Académie Nationale de Médecine. 2013.
68. **CASSILETH BR, DENG G.** Complementary and alternative therapies for cancer. *The Oncologist*. 2004, Vol. 80, 9, pp. 80-89.
69. **ERNST E, CASSIELETH BR.** The prevalence of complementary and alternative medicine in cancer : in systematic review. *Cancer*. 1998, 83, pp. 772-782.
70. **TRAGER-MAURY S, TOURNIGAND C, MAINDRAULT-GOEBEL F and al.** Utilisation de médecine complémentaire chez les patients atteints de cancer dans un service de cancérologie français. *Bulletin du Cancer*. 2007, Vol. 11, 94, pp. 1017-1025.
71. **BOON HS, OLATUNDE F, ZICK SM.** Trends in complementary/alternative medicine use by breast cancer survivors: Comparing survey data from 1998 and 2005. *BMC Women's Health*. 2007, Vol. 7, 4, pp. 1-7.
72. **SIMON L, PREBAY D, BERETZ A and al.** Complementary and alternative medicines taken by cancer patients. *Buletin dul Cancer*. 2007, Vol. 5, 94, pp. 483-488.
73. Directive européenne 92/73/CEE transposée en droit français avec décret d'application en 1998 (décret n° 98/52 du 28 janvier 1998). [En ligne] [Citation : 26 aout 2013.] http://www.admi.net/eur/loi/leg_euro/fr_392L0073.html.
74. **DY GK, HANSON LJ, HANSON LJ.** Complementary and alternative medicine use by patients enrolled onto phase I clinical trials. *Clinical Journal of Oncology*. 2004, 22, pp. 4758-4763.

75. **MOLASSIOTIS A, FERNANDEZ-ORTEGA P, PUD D and al.** Use of complementary and alternative medicine in cancer patients : a european survey. *Annals of Oncology*. 2005, 16, pp. 655-663.
76. **WILLIAMSON E, DRIVER S, BAXTER K.** *Stockley's herbal medicines interactions : a guide to the interactions of herbal medicines, dietary supplements and nutraceuticals with conventional medicines* . London : Pharmaceutical Press, 2009. p. 423.
77. **MOLASSIOTIS A, SCOTT JA, KEARNEY N and al.** Complementary and alternative medicine use in breast cancer patients in Europe. *Support Care Cancer*. 2006, 14, pp. 260-267.
78. **SERIN D, DILHUYDY JM, GUIOCHET N et col.** Parcours de femmes 2001, enquête française sur la prise en charge et les besoins des patientes atteintes de cancer du sein ou gynécologique : ce qui a changé de 1993 à 2001. *Bulletin du Cancer*. 2005, Vol. 9, 92, pp. 817-827.
79. **European medicines Agency.** Committee on Herbal Medicinal Products. *Herbal medicines for human use*. [En ligne] [Citation : 1 avril 2013.] http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/herbal_search.jsp&mid=WC0b01ac058001fa1d.
80. **European Scientific Cooperative on Phytotherapy ESCOP.** *E/S/C/O/P monographs the scientific foundation for herbal medicinal products : 2nd edition completely revised and expanded*. New York : Thieme, 2003.
81. **European Scientific Cooperative on Phytotherapy, ESCOP.** *E/S/C/O/P monographs the Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products, Supplement*. 2ème édition. New York : Thieme, 2009. p. 306.
82. **WICHTL M, ANTON R and al.** *Plantes thérapeutiques, Tradition, pratique officinale, science et thérapeutique*. 2ème édition française. Paris : Médicales internationales, 2003 . p. 689.
83. **CAPASSO F, GAGINELLA TS, GRANDOLINI G, IZZO AA.** *Phytotherapy : a quick reference to herbal medicine* . Berlin : Springer , 2003 . p. 424.
84. **Agence du médicament.** *Médicaments à base de plantes*. Paris : s.n., 1998. p. 81.
85. **CASSILETH BR, YEUNG KS, GUBILII J.** *Herb-drug interactions in oncology*. 2ème édition. Shelton : People's Medical Publishing House, 2010. p. 769.

86. **GILCA M, GAMAN L, PANAIT E and al.** Chelidonium majus : an integrative review : traditional knowledge versus modern findings . *Karger*. 2010, Vol. 5, 17, pp. 241-248.
87. **MORO PA, CASSETTI F, GIUGLIANO G and al.** Hepatitis from Greater celandine (Chelidonium majus L.): review of literature and report of a new case. *Journal of Ethnopharmacology* . 2009, Vol. 2, 124, pp. 328-332.
88. **SHARMA HD.** Review on some plants of Indian traditional medicine used as hepato-protectives. *International journal of research in pharmaceutical and biomedical sciences* . 2012, Vol. 3, 3, pp. 1065-1069.
89. **RAMMAL H, YOUNOS C, BOUAYEED J.** Aperçu ethnobotanique et phytopharmacologique sur Cichorium intybus L. . *Phytothérapie*. 2008, Vol. 6, 3.
90. **RASMUSSEN MK, ZAMARATSKAIA G, EKSTRAND B.** In vivo effect of dried chicory root (Cichoriumintybus L.) on xenobiotica metabolising cytochrome P450 enzymes in porcine live. *Toxicology letters*. 2011, 200, pp. 88-91.
91. **WILKEN R, VEENA MS, WANG MB, SRIVATSAN ES.** Curcumin : a review of anti-cancer properties and therapeutic activity in head and neck squamous cell carcinoma. *Molecular cancer*. 2011, Vol. 12, 10.
92. **LOAP S.** Curcuma. *Phytothérapie*. 2008, 6, pp. 22-28.
93. **JURENKA JS.** Anti-inflammatory proprieties of curcumin, a major constituent of curcuma longa : a review of preclinical and clinical research. *Alternative Medicine Review*. 2009, 2, pp. 141-153.
94. **SOMASUNDARAM S, EDMUND NA, MOORE DT.** Dietary curcumin inhibits chemotherapy-induced apoptosis in models of human breast cancer. *Cancer Research*. 2002, 1, pp. 3868-3875.
95. **SCHUTZ K, REINHOLD C, SCHIEBER A.** Taraxacum : a review on its phytochemical and pharmacological profile. *Journal of Ethnopharmacology*. 2006, 107, pp. 313-323.
96. **OH Y, KANG SH, CHUN M and al.** Effect of the extract of Taraxacum officinale on inflammation induced by anti-cancer treatment . *Ejc Supplements*. 2008.

97. **BEEVI SS, MANGAMOORI LN, SUBATHRA M EDULA JR.** Hexane extract of *Raphanus sativus* L. roots inhibits cell proliferation and induces apoptosis in human cancer cell by modulating genes related to apoptotic pathway. *Plant Foods Human Nutrition*. 2010, Vol. 65, pp. 200-209.
98. **BARILLARI J, CERVALLATI R, COSTA S and al.** Antioxidant and Choleric Properties of *Raphanus sativus* L. Sprout (Kaiware Daikon) Extract. *Journal of agricultur and food chemistry*. 2006, 54.
99. **HANLON PR, WEBBER DM, BARNES DM.** Aqueous extract from the vegetative portion of spanish black radish (*Rapahus sativus* L. var. *niger*) induces detoxification enzymes expression in HepG2 cells. *Journal of functional foods*. 2009, pp. 356-365.
100. **KONTOGIANNI VG, TOMIC G, NIKOLIC I and al.** Phytochemical profile of *Rosmarinus officinalis* and *Salvia officinalis* extracts and correlation to their antioxidant and anti-proliferative activity. *Food Chemistry*. 2013, 136, pp. 120-129.
101. **YESIL CELIKTAS O, SEVIMLI C, BZDIR E.** Inhibitory effects of Rosemary extracts, carnosic acid and Rosmarinic acid on the growth of various human cancer cell lines. *Plant Foods Human Nutrition*. 2010, 65, pp. 158-163.
102. **EINBOND LS, WU HA, KASHIWAZAKI R and al.** Carnosic acid inhibits the growth of ER-negative human breast cancer cells and synergizes with curcumin. *Fitoterapia*. 2012, 83, pp. 1160-1168.
103. **MILLOT M.** Le tilleul. *Actualités pharmaceutiques*. 2010, Vol. 49, 494, pp. 53-55.
104. **KAUR AK, WAHI AK, BRIJESH BA and al.** Milk thistle (*Silybum marianum*) : a review. *International journal of pharma research and development*. 2011, 2.
105. **RAMASAMY K, AGARWAL R.** Multitargeted therapy of cancer by silymarin. *Cancer Letters*. 2008, 269, pp. 352-362.
106. **SALLER R, BRIGNOLI R, MELZER J.** An updated systematic review with meta-analysis for the clinical evidence of silymarin. *Forsch Komplementmed*. 2008, Vol. 15, 1.

107. **SRIDAR C, GOOSEN TC, KENT UM and al.** Silybin inactivates cytochromes P450 3A4 and 2C9 and inhibits major hepatic glucuronosyltransferases . *Drug metabolism and disposition*. 2004 , Vol. 6, 32, pp. 587-594.
108. **MUANDA FN, BOUAYED J, DJILANI Aand al.** Chemical composition and cellular evaluation of the antioxidant activity of *Desmodium adscendens* Leaves. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2011, pp. 1-9.
109. **Agence française de sécurité sanitaire des aliments, Afssa.** Avis de L'agence sanitaire des aliments relatifs à l'emploi dans les compléments alimentaires de plantes ayant fait l'objet de signalements de pharmacovigilance. [En ligne] [Citation : 26 janvier 2012.] <http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Medicaments-et-produits-a-base-de-plante-Actee-a-grappes-Actaea-racemosa-ou-Cimicifuga-racemosa-et-atteintes-hepatiques>.
110. **RASTOGI S, PANDEY MM, RAWAT AKS.** An ethnomedicinal, phytochemical and pharmacological profile of *Desmodium gangeticum* (L.) DC. and *Desmodium adscendens*. *Journal of Ethnopharmacology*. 2011, 22, pp. 283–296.
111. **HEARD O.** *Contribution à l'étude du Desmodium Adscendens : chimie et pharmacologie*. Université de Tours : Thèse de pharmacie, 1994.
112. **ADDY ME, BURKA JF.** Effect of *Desmodium adscendens* fraction 3 on contractions of respiratory smooth muscle. *Journal of Ethnopharmacology*. 1990, Vol. 3, 29, pp. 325-335.
113. **ADDY ME, AWUMEY EMK.** Effects of the extracts of *Desmodium adscendens* on anaphylaxis. *Journal of Ethnopharmacology*. 1984, Vol. 3, 11, pp. 283-292.
114. **McKAY DL, BLUMBERG JB.** A review of the bioactivity and potential health benefits of chamomile tea (*Matricaria recutita* L.). *Phytotherapy Research*. 2006, Vol. 7, 20, pp. 519-530.
115. **GANZENA M, SCHNEIDER P, STUPPNER H.** Inhibitory effects of the essential oil of chamomile (*Matricaria recutita* L.) and its major constituents on human cytochrome P450 enzymes. *Life Sciences* . 2006 , 78, pp. 856-861.
116. **JAU TIEN L, YI CHEN C, YING CHUNG L and al.** Antioxydant, anti-proliferative and cyclooxygenase-2 inhibitory activities of ethanolic extravts from lemon balm (*Melissa officinalis* L. leaves). *Food Science and Technology*. 2012, 49, pp. 1-7.

117. **Agence Française de sécurité sanitaire des aliments, Afssa.** Sécurité et bénéfices des phytoestrogènes apportés par l'alimentation - Recommandations. [En ligne] [Citation : 5 mai 2013.] <http://www.afssa.fr/Documents/NUT-Ra-Phytoestrogenes.pdf>.
118. **KIM EC, MIN JK, KIM TY and al.** [6]-Gingerol, a pungent ingredient of ginger, inhibits angiogenesis in vitro and in vivo. *Biochemical Biophysical Research Communication*. 2005, 335, pp. 300-308.
119. **ALI BH, BLUNDEN G, TANIRA MO and al.** Some phytochemical, pharmacological and toxicological proprieties of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) : A review of recent research. *Food and Chemical Toxicology*. 2008, 46, pp. 409-420.
120. **RYAN JL, HACKLER CE, ROSCOE JA and al.** Ginger (*Zingiber officinale*) reduces acute chemotherapy-induced nausea : a URCC CCOP study of 576 patients. *Supportive care in cancer*. 2012, 20, pp. 1479-1489.
121. **Agence française de sécurité sanitaire des aliments, Afssa.** Saisine n°2007-SA-0231. [En ligne] [Citation : 27 janvier 2013.] www.afssa.fr/Documents/NUT2007sa0231q.pdf.
122. **VAN DAM RM, HU FB.** Coffee consumption and risk of type 2 diabetes: a systematic review. *Journal of the American Medical Association*. 2005, Vol. 294, 1, pp. 97-104.
123. **HIGDON JV, FREI B.** Coffee and health: a review of recent human research. *Food Science and Nutrition*. 2006, Vol. 46, pp. 101-123.
124. **BAANANOU S, BOUFTIRA I, MAHMOUD A and al.** Antiulcerogenic and antibacterial activities of *Apium graveolens* essential oil and extract. *Natural Product Research*. 2013, Vol. 27, 12, pp. 1075-1083.
125. **BAHAR A, TANVEER A, MANOJ V and al.** Hepatoprotective activity of two plants belonging to the Apiaceae. *Journal of Ethnopharmacology*. 2002, 7, pp. 313-316.
126. **KOLAROVIC, JOVANKA, POPOVIC and al.** Protective Effects of Celery Juice in Treatments with Doxorubicin. *Molecules*. 2009, Vol. 14, pp. 1627-1638.
127. **POWANDA MC, RAINSFORD KD.** A toxicological investigation of a celery seed extract having anti-inflammatory activity. *Inflammopharmacology*. 2011, Vol. 19, 4, pp. 227-283.

128. **LANDA MM.** Letter Responding to Health Claim Petition dated January 27, 2004 : Green Tea and Reduced Risk of Cancer Health Claim. [En ligne] [Citation : 15 mars 2013.] <http://www.fda.gov/Food/LabelingNutrition/LabelClaims/QualifiedHealthClaims/ucm072774.htm>.
129. **HURSEL R, VIECHTBAUER W, WESTERTERP-PLANTENGA MS.** The effects of green tea on weight loss and weight maintenance : a meta-analysis. *International Journal of Obesity* . 2009, Vol. 33, 9, pp. 956-961.
130. **RAINER N.** Review Article: Cytochrome P450 enzyme, and transport protein mediated herb–drug interactions in renal transplant patients: Grapefruit juice, St John’s Wort – and beyond. *Nephrology* . 2008 , 13, pp. 337-347.
131. **The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics.** Green tea (*Camelia sinensis*) extract does not alter cytochrome P450 3A4 or 2D6 activity in healthy volunteers. *Drug metabolism and disposition*. 2004, pp. 906-908.
132. **JINPING Q, CHENXIN G, WEIHU S and al.** Effect of green tea on pharmacokinetics of 5-fluorouracil in rats and pharmacodynamics in human cell lines in vitro. *Food and chemical toxicology*. 2011, 49, pp. 1410-1415.
133. **Comité de coordination de toxicovigilance** . Thé vert : étude rétrospective des cas recensés dans les CAPTV (Centre antipoison et de toxico vigilance) entre 2000 et 2010. [En ligne] [Citation : 15 mars 2013.] http://www.centres-antipoison.net/CCTV/Rapport_CCTV_The_vert_VF_2010.pdf.
134. **ARNAL-SCHNEBELEN B, GOETZ P.** A propos de quatre plantes sédatives dans le traitement du stress féminin. *Phytothérapie clinique*. 2007, 2, pp. 76-82.
135. **BOURIN M, BOUGEROL T, GUITTON B.** A combination of plant extracts in the treatment of outpatients with adjustment disorder with anxious mood : controlled study versus placebo. *Fundamental et Clinical Pharmacology* . 1997, Vol. 11, 2, pp. 127-132.
136. **HENNEBELLE T, SAHPAZ S, BAILLEUL F.** Plantes sédatives : évaluation pharmacologique et clinique. *Médecine du Sommeil*. 2007, Vol. 4, pp. 4-14.
137. **CARNEVAL G, DI VIESTI V, ZAVATTI M.** Anxiolytic-like effect of *Griffonia simplicifolia* Baill. seed extract in rats. *Phytomedicine*. 2011, Vol. 18, pp. 848-851.

138. **Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du travail, ANSES.** – AVIS de l'ANSES sur un projet d'arrêté relatif à l'emploi de substances à but nutritionnel ou physiologique et de plantes et préparations de plantes dans la fabrication de compléments alimentaires. [En ligne] 10 avril 2013. <http://www.anses.fr/sites/default/files/documents/NUT2007sa0231t.pdf>.
139. **GHEDIRA K, GOETZ P.** Passiflora incarnata L. : la passiflore officinale (Passifloraceae). *Phytothérapie*. 2013, pp. 1-6.
140. **ASLANARQUN P, CUVAS O, DIKMEN B and al.** Passiflora incarnata Linneaus as an anxiolytic before spinal anesthesia. *Journal of Anesthesia* . 2012, Vol. 26, 1, pp. 39-44.
141. **NGAN A, CONDUIT R.** A double-blind, placebo-controlled investigation of the effects of Passiflora incarnata (Passionflower) herbal tea on subjective sleep quality. *Phytotherapy research*. 2012, 25, pp. 1153-1159.
142. **MAROO N, HAZRA A and DAS T.** Efficacy and safety of a polyherbal sedative-hypnotic formulation NSF-3 in primary insomnia in comparaison to zolpidem : a randomized controlled trial. *Indian Journal of Pharmacology*. 2013, Vol. 45, 1, pp. 34-39.
143. Décret n°2008-841 du 22 aout 2008 relatif à la vente au public des plantes médicinales inscrites à la Pharmacopée et modifiant l'article D. 4211-11 du code de la santé publique. *Journal Officiel de la République française*. 2008.
144. **BARTON DL, ATHERTON PJ, BAUER BA and 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 –. *The Journal of supportive oncology*. 2011, pp. 24-31.
145. **BODENSE L.** Review article : cytochrome P450 enzyme, and transport protein mediated herb-drug interactions in renal transplant patients : Grapefruit juice, St John's Wort and beyond. *Nephrology*. 2008 , 13, pp. 337-34.
146. **VASSILIADIS T, ANAGNOSTIS P, PATSIAOURRA K.** Valeriana hepatotoxicity. *Sleep Medicine*. 2009, pp. 935-936.
147. **Pharmacopée française XIème édition.** Mélanges pour tisanes pour préparations officinales. [En ligne] [Citation : 12 juillet 2013.]

http://www.anism.sante.fr/var/anism_site/storage/original/application/d6465df0668996e75a6d3173122196cb.pdf.

148. **LATTANZIO F, GRECO E, CARRETTA D and al.** In vivo anti-inflammatory effect of Rosa canina L. extract . *Journal of Ethnopharmacology*. 2011, 137, pp. 880-885.

149. **AMAGASE H, FARNSWORTH N.** A review of botanical characteristics, phytochemistry, clinical relevance in efficacy and safety of Lycium fruit (Goji). *Food Research International*. 2011 , Vol. 7, 44, pp. 1702-1717.

150. **XIN YF, WAN LL, PENG JL and al.** Alleviation of the acute doxorubicin-induced cardio toxicity by Lycium barbarum polysaccharides through the suppression of oxidative stress. *Food and Chemical Toxicology*. 2011, 49, pp. 259-264.

151. **FLESCH F.** Intoxications d'origine végétale. *EMC-Médecine*. 2005, 2, pp. 532-546.

152. **HELLUM BENT H and MILSEN ODD G.** In vitro inhibition of CYP3A4 metabolism and P-glycoprotein mediated transport by trade herbal products. *Basic and clinical pharmacology and toxicology*. 2008, 102, pp. 466-475.

153. **MING ZJ, HU Y, QIU YH, CAO L, ZHANG XG.** Synergistic effects of β -aescin and 5-fluorouracil in human hepatocellular carcinoma SMMC-7721cells . *Phytomedicine*. 2010 , 17, pp. 575-580.

154. **CHAN-BLANCO Y, VAILLANT F, PEREZ AM and al.** The noni fruit (*Morinda citrifolia* L.) : A review of agricultural research, nutritional and therapeutic proprieties. *Journal of Food Composition and Analysis*. 2006, 19, pp. 645–654.

155. **OLLIER C.** Le noni aux risques de l'analyse. *Phytothérapie*. 2006, 1, pp. 31-42.

156. **Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du travail, ANSES.** AVIS de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments. [En ligne] [Citation : 23 février 2013.] http://parm.asso.fr/IMG/pdf_avis_afssa_noni.pdf.

157. **WANG MY, WEST BJ, JENSEN CJ and al.** *Morinda citrifolia* (Noni): A literature review and recent advances in Noni research. *Acta pharmacologica sinica*. 2002, Vol. 23, 12, pp. 1127-1141.

158. **World Health Organisation.** *WHO monographs on selected medicinal plants.* Genève. 1999. p. 289. Vol. 1.
159. **VOGLER BK, ERNST E.** Aloe vera : a systematic review of its clinical effectiveness. *British Journal of General Practice.* 1999 , 49 , pp. 823-828.
160. **WILLIAMS MS, BURK M, LOPRINZI CL et al.** Phase III double-blind evaluation of an Aloe vera gel as a prophylactic agent for radiation-induced skin toxicity. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics .* 1996, 36, pp. 345-349.
161. **TASSET I, FERNANDEZ Z, LOZANO MD and al.** Protective effect of borage seed oil and gamma linolenic acid on DNA : in vivo and in vitro studies. *Plosone.* 2013, Vol. 8, 2, pp. 1-9.
162. **SOEKEN KL, MILLER SA, ERNST E.** Related Herbal medicines for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review. *Rheumatology.* 2003 , Vol. 5, 42, pp. 652-659.
163. **FOSTER RH, HARDY G, ALANY RG.** Borage oil in the treatment of atopic dermatitis . *Nutrition .* 2010, Vol. 7, 26, pp. 708-718.
164. **ROCK E, DeMICHELE A.** Nutritional approaches to late toxicities of adjuvant chemotherapy in breast cancer survivors. *Journal of Nutrition.* 2003, pp. 3785S-3793S.
165. **BORRELLI F, ERNST E.** Black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) for menopausal symptoms : a systematic review of its efficacy. *Pharmacological Research.* 2008, 58, pp. 8-14.
166. **HERCBERG S, GALAN P, PREZIOSI S and al.** The SU.VI.MAX Study: a randomized, placebo-controlled trial of the health effects of antioxidant vitamins and minerals. *Archives of Internal Medicine.* 2004, Vol. 164, 21, pp. 2335-2342.
167. **SO FV, GUTHRIE N and al.** Inhibition of human breast cancer cell proliferation and delay of mammary tumorigenesis by flavonoids and citrus juices. *Nutrition Cancer.* 1996 , pp. 167-181.
168. **GORINSTEIN S, CASPI A, LIBMAN I and al.** Preventive effects of diets supplemented with sweetie fruits in hypercholesterolemic patients suffering from coronary artery disease. *Preventive Medicine.* 2004, 38, pp. 841-847.

169. **Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du travail, ANSES.** Mise au point sur l'interaction médicaments et jus de pamplemousse. [En ligne] 24 février 2013. [http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Medicaments-et-aliments-lire-la-notice-pour-eviter-les-interactions/\(language\)/fre-FR](http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Medicaments-et-aliments-lire-la-notice-pour-eviter-les-interactions/(language)/fre-FR).
170. **COUIC-MARINIER F, LOBSTEIN A.** Les huiles essentielles à l'officine. *Actualités pharmaceutiques*. 2013, 525, pp. 17-33.
171. **Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, ANSES.** [En ligne] [Citation : 2 aout 2012.] <http://www.anses.fr>.
172. **TAYLOR CK, LEVY RM, ELLIOTT JC and al.** The effect of genistein aglycone on cancer and cancer risk: a review of in vitro, preclinical, and clinical studies. *Nutrition in Clinical Care*. 7, 2009, Vol. 67, pp. 398-415.
173. **HELFERICH WG, ANDRADE JE, HOAGLAND MS.** Phytoestrogens and breast cancer: a complex story. *Inflammopharmacology*. 2008, Vol. 5, 16, pp. 219-226.
174. **GUHA N, KWAN ML, QUESENBERRY CP and al.** Soy isoflavones and risk of cancer recurrence in a cohort of breast cancer survivors: the Life After Cancer Epidemiology study. *Breast Cancer Research and Treatment* . 2009, Vol. 2, 118, pp. 395-405.
175. **WU AH, PIKE MC, WILLIAMS LD and al.** Tamoxifen, soy, and lifestyle factors in Asian American women with breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2007, Vol. 25, 21, pp. 3024-3030.
176. **Loi Hôpital Patient Santé Territoire, HPST** . Loi n°2009-879 du 21 juillet 2009 portant sur réforme de l'Hôpital et relative aux Patients, à la Santé et aux Territoires. *articles 38 et 39*.
177. **Association, American Heart.** [En ligne] [Citation : 9 aout 2012.] <http://www.heart.org/HEARTORG/>.
178. **COLALTO C.** Herbal interactions on absorption of drugs : mecanismes of action and clinical risk assessment. *Pharmacological research*. 2010, 62, pp. 207-227.
179. **Autorité européenne de sécurité des aliments, EFSA.** [En ligne] [Citation : 25 juin 2013.] <http://www.efsa.europa.eu/fr/>.

Annexes

Annexe 1 : Classement des cancers en France par incidence et mortalité tous sexes confondus, en 2011.

Localisations	Incidence			Mortalité		
	Effectif(*)	Part (%)	Rang	Effectif	Part (%)	Rang
Prostate	71 000	19,4	1	8 700	5,9	4
Sein	53 000	14,6	2	11 500	7,8	3
Côlon-rectum	40 500	11,1	3	17 500	11,9	2
Poumon	39 500	10,8	4	29 100	19,7	1
Lèvre, cavité orale, pharynx	10 700	2,9	8	3 270	2,2	11
Lymphome malin non hodgkinien	11 700	3,2	5	3 670	2,5	8
Vessie	10 980	3,0	7	4 670	3,2	5
Rein	11 080	3,0	6	3 840	2,6	7
Pancréas	9 040	2,5	10	nd	-	-
Thyroïde	6 600	1,8	13	370	0,3	20
Mélanome de la peau	9 780	2,7	9	1 620	1,1	16
Foie	8 230	2,3	11	nd	-	-
Corps de l'utérus	6 800	1,9	12	2 080	1,4	15
Estomac	6 440	1,8	14	4 430	3,0	6
Myélome multiple et maladie immunoproliférative	5 930	1,6	15	3 050	2,1	14
Système nerveux central	4 770	1,3	16	3 390	2,3	10
Ovaire	4 620	1,3	17	3 150	2,1	13
Œsophage	4 280	1,2	18	3 440	2,3	9
Leucémie aiguë	3 780	1,0	20	3 220	2,2	12
Leucémie lymphoïde chronique	3 790	1,0	19	1 060	0,7	17
Larynx	3 230	0,9	21	960	0,7	19
Col de l'utérus	2 810	0,8	22	1 000	0,7	18
Testicule	2 320	0,6	23	90	0,1	22
Maladie de Hodgkin	1 840	0,5	24	290	0,2	21
Tous cancers	365 500	100,0	-	147 500	100,0	-

(*) : Effectif total arrondi

Annexe 2 : Classement des cancers en France par incidence et mortalité chez la femme, en 2011.

Localisations	Incidence			Mortalité		
	Effectif ^(*)	Part (%)	Rang	Effectif	Part (%)	Rang
Sein	53 000	33,4	1	11 500	18,3	1
Côlon-rectum	19 000	12,0	2	8 300	13,2	2
Poumon	12 000	7,6	3	8 100	12,9	3
Thyroïde	4 970	3,1	7	230	0,4	16
Corps de l'utérus	6 800	4,3	4	2 080	3,3	5
Lymphome malin non hodgkinien	5 300	3,3	5	1 680	2,7	6
Pancréas	4 560	2,9	9	nd	-	-
Ovaire	4 620	2,9	8	3 150	5,0	4
Mélanome de la peau	5 100	3,2	6	720	1,1	14
Rein	3 680	2,3	10	1 290	2,0	10
Lèvre, cavité orale, pharynx	3 100	2,0	11	720	1,1	14
Col de l'utérus	2 810	1,8	12	1 000	1,6	12
Myélome multiple et maladie immunoproliférative	2 720	1,7	13	1 460	2,3	8
Estomac	2 200	1,4	14	1 620	2,6	7
Système nerveux central	2 090	1,3	15	1 300	2,1	9
Vessie	1 880	1,2	16	1 170	1,9	11
Foie	1 830	1,2	17	nd	-	-
Leucémie aiguë	1 810	1,1	18	1 480	2,3	8
Leucémie lymphoïde chronique	1 650	1,0	19	450	0,7	15
Œsophage	1 140	0,7	20	760	1,2	13
Maladie de Hodgkin	920	0,6	21	120	0,2	18
Larynx	510	0,3	22	130	0,2	17
Tous cancers	158 500	100	-	63 000	100,0	-

(*) : Effectif total arrondi

Annexe 3 : Prévalence partielle à 5 ans par âge chez les femmes en France en 2011.

Localisations cancéreuses		0-14	15-44	45-54	55-64	65-74	75 et +	Total
FEMMES	Lèvre-bouche-pharynx	31	617	1 634	1 616	1 325	1 719	6 943
	Œsophage	0	16	115	245	216	343	935
	Estomac	0	247	370	580	1 293	2 376	4 866
	Côlon-rectum	0	1 353	4 364	7 609	12 929	23 438	49 693
	Foie	9	185	144	224	310	366	1 238
	Pancréas	0	138	250	419	760	973	2 540
	Larynx	0	81	252	396	293	133	1 154
	Poumon	0	668	1 709	1 803	2 115	1 806	8 101
	Mésothéliome de la plèvre	0	11	8	68	65	64	216
	Mélanome de la peau	31	4 463	3 117	3 071	2 615	3 156	16 453
	Sein	0	17 213	43 561	44 999	42 443	35 573	183 788
	Col de l'utérus	0	4 687	3 023	1 577	1 712	1 595	12 595
	Corps de l'utérus	0	390	2 057	5 888	7 323	6 168	21 827
	Ovaire	52	1 055	2 634	3 240	3 276	2 337	12 594
	Vessie	0	143	245	437	1 158	2 449	4 432
	Rein	206	501	939	1 703	2 663	2 774	8 785
	Système nerveux central	293	1 494	1 080	945	732	618	5 163
	Thyroïde	73	5 859	4 944	3 830	2 377	1 033	18 116
	Lymphome malin non hodgkinien	109	1 083	1 577	2 158	3 033	3 440	11 402
	Maladie de Hodgkin	57	1 840	347	266	139	126	2 776
	Myélome multiple et maladie immunoproliférative	0	125	386	777	1 575	2 414	5 277
	Leucémies	804	970	807	1 326	2 109	2 655	8 670
	Autres*	628	2 338	2 585	3 308	4 577	8 204	21 640
	TOTAL*	2 295	45 478	76 151	86 483	95 037	103 762	409 205

(*) : Les cancers de la peau non mélaniques sont exclus de cette estimation.

Annexe 4 : Profils évolutifs de l'incidence et de la mortalité par cancer durant ces dix dernières années en France, chez la femme.

FEMMES		
Incidence	Mortalité	Localisations
↘	↘	Estomac Col de l'utérus Ovaire Rein Vessie
↘	→	
→ ou début de ↘	↘	Côlon-rectum Corps de l'utérus Sein Thyroïde Lèvre-bouche-pharynx Larynx Œsophage LMNH, SNC Myélome multiple Mélanome cutané Maladie de Hodgkin
↗	→ ou ↘	
↗	↗	Poumon

Nom : NIP :
Prénom : Date :

Annexe 5 : Questionnaire réalisé

				<i>Pour les substances :</i>		
<u>Type de médecine complémentaire</u>	<u>La raison de son utilisation ?</u>	<u>Avez-vous constaté un effet ?</u> (bénéfique, neutre, non voulu)	<u>Qui vous a conseillé ?</u>	<u>Quelle quantité consommez-vous ?</u>	<u>A quel rythme les consommez-vous ?</u>	<u>Où les achetez-vous ?</u>
N°1			<ul style="list-style-type: none"> • Vous vous êtes renseigné par vous-même grâce à • Un article dans une publication/journal ? <input type="checkbox"/> si oui laquelle/lequel ? • Une publicité ? <input type="checkbox"/> • Un site Internet ? <input type="checkbox"/> • Un vendeur ? Un conseiller ? <input type="checkbox"/> • Votre entourage ? (parents, enfants, frères, sœurs, amis, collègue, voisins) <input type="checkbox"/> • Une esthéticienne ? <input type="checkbox"/> • Diététicienne <input type="checkbox"/> • Votre médecin ? <input type="checkbox"/> • Votre pharmacien ? <input type="checkbox"/> • Votre infirmière ? <input type="checkbox"/> • Votre kinésithérapeute ? <input type="checkbox"/> • Autres(s) professionnel(s) de santé ? <input type="checkbox"/> • Autre : • Depuis combien de temps utilisez-vous cette médecine complémentaire ? • RDV téléphonique : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non • Prévu le : 	Un verre ? <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Un bol ? <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Une tasse ? <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Une bouteille ? <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Une ou des gélules ? <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non si oui, combien par jour : Une pulvérisation ? <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non si oui, combien par jour : Autres :	<input type="checkbox"/> Tous les jours ? si oui, plusieurs fois par jour ? <input type="checkbox"/> Toutes les semaines ? si oui, combien de fois en moyenne ? <input type="checkbox"/> Plusieurs fois par mois ? si oui, combien de fois en moyenne ? <input type="checkbox"/> De temps en temps ? si oui, combien de fois en moyenne ?	En pharmacie ? <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Sur Internet ? <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Dans un magasin bio ? <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non En grande surface ? <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Autres :

Annexe 6 : Liste des plantes les plus employées par les patientes de l'étude.

Actée à grappes – <i>Cimicifuga racemosa</i> – Ranunculaceae	Goji – <i>Lycium barbarum</i> – Solanaceae
Aloès– <i>Aloes vera</i> – Asphodelaceae	Griffonia – <i>Griffonia simplicifolia</i> – Fabaceae
Artichaut – <i>Cynara scolymus</i> – Asteraceae	Marronnier d'inde – <i>Aesculus hippocastaneum</i> – Hippocastanaceae
Aubépine – <i>Crataegus monogyna</i> – Rosaceae	Mélilot – <i>Melilotus officinalis</i> – Fabaceae
Ballote – <i>Ballota nigra</i> – Lamiaceae	Mélisse – <i>Melissa officinalis</i> – Lamiaceae
Boldo – <i>Peumus boldus</i> – Monimiaceae	Noni – <i>Morinda citrifolia</i> – Rubiaceae
Bourrache – <i>Borrago officinalis</i> – Borraginaceae	Olivier – <i>Olea europaea</i> – Oleaceae
Caféier – <i>Coffea arabica</i> – Rubiaceae	Onagre – <i>Oenothera biennis</i> – Onagraceae
Camomille romaine – <i>Chamaemelum nobile</i> – Asteraceae	Pamplemousse – <i>Citrus paradisi</i> – Rutaceae
Camomille allemande – <i>Matricaria recutita</i> – Asteraceae	Passiflore – <i>Passiflora incarnata</i> – Passifloraceae
Cannelier – <i>Cinnamomum verum</i> / <i>Cinnamomum zeylanicum</i> – Lauraceae	Pissenlit – <i>Taraxacum officinalis</i> – Asteraceae
Céleri – <i>Apium graveolens</i> – Apiaceae	Radis noir – <i>Raphanus sativus</i> – Brassicaceae
Chardon marie – <i>Silybum marianum</i> – Asteraceae	Réglisse – <i>Glycyrrhiza glabra</i> – Fabaceae
Chélidoine – <i>Chelidonium majus</i> – Papaveraceae	Reine des prés – <i>Filipendula ulmaria</i> – Rosaceae
Chicorée – <i>Cichorium intybus</i> – Asteraceae	Romarin – <i>Rosmarinus officinalis</i> – Lamiaceae
Curcuma – <i>Curcuma longa</i> – Zingiberaceae	Théier – <i>Camellia sinensis</i> – Theaceae
Desmodium – <i>Desmodium adsendens</i> – Fabaceae	Thym – <i>Thymus vulgaris</i> – Lamiaceae
Digitale – <i>Digitalis purpurea</i> – Plantaginaceae	Tilleul – <i>Tilia cordata</i> – Tiliaceae
Eglantier - <i>Rosae canina</i> – Rosaceae	Valériane – <i>Valeriana officinalis</i> – Valerianaceae
Gingembre – <i>Zingiber officinale</i> – Zingiberaceae	

Annexe 7 : Classification des différents stades de l'insuffisance cardiaque selon l'association
New York Heart (177)

<u>Class</u>	Patient Symptoms
<u>Class I (Mild)</u>	No limitation of physical activity. Ordinary physical activity does not cause undue fatigue, palpitation, or dyspnea (shortness of breath).
<u>Class II (Mild)</u>	Slight limitation of physical activity. Comfortable at rest, but ordinary physical activity results in fatigue, palpitation, or dyspnea.
<u>Class III (Moderate)</u>	Marked limitation of physical activity. Comfortable at rest, but less than ordinary activity causes fatigue, palpitation, or dyspnea.
<u>Class IV (Severe)</u>	Unable to carry out any physical activity without discomfort. Symptoms of cardiac insufficiency at rest. If any physical activity is undertaken, discomfort is increased.

Annexe 8 : Nutrivigilance : Fiche de déclaration d'effet indésirable susceptible d'être lié à la consommation de compléments alimentaires ou de certains produits alimentaires.



République française

Dispositif de Nutrivigilance

Déclaration d'effet indésirable susceptible d'être lié à la consommation de **complément(s) alimentaire(s)** ou de **certain(s) produit(s) alimentaire(s)** ¹

Art. L. 1313-1 et R. 1323-1 à -6 du Code de la Santé Publique

Déclaration à envoyer à :
Anses
Direction de l'évaluation des risques
Nutrivigilance
27-31 avenue du gal Leclerc
94701 MAISONS-ALFORT Cedex
ou FAX : 01 49 77 26 13

¹ Les produits alimentaires concernés par la nutrivigilance sont : les nouveaux aliments, les aliments qui font l'objet d'adjonction de substances à but nutritionnel ou physiologique, les compléments alimentaires et les denrées alimentaires destinées à une alimentation particulière.

A - Déclarant (Les coordonnées du déclarant sont requises pour permettre, si nécessaire, de compléter l'information) * Champs obligatoires

Profession Médecin Pharmacien Autre Autre, précisez

Nom *

Adresse

Ville * Code postal *

Téléphone

Télécopie

Adresse électronique

ou cachet du déclarant

B - Données relatives au consommateur

Nom * (2 premières lettres) Prénom (première lettre) Age OU Année de naissance (aaaa)

Sexe Homme Femme Grossesse en cours oui Non Ne sait pas

Poids en Kg (Nombre entier) Profession

Antécédents du consommateur

sans information

C - Produits alimentaires suspects

	Produit 1	Produit 2	Produit 3
Nom commercial*			
Marque - société			
N° de lot			
Usage - fonction Produit minceur, boisson énergisante...			
Composition (Plusieurs choix possibles)	<input type="checkbox"/> Vitamines - Minéraux <input type="checkbox"/> Plantes <input type="checkbox"/> Protéines-Acides Aminés <input type="checkbox"/> Lipides-Acides gras <input type="checkbox"/> Autre	<input type="checkbox"/> Vitamines - Minéraux <input type="checkbox"/> Plantes <input type="checkbox"/> Protéines-Acides Aminés <input type="checkbox"/> Lipides-Acides gras <input type="checkbox"/> Autre	<input type="checkbox"/> Vitamines - Minéraux <input type="checkbox"/> Plantes <input type="checkbox"/> Protéines-Acides Aminés <input type="checkbox"/> Lipides-Acides gras <input type="checkbox"/> Autre

	Produit 1	Produit 2	Produit 3
Lieu d'achat	<input type="radio"/> France <input type="radio"/> Hors France <input type="radio"/> Internet <input type="radio"/> Ne sait pas	<input type="radio"/> France <input type="radio"/> Hors France <input type="radio"/> Internet <input type="radio"/> Ne sait pas	<input type="radio"/> France <input type="radio"/> Hors France <input type="radio"/> Internet <input type="radio"/> Ne sait pas
Date du début de la consommation	/ /	/ /	/ /
Date de fin de la consommation	/ /	/ /	/ /
Dose de consommation (Exemple : 2 comprimés/jours)			
Réversibilité des effets à l'arrêt	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sait pas	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sait pas	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sait pas
Reprise de la consommation du produit	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sait pas	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sait pas	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sait pas
Si oui, l'effet indésirable est-il réapparu ?	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sait pas	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sait pas	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sait pas

D - Description de l'effet indésirable

Date d'apparition des premiers effets / / Durée de l'effet

Description, et évolution *

E - Consommations associées

Important pour juger de l'imputabilité du complément alimentaire ou du produit alimentaire dans l'apparition de l'effet indésirable

Prise de produits associés dont médicaments ? (posologie, nom commercial...)

sans information

Alcool Oui Non Ne sait pas Quantité

Merci pour votre déclaration.

Conformément à la loi n°75-17 du 6 janvier 1975 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, vous bénéficiez d'un droit d'accès et de rectification aux informations qui vous concernent. Vous pouvez exercer ce droit par courrier électronique et/ou par voie postale auprès de la Direction Santé-Alimentation. Vous pouvez également, pour des motifs légitimes, vous opposer au traitement des données vous concernant.

Annexe 9 : Pharmacovigilance : Fiche de déclaration d'effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament.



RÉPUBLIQUE FRANÇAISE



**DÉCLARATION D'EFFET INDÉSIRABLE
SUSCEPTIBLE D'ÊTRE DÛ À UN
MÉDICAMENT OU PRODUIT
MENTIONNÉ À L'ART. R.5121-150**

Art. L 5121-20 et R 5121-150 à R 5121-196 du Code de la Santé publique

Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) et à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Conformément aux articles 34 et 38 à 43 de la loi n° 78-17 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, le CRPV et l'ANSM veilleront à préserver la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration. Par ailleurs, le patient dispose d'un droit d'accès auprès du CRPV, lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies le concernant et de corriger d'éventuelles données inexectes, incomplètes ou équivoques.

DÉCLARATION À ADRESSER AU
CRPV

Patient traité Nom (3 premières lettres) [][][] Prénom (première lettre) [] Sexe <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M Département de résidence [][]		Date de naissance [][][][][] ou Age [][] Poids [][][] Taille [][][]		S'il s'agit d'un nouveau-né, les produits ont été pris : <input type="checkbox"/> par le nouveau-né <input type="checkbox"/> lors de l'allaitement <input type="checkbox"/> par la mère durant sa grossesse. <input type="checkbox"/> Trimestre de grossesse : inscrie 1, 2, ou 3		Cachet du Praticien déclarant ou du Médecin désigné par le patient	
Antécédents / Facteurs favorisants :							

Produits						
Nom	Vie	Posologie	Début	Fin	Indication	
1						
2						
3						
4						
5						
6						

Un ou des produits ont-ils été arrêtés ? Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° N° N° N° N° N°	Un ou des produits ont-ils été réintroduits ? Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° N° N° N° N° N°
Disparition de la réaction après arrêt d'un ou des produits ? Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° N° N° N° N° N°	Réapparition de la réaction après réintroduction ? Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° N° N° N° N° N°

En cas d'administration de : médicament dérivé du sang ▶ indiquer son N° []	
Nom du prescripteur Service hospitalier dans lequel le produit a été administré	Numéro de lot du produit Pharmacie qui a délivré le produit

En cas d'administration de : **produits sanguins labiles** ▶ préciser leur Dénomination, ainsi que leur Numéro de lot

Effet Département de survenue [][] Date de survenue [][][][][] Durée de l'effet [][][] Nature et description de l'effet : Utiliser le cadre CI-APRES		Gravité <input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation <input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Décès		Evolution <input type="checkbox"/> Guérison sans séquelle <input type="checkbox"/> Décès dû à l'effet <input type="checkbox"/> Décès sans rapport avec l'effet <input type="checkbox"/> Sujet non encore rétabli <input type="checkbox"/> Guérison avec séquelle <input type="checkbox"/> Décès auquel l'effet a pu contribuer <input type="checkbox"/> Inconnue	
--	--	---	--	--	--

Description de l'effet indésirable :

Les obligations de signalement.

Article R.5121.170
du Code de la Santé publique :

Tout médecin, chirurgien-dentiste ou sage-femme ayant constaté un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R.5121-150, qu'il l'ait ou non prescrit, doit en faire la déclaration immédiate au centre régional de pharmacovigilance.

De même, tout pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R.5121-150 qu'il a délivré doit également le déclarer aussitôt au centre régional de pharmacovigilance.

Tout membre d'une profession de santé ayant fait la même constatation peut également en informer le centre régional de pharmacovigilance.

Les médicaments dérivés du sang.

Article R.5121-196
du Code de la Santé publique :

Tous les professionnels de santé ayant constaté un effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament dérivé du sang doivent en faire la déclaration immédiate dans les conditions prévues à l'article R.5121-170 :

-au centre régional de pharmacovigilance lorsque le médicament a été dispensé dans un établissement de santé au sein duquel est implanté un centre régional de pharmacovigilance ;

-au correspondant local du centre régional de pharmacovigilance lorsque le médicament a été dispensé dans un autre établissement de santé ;

-au centre régional de pharmacovigilance dans les autres cas.

Le rôle des professionnels de santé en matière de pharmacovigilance

1. Notifier au centre de pharmacovigilance du lieu d'exercice du praticien déclarant, le plus rapidement possible :

-toute présomption d'effets indésirables graves ou inattendus, en rapport avec l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments,

-toute observation d'effet indésirable lié à un mésusage,

-tout autre effet qu'il juge pertinent de déclarer.

2. Répondre aux demandes du destinataire de la notification en confirmant et complétant celle-ci par écrit, notamment si elle a été transmise oralement ou par téléphone, afin de documenter l'observation initiale.

3. Informer les patients en application de la loi du 6 janvier 1978 des déclarations les concernant adressées au centre de pharmacovigilance et à l'Agence du Médicament, et des modalités d'exercice de leur droit d'accès.

4. Conserver les documents concernant l'effet indésirable présumé afin de permettre, en cas de nécessité, de compléter les informations précédemment transmises.

5. Coopérer avec les structures de pharmacovigilance, notamment dans le cadre d'enquêtes particulières.

6. Se tenir informé et tenir compte dans sa pratique professionnelle des données de tolérance des médicaments qu'il prescrit, dispense ou administre.

Solène CHABOSSEAU

Plantes médicinales et cancer du sein : état des lieux et recommandations sur leurs utilisations.

Les traitements anticancéreux et notamment ceux pris par voie orale peuvent être à l'origine d'effets indésirables qui perturbent la qualité de vie de la patiente. L'homéopathie, la phytothérapie, l'acupuncture apparaissent parfois comme des solutions pour la patiente. Le recours à ces pratiques non conventionnelles est désigné sous le terme de médecines alternatives et complémentaires. Depuis quelques années, en cancérologie, l'attrait des patientes pour ces dernières n'a fait qu'accroître.

Nous avons effectué une étude concernant le recours aux médecines complémentaires chez des patientes atteintes d'un cancer du sein dans un service d'hospitalisation de jour à l'Institut de Cancérologie de l'Ouest Paul Papin (ICO Paul Papin) d'Angers. De plus en plus de patientes emploient des produits à base de plantes considérant que, puisqu'ils sont naturels, ils sont inoffensifs. Cependant, les plantes médicinales peuvent comporter des contre-indications, interagir avec les médicaments conventionnels et même provoquer des effets secondaires et des toxicités.

Nous avons élaboré des outils destinés aux patientes et aux professionnels de santé qui synthétisent l'ensemble des recommandations faites sur les plantes médicinales étudiées. De plus en plus de preuves scientifiques viennent étayer l'efficacité des plantes médicinales sous certaines conditions d'utilisation. Malgré cela, de nombreuses lacunes restent à combler en ce qui concerne leur innocuité. C'est pourquoi, dans l'attente de données scientifiques complémentaires nous recommandons aux patientes qui souhaitent consommer des plantes médicinales d'aborder cette utilisation avec les professionnels de santé impliqués dans leur prise en charge.

Mots clés : traitements anticancéreux, effets indésirables, médecines alternatives et complémentaires, cancer du sein, plantes médicinales, contre-indications, interactions, toxicités, outils destinés aux patientes et professionnels de santé, dialoguer.

Herbs and breast cancer: status and recommendations on their uses.

Anticancer treatments including those taken orally can cause side effects interfering on the patient's life quality. Homeopathy, herbal medicine, acupuncture may be in some cases possible alternative solutions for the patient. The use of these unconventional practices is referred to as complementary and alternative medicines. In the past few years, the patients' interest for these medicines is increasing.

We conducted a study on the use of complementary medicine for women suffering of breast cancer. This study took place in a day-care hospital in Angers: ICO Paul Papin. More and more patients use herbal products, because they are natural and they think that they are harmless. However, medicinal plants may have contraindications and may interact with conventional drugs and even cause side effects or be toxic.

We have developed tools for patients and healthcare professionals that summarize all the recommendations about medicinal plants already studied. More and more scientific evidence support the efficiency of medicinal plants under specific conditions. However many aspects have to be clarified regarding their safety. Therefore, pending further scientific data we recommend that patients who wish to consume medicinal plants get close to their healthcare professionals to check the relevance of this decision and its possible impacts.

Keywords: cancer treatments, side effects, complementary and alternative medicine, breast cancer, medicinal plants, contraindications, interactions, toxicity, tools for patients and healthcare professionals communication.