



**HAL**  
open science

**Soins de support en phytothérapie et en micro nutrition  
utilisés pour pallier aux effets secondaires de  
l'hormonothérapie suite à un cancer du sein  
hormono-dépendant : synthèse des données scientifiques  
et réalisation d'un livret thérapeutique d'aide à  
l'accompagnement des patientes à destination du  
pharmacien d'officine**

Léa Gosselin

► **To cite this version:**

Léa Gosselin. Soins de support en phytothérapie et en micro nutrition utilisés pour pallier aux effets secondaires de l'hormonothérapie suite à un cancer du sein hormono-dépendant : synthèse des données scientifiques et réalisation d'un livret thérapeutique d'aide à l'accompagnement des patientes à destination du pharmacien d'officine. Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01849874

**HAL Id: dumas-01849874**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01849874>**

Submitted on 26 Jul 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :  
[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

Année : 2017

**SOINS DE SUPPORT EN PHYTOTHERAPIE ET EN MICRO NUTRITION UTILISÉS  
POUR PALLIER AUX EFFETS SECONDAIRES DE L'HORMONOTHÉRAPIE SUITE  
À UN CANCER DU SEIN HORMONO-DEPENDANT : SYNTHÈSE DES DONNÉES  
SCIENTIFIQUES ET RÉALISATION D'UN LIVRET THÉRAPEUTIQUE D'AIDE À  
L'ACCOMPAGNEMENT DES PATIENTES À DESTINATION DU PHARMACIEN  
D'OFFICINE.**

THÈSE

PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

DIPLÔME D'ÉTAT

Léa GOSSELIN

*[Données à caractère personnel]*

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le 07/07/2017

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

Docteur Serge KRIVOBOK, Docteur en Pharmacie et Maître de Conférences en Botanique et Biologie Végétale.

Membres :

Docteur Marine JACQUET, Docteur en pharmacie et enseignante à la faculté de pharmacie de Grenoble. Directrice de thèse, sous la responsabilité de Serge KRIVOBOK, tuteur universitaire.

Docteur Nathalie FOUILHÉ SAM-LAIÏ, Docteur en pharmacie exerçant au Centre Régional de Pharmacovigilance.

Docteur Muriel REY, Docteur en pharmacie et titulaire d'une pharmacie spécialisée en médecines naturelles.

*L'UFR de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

Doyen de la Faculté : M. le Pr. Michel SEVE

Vice-doyen et Directrice des Etudes : Mme Christine DEMEILLIERS

**Année 2016-2017**

**ENSEIGNANTS A L'UFR DE PHARMACIE**

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCU	ALDEBERT	Delphine	LAPM - UMR CNRS 5163
PU-PH	ALLENET	Benoit	THEMAS TIMC-IMAG UMR CNRS 5525
PU	BAKRI	Aziz	TIMC-IMAG CNRS UMR 5525
ATER	BARDET	Jean-Didier	
MCU	BATANDIER	Cécile	LBFA - INSERM U1055
MCU-PH	BEDOUC	Pierrick	THEMAS TIMC-IMAG UMR CNRS 5525
MCU	BELAIDI-CORSAT	Elise	HP2 - INSERM U1042
MAST	BELLET	Béatrice	-
ATER	BOUCHERLE	Benjamin	DPM
DCE	BOULADE	Marine	SyMMES
PU	BOUMENDJEL	Ahcène	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
DCE	BOURDIER	Guillaume	HP2
MCU	BOURGOIN	Sandrine	IAB - CRI INSERM UJF U823
DCE	BOUVET	Raphaël	HP2
MCU	BRETON	Jean	L.C.I.B. - UMR E3 CEA UJF
MCU	BRIANCON-MARJOLLET	Anne	HP2 - INSERM U1042
DCE	BROCCO	Benjamin	ILL
MCU	BUDAYOVA SPANO	Monika	IBS - UMR 5075 CEA CNRS UJF
PU	BURMEISTER	Wim	UVHCI - UMI 3265 UJF EMBL CNRS
MCU-PH	BUSSER	Benoit	IAB - CRI INSERM UJF U823
Professeur émérite	CALOP	Jean	-
MCU	CAVAILLES	Pierre	LAPM – UMR 5163 CNRS UJF
AHU	CHANOINE	Sébastien	THEMAS TIMC-IMAG UMR CNRS 5525
MCU	CHOISNARD	Luc	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
AHU	CHOVELON	Benoit	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
PU-PH	CORNET	Murielle	THEREX – TIMC IMAG UMR 5525 CNRS UJF
DCE	COUCHET	Morgane	LBFA
PU-PH	DANEL	Vincent	SMUR SAMU
PU	DECOUT	Jean-Luc	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	DELETRAZ- DELPORTE	Martine	Equipe SIS -EAM 4128 UCB
MCU	DEMEILLIERS	Christine	LBFA - INSERM U1055
PU	DROUET	Christian	AGIM - CNRS 3405

Mise à jour le 03 nov.2016

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
PU	DROUET	Emmanuel	UVHCI - UMI 3265 UJF-EMBL- CNRS
MCU	DURMORT - MEUNIER	Claire	I.B.S – UMR 5075 CEA UJF CNRS
PU-PH	FAURE	Patrice	HP2- INSERM U1042
PRCE	FITE	Andrée	-
AHU	GARNAUD	Cécile	THEREX – TIMC IMAG UMR 5525 CNRS UJF
PRAG	GAUCHARD	Pierre-Alexis	-
MCU-PH	GERMI	Raphaëlle	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL- CNRS
MCU	GEZE	Annabelle	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	GILLY	Catherine	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
PU	GODIN-RIBUOT	Diane	HP2- INSERM U1042
PRCE	GOUBIER MATHYS	Laurence	-
Professeure émérite	GRILLOT	Renée	-
MCU	GROSSET	Catherine	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	GUIEU	Valérie	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
AHU	HENNEBIQUE	Aurélie	sous réserve de création de poste
MCU	HININGER-FAVIER	Isabelle	LBFA - Inserm U1055
MCU	JOYEUX-FAURE	Marie	HP2- INSERM U1042
MCU	KHALEF	Nawel	TIMC-IMAG CNRS UMR 5525
MCU	KRIVOBOK	Serge	LCBM, IRTSV CEA
DCE	LE	Cong Anh Khanh	CERMAV
PU	LENORMAND	Jean Luc	THEREX, TIMC-IMAG
DCE	MARILLIER	Mathieu	HP2
PU	MARTIN	Donald	TIMC-IMAG, UMR 5525 UJF CNRS
AHU	MAZET	Roseline	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	MELO DE LIMA	Christelle	L.E.C.A – UMR CNRS 5553
PU	MOINARD	Christophe	LBFA - Inserm U1055
DCE	MONTEMAGNO	Christopher	LRB
ATER	MORAND	Jessica	HP2
PU-PH	MOSSUZ	Pascal	THEREX - TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MCU	MOUHAMADOU	Bello	L.E.C.A – UMR CNRS 5553
DCE	MOULIN	Sophie	HP2
DCE	NADER	Serge	LCBM
DCE	NGUYEN	Kim-Anh	DPM
MCU	NICOLLE	Edwige	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	OUKACINE	Farid	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	PERES	Basile	DPM- UJF/CNRS UMR 5063
DCE	PERONNE	Lauralie	IAB
MCU	PEUCHMAUR	Marine	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
PU	PEYRIN	Éric	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	RACHIDI	Walid	L.C.I.B - UMR E3 CEA/UJF
MCU	RAVELET	Corinne	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
PU	RIBUOT	Christophe	HP2- INSERM U1042

Mise à jour le 03 nov.2016

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
PAST	RIEU	Isabelle	-
Professeure émérite	ROUSSEL	Anne -Marie	-
PU-PH	SEVE	Michel	CR INSERM / UJF U823 Institut Albert Bonniot
MCU	SOUARD	Florence	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
DCE	TAHER	Raleb	IBS
ATER	TAHMASEBI	Faezeh	TIMC-IM2AG
MCU	TARBOURIECH	Nicolas	UVHCI, UMR 3265 UJF-EMBL- CNRS
DCE	TODOROV	Zlatomir	BCI
PAST	TROUILLER	Patrice	-
DCE	VACHEZ	Yvan	CRI-GIN
MCU	VANHAVERBEKE	Cécile	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
DCE	VERNET	Céline	CRI-IAB
DCE	VRAGNIAU	Charles	UVHCI
PU	WOUESSIDJEWE	Denis	DPM –UMR 5063 UJF CNRS

-----

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches

BCI : Biologie du Cancer et de l'Infection

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIB : Centre d'Innovation en Biologie

CRI : Centre de Recherche INSERM

CNRS : Centre National de Recherche Scientifique

DCE : Doctorants Contractuels Enseignement

DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire et de Cognition et Ontogenèse »

HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire

IAB : Institut Albert Bonniot,

IBS : Institut de Biologie Structurale

JR : Jean Roget

LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes

LBF A : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux

LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie

LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine

LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques

MCU : Maitre de Conférences des Universités

MCU-PH : Maitre de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers

PAST : Professeur Associé à Temps Partiel

PRAG : Professeur Agrégé

PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement

PU : Professeur des Universités

PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers

TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation

UMR: Unité Mixte de Recherche

UVHCI: Unit of Virus Host Cell Interactions

Mise à jour le 03 nov.2016

## REMERCIEMENTS

**À Monsieur Serge KRIVOBOK, Maître de Conférences en Biologie Végétale et Botanique,**

pour votre passion contagieuse et débordante d'énergie envers les plantes médicinales que vous nous enseignez depuis la deuxième année des études de pharmacie et pour votre bonne humeur. Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de présider le jury de cette thèse.

**À Madame Marine JACQUET, Enseignante en phytothérapie à l'UFR de Pharmacie de Grenoble,**

pour vos nombreux conseils et corrections envers mon travail, toujours amenés en douceur. Je vous remercie du temps que vous m'avez consacré pour m'accompagner tout au long de cette thèse.

**À Madame Nathalie FOUILHÉ SAM-LAÏ, Praticien hospitalier au Centre Régional de Pharmacovigilance de Grenoble,**

pour avoir accepté de juger mon travail. Votre regard en tant qu'experte dans l'analyse des interactions entre les plantes et les médicaments m'est très précieux.

**À Madame Muriel REY, pharmacien d'officine, spécialisée dans les médecines naturelles,**

pour tout ce que vous m'avez appris dans le domaine des médecines naturelles et pour les documents que vous et votre associée, Maud JOFFRE, m'avez prêté pour mener à bien cette thèse. Travailler dans votre pharmacie est un réel plaisir pour moi et votre présence dans ce jury est un honneur.

J'en profite pour remercier également Madame **Frédérique DEVESNE** ainsi que **l'équipe de la pharmacie du Jardin des Plantes** pour le temps que vous m'avez dédié, au cours des six mois de stage, pour me transmettre le maximum de connaissances afin d'exercer ce beau métier.

À **Fanny**, qui a largement contribué à réaliser ce qui me tenait à cœur dans cette thèse : un livret thérapeutique, grâce à ta superbe mise en page. MERCI !

À **toute l'assemblée présente à ma soutenance de thèse**, ce jour marque une étape pour moi, et je suis très touchée que vous soyez là pour y assister.

À **mes amis de pharma, Julie, Juliane, Léonie, Mathieu, Clément, Tristan et Marie**, pour ces belles aventures passées ensembles, bonne suite à tous !

À **mes copines, Faustine, Lucile, Manon, Ninon, Céline, Lucie, Léa, Marie, Morgane, Lisa, Océane, Laura, Alice**, merci pour cette chouette amitié. J'aime partager des confidences, participer à des débats endiablés et délirer complètement avec vous.

À **mes cousins, mes oncles et tantes, mon grand-père**, pour les moments que je partage avec chacun de vous.

À **ma «Vieille»-famille**, merci pour l'accueil que vous me faites.

À **mes grands-parents**, qui m'ouvrent leur maison pour en faire un haut lieu de révisions, merci pour les riches discussions partagées et pour l'amour que vous me donnez.

À **mes parents, Jean-Luc et Agnès**, pour votre soutien inconditionnel et votre écoute dans les moments de joie comme dans les moments de doute. Merci de m'avoir permis et encouragée à faire ces études.

À **mon frérot, Simon**, pour me coacher encore et toujours. Et merci d'avoir arrêté le vélo de compétition, au moins on ne sera pas poursuivi en justice pour une affaire de dopage.

À **cake dance**, car la fin de cette thèse c'est aussi la fin de kiki qui travaille tout le temps. Merci pour tes encouragements, ta présence et ton écoute; pour ta façon toujours optimiste d'aborder la Vie, elle est belle à tes côtés !



*Je dédie cette thèse à ma grand-mère, qui a longuement et vaillamment lutté contre le  
cancer ;*

*à Lise-Marie, mon amie d'enfance ;*

*à Nany ;*

*et à toutes les femmes qui se battent chaque jour contre cette maladie.*

## Table des matières

LEXIQUE.....	12
GLOSSAIRE.....	13
INTRODUCTION.....	16
<b>1. L'hormonothérapie comme traitement du cancer du sein hormono-dépendant.....</b>	<b>18</b>
<b>1.1 Rappel de physiologie: rôle des hormones féminines.....</b>	<b>18</b>
1.1.1 Œstrogènes.....	18
1.1.2 Progestérone.....	19
<b>1.2 Influence des récepteurs hormonaux dans la physiopathologie du cancer du sein hormono-dépendant.....</b>	<b>19</b>
1.2.1 Récepteurs hormonaux.....	21
1.2.1.1 Récepteurs aux œstrogènes.....	21
1.2.1.2 Récepteurs à la progestérone.....	21
<b>1.3 Les différentes molécules utilisées : indications et mécanismes d'action.....</b>	<b>21</b>
1.3.1 Anti-œstrogènes.....	22
1.3.1.1 SERM ( <i>selective estrogen receptor modulators</i> ).....	23
1.3.1.2 SERD ( <i>selective estrogen receptor downregulators</i> ).....	24
1.3.1.3 Effets agonistes des SERM et conséquences.....	24
Effets bénéfiques.....	24
Effets indésirables.....	25
1.3.1.4 Interactions médicamenteuses.....	26
Interactions pharmacocinétiques.....	26
Interactions pharmacodynamiques.....	26
1.3.2 Inhibiteurs de l'aromatase.....	27
1.3.2.1 Mécanisme d'action.....	27
Inhibiteurs stéroïdiens de type I.....	28
Inhibiteurs non stéroïdiens de type II.....	28
1.3.2.2 Effets inhibiteurs et conséquences.....	28
Effet bénéfique.....	28
Effets indésirables.....	29
1.3.2.3 Interactions médicamenteuses.....	30
Interactions pharmacocinétiques.....	30
Interactions pharmacodynamiques.....	30
1.3.3 Autres traitements.....	30
1.3.3.1 Progestatifs à forte dose.....	30
1.3.3.2 Agonistes de la Gn-RH.....	31

<b>1.4 Médecines Alternatives et Complémentaires (MAC)</b> .....	31
1.4.1 Définition des Médecines Alternatives et Complémentaires .....	31
1.4.1.1 Phytothérapie .....	32
1.4.1.2 Micro-nutrition .....	33
1.4.1.3 Homéopathie.....	33
1.4.2 Sujets polémiques contemporains .....	33
1.4.2.1 Les phyto-œstrogènes .....	33
1.4.2.2 La théorie du jeûne et le rôle du glucose .....	36
<b>2. Utilisation des MAC pour réduire les conséquences de l'hormonothérapie</b> .....	38
<b>2.1 Symptômes climatériques</b> .....	39
2.1.1. Bouffées de chaleur .....	39
2.1.1.1. Actée à grappes noires/Cimifuga – <i>Actaea racemosa/Cimicifuga racemosa</i> L., Renonculacées .....	39
2.1.1.2. Ighame sauvage (wild yam) - <i>Dioscorea villosa</i> L., Dioscoréacées.....	41
2.1.1.3. Lin – <i>Linum usitatissimum</i> L., Linacées .....	43
2.1.1.4. Vitamine E .....	44
1.4.2.3 ABUFENE® (béta-alanine) .....	45
2.1.2. Insuffisance veineuse .....	46
2.1.2.1. Gingko - <i>Ginkgo biloba</i> L., Ginkgoacées .....	46
1.4.2.4 Alchémille vulgaire – <i>Alchemilla vulgaris</i> L., Rosacées.....	48
2.1.3. Prise de poids .....	49
2.1.3.4. Nopal/Figuier de Barbarie – <i>Opuntia ficus indica</i> L., Cactacées .....	49
2.1.4. Sécheresse cutanée .....	50
2.1.4.1. Bourrache – <i>Borago officinalis</i> L., Borraginacées.....	50
2.1.4.2. Onagre – <i>Oenothera biennis</i> L., Onagracées .....	51
<b>2.2. Troubles digestifs</b> .....	<b>53</b>
2.2.1. Inappétence.....	53
2.2.1.1. Gentiane jaune – <i>Gentiana lutea</i> L., Gentianacées.....	53
2.2.2. Troubles digestifs d'origine hépatique .....	54
2.2.2.1. Curcuma – <i>Curcuma longa</i> L., Zingibéracées .....	54
2.2.3. Nausées.....	56
2.2.3.1. Gingembre – <i>Zingiber officinale</i> Roscoe, Zingibéracées .....	56
2.2.4. Digestion difficile : plantes stomachiques .....	58
2.2.4.1. Fenouil doux – <i>Foeniculum vulgare</i> var. <i>dulce</i> Mill., Apiacées.....	58
2.2.4.2. Camomille romaine – <i>Anthemis nobilis</i> L.= <i>Chamaemelum nobile</i> L., Astéracées 59	
2.2.4.3. Verveine odorante/Verveine citronnée – <i>Lippia citriodora</i> L., Verbénacées..	60

2.2.4.4.	Réglisse – <i>Glycyrrhiza glabra</i> L., Fabacées .....	61
2.2.5.	Douleurs abdominales associées aux troubles digestifs .....	63
2.2.5.1.	Mauve – <i>Malva sylvestris</i> L., Malvacées .....	63
2.2.5.2.	Guimauve – <i>Althaea officinalis</i> L., Malvacées .....	64
<b>2.3.</b>	<b>Douleurs musculo-squelettiques</b> .....	<b>65</b>
2.3.1.	Harpagophyton – <i>Harpagophytum procubens</i> DC., Pédaliacées .....	65
2.3.2.	Cassis – <i>Ribes nigrum</i> L., Grossulariacées .....	67
2.3.3.	Reine des prés – <i>Filipendula ulmaria</i> (L.) Maxim., Rosacées .....	68
2.3.4.	Ananas – <i>Ananas comosus</i> L., Broméliacées .....	69
2.3.5.	Curcuma – <i>Curcuma longa</i> L., Zingibéracées .....	70
<b>2.4.</b>	<b>Prévention de la déminéralisation osseuse</b> .....	<b>70</b>
2.4.1.	Prêle des champs – <i>Equisetum arvense</i> L., Equisétacées .....	70
2.4.2.	Ortie – <i>Urtica dioica</i> L., Urticacées .....	72
2.4.3.	Vitamine D3 .....	74
<b>2.5.</b>	<b>Troubles nerveux</b> .....	<b>75</b>
2.5.1.	Dépression légère à modérée .....	75
2.5.1.1.	Millepertuis – <i>Hypericum perforatum</i> L., Hypéricacées .....	75
2.5.1.2.	Safran – <i>Crocus sativus</i> L., Iridacées .....	76
2.5.1.3.	Maca/Ginseng péruvien – <i>Lepidium meyenii</i> Walp., Brassicacées .....	78
2.5.1.4.	Tryptophane .....	79
2.5.2.	Anxiété, insomnie .....	80
2.5.2.1.	Passiflore officinale – <i>Passiflora incarnata</i> L., Passifloracées .....	80
2.5.2.2.	Magnésium .....	82
2.5.3.	Insomnie .....	83
2.5.3.1.	Valériane – <i>Valeriana officinalis</i> L., Valérianacées .....	83
2.5.3.2.	Pavot de Californie – <i>Eschscholzia californica</i> Cham., Papavéracées .....	84
2.5.3.3.	Mélatonine .....	86
2.5.4.	Insomnie et troubles digestifs d'origine nerveuse .....	86
2.5.4.1.	Mélicite officinale – <i>Melissa officinalis</i> L., Lamiacées .....	86
<b>3.</b>	<b>Prise en charge globale de l'individu</b> .....	<b>89</b>
<b>3.1.</b>	<b>Détoxification hépatique</b> .....	<b>89</b>
3.1.1.	Artichaut – <i>Cynara scolymus</i> L., Astéracées .....	90
3.1.2.	Curcuma – <i>Curcuma longa</i> L., Zingibéracées .....	91
3.1.3.	Chardon-Marie – <i>Silybum marianum</i> L., Astéracées .....	91
3.1.4.	Fumeterre – <i>Fumaria officinalis</i> L., Papavéracées .....	93
3.1.5.	Radis noir – <i>Raphanus sativus</i> var. <i>niger</i> , Brassicacées .....	94

3.1.6.	Desmodium – <i>Desmodium adscendens</i> DC, Fabacées.....	95
3.1.7.	Bardane – <i>Arctium lappa</i> L., Astéracées.....	96
<b>3.2.</b>	<b>Protection de l’organisme .....</b>	<b>97</b>
3.2.1.	Polyphénols (thé vert, cacao, oignons, pommes, vin rouge).....	97
3.2.2.	Grenadier – <i>Punica granatum</i> L., Lythracées .....	98
3.2.3.	Myrtille– <i>Vaccinium myrtillus</i> L., Ericacées.....	99
3.2.4.	L-carnosine.....	100
3.2.5.	Coenzyme Q10.....	101
<b>3.3.</b>	<b>Immunité .....</b>	<b>102</b>
3.3.1.	Immuno-stimulation .....	102
3.3.1.1.	Karawataké – <i>Coriolus versicolor</i> .....	103
3.3.1.2.	Reishi – <i>Ganoderma lucidum</i> .....	104
3.3.1.3.	Echinacée – <i>Echinacea purpura</i> Moench, Astéracées.....	105
3.3.2.	Asthénie.....	106
3.3.2.1.	Eleuthérocoque – <i>Eleutherococcus senticosus</i> , Araliacées .....	106
3.3.2.2.	Ginseng asiatique – <i>Panax ginseng</i> CA Meyer, Araliacées .....	108
3.3.2.3.	Spiruline- <i>Arthrospira platensis</i> , Cyanobactérie .....	110
3.3.2.4.	Pollen .....	111
3.3.2.5.	Propolis .....	113
3.3.2.6.	Gelée royale .....	114
<b>4.</b>	<b>Réalisation d’un livret thérapeutique d’aide à l’accompagnement des patientes sous hormonothérapie dans le cadre d’un cancer du sein à destination des professionnels de santé.....</b>	<b>116</b>
<b>4.1.</b>	<b>Objectifs du livret .....</b>	<b>116</b>
<b>4.2.</b>	<b>Destinataires de ce livret .....</b>	<b>116</b>
<b>4.3.</b>	<b>Réalisation du livret.....</b>	<b>116</b>
4.3.1.	Format .....	116
4.3.2.	Contenu .....	117
4.3.3.	Mise en page.....	117
<b>4.4.</b>	<b>Perspectives .....</b>	<b>119</b>
CONCLUSION.....		120
ANNEXES .....		120
BIBLIOGRAPHIE .....		126

## LEXIQUE

ANC: Apport Nutritionnel Conseillé

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

BfArM : *Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte* : Institut fédéral pour le médicament et les produits médicaux

EFSA : Autorité Européenne de Sécurité des Aliments

ECR : Essai Clinique Randomisé

HPMC : *Herbal Medicinal Products Committee*

IFN $\gamma$  : Interferon gamma

IL1 $\beta$  : Interleukine 1 bêta

NF-kB : Nuclear Factor-kappa B

TNF $\alpha$  : Facteur de Nécrose Tumorale

TGF : Facteur de Croissance Transformant

VEGF : Facteur de Croissance de l'Endothélium Vasculaire

## GLOSSAIRE

**Agoniste partiel :** Liaison et activation d'un récepteur donné, mais ont seulement un effet modéré sur ce récepteur par rapport à l'action d'un agoniste complet. Ils peuvent activer des récepteurs pour obtenir une réponse augmentée du récepteur si une dose de ligands endogènes présents est insuffisante ; ils peuvent également réduire une stimulation excessive des récepteurs où une quantité de ligands endogènes est présente en excès. Ils ont ainsi une action agoniste ou antagoniste selon la quantité de ligands endogènes présente.

**Arille :** Enveloppe charnue plus ou moins développée autour d'une graine.

**Dimère :** Complexe de protéines (ou de bases nucléiques) composé de deux sous-unités, identiques dans le cas d'un homodimère, différentes dans le cas d'un hétérodimère.

**Dose Journalière Minimale Active (DJMA):** Action par accumulation des principes actifs dans le temps, c'est-à-dire que les résultats se feront un peu attendre, mais finiront par agir. Ceci permet de limiter les effets indésirables liés à un surdosage. LA DJMA est indiquée pour des personnes pesant entre 55 et 80 kg.

**Glycoprotéine P (PgP):** Glycoprotéine provoquant un phénomène de multi résistance aux médicaments. L'existence de cette protéine a été révélée lors d'expérimentation sur les causes de la résistance aux agents chimio thérapeutiques de certaines tumeurs.

**Gonadotropin Releasing Hormone (Gn-RH):** Hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires, c'est une hormone peptidique responsable de la synthèse et de la sécrétion de la FSH (hormone stimulant la sécrétion folliculaire par les ovaires) et de la LH (hormone responsable de l'ovulation) par l'anté-hypophyse.

**Hème :** Cofacteur servant à accueillir un gaz diatomique (généralement le dioxygène). Il contribue ainsi à la réaction catalytique induite par l'enzyme. L'hème contient généralement un atome de fer.

**Hormones:** Les hormones sont des messagers chimiques qui permettent à des cellules, éloignées les unes des autres dans le corps, de communiquer entre elles. Elles sont produites par des glandes, en réponse à un signal approprié. Elles sont ensuite libérées dans le sang qui les mènent jusqu'à leurs cellules cibles où elles exerceront leur effet.

**Inhibiteur compétitif:** Inhibiteur enzymatique qui agit en se liant à un site actif libre d'une enzyme à la place d'un substrat, bloquant alors la réaction normalement provoquée par l'enzyme.

**Liaison covalente:** Liaison chimique dans laquelle deux atomes partagent deux électrons d'une de leurs couches externes afin de former un doublet d'électrons liant les deux atomes. C'est une des forces qui produit l'attraction mutuelle entre atomes.

**Ligand :** Molécule se liant de manière réversible (liaison non covalente) à une macromolécule ciblée (protéine ou acide nucléique) pour jouer un rôle fonctionnel: stabilisation structurale, catalyse, modulation d'une activité enzymatique, transmission d'un signal.

**MCF-7:** Nom de la lignée de cellules tumorales mammaires la plus utilisée dans les laboratoires de recherche sur le cancer du sein. MCF-7 est l'acronyme de *Michigan Cancer Foundation 7*, en référence à l'institut de Détroit où la lignée fut établie en 1973.

**Pharmacopée:** Historiquement, une pharmacopée est un ouvrage encyclopédique recensant principalement des plantes à usage thérapeutique. De nos jours, le terme désigne généralement un recueil à caractère officiel et réglementaire des matières premières autorisées dans un pays ou dans un groupe de pays pour la fabrication des médicaments. Il existe des pharmacopées dans un pays (ex : Pharmacopée Française), des pharmacopées des médicaments (ex : Pharmacopée Européenne) et au niveau mondial (Pharmacopée mondiale publiée par l'Organisation Mondiale de la Santé).

**Racine:** Organe souterrain d'une plante servant à la fixer au sol et à y puiser l'eau et les éléments nutritifs nécessaires à son développement.

**Récepteurs hormonaux:** Ce sont des protéines situées à la surface des cellules cibles qui détectent les hormones dans le sang avoisinant et les captent. Ce phénomène est nécessaire au déclenchement de l'action des hormones sur les tissus cibles.

**Rhizome:** Tige souterraine remplie de réserve nutritive. On reconnaît un rhizome au fait qu'il porte des bourgeons, ce qui n'est pas le cas d'une racine.

**Site catalytique:** Site où a lieu la transformation du substrat pour former le produit. On parle également de site actif.

**Situation néo-adjuvante:** Thérapie donnée avant tout autre traitement.



**Situation adjuvante:** Thérapie donnée après résection totale (ou en grande partie) de la tumeur grâce à la chirurgie, à la radiothérapie voire par les nouveaux traitements par ultrasons.

**Stéroïdes:** Groupe de lipides dérivant des triterpénoïdes (lipides à 30 atomes de carbones), majoritairement le squalène. Ils se caractérisent par un noyau cyclopentanophénanthrénique hydrophobe partiellement ou totalement hydrogéné. Habituellement, les carbones C10, C13 sont liés à un groupe méthyle –CH<sub>3</sub> et le carbone C17 à un groupe alkyle.

**Syndrome métabolique :** Association de plusieurs problèmes de santé ayant en commun un mauvais métabolisme corporel. Il prédispose au diabète de type 2, aux troubles cardiovasculaires, à l'accident vasculaire cérébral.

**Thromboxane :** Cytokine à effet vasoconstricteur. Elle engendre une augmentation de la pression artérielle et active l'agrégation plaquettaire contribuant à la formation d'un caillot sanguin (thrombus).

**Types de cancer du sein:** La majorité des cancers du sein (95%) sont des adénocarcinomes, qui se développent à partir des cellules épithéliales de la glande mammaire. Les adénocarcinomes naissent le plus souvent dans les canaux galactophores (carcinomes canaux), et plus rarement dans les lobules (carcinomes lobulaires). On distingue les carcinomes *in situ*, où le développement de la tumeur est restreint à l'intérieur des canaux ou des lobules ; et les carcinomes infiltrants, où les cellules cancéreuses franchissent la membrane basale et se développent dans les tissus environnants.

## INTRODUCTION

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez les femmes dans le monde et représente 16% de l'ensemble des cancers féminins. Il concerne 1% des cancers masculins(1).

Selon la Haute Autorité de Santé, en France, 60 % des nouveaux cas de cancer du sein surviennent chez les femmes âgées de 50 à 74 ans. La survie moyenne à 5 ans, après la déclaration de la maladie, est estimée à près de 85% : dépisté à un stade précoce, ce cancer peut être guéri dans 9 cas sur 10 (2,3).

Le cancer est une maladie qui survient de manière inattendue, et dont les conséquences physiques et psychiques peuvent être lourdes pour le patient et pour son entourage. On retrouve des symptômes propres à la maladie (fatigue, asthénie, douleurs, ...) et ceux engendrés par les traitements mis en œuvre (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie et hormonothérapie dans certains cas). Dans la majorité des cas, l'annonce du diagnostic est un choc émotionnel (au niveau psychologique et physique) pour les personnes concernées.

La mise en place des protocoles médicaux (examens diagnostics, radiothérapie, chirurgie, chimiothérapie, ...) est la plupart du temps assez rapide puisque cela conditionne la réussite du traitement. Dans ce contexte, toutes les questions relatives à la maladie n'ont pas le temps d'être posées par les patients, souvent encore anéantis par la nouvelle. En quête d'informations, ils se tournent donc vers internet. Ils espèrent ainsi trouver une source de réconfort et un moyen d'augmenter leurs chances de guérison. Or la fiabilité des sources retrouvées sur cet outil médiatique est très controversée.

Internet est également un moyen d'échange entre les malades (en particulier sur les symptômes ressentis et la manière de les traiter), beaucoup de forums existent et les patients partagent facilement leurs « astuces » de guérison qu'elles soient fiables ou non.

Le pharmacien d'officine, professionnel de santé de proximité, a un grand rôle à jouer dans le parcours de soins, de par sa disponibilité auprès du patient afin de l'accompagner tout au long des étapes traversées au cours de cette maladie. À ce sujet, proposer au patient atteint d'un cancer un échange dans un espace de confidentialité serait le bienvenu à chaque délivrance de médicaments, le dialogue étant parfois moins facile devant un comptoir. Le pharmacien peut également orienter le patient vers des structures de soins adaptées en cas de besoin. Par exemple, l'Association Française des Soins Oncologiques de Support, assure un accompagnement pour les

patients souffrant d'un cancer, en leur proposant des soins non médicamenteux adaptés à leurs besoins. Cette association est présente dans toute la France.

De plus, le pharmacien est le garant du bon usage du médicament et est capable de détecter les interactions médicamenteuses (que ce soit en médecine allopathique ou avec les médecines dites naturelles).

Ce travail se donne comme objectif de faire un état des lieux des soins de support (en phytothérapie et en micro-nutrition) considérés comme dénués de toxicité et utilisable en même temps que l'hormonothérapie. L'objectif étant de pouvoir réduire les effets indésirables de l'hormonothérapie par la phytothérapie et la micro-nutrition.

Dans un premier temps, nous présenterons les différentes molécules utilisées en hormonothérapie, avec les effets indésirables et interactions médicamenteuses engendrés. Dans un second temps, nous recenserons les plantes et les composés de micro-nutrition à conseiller ou à proscrire pour chaque effet indésirable. Enfin, par la réalisation d'un guide thérapeutique destiné aux professionnels de santé et faisant la synthèse de ce travail, l'objectif est de mettre à leur disposition un résumé fiable, rapide et facile d'accès leur permettant de répondre à la demande de leurs patients. Cette démarche, par le biais de l'information relayée par les professionnels de santé, permettra de sensibiliser les patients quant aux risques engendrés par l'automédication, qui est grandissante dans la maladie cancéreuse, et sur la nécessité d'un avis médical ou pharmaceutique avant toute prise en sus du traitement prescrit.

## 1. L'hormonothérapie comme traitement du cancer du sein hormono-dépendant

### 1.1 Rappel de physiologie: rôle des hormones féminines

Les hormones sont des messagers chimiques qui permettent aux cellules de notre organisme de communiquer entre elles. Elles sont produites par des glandes sécrétrices en réponse à un signal approprié. Elles sont ensuite libérées dans le sang, qui les véhicule jusqu'à leur site d'action où elles exerceront un effet sur les cellules dites « cibles ».

La biosynthèse des hormones stéroïdiennes s'effectue dans un certain nombre de glandes spécialisées :

- corticosurrénales pour la synthèse des glucocorticoïdes et des minéralocorticoïdes ;
- testicules pour la synthèse des androgènes ;
- ovaires pour la synthèse de la progestérone, de la testostérone et des œstrogènes.

Cette biosynthèse s'effectue à partir du cholestérol, ensuite transformé en progestérone sous l'action de l'hormone lutéinisante lors du cycle menstruel.

La progestérone peut ensuite être convertie en androsténone, puis en testostérone, ou en œstradiol.

Ce phénomène met en jeu principalement l'action de deux types d'enzymes : des oxydases à fonction mixte appartenant à la famille des cytochromes P450 et des déshydrogénases utilisant le système NAD(P)-NAD(P)H comme accepteur-donneur d'électrons.

Les trois cytochromes impliqués dans la synthèse des hormones sexuelles sont :

- le CYP11A1, à l'origine de toutes les hormones stéroïdes ;
- le CYP17A1 pour former les premiers androgènes (déhydroépiandrostérone et androsténone) ;
- et enfin le CYP19A1, dernier acteur dans la formation des œstrogènes (œstrone et œstradiol). Il introduit également un cycle aromatique dans le noyau stéroïdien, d'où son nom usuel d'aromatase(4).

#### 1.1.1 Œstrogènes

Il existe trois principaux œstrogènes : l'**œstriol**, produit par le placenta et n'existant que durant la grossesse ; l'**œstrone**, peu puissant et l'**œstradiol** (Figure 1).

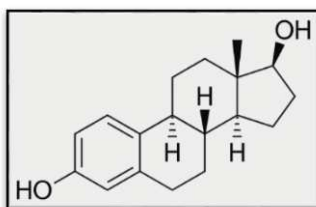


Figure 1 : formule chimique de l'œstradiol(4)

Les œstrogènes assurent, de la puberté à la ménopause, le développement et l'entretien des caractères sexuels féminins secondaires : augmentation du volume de l'utérus, du vagin, des organes génitaux externes ; développement du tissu mammaire ; apparition de poils axillaires et pubiens ; augmentation des dépôts de tissus adipeux sous-cutanés principalement aux hanches et à la poitrine ; élargissement du bassin ; début des menstruations ; croissance osseuse et maintien de la solidité du squelette.

### 1.1.2 Progestérone

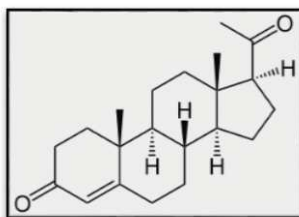


Figure 2 : formule chimique de la progestérone(4)

La progestérone (Figure 2) est sécrétée par les cellules du corps jaune des ovaires lors de la deuxième partie du cycle menstruel chez la femme. Le corps jaune est le résultat de la dégradation du follicule de De Graaf lors de l'ovulation, en absence de fécondation.

La progestérone permet le maintien et la densification de la muqueuse utérine (de pair avec l'œstradiol), le développement de la vascularisation de l'endomètre, et l'apparition de glandes utérines en partie responsables de l'aspect dentelé de la paroi utérine.

S'il n'y a pas de fécondation, la concentration de progestérone décroît car les cellules du corps jaune dans lesquelles elle est produite sont amenées à disparaître.

## 1.2 Influence des récepteurs hormonaux dans la physiopathologie du cancer du sein hormono-dépendant

Habituellement, chez l'adulte, les cellules se développent et se divisent en deux cellules identiques pour produire plus de cellules uniquement lorsque le corps en a besoin pour remplacer

des cellules vieillissantes ou endommagées. La division cellulaire est sous contrôle des gènes, constitués d'ADN. Ces derniers transfèrent les caractères d'une cellule à l'autre.

Le cancer peut prendre naissance dans n'importe quelle cellule du corps. Une cellule normale est sujette aux mutations génétiques, qui peuvent être réparées par l'organisme lui-même avant qu'elles ne soient transmises à de nouvelles cellules. Si cette capacité d'autoréparation fait défaut et que d'autres mutations se produisent, la cellule endommagée est plus susceptible de se transformer en cellule cancéreuse. C'est la phase d'initiation. La cellule endommagée doit alors subir des lésions additionnelles et répétées avant de devenir cancéreuse. Des substances comme les hormones ou certains médicaments endommagent davantage la cellule et sont appelés promoteurs. Ces agents prédisposent la cellule ayant subi une mutation à devenir cancéreuse. C'est la phase de promotion. Cette cellule endommagée acquiert alors un développement anormal et incontrôlé, elle reçoit des signaux l'incitant à se reproduire (doublements). Le temps requis pour le doublement des cellules est appelé temps de doublement (Figure 3). C'est la phase de progression. Lorsque la cellule cancéreuse se propage à d'autres parties du corps, on parle alors de métastases (Figure 3). La guérison est ainsi beaucoup plus complexe, voire impossible. Ceci est valable pour tous les types de cancers(5).

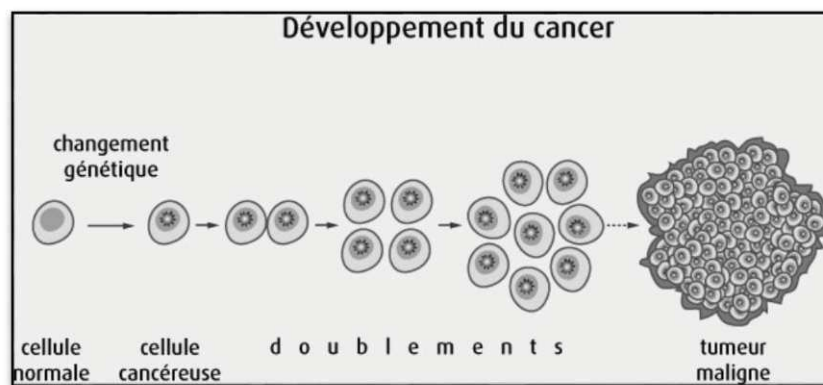


Figure 3 : développement du cancer(5)

Lors du développement d'un cancer du sein, les cellules devenant cancéreuses peuvent conserver leurs récepteurs hormonaux et être stimulées par les hormones sexuelles féminines afin d'assurer leur réplication. On parle de cancer hormono-dépendant. Un cancer du sein est dit hormono-dépendant lorsqu'au moins 10% des cellules de la tumeur possèdent des récepteurs hormonaux aux œstrogènes et/ou à la progestérone.

### 1.2.1 Récepteurs hormonaux

Les récepteurs des hormones stéroïdes sont des récepteurs nucléaires de la famille NR3. Il existe deux récepteurs aux œstrogènes ER $\alpha$  et ER $\beta$  et un récepteur à la progestérone PGR.

Ils sont constitués :

- d'un domaine N-terminal d'activation de la transcription en absence de ligand,
- d'un domaine central de liaison à l'ADN,
- et d'un domaine C-terminal de fixation du ligand contenant le site AF2 de dimérisation et d'activation de la transcription.

Ils reconnaissent au niveau de l'ADN une séquence appelée HRE (*Hormone Responsive Element*). Les récepteurs hormonaux étant situés dans le noyau ; leurs ligands doivent donc les rejoindre ici-même(4).

#### 1.2.1.1 Récepteurs aux œstrogènes

Les œstrogènes favorisent la prolifération des tissus qui expriment le récepteur ER $\alpha$ . Toutefois, environ 30% des cancers exprimant le récepteur ER $\alpha$  sont hormono-résistants, c'est-à-dire que la prolifération des cellules cancéreuses ne dépend pas de la stimulation par les œstrogènes.

Le second récepteur aux œstrogènes, ER $\beta$ , est un régulateur négatif du récepteur ER $\alpha$  dans le tissu mammaire normal, en modulant son activité ou sa synthèse. Le récepteur ER $\beta$  ne semble pas fréquemment exprimé dans les cancers du sein; ou du moins, en raison des difficultés de sa détection en immunohistochimie, il n'est pas évalué de façon systématique(4).

#### 1.2.1.2 Récepteurs à la progestérone

Son expression est fortement corrélée à celle du récepteur des œstrogènes, mais les deux récepteurs sont parfois dissociés. Toutefois, la présence simultanée des deux types de récepteurs est associée à une meilleure activité de l'hormonothérapie(4).

### 1.3 Les différentes molécules utilisées : indications et mécanismes d'action

Parmi les traitements utilisés, l'hormonothérapie vise à bloquer l'action des hormones sur les cellules cancéreuses par trois stratégies :

- inhiber la synthèse hormonale de manière indirecte en bloquant l'axe hypothalamo-hypophysaire-gonadien (hormones agissant par rétrocontrôle négatif sur cet axe) ;
- inhiber directement la synthèse de l'hormone ;
- empêcher l'hormone d'activer son récepteur (action antagoniste au niveau des récepteurs nucléaires).

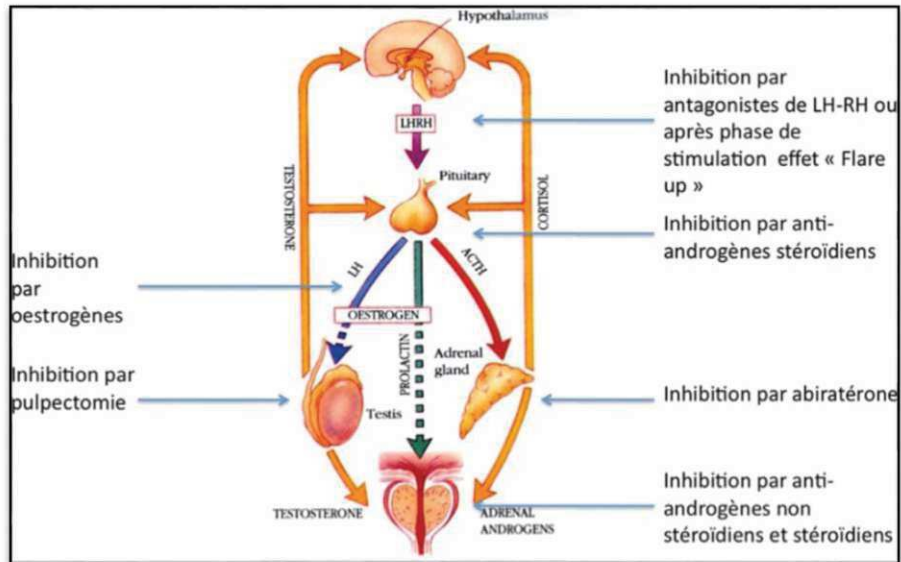


Figure 4 : cibles thérapeutiques pour l'hormonothérapie du cancer du sein

Cette hormonothérapie peut intervenir en situation néo-adjuvante ou adjuvante aux autres traitements du cancer du sein que sont la chirurgie (mastectomie totale ou partielle), la radiothérapie et la chimiothérapie.

La durée de traitement par hormonothérapie est en général de 5 ans. Cependant, des études récentes ont démontré l'intérêt de poursuivre le traitement pendant 10 ans(6).

### 1.3.1 Anti-estrogènes

Les anti-estrogènes (Figure 5) exercent une activité antagoniste au niveau mammaire. Ils bloquent donc la fixation des œstrogènes endogènes sur les cellules cibles et empêchent la prolifération des cellules cancéreuses qui en découle. Ils inhibent également la production de facteurs de croissance, qui, sous la dépendance du récepteur aux œstrogènes favorise le développement des tumeurs.



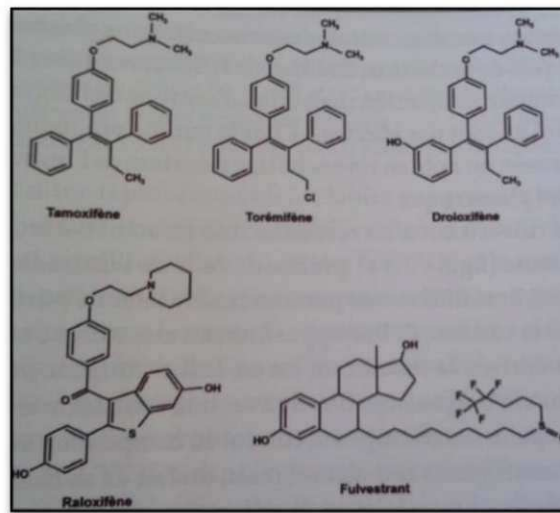


Figure 5 : Les anti-estrogènes(4)

On distingue deux catégories d'anti-estrogènes.

#### 1.3.1.1 SERM (*selective estrogen receptor modulators*)

Les SERM sont des inhibiteurs compétitifs des œstrogènes au niveau de leur site de liaison. En plus de cette activité antagoniste au niveau du sein, les SERM exercent une activité d'agoniste partiel aux œstrogènes sur d'autres sites. Parmi eux, on compte le tamoxifène, qui est le chef de file des SERM, et ses dérivés (torémifène et raloxifène). Ils ont une structure non stéroïdienne.

L'antiestrogène ayant une AMM dans le cancer du sein est le tamoxifène. Il est utilisé en première intention chez la femme non-ménopausée. Le torémifène détient également l'Autorisation de Mise sur le Marché dans l'indication du cancer du sein métastatique hormono-sensible. Cependant, il est très peu (voire pas) utilisé dans l'arsenal thérapeutique actuel, nous avons donc choisi de ne pas l'évoquer dans la suite de l'exposé. Le raloxifène est utilisé seulement pour son effet agoniste supérieur aux effets antagonistes au niveau des os, dans la prévention de l'ostéoporose de la femme ménopausée.

Les SERM sont des composés lipophiles capables de traverser la membrane nucléaire sans nécessiter de transporteurs (Figure 6). Ils se lient spécifiquement aux récepteurs des œstrogènes (RE) et permettent leur dimérisation. Les RE se lient alors aux ERE (*Estrogen Responsive Elements*) sur l'ADN des cellules hormono-dépendantes.

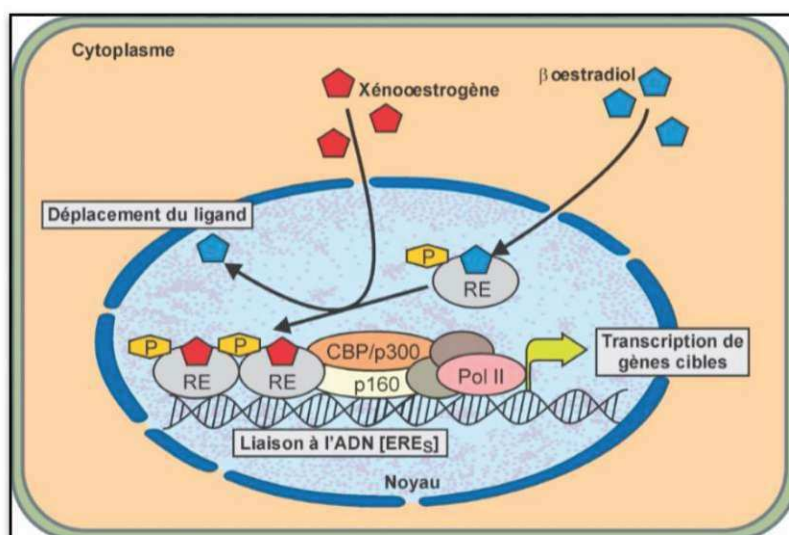


Figure 6 : Mécanisme d'action des SERM (= xénoœstrogène)(7)

### 1.3.1.2 SERD (*selective estrogen receptor downregulators*)

Les SERD sont principalement représentés par le fluvestrant, qui a une structure stéroïdienne (Figure 5) proche de celle de l'œstradiol, le ligand principal des récepteurs aux œstrogènes. Le fluvestrant est un anti-œstrogène pur, sans activité agoniste, qui se lie avec une forte affinité au récepteur des œstrogènes. Cependant, du fait de sa chaîne latérale, il empêche la dimérisation du récepteur nécessaire à son activité transcriptionnelle et induit en conséquence sa dégradation rapide. Il induit également une régulation négative de la synthèse des récepteurs aux œstrogènes dans le tissu mammaire ; les deux phénomènes entraînant une diminution de son expression tissulaire(4). Nous n'étudierons pas le fluvestrant dans le traitement du cancer du sein, ce médicament étant à ce jour très peu utilisé.

### 1.3.1.3 Effets agonistes des SERM et conséquences

#### Effets bénéfiques

##### *Système cardiovasculaire*

Les anti-œstrogènes améliorent le bilan lipidique. En effet, le tamoxifène permet la diminution significative des taux de cholestérol total, de LDL-cholestérol (*Low Density Lipoprotein Cholesterol*) et d'apolipoprotéine B. Ces trois paramètres sont des marqueurs importants à surveiller pour le système cardiovasculaire. Une concentration trop élevée engendre une accumulation de lipides (entre autres) sur les artères à gros et moyen calibre. La plaque d'athérome qui en résulte, présente au niveau des coronaires, peut être responsable d'une ischémie

myocardique. A long terme, lorsque le tissu cardiaque ne peut plus être irrigué, les cellules meurent par nécrose conduisant à l'infarctus du myocarde, qui est une urgence vitale. Par ailleurs, le tamoxifène augmente le taux d'apolipoprotéine AI, molécule vasculoprotectrice, favorisant également une bonne circulation coronarienne(8).

### *Tissu osseux*

Dans une moindre mesure qu'avec le raloxifène, l'activité agoniste au niveau de l'os permet une prévention de l'ostéoporose(9).

### Effets indésirables

#### *Accidents thrombo-emboliques et Accident Vasculaire Cérébral (AVC)*

Les accidents thrombo-emboliques et les AVC peuvent être liés à différents facteurs de risque tels que l'hypercoagulabilité sanguine observée lors de néoplasies, de la chimiothérapie ou d'une immobilité prolongée à cause de l'évolution de la pathologie.

Le tamoxifène amplifierait ce risque. Il a été montré dans une méta-analyse que le risque de thrombose veineuse profonde est 2 à 7 fois plus important chez les patientes traitées par tamoxifène par rapport à celles ayant un cancer du sein localisé sans hormonothérapie (10),(11). Ce risque est d'autant plus élevé chez les femmes ménopausées, celles de plus de 60 ans ou encore celles présentant d'autres facteurs de risque (tabac, hypercholestérolémie, etc...).

On retrouve aussi dans plusieurs études une augmentation du nombre d'AVC liés à l'utilisation du tamoxifène(11).

#### *Cancers de l'utérus*

Les anti-estrogènes stimulent la prolifération de la muqueuse utérine, augmentant ainsi le risque de cancer de l'endomètre(4). C'est un phénomène classé peu fréquent (0,1 à 1%)(12). Ce risque augmente avec la durée de l'hormonothérapie, notamment lorsque cette prise est supérieure à 5 ans. Par ailleurs, le risque de cancer persiste durant au moins 5 ans après l'arrêt du traitement. Les cancers du col de l'utérus développés sous tamoxifène sont des facteurs de mauvais pronostic (surexpression de *p53*, grade élevé et absence de récepteur ostrogénique)(13),(14).

*P53* est un puissant gène suppresseur de tumeur, il permet d'arrêter le cycle cellulaire afin d'assurer une réparation parfaite. Ce gène est muté dans la moitié des cancers du sein et confère ainsi une résistance thérapeutique, les cellules cancéreuses pouvant continuer à se répliquer(15).

### *Autres effets indésirables*

D'autres effets indésirables sont rapportés lors d'un traitement par anti-estrogènes, notamment une augmentation des symptômes de la ménopause liée à la carence en œstrogènes (bouffées de chaleur, troubles de la libido et sécheresse vaginale), une rétention hydro sodée, des nausées ou autres troubles digestifs, des métrorragies, des troubles neuropsychiques (dépression, fatigue) et des douleurs au niveau de la tumeur.

#### 1.3.1.4 Interactions médicamenteuses

##### Interactions pharmacocinétiques (Annexe 2)

La pharmacocinétique a pour but d'étudier le devenir du médicament dans l'organisme. Elle se divise en 4 phases : absorption, distribution, métabolisation, élimination.

L'absorption et la métabolisation font intervenir des enzymes, les cytochromes. Ces derniers sont présents dans divers tissus et interviennent dans le métabolisme de substances endogènes et exogènes, notamment de nombreux médicaments.

Il existe des inducteurs et inhibiteurs enzymatiques, susceptibles de modifier la pharmacocinétique du médicament. Ce sont principalement d'autres médicaments ou bien des plantes médicinales.

- En présence d'un inducteur enzymatique, les médicaments fortement métabolisés par les systèmes enzymatiques de l'organisme et en particulier le cytochrome P450 ont un métabolisme accéléré et leur demi-vie d'élimination plasmatique diminue. Il peut y avoir un risque d'inefficacité du médicament.
- Au contraire, en présence d'un inhibiteur enzymatique, les médicaments ont un métabolisme diminué et leur demi-vie d'élimination plasmatique augmente. Il peut y avoir un risque de surdosage.

Les cytochromes 3A4 et 2D6 sont nécessaires pour transformer le tamoxifène en son métabolite actif. La présence d'un inhibiteur ou d'un inducteur enzymatique de ces cytochromes sera donc susceptible de modifier la métabolisation du tamoxifène(16).

##### Interactions pharmacodynamiques

On parle d'interaction pharmacodynamique lorsque la présence d'une autre substance majeure ou au contraire antagonise l'effet escompté par le médicament.

Par exemple, l'association d'une plante détenant des propriétés oestrogéniques (agoniste) avec le tamoxifène (antagoniste) crée un phénomène de compétition entre les deux substances au niveau des récepteurs aux œstrogènes ; l'effet thérapeutique sera très certainement impacté.

### 1.3.2 Inhibiteurs de l'aromatase

L'aromatase est une enzyme, il s'agit d'une mono-oxydase de la famille des cytochromes P450 (17). Cette enzyme est responsable de la synthèse des œstrogènes à partir d'androgènes par décarboxylation du carbone C19 et aromatisation du cycle A du stéroïde. L'aromatisation est spécifique et irréversible.

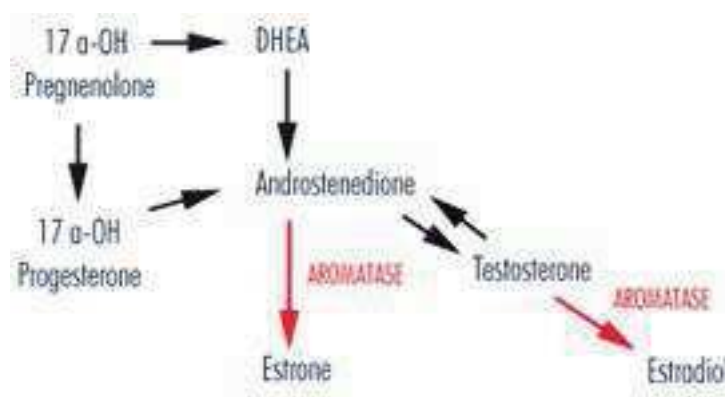


Figure 7 : Action de l'aromatase

#### 1.3.2.1 Mécanisme d'action

Chez les femmes non ménopausées, la principale source d'œstrogènes est l'ovaire. Chez les femmes ménopausées, quand les ovaires ne sont plus fonctionnels, une aromatisation se produit dans le tissu adipeux, l'os, la peau que ce soit dans le tissu normal ou tumoral.

L'indication des inhibiteurs de l'aromatase est donc réservée aux femmes ménopausées.

Deux types de molécules sont utilisés pour inhiber l'aromatase.

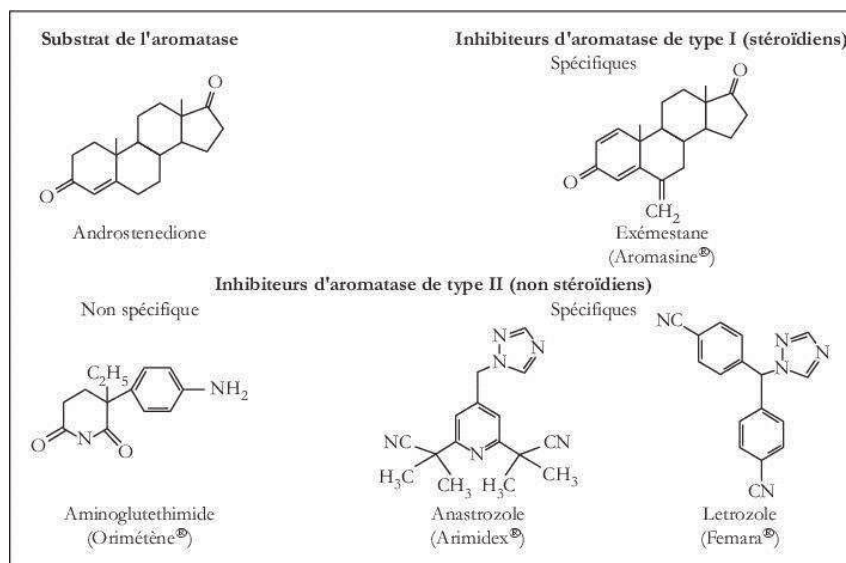


Figure 8 : structure des inhibiteurs de l'aromatase(18)

### Inhibiteurs stéroïdiens de type I

Ils ont une structure stéroïdienne et une action irréversible. Ce sont le formestane (plus commercialisé), l'exémestane et l'atamestane (en développement). Ce sont des analogues d'un substrat, l'androsténone, qui entrent en compétition avec ce dernier. Ils se lient au niveau du site catalytique de façon spécifique, irréversible et covalente. On parle d'inhibiteurs suicides.

### Inhibiteurs non stéroïdiens de type II

Ils ont une structure non stéroïdienne et une action réversible. Ce sont l'anastrozole, le létrozole, très utilisés, ainsi que le liarozole et le vorazole, en développement. Ils se lient de façon non covalente avec la partie hème de l'enzyme, occupent le site de liaison du substrat, empêchant réversiblement l'androgène de s'y fixer.

#### 1.3.2.2 Effets inhibiteurs et conséquences

##### Effet bénéfique

On observe une diminution des cancers de l'utérus lors d'un traitement par inhibiteur de l'aromatase par rapport à un traitement par tamoxifène. Une sous étude de l'essai ATAC (*Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination*) a été réalisée sur 285 femmes de façon à analyser spécifiquement les effets de l'anastrozole sur l'endomètre. Il a été retrouvé que l'épaisseur de l'endomètre est stable au cours du traitement (inférieure à 5 mm) sous anastrozole alors qu'elle passe de 3 à 7 mm sous tamoxifène(19),(14).

## Effets indésirables

### *Douleurs articulaires*

Des douleurs articulaires sont rapportées chez 23 à 61 % des personnes traitées par inhibiteurs de l'aromatase et apparaissent ou s'aggravent après 8 semaines de traitement en moyenne (19–21).

Les signes fonctionnels les plus fréquents sont des arthralgies ou des myalgies. Les douleurs articulaires sont de localisation souvent symétrique touchant par ordre décroissant les mains et les poignets, les genoux, le rachis lombaire et les épaules (19).

La sévérité des symptômes ne nécessite que rarement l'arrêt du traitement par inhibiteur d'aromatase. L'étude ATAC recense ce chiffre entre 2 et 5 % mais il peut monter jusqu'à 20 % selon les auteurs(22). Le plus souvent, l'intensité de la douleur est modérée et régresse après quelques semaines de traitement, en général après 3 à 18 semaines.

Deux grands mécanismes physiopathologiques pouvant expliquer ces douleurs ont été identifiés :

- Les œstrogènes ont un effet sur les systèmes suivants : opioïde, dopaminergique et sérotoninergique centraux. Ils sont anti nociceptifs (empêchent de sentir la douleur). La carence en œstrogènes chimio-induite modifie donc le système de transmission de messages douloureux et peut induire des douleurs diffuses(23,24).
- La présence de récepteurs aux œstrogènes dans le cartilage permet aux œstrogènes d'exercer un effet trophique sur ce dernier. La carence peut donc induire une fragilisation du cartilage(21). De plus, l'effet immuno-modulateur exercé par l'œstradiol est altéré.

### *Tissu osseux*

Les œstrogènes inhibent la résorption osseuse par de nombreux mécanismes. Une carence oestrogénique est donc susceptible de perturber le métabolisme osseux.

En outre, les essais cliniques étudiant les effets des anti-aromatases démontrent une perte osseuse (diminution de la Densité Minérale Osseuse) et un sur-risque de fractures(19). L'ostéoporose est un effet indésirable classé comme très fréquent, c'est-à-dire survenant chez plus de 1 femme sur 10(12).

### *Autres effets indésirables*

D'autres symptômes ont été rapportés lors d'un traitement par anti-aromatase, symptômes s'expliquant notamment par la carence oestrogénique induite. On retrouve des symptômes

communs à ceux de la ménopause : bouffées de chaleur, métrorragies, sécheresse vaginale, troubles digestifs (nausées, diarrhées), asthénies, éruptions cutanées, thromboses veineuses(25).

### 1.3.2.3 Interactions médicamenteuses

#### Interactions pharmacocinétiques (Annexe 2)

L'anastrozole, le létrozole et l'exémestane ont un métabolisme hépatique.

L'anastrozole est métabolisé en métabolite inactif par N-désalkylation, hydroxylation et glucuroconjugaison. Les enzymes cytochromes P450 n'interviennent pas, il n'y a donc pas de risque d'interaction médicamenteuse par ce biais-là(26).

Le létrozole est métabolisé très lentement en métabolite inactif par les cytochromes P450 3A4 et 2A6(27).

L'exémestane est métabolisé en composé inactif ou moins actif par le cytochrome P450 3A4(28). Le létrozole et l'exémestane sont donc susceptibles d'être sujets aux interactions en cas d'administration concomitante avec d'autres substances (médicaments, plantes, ...).

#### Interactions pharmacodynamiques

L'association avec des traitements ayant des effets oestrogéniques diminuent l'action des inhibiteurs de l'aromatase : on parle d'antagonisme d'effet.

### **1.3.3 Autres traitements**

Dans un souci d'exhaustivité les autres traitements disponibles pour soigner le cancer du sein hormono-dépendant seront présentés ici. Cependant, en regard de leur faible utilisation aujourd'hui, nous ne les étudierons pas dans la suite de ce travail.

#### 1.3.3.1 Progestatifs à forte dose

Les progestatifs disposent de propriétés anti-oestrogéniques et sont prescrits en particulier en remplacement des anti-estrogènes ou anti-aromatases lorsque leurs effets secondaires sont trop importants. La médroxyprogestérone s'utilise soit par injection intra-musculaire, soit par voie orale. Le mégestrol s'utilise uniquement par voie orale. Cependant, leurs effets indésirables (accidents thromboemboliques veineux, prise de poids, hyperglycémie, hypertension artérielle) limitent leur utilisation(4). La Haute Autorité de Santé (HAS) a estimé que le service médical



rendu (SMR) de ces deux progestatifs est insuffisant pour justifier une prise en charge par la sécurité sociale.

### 1.3.3.2 Agonistes de la Gn-RH

Deux agonistes de la Gn-RH, la goséréline (implant sous-cutané) et la leuproréline (injection sous-cutanée) ont l'AMM dans le cancer du sein métastatique hormono-dépendant chez la femme pré-ménopausée, quand une suppression de la fonction ovarienne est nécessaire. Les effets indésirables les plus fréquents sont les bouffées de chaleur, la sécheresse vaginale, la baisse de la libido et le risque d'ostéoporose.

## 1.4 Médecines Alternatives et Complémentaires (MAC)

### 1.4.1 Définition des Médecines Alternatives et Complémentaires

Le terme « MAC » est l'appellation donnée par les autorités de santé pour désigner les médecines dites « naturelles », « parallèles », « douces », « traditionnelles » ou encore « non conventionnelles ». Il existe cependant une distinction entre les médecines alternatives et les médecines complémentaires. En effet, les médecines alternatives sont utilisées en remplacement du traitement conventionnel ayant fait preuve d'efficacité et pourraient de ce fait constituer un danger pour le patient, notamment dans le domaine de l'oncologie. Différemment, les médecines complémentaires sont utilisées comme traitement de support des thérapies anti-cancéreuses. Elles visent à réduire les effets indésirables rencontrés au cours du traitement conventionnel ainsi que leur incidence sur la vie quotidienne(29).

Il n'est pas possible de réaliser une liste exhaustive des différents types de médecines « non conventionnelles » utilisées dans le monde. En effet, de nouvelles MACs font leur apparition en permanence tandis que d'autres disparaissent. De plus, ces pratiques ont un point commun : pour la plupart, elles ne sont pas réglementées. Leur efficacité n'est pas toujours prouvée d'un point de vue scientifique et il existe que peu d'études sur ce sujet. Cependant, selon un rapport émis par l'Académie Nationale de Médecine en mars 2013, les MACs doivent être considérées avec sérieux même si leur efficacité n'est pas toujours démontrée(30).

Le *National Center for Complementary And Alternative Medicine* (NCCAM) et le *National Cancer Institute* des Etats-Unis classifient les MACs en cinq catégories(31),(32):

- 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;
- Traitement énergétiques : luminothérapie, utilisation de champs magnétiques;
- Systèmes médicaux complets : médecine Ayurvédique, médecine chinoise, homéopathie, naturopathie.

La France, et plus largement les pays européens et nord-américains, connaissent aujourd'hui un engouement croissant pour les MACs, notamment dans le domaine de l'oncologie. On estime que 10 à 60 % des patients cancéreux y ont recours. Parmi eux, 70 % sont des patientes atteintes d'un cancer du sein(30). Selon une étude américaine, une femme sur deux atteintes d'un cancer du sein ne réfère pas à son oncologue l'utilisation des MACs(33). La notion de climat de confiance prend ici tout son sens. Ce «climat» est impératif à instaurer au sein de la relation soignant/soigné afin de garantir une adhésion thérapeutique et donc une optimisation des chances de rémissions de la maladie.

Le pharmacien d'officine a ici un grand rôle à jouer auprès de ses patientes, en laissant place à la discussion. Il pourra les informer sur l'utilisation de ces MACs, qui peuvent être autant bénéfiques que nocives, en particulier en raison des interactions médicamenteuses potentiellement dangereuses engendrées. Pour autant, il pourra bien sûr les proposer comme soins de supports après vérification des contre-indications et précautions d'emploi propres à chaque personne.

Par choix, nous nous concentrerons ici sur l'étude de la phytothérapie et de la micro-nutrition. Quelques souches homéopathiques seront également proposées en annexes, une étude et une connaissance plus approfondies seraient nécessaires pour en proposer davantage.

#### 1.4.1.1 Phytothérapie

Le terme « phytothérapie » provient de deux mots grecs, « phytos » et « therapeuo » qui signifient « soigner par les plantes ». La phytothérapie est l'un des éléments constitutifs des médecines traditionnelles et ancestrales. Elle puise notamment ses origines dans la pharmacopée chinoise et la pharmacopée indienne. L'utilisation des plantes médicinales est encore aujourd'hui la forme de médecine la plus répandue à travers le monde. D'ailleurs, 40 à 70 % des médicaments constituant la pharmacopée française proviennent de substances naturelles(34). Dans le domaine des chimiothérapies, nous pouvons citer les molécules de navelbine, extraite de la pervenche de Madagascar ainsi que le taxol et le taxotère, extraits de l'If.

### 1.4.1.2 Micro-nutrition

La micro nutrition étudie l'impact des micronutriments (vitamines, minéraux, oligoéléments, acides gras essentiels, ...) sur la santé, évalue les déficits et recherche les moyens d'optimiser le statut micro nutritionnel des individus.

### 1.4.1.3 Homéopathie

La paternité de l'homéopathie, dont la naissance date des années 1970, revient au médecin allemand Samuel Hahnemann, qui a mis en application le principe de similitude connu depuis Hippocrate – « les semblables sont guéris par les semblables » - et a découvert la posologie infinitésimale. Cette méthode thérapeutique est individualisée à chaque personne et requiert un entretien approfondi avec cette dernière. Hormis quelques souches homéopathiques « courantes » (figurant en annexe 3 et sur le livret), cette thérapeutique est réservée aux thérapeutes homéopathes formés.

## 1.4.2 Sujets polémiques contemporains

L'engouement croissant de la population pour les thérapeutiques naturelles engendre des sujets polémiques quant au bon usage et à l'innocuité de ces méthodes, sur lesquelles il convient de garder un esprit critique. Cet aspect est d'autant plus important à prendre en compte pour un professionnel de santé afin qu'il puisse conseiller au mieux les patients à ce sujet.

### 1.4.2.1 Les phyto-œstrogènes

Les phyto-œstrogènes ont une structure chimique proche de celle des œstrogènes.

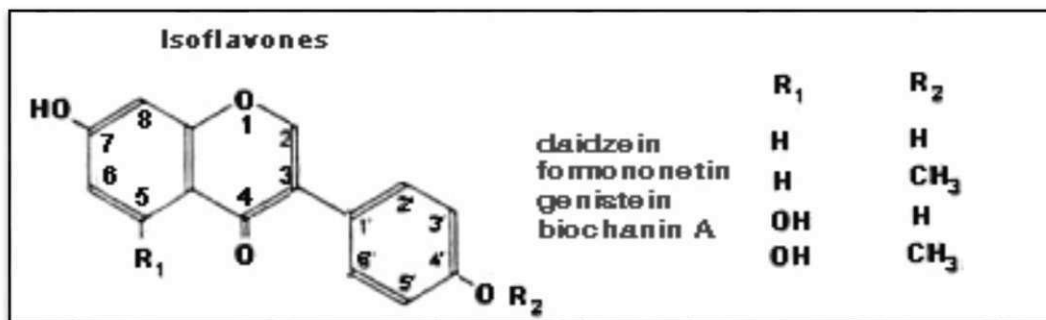


Figure 9 : structure chimique des isoflavones

Ce sont des composés non stéroïdiens d'origine végétale capable de se fixer sur les récepteurs des œstrogènes et d'exercer une activité. Ils peuvent être considérés comme des œstrogènes faibles, dont l'activité est, selon les systèmes, cent à mille fois plus faible que celle de l'œstradiol. Cependant, ils sont présents chez les individus ayant une consommation moyenne de soja (*Glycine max* L.), à des concentrations mille fois plus fortes que les concentrations d'œstrogènes endogènes d'une femme. L'affinité des phyto-œstrogènes pour les récepteurs aux œstrogènes est également 20 à 100 fois plus faible que l'œstradiol, selon les systèmes étudiés (35).

On distingue essentiellement deux catégories de phyto-œstrogènes : les isoflavones et les lignanes.

Les lignanes (entérolactones et entérodol) sont issues dans la graine de lin . L'effet oestrogénique des lignanes peut s'avérer bénéfique et nous verrons par la suite que les lignanes contenues dans les graines de lin pourraient exercer un effet anti-tumoral(36,37).

Les graines de soja et les produits dérivés du soja constituent les aliments les plus riches en isoflavones. Les métabolites actifs sont la daidzéine et la génistéine.

Sous l'influence de la flore bactérienne colique, chez 30% de la population, la daidzéine se transforme après ingestion orale en équol, substance dotée de la plus forte activité oestrogénique de tous les métabolites des isoflavones(35).

*In vitro*, plusieurs études (38,39) réalisées sur des cultures de cellules hormono-dépendantes MCF7 comportant le récepteur aux œstrogènes ER $\alpha$  ont montré un effet biphasique dose-dépendant de la génistéine. Ce dernier s'exerce sur les gènes oestrogéno-dépendants (gène *pS2* en particulier, oestrogéno régulé, présent dans la chromatine des cellules cancéreuses) et impacte la prolifération (quantité d'ADN):

- À doses faibles, dites physiologiques (correspondant aux concentrations plasmatiques amenées par une alimentation riche en soja, soit entre 100 nM et 1  $\mu$ M), la génistéine stimule la prolifération des cellules par le biais des récepteurs aux oestrogènes, sensibilisant alors les cellules au cancer du sein ;
- À doses pharmacologiques (supérieures à 10 nM), elle inhibe fortement la prolifération des cellules et aurait donc un effet anti-cancéreux. Cet effet ne dépend pas des récepteurs aux œstrogènes, et est vraisemblablement lié à l'inhibition de l'activité tyrosine-kinase de récepteurs de facteurs de croissance.

Cependant, les concentrations théoriquement inhibitrices de génistéine sont bien supérieures aux concentrations plasmatique apportées par une consommation modérée de soja, amenant environ

20 à 80 mg de génistéine. De plus, la biodisponibilité de la génistéine peut être réduite au niveau des tissus cibles par les protéines porteuses; il existe une grande variabilité individuelle du métabolisme des phyto-œstrogènes et les concentrations intra mammaires d'œstrogènes dépendant elles-mêmes de l'état hormonal (période pré-, péri- ou post ménopausique). Il est donc difficile de prédire les effets *in vivo* exercés par les phyto-œstrogènes(40).

Les études de tumorigenèse animale (41) ont testé l'effet de l'administration de génistéine chez les rats femelles exposées à un cancérigène chimique, le DiMéthylButhylAmine (DMBA) : la génistéine entraîne une augmentation de la latence tumorale et une diminution de l'incidence et du nombre de tumeurs mammaires induites. Cependant, cet effet protecteur est beaucoup plus important si les animaux sont traités par la génistéine en période néonatale et prépubertaire.

Ainsi, ce serait l'exposition lors de jeune âge à de fortes concentrations d'isoflavones qui permettrait la différenciation des cellules mammaires et leur moindre sensibilité aux stimuli œstrogéniques. Cela pourrait donc expliquer la prévalence plus faible des cancers du sein chez les femmes asiatiques, grâce à l'effet protecteur apporté par la consommation importante et régulière de soja durant l'enfance et l'adolescence. Cette différence entre les pays asiatiques et occidentaux peut également s'expliquer par d'autres facteurs (environnement, techniques de contraception, alimentation moins riche en graisse et plus riche en fibre, ...) qu'il convient de garder à l'esprit.

Les études de l'effet des phyto-œstrogènes *in vivo* chez la femme sont assez rares, de méthodologie délicate et portent sur de faibles effectifs. Elles expliquent toutefois qu'un régime riche en isoflavones à l'âge adulte augmente les marqueurs de prolifération mammaire et la protéine pS2 œstrogéno-dépendante dans le liquide d'aspiration mammelonnaire(40).

Certains auteurs(42) ont testé l'effet des isoflavones dans le traitement des bouffées de chaleur chez les femmes ayant eu un cancer du sein et dont la plupart étaient traitées par tamoxifène comme adjuvant. Cela revient à administrer, à des concentrations sensiblement identiques, deux molécules ayant la même affinité pour les récepteurs aux œstrogènes: l'une étant agoniste (isoflavone) et l'autre antagoniste (tamoxifène). *In vitro*, il a été démontré que la génistéine entre en compétition avec le tamoxifène pour la fixation sur les récepteurs aux œstrogènes. Il ne paraît donc pas logique d'associer au tamoxifène un produit risquant d'en diminuer l'efficacité.

Après un cancer du sein, l'utilisation des phyto-œstrogènes ne peut donc se concevoir que chez une patiente informée de leurs bénéfices et inconnues. Il sera donc possible de les utiliser dans le but d'atténuer les effets des bouffées de chaleur, après avis de l'oncologue (cancer du sein de bon pronostic, à distance du diagnostic), en l'absence d'un traitement par hormonothérapie, sous

surveillance attentive, et à condition de n'être poursuivie qu'en cas de réelle efficacité sur les symptômes. Par contre, un principe de précaution s'applique à l'égard de cette utilisation pour les femmes ayant des antécédents familiaux de premier degré de cancer hormono-dépendant et celles-ci ne pourront pas les utiliser.

Parmi les plantes à phyto-œstrogènes (en phytothérapie et en aromathérapie) qui sont donc à utiliser avec précautions ou à éviter en fonction de l'avis de l'oncologue, nous pouvons citer : l'alfalfa (*Medicago sativa* L.) (contient des comestérols (36)), l'angélique chinoise (*Angelica sinensis* (Oliv.) Diels, 1900), l'anis étoilé (*Illicium verum* Hook F.) (contient de la fœniculine), l'anis vert (*Pimpinella anisum* L.) (contient du dianéthol et du photoanéthol), le carvi (*Carum carvi* L.) (huile essentielle), le cyprès (*Cupressus sempervirens* var *stricta*), l'estragon (*Artemisia dracunculoides*), le fenugrec (*Trigonella foenum-graecum* L.), le gattilier (*Vitex agnus castus* L.), genêt à balais (*Cytisus scoparius* (L.) Link) (contient de la génistine et de la génistéine), la racine de ginseng (*Panax ginseng* CA meyer), le houblon (*Humulus lupulus* L.), la fleur de nopál (*Opuntia ficus-indica*, (L.), Mill), la réglisse (*Glycyrrhiza glabra* L.), la sauge officinale (*Salvia officinalis* L.), le soja (*Glycine max* (L.) Merr) et le trèfle-rouge (*Trifolium pratense* L.) (43,44).

#### 1.4.2.2 La théorie du jeûne et le rôle du glucose

En situation saine, la cellule puise son énergie en orientant son métabolisme vers la respiration. La plupart des cellules utilisent l'oxygène pour produire de l'ATP (Adénosine TriPhosphate), principale source d'énergie, dans les mitochondries; c'est la phosphorylation oxydative dont le glucose est le substrat.

Lorsque l'oxygène est insuffisant, les cellules produisent de l'acide lactique à partir du glucose, permettant une récupération énergétique nettement inférieure : c'est la fermentation. Ainsi, l'absence de respiration observée dans les cellules cancéreuses s'expliquerait par une reprogrammation métabolique décrite en 1924 par le biochimiste allemand Otto Warburg. Il a constaté que, même en présence d'oxygène, la consommation de glucose par les cellules cancéreuses est ensuite dégradée en acide lactique. Cette caractéristique particulière a été nommée l'effet Warburg et implique un rendement énergétique beaucoup plus faible par la cellule (2 molécules d'ATP avec la fermentation contre 36 molécules d'ATP pour la respiration)(45).

Les cellules cancéreuses utilisent donc le métabolisme leur rapportant le moins d'énergie. Cependant, comme expliqué précédemment, l'une des caractéristiques principales des cellules

cancéreuses est leur multiplication anarchique et incontrôlée, phénomène qui nécessite beaucoup d'énergie. L'angiogenèse, technique utilisée par les cellules pour se propager dans le corps, est elle aussi très consommatrice en énergie. Ainsi, l'entrée considérable du glucose dans les cellules cancéreuses permet de pallier au déficit énergétique induit par la fermentation et d'assurer un rendement énergétique suffisant. Ces cellules sont donc d'importantes consommatrices de glucose.

L'importance physiologique de cet « effet Warburg » est cependant controversée, car certaines tumeurs paraissent capables de respiration mitochondriale. Ce métabolisme énergétique varierait selon le type de tumeurs, voire selon leur stade d'évolution, l'expression des gènes et le microenvironnement tumoral.

Cette théorie amène une piste de réflexion quant au jeûne thérapeutique préconisé par certains, très en vogue actuellement. Face au jeûne, les cellules normales mettent en place des mécanismes de survie, chose que ne font pas les cellules cancéreuses. Le jeûne pourrait donc être utilisé en complément des traitements anticancéreux afin d'optimiser l'effet anti-tumoral. Plusieurs études sur l'animal convergent dans ce sens, mais actuellement, aucune étude clinique proposant un régime de restriction (restriction calorique, jeûne intermittent) n'a été en faveur d'une amélioration significative de la rémission du cancer pour les patients(46).

Davantage d'investigations cliniques sont donc nécessaires et si les résultats se confirment, cela pourrait aboutir au développement de nouvelles molécules ciblant les voies métaboliques utilisées par les cellules tumorales(47).

Des chercheurs de l'Université du Texas ont récemment publié une étude dans la revue *Cancer Research*(48). Ils ont sélectionné des souris prédisposées génétiquement au cancer du sein et leur ont donné des doses de sucre comparables à ce que la population occidentale consomme tous les jours. Au bout de 6 mois, les souris ayant suivi un régime enrichi en sucre raffiné avaient presque deux fois plus de tumeurs que les autres. La croissance des tumeurs semble corrélée au taux de sucre raffiné ingéré. L'étude a par ailleurs établi que le fructose était encore plus nocif que le glucose sur le nombre de tumeurs.

## 2. Utilisation des MAC pour réduire les conséquences de l'hormonothérapie

Les plantes médicinales et micronutriments exposés dans les parties suivantes ont été choisis en fonction de leur fréquence d'utilisation par les femmes ayant un cancer du sein hormono-dépendant. Ce classement a été effectué après interrogation de plusieurs patientes (à l'hôpital de jour d'oncologie du Centre Hospitalo-Universitaire de Grenoble lors de mon stage en 5<sup>ème</sup> année hospitalo-universitaire), de deux médecins généralistes spécialisés en phytothérapie que j'ai eu la chance de rencontrer et à partir des récits recueillis sur les forums internet de patientes souffrant d'un cancer du sein.

Ils sont regroupés par effets secondaires de l'hormonothérapie qu'ils pourront atténuer. L'ordre d'apparition de ces effets suit leur fréquence de survenue selon les Résumés des Caractéristiques des Produits des 4 molécules (tamoxifène, anastrozole, létrozole, éxémestane)(Annexe 1).

L'indication traditionnelle inscrite à l'ANSM des plantes médicinales peut être différente de celle exposée ici.

Tous les effets secondaires des molécules ne sont pas traités. Il a été choisi de traiter ceux évoqués par les patientes ou les médecins interrogés ou retrouvés sur les forums internet, dans un souci d'être au plus proche des demandes susceptibles d'être posées par les patientes au comptoir. Concernant les posologies, il apparaît plus pertinent d'indiquer la Dose Journalière Minimale Active (DJMA) de chaque plante. En effet, celle-ci indique la dose minimale à utiliser pour avoir un effet thérapeutique tout en limitant le risque d'effets indésirables liés à un surdosage. Cette notion est utilisée par Michel Dubray, dans son livre « Guide des contre-indications des principales plantes médicinales »(44). Chaque dose minimum proposée agit par accumulation de ses principes actifs dans le temps, c'est-à-dire que les résultats se feront un peu attendre, mais elle finira par agir. Pour des raisons de commodité, elle est indiquée pour un adulte pesant entre 55 et 80 kg. Cette dose, sauf indication contraire, est indiquée en poudre de plante sèche.

Les règles hygiéno-diététiques doivent être conseillées et expliquées en premier lieu aux patientes afin de réduire les effets secondaires de l'hormonothérapie. Par exemple, pour les bouffées de chaleur, le pharmacien d'officine pourra conseiller de porter des vêtements amples et légers; pulvériser, si besoin, sur le visage de l'eau thermale; éviter les plats épicés, les endroits surchauffés et aérer régulièrement la chambre. Afin de limiter la prise de poids et conserver un



sommeil de qualité, une activité sportive régulière et adaptée à l'état physique actuel pourra être conseillée. Dans le même sens, une alimentation variée et équilibrée sera préconisée.

Dans un second temps, si ces conseils hygiéno-diététiques sont insuffisants pour réduire les symptômes, d'autres alternatives (en phytothérapie et en micro-nutrition, entre autres) pourront être proposées.

La majorité des composés présentés par la suite existent sous la forme de compléments alimentaires, c'est-à-dire des denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés. Il existe des compléments alimentaires à base de plantes, vitamines et minéraux.

Cependant, contrairement aux médicaments, une autorisation individuelle de mise sur le marché n'est pas nécessaire. L'industriel est le responsable de la conformité des compléments alimentaires commercialisés avec les dispositions réglementaires en vigueur, sans intervention d'une instance d'expertise(49). Le choix des compléments alimentaires disponibles en officine et leur lieu d'approvisionnement est primordial pour garantir une bonne qualité et assurer la sécurité des patients.

## **2.1 Symptômes climatériques**

Les troubles du climatère correspondent aux symptômes qui accompagnent la ménopause, ou plus exactement les modifications hormonales associées à l'arrêt de la fonction ovarienne.

### **2.1.1. Bouffées de chaleur**

2.1.1.1. Actée à grappes noires/Cimifuga – *Actaea racemosa/Cimicifuga racemosa*  
L., Renonculacées

#### *Partie active et indications*

L'actée à grappes noires est originaire d'Amérique du Nord et la partie active utilisée est le rhizome.

Inscrite aux pharmacopées Française et Européenne, elle est utilisée pour réduire certains symptômes climatériques (bouffées de chaleur, prévention du syndrome métabolique et de l'ostéoporose).

La Dose Journalière Minimale Active (DJMA) est de 750 mg de poudre sèche de rhizome ou 40 mg d'extrait de plante(44).

### *Composition*

- Constituants responsables de l'activité : glucosides à triterpènes (cimifugoside, actéine), isoflavones (formonoétine), acide salicylique, tanin.
- Constituants responsables de la toxicité : alcaloïdes pyrrolizidiniques (50).

### *Données pharmacologiques et observations*

En 2013, l'extrait de cimicifuga a fait l'objet d'un essai clinique chez 442 femmes dans le traitement des troubles du climatère(51). Pendant trois mois, les sujets ont reçu une dose élevée de 13 mg d'extrait par jour puis trois mois avec une dose faible de 6,5 mg par jour. La sévérité des symptômes, évaluée selon l'index KMI (Kupperman Menopause Index), a diminué respectivement de 85 % et de 78 % avec la dose élevée et la dose faible. Au cours d'une autre étude parue en 2003, les auteurs ont donné deux fois 20 mg par jour d'extrait de cimicifuga à des femmes recevant 20 mg par jour de tamoxifène pour traiter un cancer du sein. Chez les femmes sous tamoxifène, les bouffées de chaleur ont diminué légèrement au bout de six mois, mais sans différence significative. Dans le groupe de femmes recevant l'extrait de cimifuga avec le traitement anticancéreux, 46,7 % n'ont plus eu de bouffées de chaleur(52). L'actée à grappe exerce un effet bénéfique sur les bouffées de chaleur par une régulation de la température corporelle(53). Un bénéfice est également notable dans la prévention de l'ostéoporose et du syndrome métabolique, grâce à une diminution de la charge graisseuse et pro-inflammatoire. (54), (55),(56). L'actée à grappes a été, et est encore par certains auteurs, considérée comme phyto-œstrogène (*via* la formononétine présente dans la plante, entre autres) (50). Cependant, la présence de cet isoflavone est disputée (57) et on admet aujourd'hui que le cimifuga aurait davantage une action mimétique de neuromédiateurs (dopamine, noradrénaline, sérotonine, GABA)(58). La Direction Québécoise du Cancer admet que l'efficacité de la plante sur ces symptômes et une utilisation sans risque ont été démontrées(59).

### *Données toxicologiques*

Plusieurs cas d'atteintes hépatiques, habituellement réversible, ont été rapportés en France et dans divers pays. Cette hépatotoxicité – bien décrite chez le rat - a fait polémique : pour des auteurs allemands, beaucoup de cas sont insuffisamment documentés et la responsabilité de cette plante ne serait possible que dans un nombre limité d'entre eux(36). Il convient cependant de respecter les doses recommandées, d'autant plus dans un contexte associant d'autres médicaments

hépatotoxiques (ce qui est le cas des traitements utilisés en hormonothérapie). Une association avec une plante hépato-protectrice (artichaut (*Cynara scolymus* L.) ou chardon-marie (*Silybum marianum* L.)) semble pertinente dans ce cas. La plante sera contre-indiquée en cas d'insuffisance hépatique et d'alcoolisme chronique. L'Agence Européenne des Médicaments (EMA) souligne que tout signe d'atteinte hépatique (fatigue, anorexie, jaunisse, nausée, etc.) impose l'arrêt du traitement et la consultation d'un médecin. Cette dernière recommande un traitement de 6 mois maximum.

### *Interactions médicamenteuses*

L'utilisation du cimifuga avec les inhibiteurs de l'aromatase est possible : aucune interaction n'a été mise en évidence. Une étude *in vitro* a mis en évidence une inhibition faible possible du CYP2D6 par l'actée à grappes ce qui induirait une légère diminution de l'efficacité du tamoxifène. Cependant, ce résultat reste à être constaté *in vivo*, ce qui n'est pas le cas actuellement(60). Par ailleurs, une autre étude met en lumière une synergie d'action entre l'actée à grappes noires et le tamoxifène quant à l'inhibition de la croissance des cellules cancéreuses(60). (Un cas clinique manifestant une hyperplasie endométriale et des saignements vaginaux a été rapporté, mais ces effets étaient davantage imputables au tamoxifène (60)).

### *Conclusion*

Bien que l'efficacité de l'actée à grappes noires sur les bouffées de chaleur soit de plus en plus probable, cette plante a un potentiel hépatotoxique avéré qu'il convient de garder à l'esprit. Son utilisation avec l'hormonothérapie implique donc des précautions d'emploi et une surveillance hépatique rapprochée. Nous ne recommanderons donc pas l'actée à grappes noires dans le traitement des bouffées de chaleur.

#### 2.1.1.2. Igname sauvage (wild yam) - *Dioscorea villosa* L., Dioscoréacées

### *Partie active et indications*

Base de l'alimentation dans de nombreux pays tropicaux, l'igname sauvage est considéré comme médicinal en Extrême-Orient. Les parties actives de la plante sont la racine et le rhizome. L'Igname sauvage n'appartient pas aux pharmacopées française et européenne mais il est inscrit sur la liste des plantes autorisées dans les compléments alimentaires (arrêté du 24 juin 2014).

En application locale, il réduit les symptômes climateriques (la diosgénine est connue et utilisée par l'industrie pharmaceutique comme précurseur pour l'hémi-synthèse de la progestérone)(36,57).

### *Composition*

- Constituants responsables de l'activité : diosgénine et sapogénines (dioscine, dioscorine).
- Constituants responsables de la toxicité : alcaloïdes(36).

### *Données pharmacologiques et observations*

Les *National Center for Complementary and Integrative Health* (NCCIH) et *Complementary and Alternative Medicine guide* (CAM) estiment qu'il n'y a pas de preuve que le Yam réduise les symptômes climateriques et qu'il y a peu d'études menées. Donc, il n'est pas possible de conclure quant à l'utilisation de cette plante. Un essai en double aveugle *versus* placebo a d'ailleurs montré l'inefficacité d'une crème à base d'igname sur les symptômes de la ménopause(61).

### *Données toxicologiques*

Une étude parue en 2003 (62) a cherché à déterminer la toxicité du Yam en application locale. Les résultats (à court terme) sont en faveur d'une innocuité avec une baisse mineure des symptômes de la ménopause. Les préparations cosmétiques titrant jusqu'à 3,5 % de diosgénine sont considérées comme non toxiques(8). Cependant, l'absence d'alcaloïdes et de composés cyanogènes dans les préparations doit être démontrée par les bulletins d'analyse(36). L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) recommande d'ailleurs une identification claire du produit commercialisé : espèce, profil chimique, processus extractif, composition de l'extrait. Une confusion avec *Dioscorea opposita* thunb., espèce proche, étant responsable d'hépto-toxicité (6 cas ont déjà été rapportés(36)) est largement envisageable.

### *Interactions médicamenteuses*

Aucune interaction médicamenteuse n'a été recensée(57),(63).

## *Conclusion*

Dans l'état actuel des connaissances, il n'y a pas de données suffisantes pour conclure sur un bénéfice éventuel de l'igname pour réduire les symptômes climatériques. Cependant, l'application locale pourrait éventuellement être envisagée sans risque majeur.

### 2.1.1.3. Lin – *Linum usitatissimum* L., Linacées

#### *Partie active et indications*

Répandu dans toute l'Europe, le lin est cultivé depuis l'Antiquité pour ses fibres et ses graines dites « de longue vie ». Les graines de lin sont la partie active de la plante et sont inscrites aux pharmacopées française et européenne. Bien que ce ne soit pas leur indication traditionnelle, les graines de lin entières pourraient réduire les bouffées de chaleur.

Selon la Commission E allemande, le dosage moyen recommandé est de 1 cuillère à soupe de graines entières, 2 à 3 fois par jour.

#### *Composition*

- Constituants responsables de l'activité : glucosides de lignanes (sécoisolaricirésinol, matairésinol).
- Constituants pouvant compromettre l'activité : mucilages(57).

#### *Données pharmacologiques et observations*

Dans le corps humain, les lignanes contenues dans les graines connaissent une hydrolyse et une métabolisation en entérolactone et entérodol(57). Ces entérolignanes présentent une affinité faible pour les récepteurs aux œstrogènes. Le lin est ainsi un régulateur oestrogénique. Il est connu, entre autres, pour diminuer les bouffées de chaleur induites par la ménopause(36,64). Malgré cette activité oestrogénique, le risque encouru à cause des graines de lin de développer un effet contraire à celui escompté par l'hormonothérapie est de probabilité faible (60). D'ailleurs, plusieurs études *in vitro* suggèrent que les sécoisolaricirésinols issus de la graine de lin pourraient inhiber la croissance de certaines tumeurs(64), en particulier celles du cancer du sein hormono-dépendant. L'une d'elles datant de 2010 montre que l'association du tamoxifène aux graines de lin données pendant 6 semaines à des groupes de cellules cancéreuses mammaires exprimant le marqueur MCF-7 permet une régression de 50 % de la tumeur au lieu de 41 % lorsque le tamoxifène est donné seul (63). Les données obtenues *in vitro* et celles recueillies chez les rongeurs ont montré

un effet anti tumoral des lignanes du lin. Plusieurs mécanismes, décrits *in vitro*, ont été envisagés pour expliquer cet effet : modulation de la biosynthèse des oestrogènes par inhibition de l'aromatase (63), modulation de l'activation des oestrogènes et de la teneur en oestrogènes libres par interaction au niveau des récepteurs hormonaux, modulation de la réponse oestrogénique, effet antioxydant(65). Certains métabolites du lin, l'entérodol et l'entérolactone, réduisent également l'adhésion des cellules cancéreuses, leur migration et leur invasion dans les cellules non œstrogènes dépendantes (63).

Une étude de cohorte rétrospective, parue en 2012, menée sur des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein et ayant consommé une importante quantité d'entérolignanes (supérieure à 10 nanomoles par litre) montre une diminution de la mortalité chez ces dernières(37).

#### *Interactions médicamenteuses*

Aucune interaction médicamenteuse avec l'hormonothérapie n'a été répertoriée(57,60).

Les graines de lin contenant des mucilages, il conviendra de respecter un intervalle de deux heures avec la prise d'autres traitements afin de ne pas compromettre l'absorption de ces derniers. La présence de mucilage implique de ne pas consommer de graines de lin en cas d'occlusion intestinale.

Par ailleurs, l'huile issue des graines de lin a des propriétés anti-agrégantes : l'association avec des traitements anticoagulants et autres antiagrégants plaquettaires devra être évitée(57).

#### *Conclusion*

L'activité régulatrice oestrogénique des graines de lin semble bénéfique pour traiter les symptômes fonctionnels de la ménopause sans pour autant interférer avec l'hormonothérapie. Le lin apparaît donc comme une option thérapeutique très intéressante. Contrairement aux autres plantes à phyto-œstrogènes, les graines de lin pourront également être utilisées en cas d'antécédents (personnel ou familial) de cancer du sein hormono-dépendant.

#### 2.1.1.4. Vitamine E

##### *Allégation et ANC*

La seule allégation donnée par l'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments (EFSA) est celle d'une action oxydante visant à protéger les cellules du corps humain contre le stress oxydatif.

L'Apport Nutritionnel Conseillé (ANC) correspondant au besoin nutritionnel quotidien moyen, ce dernier étant légèrement majoré pour convenir à toutes les catégories de population et ainsi éviter les carences. Selon l'ANSES, l'ANC en vitamine E est de 12 mg/jour (18 UI) (66). À ces doses, aucune toxicité n'a été retrouvée. Le bien-fondé d'un apport supra-physiologique n'est pas démontré ; l'analyse d'essais regroupant près de 136 000 patients a laissé entrevoir une augmentation globale de la mortalité. Une dose limite de sécurité est ainsi conseillée par le Conseil supérieur d'hygiène publique de France : 40 mg/jour(61).

#### *Source alimentaire*

Il existe en fait plusieurs composés appelés vitamine E (tocophérols  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ), l'alpha-tocophérol étant prépondérante dans la plupart des espèces(61) et la seule dont le corps humain a besoin(67). Seulement celle-ci sera étudiée. On trouve la vitamine E principalement dans les huiles végétales, les noix, les œufs, le foie, les produits à base de céréales complètes et les légumes-feuilles (épinards et choux).

#### *Données pharmacologiques et observations*

Des études randomisées n'ont pas démontré d'efficacité de la vitamine E seule dans la réduction des bouffées de chaleur, l'effet placebo étant estimé à 30 %(68).

#### *Interactions médicamenteuses*

Le NCCIH estime qu'il y a peu d'effet significatif de la vitamine E à faible dose mais qu'à forte dose, il y a une augmentation du temps de coagulation. La prudence est de mise en cas d'association avec d'autres composés anticoagulants et par conséquent les autres fluidifiants du sang tels que les antiagrégants plaquettaires.

Par ailleurs, aucune interaction avec les traitements de l'hormonothérapie n'a été recensée (69).

#### *Conclusion*

L'utilisation de la vitamine E en parallèle de l'hormonothérapie est donc possible, sous réserve de l'absence de traitement anti-coagulant ou anti-agrégant plaquettaire. L'efficacité de la vitamine E seule sur les bouffées de chaleur est cependant controversée.

#### 1.4.2.3 ABUFENE® (béta-alanine)

La béta-alanine est le seul médicament à mécanisme d'action non hormonal ayant l'Autorisation de Mise sur le Marché pour traiter les bouffées de chaleur induites par la ménopause.

La bêta-alanine est un acide aminé pur qui agit sur les phénomènes de vasodilatation périphérique, s'oppose à la décharge brutale d'histamine, sans bloquer les récepteurs H1(12). Ce médicament n'appartient ni au domaine de la phytothérapie, ni à celui de la micro-nutrition, mais représente une option thérapeutique indéniable sur laquelle on ne pouvait passer outre.

Les données disponibles ne permettent pas de démontrer de façon définitive l'efficacité de la bêta-alanine bien qu'elle soit largement utilisée. Les effets indésirables de la bêta-alanine sont limités à la survenue de paresthésies des mains dans les 45 minutes après la prise et régressant spontanément(70).

La posologie recommandée est de 1 à 3 comprimés de 400 mg par jour, sur des périodes de 5 à 10 jours jusqu'à inhibition des bouffées de chaleur. Si les symptômes reviennent, une nouvelle cure pourra être faite. Aucun phénomène d'accoutumance n'a été observé(12).

### 2.1.2. **Insuffisance veineuse**

#### 2.1.2.1. Gingko - *Ginkgo biloba* L., Ginkgoacées

##### *Partie active et indications*

Cet arbre d'origine chinoise fut introduit en Europe au milieu du XVIIIe siècle. C'est une espèce dioïque (plants mâle et femelle séparés), donnant des ovules nus (ressemblant à une drupe) à odeur désagréable. Les feuilles de Ginkgo sont inscrites aux pharmacopées française et européenne. Le Comité des Médicaments à base de plantes (HMPC) de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) admet son utilisation traditionnelle dans les manifestations subjectives de l'insuffisance veineuse telle que les jambes lourdes et dans les symptômes de la crise hémorroïdaire.

La DJMA est de 900 mg de poudre de feuilles(44). Il est recommandé d'utiliser les extraits standardisés de plante.

##### *Composition*

- Constituants responsables de l'activité : flavonoïdes (biflavones), diterpènes (ginkgolides) et sesquiterpènes (bilobalides)(61).
- Constituants susceptibles de modifier l'activité : ginkgolides B, alkylphénols.



### *Données pharmacologiques et observations*

Grâce à sa teneur en flavonoïdes et en terpènes, le ginkgo est connu pour ses propriétés vasodilatatrices artérielles et vaso-régulatrices (vasodilatateur artériolaire, vasoconstricteur veineux, renforçateur de la résistance capillaire). Ces propriétés peuvent également être bénéfiques pour diminuer les bouffées de chaleur.

### *Données toxicologiques*

Les ginkgolides (en particulier le ginkgolide B) sont des inhibiteurs du PAF (*platelet activating factor*), médiateur phospholipidique intercellulaire sécrété par les plaquettes et les leucocytes. Ce médiateur est impliqué dans l'agrégation plaquettaire. En regard de cette action antiplaquettaire, une surveillance des signes hémorragiques internes et externes devra être opérée par le patient (sous la directive d'un professionnel de santé) en cas d'utilisation du ginkgo avec d'autres traitements fluidifiant du sang (antiagrégants plaquettaires et, par conséquent, anticoagulants). Cependant, plusieurs études cliniques sur des volontaires sains ont conclu à l'absence d'effet de l'extrait standardisé sur les facteurs de la coagulation.

Les alkyphénols présents dans le ginkgo sont allergisant par contact. Néanmoins, cette activité n'est pas valable dans les extraits standardisés commerciaux, leur teneur résiduelle étant inférieure à 10 ppm. Par contre, ils demeurent présents dans les extraits « totaux » (36).

### *Interactions médicamenteuses*

Concernant l'utilisation du Ginkgo avec le tamoxifène, plusieurs interactions médicamenteuses potentielles ont été rapportées. On constate des effets faibles et controversés quant au sens (inducteur ou inhibiteur) sur les cytochromes (1A2, 2C9, 2C19, 3A4), mais ces effets ne sont pas retrouvés *in vivo* (57,60). Par contre, le Ginkgo pourrait influencer sur la glycoprotéine P (PgP), l'intensité de cet effet et les conséquences pour le tamoxifène et le létrozole (substrats de la PgP) sont inconnues à ce jour. La plupart des cellules cancéreuses ont développé un mécanisme de résistance à la PgP (surexpression des PgP dans les cellules cancéreuses ce qui induit l'expulsion des traitements, on recherche donc des inhibiteurs forts des PgP pour limiter cet effet), il ne serait alors pas pertinent ici de perturber les PgP étant donné que le sens de variation est inconnu(71). De plus, le ginkgo est un inhibiteur fort de l'UDP-glucuronyltransférase, enzyme catalysant l'élimination du tamoxifène par la bile, cet effet pourrait ralentir son élimination. Cependant, une étude croisée menée pour évaluer l'effet du Ginkgo sur la pharmacocinétique du tamoxifène, de l'anastrozole et du létrozole n'a relevé aucune modification ni toxicité(72). Une autre étude parue en 2013 démontre que l'association Ginkgo biloba (100 mg/kg) et tamoxifène

(10 mg/kg) permet une diminution du volume de la tumeur et de la prolifération des cellules cancéreuses(73).

### *Conclusion*

En regard de ce déséquilibre potentiel des glycoprotéines P exercé par le *Ginkgo biloba*, on déconseillera son utilisation en oncologie.

Quelques études récentes commencent à montrer l'utilisation sans risque du *Ginkgo biloba* avec les traitements de l'hormonothérapie, cette notion est à garder à l'esprit et devra être confirmée par plus d'études avant de pouvoir conseiller de manière sûre ses vertus.

#### 1.4.2.4 Alchémille vulgaire – *Alchemilla vulgaris* L., Rosacées

##### *Parties actives et indications*

Plante commune en montagne, les parties aériennes (inflorescences et feuilles) de l'Alchémille vulgaire sont inscrites aux pharmacopées française et européenne. Elles régularisent la sécrétion ovarienne de progestérone. L'Alchémille vulgaire est traditionnellement utilisée, entre autres, dans les manifestations subjectives de l'insuffisance veineuse telles que les jambes lourdes et dans la symptomatologie hémorroïdaire, et dans le TTT symptomatique des diarrhées légères. On l'utilise aussi pour les anomalies des leucorrhées.

La DJMA est de 5 à 8 g/l des parties aériennes en infusion(44).

##### *Composition*

- Constituants responsables de l'activité : acide salicylique, flavonoïdes (sous forme d'hétérosides : dérivés du kaempférol et quercétol), tanins (minimum 6%), triterpènes (saponosides et amers sesquiterpéniques)(74).

##### *Données pharmacologiques et observations*

Les flavonoïdes et les triterpènes sont dotés d'une action veinotonique (64).

Les tanins exercent également une action astringente, bénéfique en cas de métrorragies(74). Par ailleurs, la présence de tanins confère à la plante des propriétés antimicrobiennes intéressantes pour traiter les mycoses vaginales ou intestinales(74,75). Cependant, peu de mycoses dues à l'hormonothérapie sont rapportées.

### *Interactions médicamenteuses*

Aucune interaction médicamenteuse n'a été recensée (hormonothérapie et autres médicaments)(60,74).

### *Conclusion*

L'alchémille vulgaire peut être utilisée en complément de l'hormonothérapie du cancer du sein afin d'atténuer l'insuffisance veineuse induite.

#### **2.1.3. Prise de poids**

##### 2.1.3.4. \_Nopal/Figuier de Barbarie – *Opuntia ficus indica* L., Cactacées

### *Parties actives et indications*

En thérapeutique, on utilise les fleurs et les fruits de Nopal. C'est une plante dite « coupe-faim » : riche en fibres, elle augmente la satiété et favorise l'exonération(76). Elle n'appartient pas aux pharmacopées française et européenne.

La DJMA est de 1 gramme de poudre de fruit sèche(44).

### *Composition*

- Constituants responsables de l'activité :
  - Fruit : pectines, vitamine C.
- Constituants susceptibles de modifier l'activité :
  - Fleurs : flavonoïdes.
  - Fruit : mucilage (44).

### *Données pharmacologiques et observations*

Une étude menée par une équipe coréenne parue en 2015 démontre l'effet anti-oxydant, anti-prolifératif et pro-apoptotique du figuier de barbarie, supposant un effet chémo-préventif sur les cellules cancéreuses humaines(77). Par contre, une autre étude menée par des coréens parue en 2016 explique que le figuier de barbarie aurait un effet oestrogénique par modulation des récepteurs aux œstrogènes (SERM) et induirait l'expression des éléments de réponse aux œstrogènes (ERE) dans les cellules du sein cancéreuses. Cet effet serait imputable aux flavonoïdes contenus dans les fleurs(78). Cette étude suppose donc un effet pro-oestrogénique exercé par les

fleurs de Nopal, non recommandé dans le cadre d'un cancer du sein se développant en partie sous le contrôle des œstrogènes.

### *Interactions médicamenteuses*

Aucune interaction médicamenteuse n'a cependant été retrouvée avec les traitements de l'hormonothérapie (57).

En regard de son mode d'action, l'HPMC de l'Agence Européenne du Médicament recommande d'administrer les plantes riches en fibres à 2 heures de distance des autres traitements, en particulier dans le cas de médicaments à Marge Thérapeutique Etroite.

### *Conclusion*

Les fruits du nopal sembleraient une solution intéressante pour remédier à la prise de poids possible dans le cas d'une ménopause chimio-induite. Cependant, d'autres études sont nécessaires afin d'évaluer le potentiel oestrogénique réel des flavonoïdes contenues dans les fleurs du figuier de barbarie mais par mesure de précaution on déconseillera son utilisation dans le cas d'un cancer du sein hormono-dépendant.

#### **2.1.4. Sécheresse cutanée**

##### **2.1.4.1. Bourrache – *Borago officinalis* L., Borraginacées**

### *Partie active et indications*

Plante originaire du Proche-Orient, la monographie de la fleur de bourrache a été supprimée de la pharmacopée française le 1<sup>er</sup> juillet 2015 compte tenu du risque d'hépatotoxicité induit par les alcaloïdes pyrrolizidiniques(36).

L'huile extraite des graines est riche en acides gras et est préconisée en cas de sécheresse et de vieillissement de la peau. Elle est également indiquée en cas de sécheresse vaginale. Or, ces effets sont souvent observés en cas de traitement par hormonothérapie, le renouvellement cellulaire cutané étant sous la dépendance des œstrogènes.

Cette huile est souvent destinée à la voie orale sous forme de capsules molles.

La DJMA est de 0,5 g d'huile (44).

### *Composition*

- Constituants responsables de l'activité : acides gras oméga 6 (acides linoléique et gamma-linolénique) et dans une moindre mesure acides alpha-linolénique (oméga 3), oléique (mono-insaturé), palmitique et stéarique (saturé).
- Constituants responsables de la toxicité : alcaloïdes pyrrolizidiniques.

### *Données pharmacologiques et observations*

L'huile de bourrache intervient dans la perte d'élasticité de l'épiderme, la prévention de l'apparition des rides et la déshydratation(79).

Elle est par ailleurs prescrite dans le traitement de l'eczéma atopique pour préserver l'élasticité et l'hydratation de la peau. Une étude randomisée, en double aveugle *versus* placebo, en a évalué l'efficacité mais aucune supériorité de résultat par rapport au placebo n'a été démontrée(80).

### *Données toxicologiques*

L'huile extraite de la graine de bourrache présente l'avantage de ne contenir aucun alcaloïde pyrrolizidinique hépatotoxique (ou une quantité infime inférieure à 0,2 ppb), contrairement aux feuilles, aux fleurs et à la tige de la plante(81).

### *Interactions médicamenteuses*

Aucune interaction (*in vitro* et *in vivo*) n'est connue entre la bourrache et les anti-oestrogènes ou les inhibiteurs de l'aromatase(57),(60).

En outre, une réponse clinique plus rapide au tamoxifène a été observée chez 38 patientes consommant de l'huile de bourrache (contenant de l'acide gamma-linolénique, vraisemblablement responsable de cet effet)(63).

### *Conclusion*

L'utilisation de la bourrache dans la sécheresse cutanée induite par l'hormonothérapie est donc possible.

#### 2.1.4.2. Onagre – *Oenothera biennis* L., Onagracées

### *Partie active et indications*

Cette plante originaire d'Amérique du Nord est très répandue en Europe dans les zones côtières. L'huile extraite de ses graines est utilisée, entre autres, pour traiter les bouffées de chaleur et la sécheresse cutanée liées à la ménopause. On retiendra davantage l'indication pour la sécheresse cutanée. L'huile d'onagre est inscrite à la Pharmacopée européenne mais ne figure pas à la Pharmacopée française.

La DJMA est de 1500 mg d'huile, soit 3 capsules dosées à 500 mg(44).

### *Composition*

- Constituants responsables de l'activité : huile riche en acides gras (teneur dans les graines : 14 %), notamment acides gras essentiels de la série oméga 6 : 70% d'acide linoléique et 7 à 14 % d'acide gamma-linolénique. On retrouve également d'autres acides gras : acide oléique, acide alpha-linolénique, acide palmitique, acide stéarique.

### *Données pharmacologiques et observations*

Aucune étude clinique n'a pu clairement établir l'efficacité de l'onagre dans la sécheresse cutanée par rapport à un placebo(36,44). Cependant, les résultats restent prometteurs et aucune toxicité n'a été répertoriée(44,82). D'autre part, plusieurs études et essais cliniques ont tenté de prouver l'intérêt de l'huile d'onagre dans les bouffées de chaleur, l'ostéoporose et la fatigue chronique. Aucune conclusion en faveur d'une efficacité n'a été retenue(36).

### *Interactions médicamenteuses*

Seules des interactions pharmacocinétiques de faible intensité au niveau des cytochromes P450 avec les traitements de l'hormonothérapie ont été recensées. Les impacts sont donc non significatifs et l'utilisation concomitante de l'onagre avec ces traitements est possible(60),(82). D'ailleurs, tout comme avec la bourrache, une réaction clinique plus rapide au tamoxifène a été obtenue lorsque l'acide gamma-linoléique, contenu dans l'onagre, a été donné à 38 patientes souffrant d'un cancer du sein dépendant d'œstrogènes(63,83). D'autre part, des interactions potentielles pharmacocinétiques avec les anticoagulants et des interactions pharmacodynamiques avec les antiépileptiques ont été mentionnées mais aucun argument en faveur d'une incidence clinique n'a été rapporté(57).

### *Conclusion*

Bien que les preuves d'efficacité soient limitées, l'huile d'onagre peut être utilisée, sans risque particulier, dans le cadre d'une hormonothérapie pour pallier à la sécheresse cutanée.

## **2.2. Troubles digestifs**

### **2.2.1. Inappétence**

#### 2.2.1.1. Gentiane jaune – *Gentiana lutea* L., Gentianacées

##### *Partie active et indications*

Plante typique de nos montagnes, la récolte de la gentiane à l'état sauvage est réglementée et des intoxications peuvent survenir en cas de confusion avec le Vêrâtre blanc (*Veratrum album* L.) poussant dans le même milieu. La racine de gentiane est inscrite aux pharmacopées française et européenne. En tant que tonique amer, elle est traditionnellement utilisée pour stimuler l'appétit, et indiquée dans le soulagement des troubles digestifs.

La DJMA est de 2 g en poudre de racine sèche et de 1 gramme en teinture mère(44).

##### *Composition*

- Constituants responsables de l'activité : xanthonés (colorants jaune, ont une activité de type inhibiteurs de la monoamine-oxydase), flavonoïdes et composés triterpéniques, sécoiridoïdes (gentiopicroside majoritairement (jusqu'à 9%), responsable de l'amertume)(36,44,64).
- Constituants responsables de la toxicité: séco-iridoïdes (responsables des troubles gastro-intestinaux voire d'ulcère gastrique).

##### *Données pharmacologiques et observations*

La gentiane est très souvent prescrite en accompagnement des traitements anti-cancéreux comme apéritive. Les principes actifs amers (sécoiridoïdes) déclenchent les sécrétions salivaires et gastriques et stimulent ainsi l'appétit(36). Par ailleurs, la gentiane aurait un effet sur les états dépressifs et anxieux, cette vertu peut être intéressante dans ce contexte. Cette propriété, mise en évidence chez la souris, est vraisemblablement le résultat d'un rétrocontrôle négatif induit par les gentiopicrosides sur les récepteurs au glutamate (GluN2B)(84).

### *Données toxicologiques*

L'utilisation de la gentiane sera contre-indiquée en cas d'ulcères gastroduodénaux et de reflux gastro-œsophagiens, à cause de ses principes actifs amers (44). Des crampes gastriques, diarrhées et céphalées ont été rapportées suite à l'usage de la gentiane, il convient de les garder à l'esprit.

### *Interactions médicamenteuses*

Aucune interaction médicamenteuse avec l'hormonothérapie n'a été rapportée dans l'état actuel des connaissances, cette plante est largement utilisée. Cependant, on utilisera avec prudence cette plante en cas d'association à d'autres molécules hypotensives (plantes ou médicaments) au risque de majorer leurs effets(75).

### *Conclusion*

L'utilisation de la gentiane est donc possible dans le cadre d'une hormonothérapie, après respect des contre-indications et des précautions d'emplois citées ci-dessus.

## **2.2.2. Troubles digestifs d'origine hépatique**

### **2.2.2.1. Curcuma – *Curcuma longa* L., Zingibéracées**

#### *Partie active et indications*

Le rhizome de curcuma est très utilisé par les systèmes traditionnels de médecine indienne où il constitue une épice majeure: c'est un composant important du curry. Le curcuma est inscrit aux pharmacopées française et européenne. On lui reconnaît des indications thérapeutiques en tant que cholérétique ou cholagogue et dans le traitement symptomatique des troubles fonctionnels digestifs attribués à une origine hépatique (36). De par son activité anti-inflammatoire, le curcuma est également indiqué dans les rhumatismes et les douleurs musculo-squelettiques(44).

La DJMA est de 1,5 g de poudre de rhizome 3 fois par jour(44).

#### *Composition*

- Constituants responsables de l'activité: curcuminoïdes (curcumine, déméthoxycurcumine) (44).



La biodisponibilité de la curcumine est particulièrement mauvaise. Cette biodisponibilité peut être améliorée par la pipérine du poivre qui bloque le métabolisme hépatique de la curcumine. Il faudra préférer les préparations standardisées (teneur en curcumine au minimum de 2,5 %) car l'hydro solubilité de la curcumine est faible(75).

#### *Données pharmacologiques et observations*

Le curcuma est connu du grand public comme un aliment «anti-cancer», la molécule qui pourrait potentiellement être responsable de cet effet étant la curcumine.

*In vitro* et sur certains modèles animaux, il a été démontré pour la curcumine une activité antiproliférative des lignées tumorales et une induction apoptotique des cellules endommagées(36). Cependant, aucune conclusion ne peut être tirée des observations cliniques et de petits essais ouverts qui prétendent démontrer un effet protecteur du curcuma vis-à-vis du cancer colorectal notamment. Des essais en cours pourront sans doute bientôt préciser les potentialités de la curcumine(36). Une publication dans *Cancer Letters* affirme par exemple que la plante inhibe la croissance des lymphomes(44). La structure de la curcumine en fait un accepteur pour une addition de Michael, en particulier avec les groupements thiol (groupement sulfhydryle), d'où sa capacité à inhiber de nombreuses enzymes. Par ce biais, la curcumine chélate les métaux ce qui participe à ses effets anti-hépatotoxiques. En outre, la curcumine semble agir sur les mécanismes de défense endogènes de l'organisme en activant le facteur de transcription Nrf2, qui, après translocation dans le noyau des cellules hépatiques, induit les enzymes de détoxification de la phase II, responsables de la métabolisation hépatique pour une élimination des médicaments, substrats, et toxines de l'organisme (36). Enfin, chez l'animal, un extrait éthanolique protège la muqueuse gastrique de l'ulcération; on a aussi noté un effet cicatrisant par voie externe. Ces propriétés ont été mises en évidence par plusieurs études parues en 2012 et 2014 (85),(86).

#### *Données toxicologiques*

Selon l'Agence Européenne du Médicament, il convient de respecter quelques contre-indications : obstruction ou inflammation des voies biliaires, jaunisse, hépatopathies, reflux gastro-œsophagien (risque accru d'irritation à forte dose). Des flatulences, irritations gastriques et reflux gastro-œsophagien, nausées et sécheresse buccale ont été rapportés chez certains patients. De plus, une exposition prolongée au soleil est à éviter car des réactions cutanées sont possibles(44). L'utilisation du curcuma sera déconseillée en association avec des molécules anti-agrégantes ou anticoagulantes (75).

### *Interactions médicamenteuses*

L'association du curcuma avec le tamoxifène est déconseillée : le curcuma est un inhibiteur moyen du cytochrome 2D6 responsable de la métabolisation du tamoxifène en son métabolite actif. Il y a un fort risque d'inefficacité en cas d'utilisation du curcuma. Il en est de même pour l'association avec le létrozole: le curcuma est un inducteur moyen du cytochrome 2A6 responsable de la métabolisation du létrozole en son métabolite inactif. Il pourra en résulter une inefficacité du traitement. Par contre, le curcuma pourra être utilisé en cas de traitement par anastrozole et exémestane(60).

### *Conclusion*

Le curcuma, largement réputé et convoité de nos jours pour ses propriétés anti-inflammatoires et détoxifiantes hépatiques, peut être utilisé avec l'anastrozole et l'exémestane, après en avoir exclu les contre-indications inhérentes à cette épice. Il sera par contre contre-indiqué en association avec le tamoxifène. Les recommandations ci-dessus ne s'appliquent pas pour le curcuma utilisé comme épice alimentaire. En effet, la teneur en curcumine sera faible dans une pincée d'épice et souvent insoluble.

### **2.2.3. Nausées**

#### 2.2.3.1. Gingembre – *Zingiber officinale* Roscoe, Zingibéracées

#### *Partie active et indications*

Le gingembre est originaire d'Inde et possède des caractères botaniques très proches de ceux du curcuma. Connu pour ses potentielles vertus aphrodisiaques, le gingembre permet également de soulager les nausées et vomissements liés au mal des transports, ceux induits par la chimiothérapie anti-cancéreuse et ceux de la femme enceinte. Le rhizome de gingembre est inscrit aux pharmacopées française et européenne, où seule l'indication traditionnelle dans le mal des transports est retenue (36).

La DJMA est de 2 g de poudre sèche de rhizome (44).

### *Composition*

- Constituants responsables de l'activité: carbures sesquiterpéniques (zingibérène, bisabolène majoritairement ; zingéron, zingibérol, zingibérénol, curcumène minoritairement), phénols.

### *Données pharmacologiques et observations*

Une revue systématique publiée en 2000 a évalué six essais cliniques randomisés en double aveugle portant sur le gingembre dans le traitement des nausées et des vomissements. Des essais uniques consacrés au mal de mer, aux nausées matinales induites par la grossesse et aux nausées induites par la chimiothérapie ont tous été en faveur du gingembre par rapport au placebo(87). En 2015, un autre essai clinique randomisé portant sur 60 patientes recevant une chimiothérapie dans le cadre d'un cancer du sein a été réalisé. On observe une diminution de la sévérité des nausées et du nombre de vomissements chez les patientes prenant du gingembre en plus de l'anti-émétique classique (88).

### *Données toxicologiques*

L'utilisation du gingembre se fera avec un suivi rapproché en cas de diabète, la plante possédant une activité hypoglycémiante. Des effets inotropes et chronotropes négatifs sont également à craindre en cas de pathologie cardiaque sous-jacente(75). L'utilisation du gingembre est à éviter en cas d'ulcère gastrique(44).

### *Interactions médicamenteuses*

Du point de vue pharmacocinétique, le gingembre est un inhibiteur fort des cytochromes P450 3A4(60). Son utilisation avec le tamoxifène, le létrozole et l'exemestane est par conséquent fortement déconseillée, ces molécules étant métabolisées par le cytochrome 3A4 pour aboutir à leur métabolite actif ou inactif. Par contre, l'utilisation concomitante avec l'anastrozole est possible, cette molécule n'étant pas substrat du cytochrome 3A4(89). De par son activité inhibitrice sur la synthèse du thromboxane et l'agrégation plaquettaire, le gingembre est déconseillé en association avec des traitements antiagrégants et par conséquent anticoagulants.

### *Conclusion*

Le gingembre, aux propriétés anti-émétiques connues, ne pourra être utilisé qu'avec l'anastrozole, après respect des contre-indications inhérentes à cette épice. Son utilisation avec le tamoxifène, le létrozole et l'exemestane est fortement déconseillée. Ces recommandations ne s'appliquent pas pour un usage alimentaire modéré.

## 2.2.4. Digestion difficile : plantes stomachiques

### 2.2.4.1. Fenouil doux – *Foeniculum vulgare* var. *dulce* Mill., Apiacées

#### *Partie active et indications*

Plante herbacée originaire du pourtour méditerranéen, le fenouil doux a une odeur anisée. Les graines de fenouil sont inscrites aux pharmacopées française et européenne. Elles sont utilisées dans le traitement symptomatique des troubles fonctionnels digestifs tels que ballonnements épigastriques, lenteur à la digestion, éructations, flatulences ainsi que de leur composante douloureuse. Les racines de fenouil doux, inscrites seulement à la pharmacopée française, sont indiquées pour faciliter les fonctions d'élimination urinaire et digestive ainsi que pour favoriser l'élimination rénale d'eau.

La DJMA est de 2 g de poudre de plante sèche (fruits ou racine)(44).

#### *Composition*

- Constituants responsables de l'activité: Acides phénols, acides chlorogéniques, esters de l'acide quinique, flavonoïdes (glycosides et dérivés glucuronylés de l'ériodyctiol et du quercétol).
- Constituants susceptibles d'être responsables de toxicité (niveau de preuve faible) : dérivés du stilbène, huile essentielle riche en anéthole (minimum 80% pour 20 mL/kg de teneur en huile essentielle dans la graine) (36,64).

#### *Données pharmacologiques et observations*

Les extraits aqueux et hydro-alcooliques antagonisent les spasmes induits par l'acétylcholine sur l'iléon de cobaye. L'infusion produit le même effet chez le chat. Le fenouil (extrait aqueux) stimule la motilité gastrique (lapin) et la sécrétion de cet organe (rat). Par ailleurs, les acides phénols sont des antioxydants majeurs(36).

#### *Données toxicologiques*

L'hypersensibilité aux Apiacées (aneth, anis, carvi, céleri, coriandre) et à l'anéthole constitue une contre-indication à l'utilisation du fenouil. L'activité oestrogénique observée *in vitro* et chez l'animal est sans signification chez l'humain aux doses thérapeutiques recommandées (36); il n'y a donc pas de contre-indication à ce sujet. Le potentiel génotoxique et mutagène suspecté

pour l'estragole n'a également pas fait ses preuves (90). Aucune autre toxicité n'a été relevée quant à l'usage du fenouil doux conformément aux spécifications de la Pharmacopée(36,64).

#### *Interactions médicamenteuses*

Le fenouil doux est un inhibiteur d'intensité moyenne du cytochrome 3A4 ; c'est un inhibiteur suicide. Son utilisation avec le tamoxifène, le létrozole et l'exémestane est donc déconseillée. L'utilisation avec l'anastrozole est possible étant donné que cette molécule n'est pas métabolisée par le cytochrome 3A4(60).

#### *Conclusion*

Les fruits du fenouil doux peuvent ainsi être utilisés pour soulager les troubles digestifs chez les patientes traitées par anastrozole. L'utilisation avec le tamoxifène, le létrozole ainsi que l'exémestane est déconseillée.

#### 2.2.4.2. Camomille romaine – *Anthemis nobilis L.=Chamaemelum nobile L.*, Astéracées

#### *Partie active et indications*

La camomille romaine est une petite plante vivace répandue dans toute l'Europe occidentale et méridionale, à ne pas confondre avec la camomille allemande (*Matricaria rectutita L.*) ayant des propriétés différentes. Inscrite aux pharmacopées française et européenne, le capitule floral de la camomille romaine est traditionnellement utilisé par voie orale dans le traitement symptomatique des troubles fonctionnels digestifs (ballonnement épigastrique, lenteur à la digestion, éructations, flatulence) et comme traitement adjuvant de leur composante douloureuse(36,64).

La DJMA est de 2 g de poudre sèche de capitule floral (44).

#### *Composition*

- Constituants responsables de l'activité : flavonoïdes (glucosides de l'apigénol et du lutéolol), lactones sesquiterpéniques (responsables de l'amertume de la plante et de ses propriétés appétantes), acides phénols.
- Constituants susceptibles de modifier l'activité : quercétine.
- Constituants susceptibles de toxicité : lactones sesquiterpéniques.

### *Données pharmacologiques et observations*

Les activités anti-inflammatoire et antispasmodique de la camomille sont attribuées aux glucosides de l'apigénol et du lutéolol. Le mécanisme d'action n'est pas complètement élucidé (inhibition possible de la cyclo-oxygénase-2 et interaction avec différents médiateurs de l'inflammation). La camomille romaine est également un tonique amer et a des fonctions apéritives(36).

### *Données toxicologiques*

Aucun effet indésirable sévère n'a été signalé pour cette espèce. En outre, l'utilisation sera déconseillée en cas d'allergie sévère aux lactones sesquiterpéniques, responsable de crises d'asthme ou d'urticaire, d'eczéma atopique ou de contact(36,64).

### *Interactions médicamenteuses*

Du point de vue pharmacocinétique, la camomille romaine est un inhibiteur faible des cytochromes 3A4, 2C9 et 2C19. Cependant, l'influence sur les médicaments utilisés en hormonothérapie paraît négligeable et l'utilisation durant ces traitements semble possible(60). La quercétine, un flavonoïde contenu dans la camomille romaine, pourrait être un inhibiteur du cytochrome 3A4 et diminuer la transformation du tamoxifène en son métabolite actif. Cependant, aucun effet *in vivo* n'a été démontré et aucun cas clinique rapporté. Cette interaction potentielle est à garder à l'esprit en cas de baisse d'efficacité du traitement par tamoxifène(57).

### *Conclusion*

L'utilisation de la camomille romaine pour traiter les troubles digestifs est donc possible pour une patiente sous hormonothérapie. Cependant, en cas de baisse d'efficacité du tamoxifène, une interaction pharmacocinétique avec la camomille romaine est à envisager.

#### 2.2.4.3. Verveine odorante/Verveine citronnée – *Lippia citriodora* L., Verbénacées

### *Partie active et indications*

La verveine odorante est originaire d'Amérique du Sud et est cultivée dans les régions chaudes. Attention à ne pas la confondre avec la verveine officinale (*Verbena officinalis* L.) dont la composition chimique et les emplois sont différents.

La feuille de verveine odorante appartient à la pharmacopée française et traditionnellement, elle est reconnue efficace dans le traitement symptomatique des troubles digestifs (ballonnements

épigastriques, lenteur à la digestion, éructations, flatulences) et dans les troubles mineurs du sommeil. La verveine odorante ne fait pas l'objet d'une monographie dans la pharmacopée européenne. La verveine odorante fait partie des 148 plantes exclues du monopole officinal. Ces plantes ou parties de plantes peuvent être vendues par tout commerce en raison de leur sécurité dans les conditions normales d'emploi.

La DJMA est de 1,5 g de poudre sèche de feuille (44).

### *Composition*

- Constituants responsables de l'activité: flavonoïdes (glycosides et glucuronates de lutéolol, flavones), vitexine, iridoïdes, verbascoside (actéoside, majoritairement). La feuille renferme également 0,6 à 0,7 % d'huile essentielle riche en citral (aldéhyde) responsable de l'odeur caractéristique de la plante(36).

### *Données pharmacologiques et observations*

Des effets spasmolytiques, anti-inflammatoires et sédatifs ont été démontré *in vitro*(36). L'effet spasmolytique étudié sur un duodénum isolé de rat semble être dû à une augmentation du taux de GMPc et à l'activation des canaux K<sup>+</sup>, médié en partie par la vitexine (91).

### *Interaction médicamenteuse*

Aucune donnée mentionnant des interactions médicamenteuses n'a été répertoriée.

### *Conclusion*

L'utilisation de la verveine odorante est possible et sans risque avec l'hormonothérapie afin de soulager les troubles digestifs ainsi que les troubles du sommeil. On gardera cependant à l'esprit qu'il existe d'autres plantes citées précédemment dont l'efficacité est plus importante.

#### 2.2.4.4. Réglisse – *Glycyrrhiza glabra L.*, Fabacées

### *Parties actives et indications*

La réglisse est une plante originaire de la région méditerranéenne. Ses organes souterrains sont inscrits aux pharmacopées française et européenne. La réglisse est traditionnellement utilisée dans le traitement symptomatique de troubles fonctionnels digestifs tels que ballonnement épigastrique, lenteur à la digestion, éructations et flatulences.

La DJMA est de 1,5 g de poudre de plante sèche(organes souterrains)(44).

### *Composition*

- Constituants responsables de l'activité: Saponosides triterpéniques (glycyrrhizine ou acide glycyrrhétic), nombreux flavonoïdes dont des flavones et chalcones.
- Constituants susceptibles de toxicité: glycyrrhizine, glabridine.

### *Données pharmacologiques et observations*

L'activité anti-inflammatoire de l'acide glycyrrhizique est mise en évidence sur plusieurs modèles expérimentaux. Il est admis que cet acide triterpénique agit indirectement en potentialisant les corticoïdes : il inhibe la désactivation du cortisol par la 11 $\beta$ -hydroxystéroïde-déshydrogénase-2(92). L'extrait de réglisse exerce, expérimentalement, une activité anti-ulcéreuse gastrique, en particulier dans le cas d'une infection avec *Helicobacter pylori*(93). *In vitro* ou sur des modèles animaux, la réglisse possède de nombreuses autres propriétés : antivirale, antibactérienne, anti-oxydante, anti-hépatotoxique et immunostimulante(36). Toutes ces vertus peuvent être intéressantes dans le cas d'une personne traitée par hormonothérapie dans le cancer du sein.

### *Données toxicologiques*

La réglisse est dépourvue de toxicité aiguë par voie orale. Toutefois, une consommation excessive (supérieure à 50 g par litre(64)) et prolongée (supérieure à 4 semaines(75)) de produits à base de réglisse peut entraîner des troubles cardiaques. Ceux-ci sont consécutifs à l'action minéralocorticoïde exercée au niveau rénal par le cortisol qui s'accumule du fait de l'inhibition de sa désactivation par l'acide glycyrrhizique. La rétention hydro-sodée et l'excrétion accrue du potassium qui en résulte, entraînent l'apparition d'œdèmes, d'hypokaliémie et donc potentiellement de troubles du rythme cardiaque, mais aussi d'hypertension artérielle et de troubles de la contractilité musculaire. Les troubles induits sont réversibles, mais une consommation régulière peut entraîner une hypertension artérielle durable. Par conséquent, la racine de réglisse n'est pas recommandée en cas d'hypertension, en cas d'affection rénale ou de troubles cardiovasculaires. Sa consommation pourra diminuer l'effet des traitements antihypertenseurs. La réglisse ne doit pas être associée avec des diurétiques, des glucosides cardiotoniques, des laxatifs stimulants et autres perturbateurs de l'équilibre hydro-électrolytique(36). Plus généralement, une utilisation au long cours ne sera pas recommandée (4 à 6 semaines maximum) à cause de ces effets sur le métabolisme cortisonique (63).



### *Interactions médicamenteuses*

La réglisse sera contre-indiquée avec le tamoxifène: elle est inhibitrice d'intensité forte du cytochrome 2B6, conduisant au métabolite actif du tamoxifène. De même, l'utilisation avec le létrozole est déconseillée : la réglisse est un inhibiteur fort du cytochrome 3A5, responsable de la transformation du létrozole en son métabolite inactif. L'efficacité du traitement serait diminuée. L'utilisation avec l'anastrozole et l'exémestane est possible. *In vitro*, la glabridine, isoflavane majoritaire de la racine de réglisse, se lie de manière compétitive aux récepteurs oestrogéniques, liaison dépendant de la concentration en glabridine. Théoriquement, la réglisse pourrait interférer avec un traitement hormonal en raison des effets oestrogéniques et anti-oestrogéniques qu'elle exerce, cependant cette probabilité est faible et aucun cas clinique n'a été décrit. Cela ne constitue pas une contre-indication avec l'hormonothérapie.

### *Conclusion*

La racine de réglisse peut donc être utilisée de manière ponctuelle pour pallier aux désordres digestifs dans le cas d'un traitement par exémestane et anastrozole. Elle sera contre-indiquée avec le tamoxifène et le létrozole.

## **2.2.5. Douleurs abdominales associées aux troubles digestifs**

### 2.2.5.1. Mauve – *Malva sylvestris* L., Malvacées

#### *Parties actives et indications*

La mauve est une plante pérenne, commune en Europe. Elles sont inscrites aux pharmacopées française et européenne ; elles sont utilisées traditionnellement dans le traitement symptomatique de la constipation et sont utilisées comme traitement adjuvant de la composante douloureuse des troubles fonctionnels digestifs(36). On lui reconnaît également des propriétés en cas de diarrhées et de colite spasmodique(64).

La DJMA est de 3 g de poudre de fleurs sèches(44).

#### *Composition*

- Constituants responsables de l'activité: flavonoïdes (flavones et flavonols), pigments anthocyaniques (dans les fleurs uniquement), tanins(44).
- Constituants susceptibles de modifier l'activité : mucilages (5 à 12 %).

### *Données pharmacologiques et observations*

L'action pharmacologique de la mauve est très mal connue (36).

### *Données toxicologiques*

Aucune toxicité ni interaction médicamenteuse n'a été relevée. Cependant, la présence de mucilages dans la plante peut induire la formation de composés toxiques en cas d'association avec le fer, l'alcool et les tanins. Il convient de prendre la mauve à distance (2 heures) de suppléments en fer ainsi que du vin, thé et autres plantes à tanin. Cette remarque est valable pour toute prise de médicament, dont l'hormonothérapie, les mucilages pouvant diminuer l'absorption de ces derniers. Un délai de 2 heures est là encore recommandé(75).

### *Conclusion*

En respectant ces précautions d'emplois, l'utilisation de la mauve avec les traitements utilisés en hormonothérapie est alors possible.

#### 2.2.5.2. Guimauve – *Althaea officinalis* L., Malvacées

### *Parties actives et indications*

La guimauve, également nommée la mauve blanche, a des propriétés proches de cette dernière. Les fleurs et racines sont inscrites aux pharmacopées française et européenne. Elles sont utilisées traditionnellement comme traitement symptomatique de la constipation et comme traitement adjuvant de la composante douloureuse des troubles fonctionnels digestifs. Elles peuvent également être utilisées en cas de gastrite, de colite et de diarrhées.

La DJMA est de 3 g de poudre de plante sèche dans les racines(44).

### *Composition*

- Constituants responsables de l'activité: mucilages (25 à 35 % dans les racines), pectine, flavonoïdes, polysaccharides (44).
- Constituants susceptibles de modifier l'activité: mucilages.

### *Données pharmacologiques et observations*

Grâce aux mucilages qu'elle contient, la guimauve a une action adoucissante qui calme l'inflammation aiguë des muqueuses(50).

### *Données toxicologiques*

On veillera à ne pas associer la guimauve avec des plantes diminuant la motilité intestinale ou à d'autres médicaments aggravant la constipation, cette situation exposant à une occlusion ou à une déshydratation(94).

### *Interactions médicamenteuses*

La présence de mucilage, encore plus importante que chez la Mauve, requiert une prise à distance (2 heures) des médicaments, du fer, du vin, du thé et autres plantes à tanin. Cette remarque est valable pour toute prise de médicament, dont l'hormonothérapie, les mucilages pouvant diminuer l'absorption de ces derniers.

### *Conclusion*

Ces précautions d'emplois retenues, l'utilisation de la guimauve par une patiente sous hormonothérapie est possible.

## **2.3. Douleurs musculo-squelettiques**

### **2.3.1. Harpagophyton – *Harpagophytum procubens* DC., Pédaliacées**

#### *Partie active et indications*

L'harpagophyton pousse à l'état sauvage en Afrique du Sud. La popularité dont il bénéficie ces derniers temps le fait presque figurer au rang d'espèce en voie de disparition. La racine d'harpagophyton est inscrite aux pharmacopées française et européenne. Elle est traditionnellement utilisée, par voie orale ou usage local, dans le traitement symptomatique des manifestations articulaires mineures.

La DJMA est de 1 g de poudre de racine sèche(44)..

#### *Composition*

- Constituants responsables de l'activité: harpagoside (principal composant actif, l'extrait sec d'harpagophyton doit en titrer au minimum 1,5%), harpagide, triterpènes, flavonoïdes.
- Constituants susceptibles de toxicité: harpagoside, harpagide et dans une moindre mesure les flavonoïdes (kaempférol).

### *Données pharmacologiques et observations*

Plusieurs essais cliniques randomisés ont été menés à ce jour. Les études les plus rigoureuses suggèrent une supériorité de l'harpagophyton par rapport au placebo dans le soulagement de la douleur musculosquelettique(95). Un essai clinique randomisé paru en 2000 a inclus 122 patients atteints d'arthrose et a comparé les effets de 6 x 435 mg d'harpagophyton avec ceux de 100 mg de diacéréine (anti-inflammatoire indiqué dans l'arthrose de hanche et du genou) administrée par voie orale, tous les jours pendant 4 mois. Les deux traitements ont été associés à des réductions similaires de la douleur, les effets indésirables ayant été moins importants dans le groupe harpagophyton(96). Le mécanisme d'action est cependant mal connu. En 2011, une équipe chinoise a noté que le produit d'hydrolyse par une glucosidase de l'harpagoside et de l'harpagide inhibe, *in vitro*, la COX-2 et le TNF- $\alpha$  (molécules pro-inflammatoires) de façon dose-dépendante(97). On a également noté une activité inhibitrice des extraits d'harpagophyton sur la production par les chondrocytes (cellules composant le cartilage) d'enzymes (l'élastase, entre autre) dégradant la matrice du cartilage(36).

### *Données toxicologiques*

Des cas de saignements digestifs ont été rapportés : l'utilisation de l'harpagophyton sera donc contre-indiquée en cas d'ulcère gastro-duodéal et il convient d'être attentif à tout signe hémorragique (méléna, hématurie) ou signe d'anémie (fatigue ou pâleur inhabituelle). On préconisera ainsi de prendre l'harpagophyton pendant les repas pour améliorer la tolérance digestive. Une précaution d'emploi est nécessaire en cas de pathologie cardiaque sous-jacente, l'harpagide étant cardioactif.

### *Interactions médicamenteuses*

L'harpagophyton est un inhibiteur faible des cytochromes 3A4, 2C9, 2C19 et de la glycoprotéine P; cependant son impact sur le profil pharmacocinétique des molécules utilisées en hormonothérapie semble peu probable(60).

L'utilisation est non recommandée avec la warfarine (risque de purpura, 2 case report) ; avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens (majoration du risque d'ulcère), avec les traitements hypoglycémiant (majoration potentielle de l'effet hypoglycémiant), avec les inhibiteurs de la pompe à proton ou les anti-acides (modification de l'efficacité des traitements car l'harpagophyton augmente l'acidité gastrique)(75,94).

## *Conclusion*

Les précautions d'emploi prises en compte, la racine d'harpagophyton peut être recommandée afin de soulager les arthralgies contractées sous hormonothérapie. On préconisera une prise pendant les repas de préférence.

### **2.3.2.** Cassis – *Ribes nigrum* L., Grossulariacées

#### *Partie active et indications*

Le cassissier est un abrisseau répandu dans le nord et le centre de l'Europe, il est surtout cultivé pour ses fruits. Inscrites aux pharmacopées française et européenne, les feuilles de cassis sont traditionnellement utilisées dans le traitement symptomatique des manifestations articulaires douloureuses mineures (par voie orale et en usage local). Elles sont également utilisées pour faciliter les fonctions d'élimination urinaire et digestive, particulièrement en cas d'infection urinaire(36,64).

La DJMA est de 2 g de feuilles sèches(44).

#### *Composition*

- Constituants responsables de l'activité: prodelphinidols(44).
- Constituants susceptibles de modifier l'activité: acide gamma linoléique (dans l'huile)(63).

#### *Données pharmacologiques et observations*

*In vitro*, les prodelphinidols de la feuille inhibent la production de la prostaglandine PGE2 (molécule pro-inflammatoire) par des chondrocytes humains en culture (10-100 µg/mL). *In vivo*, ils permettent une réduction du phénomène pro-inflammatoire (diminution de l'infiltration des polynucléaires et de la production de TNF-α)(36). Aucun essai clinique n'a cependant été conduit à ce jour. L'huile de cassis issue des graines contient de l'acide gamma linoléique, on observe ainsi une réponse plus rapide au tamoxifène lors de la consommation de cette huile (63). Cependant, ici seules les feuilles sont indiquées dans les arthralgies, les fruits de cassissier ne détiennent pas cette propriété anti-inflammatoire.

#### *Données toxicologiques*

La feuille de cassis en administration orale, en aigu, en subchronique (21 jours) ou 6 mois à fortes doses n'entraîne pas de signes majeurs de toxicité chez les rongeurs (36).

### *Interactions médicamenteuses*

Concernant l'association avec l'hormonothérapie, aucun cas clinique ni interaction potentielle n'ont été référencés(60). Les feuilles de cassissier étant diurétiques, leur association avec le lithium est contre-indiquée, il y a un risque de majoration des effets indésirables(75). L'EMA contre-indique également l'utilisation du cassis en cas d'insuffisances rénale ou cardiaque sévères.

### *Conclusion*

L'utilisation des feuilles de cassis comme anti-inflammatoire semble donc possible, bien que davantage d'investigations puissent être nécessaires.

#### **2.3.3. Reine des prés – *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim., Rosacées**

### *Partie active et indication*

La reine des prés est une plante herbacée vivace des milieux humides. Les sommités fleuries de la plante sont inscrites aux pharmacopées française et européenne. Elles sont traditionnellement utilisées dans le traitement symptomatique des manifestations articulaires douloureuses mineures (par voie orale et en usage local). Elles sont également dotées de vertus antalgiques et fébrifuges. La reine des prés est aussi traditionnellement utilisée pour faciliter les fonctions d'élimination urinaire et digestive (36).

La DJMA est de 2,5 g de poudre sèche de sommités fleuries(44).

### *Composition*

- Constituants responsables de l'activité: acides phénols sous forme d'hétérosides (monotroposide dont l'hydrolyse libère du salicylate de méthyle et à l'aldéhyde salicylique), flavonoïdes (spiréoside, rutoside, hyperoside), ellagitannins.
- Constituants susceptibles de toxicité: salicylate de méthyle et aldéhyde salicylique.

### *Données pharmacologiques et observations*

*In vitro*, un extrait aqueux montre des potentialités anti-inflammatoires. D'autres extraits de la plante inhibent la biosynthèse des prostaglandines et de la xanthine oxydase (molécule pro-oxydante)(36).

### *Interactions médicamenteuses*

Aucune interaction médicamenteuse n'a été recensée à ce jour avec l'hormonothérapie (57,60). L'association aux antiagrégants plaquettaires est déconseillée au risque d'une potentialisation des effets fluidifiants sanguins. L'utilisation de la reine des prés est contre-indiquée en cas d'allergie aux salicylés(36).

### *Conclusion*

L'utilisation de la reine des prés pour calmer les douleurs inflammatoires est possible dans ce contexte.

#### **2.3.4. Ananas – *Ananas comosus L.*, Broméliacées**

##### *Partie active et indication*

L'ananas est une plante originaire d'Amérique centrale, largement cultivée dans toutes les régions tropicales du monde. La partie active détient l'activité thérapeutique de l'ananas. Cette enzyme est présente dans les tiges et dans les fruits. L'ananas n'est pas inscrit aux pharmacopées française ni européenne. Cependant, un médicament à base de bromélaïne détient une Autorisation de Mise sur le Marché en France, afin de réduire les œdèmes post-traumatiques et post-opératoires. La bromélaïne de l'ananas peut également être préconisée en cas d'arthralgies.

##### *Composition*

- Constituant responsable de l'activité: enzyme protéolytique, la bromélaïne.

##### *Données pharmacologiques et observations*

Les bromélaïnes sont des protéases sulfhydrylées, activées par les réducteurs (cystéine) et/ou inhibées par les oxydants et les métaux. Les propriétés anti-inflammatoires et anti-exsudatives de la bromélaïne sur différents modèles expérimentaux pourraient être liées à une interaction de l'enzyme avec le métabolisme des eicosanoïdes; on note également une activité anti-agrégante plaquettaire et fibrinolytique (36). Un essai clinique mené sur 129 patients en Allemagne a d'ailleurs démontré une diminution des arthralgies liées à l'hormonothérapie utilisée dans un cancer du sein grâce à un traitement par bromélaïne et papaïne (98).

La bromélaïne exerce également une activité anti-tumorale *in vivo*(63). En effet, suite à une incubation de bromélaïne avec les cellules cancéreuses prélevées chez la souris, on observe une diminution des germes vivants. Cette diminution est valable pour les tumeurs primitives et non pour les formes métastatiques (99).

La bromélaïne peut causer des allergies chez les personnes hypersensibles(57).

#### *Interactions médicamenteuses*

Aucune interaction n'a, à ce jour, été mise en évidence avec les traitements de l'hormonothérapie(60).

#### *Conclusion*

L'utilisation de la bromélaïne en cas de traitement par hormonothérapie afin de soulager des arthralgies est donc possible(60).

### **2.3.5. Curcuma – *Curcuma longa* L., Zingibéracées**

Le rhizome de curcuma a déjà été étudié dans le paragraphe précédent portant sur les troubles digestifs.

#### *Données pharmacologiques et observation*

La curcumine a une activité anti-inflammatoire mise en évidence *in vitro* et *in vivo* : elle inhibe le facteur de transcription nucléaire (NFκB), dont l'activation provoque la production de TNFα et de l'IL1β, qui sont des molécules pro-inflammatoires. Il a aussi été montré qu'elle diminue la production des cyclo-oxygénases (COX-1 et -2), de l'IFNγ et de la NO-synthase inductible.

#### *Conclusion*

Devenu très à la mode dans cette indication, le rhizome de curcuma est un incontournable pour traiter l'inflammation. Cependant, comme signifié précédemment, il conviendra de ne pas l'utiliser avec le tamoxifène ou le létrozole.

## **2.4. Prévention de la déminéralisation osseuse**

### **2.4.1. Prêle des champs – *Equisetum arvense* L., Equisétacées**

#### *Partie active et indications*

D'après la théorie des signatures, la prêle, avec sa structure verticalisée en segments, est désignée pour fortifier le squelette et restructurer l'individu physiquement et psychiquement(64).



Les parties contenant les substances actives sont les parties aériennes. Elles sont inscrites aux pharmacopées française et européenne et sont traditionnellement utilisées pour faciliter les fonctions d'élimination urinaire et digestive ainsi que pour favoriser l'élimination rénale de l'eau (36).

La DJMA est de 1,2 g de poudre sèche des parties aériennes. La meilleure formule serait la décoction d'une cuillerée de poudre dans une tasse d'eau (ébullition de 5 à 10 secondes et infusion de 10 minutes); la teinture mère ou l'extrait fluide contiennent peu de silice, et sont surtout diurétiques (44).

### *Composition*

- Constituants responsables de l'activité: matières minérales (20%) en particulier la silice dont une partie est hydrosoluble, flavonoïdes.
- Constituants susceptibles de modifier l'activité: thiaminase.

### *Données pharmacologiques et observations*

La prêle est diurétique grâce à ses flavonoïdes, anti-inflammatoire, anti-œdémateuse, antihémorragique. Elle augmente la production de collagène, principal constituant de la matrice extracellulaire du tissu conjonctif. Elle favorise la minéralisation osseuse et renforce la solidité des os. Le bénéfice est identique au niveau du cartilage qu'elle répare en renforçant sa teneur en protéoglycanes. Elle durcit les ongles et améliore la santé des cheveux. Plante « reconstituante », la prêle est préconisée dans les périodes de convalescences(100).

### *Données toxicologiques*

La prêle sera contre-indiquée en cas d'œdème associé à un dysfonctionnement cardiaque ou rénal, ainsi que de troubles hépatiques ou rénaux graves(44). Elle peut être irritante et des gastralgies peuvent faire arrêter un traitement(101).

### *Interactions médicamenteuses*

L'utilisation de la prêle en association avec le tamoxifène est non recommandée. En effet, la prêle est inhibitrice des cytochromes 2D6 et 2B6, or ces derniers sont impliqués dans la voie conduisant au métabolite actif du tamoxifène. Il y a donc un risque de perte d'efficacité de ce traitement. A l'heure actuelle, seule une inhibition significative *in vitro* par des extraits méthanoliques de prêle a été rapportée pour ces cytochromes, mais, par mesure de précaution, on déconseillera l'utilisation de cette plante(102).

Concernant les autres traitements de l'hormonothérapie, l'association à la prêle semble possible(60). Cependant, un cas clinique décrit un homme de 52 ans ayant développé une hépatite aigüe sévère après la prise de jus d'Equisetum Arvense (EA) pendant 1 à 2 semaines, après avoir bu le jus d'EA bouilli (500 mL/j) les 2 dernières semaines en raison de ses coliques néphrétiques qu'il avait depuis 3 mois. Ce cas soupçonne la toxicité hépatique du jus d'EA(103). L'association avec l'anastrozole et l'éméthane (hépatotoxiques forts) devra être faite après prise en compte de ce risque accru (association avec une plante hépatoprotectrice, autre alternative en phytothérapie, ...).

Une interaction avec les diurétiques est probable, avec une addition des effets. De plus, une déshydratation accrue sous lithium a été rapportée(57). Du fait de son action diurétique, une hypokaliémie est possible, il conviendra alors d'être vigilant en cas d'association avec un médicament augmentant l'espace QT de l'électrocardiogramme (risque accru de torsades de pointe)(44).

### *Conclusion*

La prêle peut donc être utilisée comme traitement adjuvant dans la prévention de l'ostéoporose dans le cas d'un traitement par hormonothérapie, excepté par tamoxifène.

L'utilisation d'extraits standardisés de prêle sera préconisée. Le jus est à proscrire et on veillera à associer une plante hépatoprotectrice.

#### **2.4.2. Ortie – *Urtica dioica* L., Urticacées**

##### *Partie active et indications*

Plante caractéristique des milieux riches en matière organique végétale, souvent au voisinage des habitations et des bords des chemins. Les feuilles d'ortie sont inscrites aux pharmacopées française et européenne dans le traitement des manifestations articulaires douloureuses mineures (36). L'ortie est connue pour d'autres vertus, mais dont peu d'études garantes d'efficacité ont été conduites.

La DJMA est de 1.5 g de poudre sèche de feuilles.

##### *Composition*

- Constituants responsables de l'activité : Flavonoïdes (dérivés du quercétol et du kaempférol), sels minéraux (calcium, potassium, fer, silice), vitamines. Les racines uniquement contiennent des phytostérols et des lignanes (64).

### *Données pharmacologiques et observations*

L'ortie est utilisée dans les rhumatismes. *In vitro*, un extrait hydro-alcoolique de feuille s'oppose à l'action de la lipoxogénase et de la cyclo-oxygénase sur l'acide arachidonique. Il diminue la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires induite par le lipopolysaccharide (TNF- $\alpha$  et IL-1 $\beta$ ) (36). L'ortie a été le sujet de plusieurs ECR ayant fait état d'effets positifs chez les patients atteints d'arthrite aiguë (104). Un ECR paru en 2000 a étudié les effets des feuilles d'ortie dans la douleur provoquée par l'arthrose à la base du pouce ou de l'index : il en a signalé les effets bénéfiques en termes de résultats sur la douleur ou sur les invalidités (105). De plus, 50 g de feuilles d'ortie augmentent l'effet anti-inflammatoire de 50 mg de diclofénac pour agir de façon aussi efficace que 200 mg donnés à 19 patients (PO dans un essai clinique sur l'être humain)(106). Par ailleurs riche en fer, l'ortie est utilisée comme anti-anémique, en cas de fatigue chronique ou de convalescence.

Aussi, le silicium qu'elle contient est reminéralisant et peut avoir un caractère de reconstituant structurel. Dans la prévention de l'ostéoporose, il convient alors d'associer feuille et racine (64),(107). Sa richesse en silice permet également de renforcer l'émail des dents et la structure des cheveux et des ongles. On retrouve ainsi des indications semblables à la prêle, en raison de cette présence en silice.

### *Données toxicologiques*

L'utilisation de l'ortie est contre-indiquée en cas d'oedèmes associé à 1 dysfonction rénale ou cardiaque (en raison de ses propriétés diurétiques). L'ortie est susceptible de potentialiser les effets des traitements diurétiques et hypotenseurs(108). Tout comme la prêle, une diminution de la lithémie par l'ortie a également été rapportée(44).

Les feuilles d'ortie contenant de la vitamine K, une interférence avec les anti-vitamines K est à prévoir.

### *Interactions médicamenteuses*

Aucune interaction n'a été rapportée avec les traitements de l'hormonothérapie à ce jour (36,57,60).

### *Conclusion*

L'utilisation de l'ortie dans la prévention de l'ostéoporose suite à un traitement par hormonothérapie semble envisageable.

### 2.4.3. Vitamine D3(109)

#### *Origine*

La vitamine D est une vitamine liposoluble. Elle est majoritairement synthétisée par notre organisme. Les principales formes sont la vitamine D2 (ergocalciférol) et la vitamine D3 (cholécalfiérol). La synthèse cutanée de vitamine D représente 90 % des besoins, ce qui explique la fréquence de déficit en vitamine D en hiver et dans les zones peu ensoleillées. De plus, la synthèse de vitamine D par la peau est ralentie à partir de 50 ans.

#### *Allégations*

Les allégations publiées par l'EFSA en 2012 admettent une contribution de la vitamine D dans l'absorption et l'utilisation normale du calcium et du phosphore, dans une calcémie normale, dans le maintien d'une ossature, d'une fonction musculaire, d'une dentition et d'un fonctionnement du système immunitaire normaux et comme acteur dans le processus de division cellulaire (110).

L'ANC proposé par l'ANSES est de 400 à 600 UI/j (10 à 15 µg), cela en considérant que l'individu s'expose peu au soleil. Le cas échéant, l'ANC pourra être limité à 3 à 5 µg/jour (66).

#### *Propriétés*

La forme active de la vitamine D participe au contrôle de nombreux gènes régulant la prolifération, la différenciation et l'apoptose cellulaires ainsi que l'angiogenèse. Cette action génique semble intéressante dans le cas d'un cancer ; il existe d'ailleurs une corrélation significative entre déficit en vitamine D et prévalence de certains cancers, notamment du sein et colorectal(109). Il n'existe cependant pas d'essais randomisés prouvant qu'il s'agit de liens de causalité et la vitamine D n'est pas actuellement à considérer comme un moyen thérapeutique du cancer.

La vitamine D participe à l'homéostasie phosphocalcique ; sa carence induit des troubles de minéralisation osseuse (ostéomalacie, ostéoporose). L'incidence des carences en vitamine D a été longtemps sous-estimée; il est en particulier important de les dépister et de les traiter chez les patientes recevant des inhibiteurs de l'aromatase, en raison du risque accru d'ostéoporose (111).

## *Conclusion*

La supplémentation en vitamine D est importante chez les patientes traitées par hormonothérapie. L'âge (patientes souvent âgées de plus de 50 ans) et les traitements étant des facteurs de risque d'ostéoporose.

## **2.5. Troubles nerveux**

### **2.5.1. Dépression légère à modérée**

#### 2.5.1.1. Millepertuis – *Hypericum perforatum L.*, Hypéricacées

#### *Partie active et indication*

Plante très courante dans les endroits incultes et sur les bords de chemin de l'Europe et de l'Amérique du Nord, les sommités fleuries du millepertuis sont inscrites aux pharmacopées française et européenne. L'extrait sec quantifié de millepertuis appartient depuis 2002 à la liste des médicaments à base de plante avec, pour la voie orale, une indication thérapeutique traditionnelle dans les manifestations dépressives légères et transitoires.

La DJMA est de 1 g de poudre de sommités fleuries sèches(44).

#### *Composition*

- Constituants responsables de l'activité: principalement l'hyperforine, dérivée du phloroglucinol(44,64).
- Constituants susceptibles de modifier l'activité: hyperforine.

Pour prétendre à une efficacité, le complément alimentaire doit contenir au minimum 2% d'extrait sec d'hyperforine, 6% de flavonoïdes et de 0,1 à 0,3% d'hypéricine(61). Il est à noter que l'on constate une variation de teneur en hypéricine et hyperforine selon le procédé de fabrication utilisé et donc un profil d'activité différent. Cette variation s'explique par le fait que ces deux molécules sont sensibles et instables(36).

### *Données pharmacologiques et observations*

Cette plante est largement utilisée pour traiter les dépressions légères à modérées, les baisses de moral, l'anxiété et l'insomnie, en particulier si ces symptômes sont associés à la ménopause(57). Son efficacité dans le traitement des troubles dépressifs légers à modérés a été démontrée dans de nombreuses études (essais cliniques randomisés) et confirmés par une méta-analyse menée en 1996(112). Il existe également des résultats positifs obtenus au cours d'essais sur les symptômes de la ménopause(113).

### *Interactions médicamenteuses*

Le millepertuis est un inducteur enzymatique fort des cytochromes humains, en particulier du 3A4 et son utilisation requiert la plus grande prudence, compte tenu des interactions médicamenteuses potentielles qui en découlent. Ainsi, son utilisation est déconseillée avec le létrozole et l'éméthane, par risque de perte d'efficacité de ces molécules étant éliminées plus rapidement en présence de millepertuis. Ceci est une précaution d'emploi car aucun cas clinique n'a été décrit(60). Par contre, l'utilisation du millepertuis chez une patiente traitée par anastrozole est possible, cette molécule n'étant pas métabolisé par les cytochromes.

De même, l'utilisation du millepertuis est envisageable avec le tamoxifène: l'induction du cytochrome 3A4 par le millepertuis favorise la métabolisation du tamoxifène en sa forme active. Il n'y a cependant pas de risque de surdosage par accumulation du 4-hydroxy-tamoxifène étant donné qu'une seconde étape indépendante du cytochrome 3A4 intervient dans cette métabolisation (114).

### *Conclusion*

Les sommités fleuries de millepertuis peuvent donc être utilisées pour traiter les troubles dépressifs légers à modérés liés à la ménopause chimio-induite en association avec le létrozole et le tamoxifène.

#### 2.5.1.2.Safran – *Crocus sativus L.*, Iridacées

### *Partie active et indication*

La production mondiale de safran (environ 200 tonnes par an) est principalement couverte par l'Iran et, secondairement, par le Maroc, la Grèce et la France. Les stigmates du safran sont inscrits à la pharmacopée française. Ils sont aussi inscrits à la pharmacopée européenne mais seulement pour les préparations homéopathiques. L'utilisation traditionnelle du safran figurant à

la pharmacopée en topique, pour les poussées dentaires douloureuses chez l'enfant(36), est différente de celle attendue ici : les stigmates du safran seront exposés pour leurs vertus antidépressives.

La DJMA est de 1 g de poudre sèche de stigmate (44).

### *Composition*

- Constituants responsables de l'activité: le stigmate renferme une huile essentielle riche en safranal pouvant être responsable de l'activité sédatrice de la plante. Le safran contient également un principe amer, la microcrocine, utilisé comme stimulant digestif.
- Constituants à effet notoire: la coloration du stigmate (et de la peau du consommateur) est due à des dérivés caroténoïdes, principalement représentés par la crocine.

### *Données pharmacologiques et observations*

Des cliniciens iraniens ont publié, entre 2004 et 2007, une série de petits essais cliniques randomisés, de courte durée, évaluant le safran (stigmate ou pétale, 30 mg d'extrait par jour), *versus* placebo ou *versus* antidépresseur, comme traitement de la dépression modérée. Les rapports d'essai suggèrent que le safran est plus actif que le placebo et aussi efficace que l'imipramine (100 mg/j) ou la fluoxétine (10, 20 ou 40 mg/j) pour traiter la dépression (115),(116). Ces résultats doivent être confirmés par d'autres essais et d'autres équipes en dehors de l'Iran. Par ailleurs, une étude franco-germanique parue en 2007 a mis en lumière les effets antidépresseurs et anti-cancer du safran. Le premier effet a été mis en évidence *in vivo* avec des cas cliniques à l'appui; le deuxième effet a été uniquement identifié *in vitro* et *in vivo*(117).

### *Données toxicologiques*

Des doses massives de safran sont toxiques.

- A partir de 5 g un purpura accompagné de nécrose du nez, thrombocytopenie, hypothermie et collapsus sévère avec urémie sont probables.
- La dose est abortive à partir de 10 g.
- La dose létale est de 20 g.

En revanche, il n'y a aucun danger si on respecte les doses recommandées(44). D'ailleurs, la Food and Drug Administration considère le safran comme une plante ne présentant aucun danger.

Des effets indésirables aux doses recommandées ont cependant été rapportés : nausées, vomissements, hémorragies utérines (stimule la musculature lisse de l'utérus), hématurie, vertiges, saignements de nez, des lèvres et des paupières.

Le safran colore la peau en jaune, il conviendra d'avertir la patiente le cas échéant(44).

#### *Interactions médicamenteuses*

Aucune interaction n'a été rapportée avec les traitements utilisés dans l'hormonothérapie du cancer du sein(44,57,60).

#### *Conclusion*

L'utilisation du safran dans le cadre de l'hormonothérapie est ainsi possible. Une mise en garde est tout de même nécessaire: le prix particulièrement élevé du safran induit des substitutions ou des ajouts frauduleux. Au moins 30% des échantillons ne seraient pas conformes aux normes. Seule la chromatographie liquide et les méthodes couplées permettent un contrôle très précis de ce dernier.

#### 2.5.1.3.Maca/Ginseng péruvien – *Lepidium meyenii* Walp., Brassicacées

#### *Partie active et indications*

Le Maca est une plante qui croît sur les plateaux andins de la Bolivie et du Pérou, de 3500 à 4500 m d'altitude. Cette plante est consommée par les peuples autochtones pour ses qualités nutritives. La partie active utilisée est le tubercule. Le Maca n'appartient pas aux pharmacopées française et européenne mais figure sur la liste des plantes autorisées dans les compléments alimentaires (sous réserve de l'absence d'alcaloïdes) de l'arrêté du 24 juin 2014(36). Il semblerait que le Maca soit une plante adaptogène, d'où son autre nom, le «Ginseng péruvien»; le Ginseng vrai (*Panax ginseng*) étant une plante reconnue pour ses propriétés adaptogènes. Le Maca stimule indirectement l'activité sexuelle par une action tonique globale sur l'organisme.

La DJMA est de 1,5 g de tubercules secs (44).

#### *Composition*

- Constituants responsables de l'activité: acides aminés, fer et calcium, acides linoléiques, acides palmitiques et acides oléiques.



- Constituants responsables de la toxicité: alcaloïdes(44).

### *Données pharmacologiques et observations*

Cette plante a fait l'objet de plusieurs études. L'une d'elle, parue en 2008, relève une action bénéfique du Maca sur la dépression, l'anxiété et la baisse de désir sexuel inhérents à la ménopause. Ces effets ont été répertoriés avec une dose de 3,5 g/jour de Maca pendant 6 semaines (118). Une autre étude datant de 2015 souligne également une diminution des dépressions post-ménopausiques ainsi qu'une amélioration de la tension artérielle. La dose quotidienne reçue est comparable à l'étude précédente (3,6 g/jour pendant 6 semaines) (119). Ces deux études soulignent qu'il n'y a pas d'activité hormonale observée. D'autres études rapportent également une diminution des symptômes de la ménopause mais mettent en garde quant au manque de recul sur l'efficacité réelle et la toxicité(120),(121).

### *Interactions médicamenteuses et toxicité*

Par ailleurs, nous n'avons aucune donnée sur les interactions potentielles avec l'hormonothérapie (ni avec d'autres traitements) et pas de certitude quant à la galénique et la posologie à utiliser.

### *Conclusion*

Cette plante paraît donc une plante intéressante dans le cadre d'un traitement par hormonothérapie mais des études complémentaires sont nécessaires. Il n'y a, à ce jour, aucune certitude concernant sa sécurité d'emploi.

#### 2.5.1.4. Tryptophane(122)

### *Origine*

Le tryptophane est un acide aminé essentiel dont l'apport est exclusivement alimentaire. Il est le précurseur d'un neurotransmetteur : la sérotonine. Les sources de tryptophane sont le lait (qui contient une protéine, l'alpha lactalbumine, très riche en tryptophane), les fromages et les poissons. Le Griffonia (plante médicinale) est également riche en tryptophane.

### *Allégation*

Le niveau de preuve «efficacité possible» a été revendiqué dans, entre autres, le traitement de la dépression par le tryptophane aux doses de 50 à 100 mg, 3 fois par jour(123),(124).

### *Interactions médicamenteuses*

Il conviendra de ne pas prendre le tryptophane en association avec des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, ni avec des traitements susceptibles d'interagir au niveau de la sérotonine (millepertuis, tramadol, dextrométorphane, ...): il y a un risque de syndrome sérotoninergique. La prise de tryptophane se fait à distance des repas riches en protéines et de préférence dans l'après-midi et en soirée.

### *Conclusion*

L'utilisation du tryptophane avec les traitements de l'hormonothérapie ne semble pas être contre-indiquée, cependant aucune étude n'a été menée sur ce sujet.

## **2.5.2. Anxiété, insomnie**

### 2.5.2.1. Passiflore officinale – *Passiflora incarnata* L., Passifloracées

#### *Parties actives et indications*

Plante grimpante vivace originaire du Sud des Etats-Unis et du France, la passiflore est utilisée pour ses vertus anxiolytiques et sédatives, grâce à la présence des flavonoïdes, en particulier dans les troubles du sommeil et de l'endormissement. Les parties aériennes de la plante, et en particulier les feuilles, sont inscrites aux pharmacopées française et européenne européenne et sont utilisées traditionnellement pour le traitement symptomatique des états neurotoniques des adultes et des enfants pour ces indications(36).

La DJMA est de 2 g de plante sèche (parties aériennes) (44).

#### *Composition*

- Constituants responsables de l'activité: flavonoïdes (vitexine, apigénine, lutéoline) présents au minimum à 1,5% pour avoir une activité thérapeutique.

- Constituants responsables de la toxicité: alcaloïdes indoliques de type harmane (présents en très faible quantité) (64).

### *Données pharmacologiques et observations*

Les études cliniques s'intéressant à l'efficacité de la passiflore dans l'insomnie sont rares. Ses propriétés anxiolytiques sont plus largement analysées. En 2011, une étude contrôlée, réalisée en double aveugle contre placebo et incluant 41 adultes, conclut que la consommation quotidienne de 2 g de passiflore (parties aériennes séchées) sous forme d'infusion, induit une amélioration de la qualité du sommeil (125). Deux études, parues en 2008 et 2012, réalisées en double aveugle contre placebo incluant chacune 60 patients ont évalué l'efficacité de la passiflore sur l'anxiété préopératoire. L'administration par voie orale de 500 mg d'extrait de passiflore 90 minutes avant une opération chirurgicale dans la première étude et de 700 mg 30 minutes avant la rachianesthésie dans la seconde, s'est révélée significativement plus efficace que le placebo pour réduire l'anxiété (126),(127).

### *Données toxicologiques*

En 2000, Fisher et coll. ont décrit un cas d'allongement de l'intervalle QT chez une femme de 34 ans ayant consommé de la passiflore aux doses thérapeutiques. La patiente a également développé des nausées, des vomissements, une somnolence et des épisodes de tachycardie ventriculaire.

Notons qu'elle ne présentait aucun antécédent cardiaque et ne suivait pas d'autre traitement. Les auteurs attribuent ces effets aux harmanes, une famille d'alcaloïdes retrouvée dans la passiflore(128). Un cas de vasculite et des troubles de la conscience ont également été rapporté. Cependant, l'imputabilité de ces très rares cas n'a pas été vraiment discutée et le recul d'utilisation chez l'humain ne fait apparaître ni manifestation de toxicité, ni effet indésirable(36).

### *Interactions médicamenteuses*

La passiflore est un inhibiteur faible du cytochrome 3A4, mais aucun cas clinique n'a été décrit: son utilisation avec les traitements employés dans l'hormonothérapie paraît possible (60). L'utilisation de cette plante ne devra pas être associée à des médicaments sédatifs (benzodiazépines, barbituriques, antihistaminique, codéine) ou l'alcool au risque de potentialiser leur effet(94),(57).

## *Conclusion*

La passiflore peut ainsi être utilisée en association avec l'hormonothérapie afin d'améliorer les troubles du sommeil et de l'endormissement (36).

### 2.5.2.2.Magnésium (129)

#### *Origine*

Le magnésium est un élément cofacteur de nombreux systèmes enzymatiques et primordial pour l'équilibre ionique des membranes. Il joue également un rôle dans un grand nombre de fonctions cellulaires notamment celles impliquant les phosphorylations oxydatives, la glycolyse, la transcription de l'ADN et la synthèse protéique. On le retrouve dans de nombreux aliments (fruits de mer, chocolat, amandes grillées, ...).

L'Apport Nutritionnel Conseillé par l'ANSES est de 350 mg/jour(66).

#### *Allégations*

L'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments (EFSA) reconnaît d'ailleurs plusieurs allégations au magnésium : il contribue à réduire la fatigue, à assurer un fonctionnement normal du système nerveux et des fonctions psychologiques normales.

#### *Etudes cliniques*

L'efficacité de la supplémentation en magnésium dans le cadre du stress passager, d'une fatigue importante ou d'une dépression est bien connue. Parmi beaucoup d'autres, un essai clinique randomisé en double aveugle dont les résultats ont été publiés en 2017 étudie les effets d'une supplémentation chez des personnes dépressives carencées en magnésium: on observe une amélioration des symptômes suite à la consommation de 500 mg de magnésium/jour pendant 8 semaines (130). Une autre étude clinique parue en 2017 montre que la supplémentation en magnésium (entre autre) pourrait réduire l'anxiété contractée lors de la ménopause (131).

#### *Interactions médicamenteuses*

Aucune interaction potentielle n'a été identifiée avec l'hormonothérapie.

## *Conclusion*

Une supplémentation en magnésium, entre autres, pendant au moins un mois peut s'avérer judicieuse en cas de stress, d'anxiété et/ou de fatigue générale exprimés chez une personne traitée par hormonothérapie suite à un cancer du sein.

### **2.5.3. Insomnie**

#### 2.5.3.1. Valériane – *Valeriana officinalis* L., Valérianacées

##### *Parties actives et indications*

Plante originaire des pays d'Europe et d'Asie, la Valériane pousse dans les régions humides et marécageuses. Les parties actives de la plante sont les parties souterraines (racine et rhizome). Inscrite aux pharmacopées française et européenne, les monographies consacrées à la valériane lui confèrent une indication dans le traitement symptomatique des états neurotoniques des adultes et des enfants, notamment en cas de troubles mineurs du sommeil liés à l'anxiété(36),(64).

La DJMA est de 2 g de poudre sèche (racine et rhizome) (44).

##### *Composition*

- Constituants responsables de l'activité: acides sesquiterpéniques (acides valérénique et hydroxyvalérénique).
- Constituants responsables de la toxicité: trace d'alcaloïdes à structure terpénique (actinidine, valérianine notamment), esters d'iridoïdes (valépotriates) (44).

##### *Données pharmacologiques et observations*

La valériane exerce une action sédatrice et anxiolytique, probablement par le biais des récepteurs GABA. L'acide valérénique se fixerait directement sur le récepteur GABA-A(132). Les effets hypnotiques de la valériane ont fait l'objet de recherches au cours de plusieurs ECR en double aveugle contrôlés contre placebo. Des améliorations ont été rapportées après l'administration de doses uniques (400 mg)(133) ainsi que de doses répétées(134). Une revue systématique sur le sujet a conclu que les arguments étaient encourageants sans être définitifs, en raison de résultats contradictoires et de défauts méthodologiques(135). Un ECR publié par la suite en 2000 a fait apparaître une efficacité de la valériane identique à celle de l'oxazépam dans

l'amélioration de la qualité du sommeil chez les insomniaques après 4 semaines de traitement(136). Selon un autre ECR (n = 48), la valériane pourrait réduire l'anxiété réactionnelle chez les adultes en bonne santé(137).

### *Données toxicologiques*

Céphalées et symptômes gastro-intestinaux sont signalés occasionnellement suite à la prise de valériane(138). Plus grave, des cas d'atteintes hépatiques sévères ont été rapportés(139),(140). Cependant, d'autres plantes présentes dans le mélange ingéré peuvent être responsables. Dans un cas imputable à la valériane, l'identité et la pureté de la plante n'ont pas été vérifiées(61). Un effet mutagène et cytotoxique est attribué à la valériane. Les valépotriates qu'elle contient inhibent la synthèse des acides nucléiques et des protéines. Ces composés sont instables et se dégradent rapidement en produit ayant une toxicité plus faible, mais toujours présente. Il est plus sûr de choisir des extraits dépourvus en valépotriates. Ainsi, il faut préférer les extraits de poudre de plante, les infusions, les extraits aqueux ou hydro-alcooliques de titre alcoolique faible et éviter les extraits alcooliques de titre élevé (généralement 70 %) en particulier pour les traitements au long cours(141),(61). La posologie quotidienne recommandée au niveau européen est, d'ailleurs, de 1 à 3 g d'extrait aqueux(61).

### *Interactions médicamenteuses*

La valériane peut être utilisée en association aux traitements de l'hormonothérapie(60). L'utilisation de cette dernière en association avec des traitements dépresseurs du système nerveux central semble possible(57),(64); les patients devront néanmoins être avertis d'une altération de la vigilance plausible liée à l'effet sédatif.

### *Conclusion*

Cette plante peut donc être utilisée pour soulager les insomnies contractées par les patientes sous hormonothérapie, dans les formes indiquées précédemment.

#### 2.5.3.2. Pavot de Californie – *Eschscholzia californica* Cham., Papavéracées

### *Partie active et indications*

Cette petite plante qui égaye très fréquemment nos jardins de ses corolles orangées est originaire de la Californie où elle colonise de vastes étendus. Ses parties aériennes fleuries sont

inscrites aux pharmacopées française et européenne. L'Agence Européenne du Médicament retient deux emplois pour le pavot de Californie: soulagement des symptômes légers du «stress mental» et aide au sommeil.

La DJMA est de 600 mg de poudre sèche (parties aériennes fleuries) (44).

### *Composition*

- Constituants responsables de l'activité: alcaloïdes isoquinoléiques (eschsoltzine, californidine), protopine, aporphines (N-méthyl-laurotétanine)(36).

### *Données pharmacologiques et observations*

La teinture d'*Eschscholzia* prolonge la durée du sommeil induit chez la souris et réduit l'activité motrice de cet animal. Un essai clinique a évalué les propriétés anxiolytiques d'un mélange d'*Eschscholzia*, d'aubépine et de magnésium, mais ces conclusions, pour modestement positives qu'elles soient, ne peuvent être prises en compte pour apprécier l'activité du seul *Escholtzia* (36).

### *Données toxicologiques*

La poudre de plante et un extrait hydro-alcoolique ne sont pas toxiques en aigu chez la Souris. On ne dispose d'aucune donnée sur la toxicité à moyen ou long terme de cette plante(36).

### *Interactions médicamenteuses*

Malgré un effet inhibiteur faible des cytochromes 3A4 rapporté in vitro, l'utilisation du pavot de Californie semble possible avec l'hormonothérapie(60). Son action sédatrice peut potentialiser celle de médicaments ou de plantes dépresseurs du système nerveux central ou celle de l'alcool : il faudra être vigilant face à cette association et mettre en garde sur l'altération probable de la vigilance (75). Cependant, certains auteurs admettent que l'utilisation est possible avec d'autres plantes sédatrices (Aubépine (*Crataegus monogyna* L.), Passiflore (*Passiflora incarnata* L.))(44). La dose utilisée pourra être adaptée en conséquence.

### *Conclusion*

L'utilisation de l'eschsoltzia dans le cadre de troubles du sommeil chez une patiente ayant un cancer du sein est une option possible et intéressante.

### 2.5.3.3. Mélatonine

#### *Origine*

Hormone naturellement produite dans notre épiphyse à partir de la sérotonine, la mélatonine vient se fixer sur ses récepteurs au niveau de l'hypothalamus. Elle provoque alors une inhibition des structures d'éveil et une diminution de la température corporelle, ce qui favorise l'endormissement.

#### *Allégation*

Plainte très fréquente, le manque de sommeil engendre une altération de la réponse immunitaire, un effet orexigène, une augmentation de la tension artérielle et des troubles du rythme cardiaque ainsi que des troubles cognitifs et de l'humeur.

L'EFSA évoque d'ailleurs une allégation pour la mélatonine comme réduisant le temps d'endormissement. Cette allégation est valable à condition de prendre au moins 1 mg 30 minutes à 1 heure avant le coucher.

#### *Etudes cliniques*

Plusieurs études récentes (parues entre 2009 et 2017) (142),(143) confirment le rôle de la mélatonine dans le cycle du sommeil et son utilisation est de plus en plus fréquente. Il existe d'ailleurs un médicament sur le marché français à base de mélatonine, le Circadin®.

#### *Interactions médicamenteuses*

Hormis une interaction médicamenteuse possible avec les anticoagulants, qui nécessitera une surveillance rapprochée de l'INR le cas échéant, aucune autre interaction n'a été recensée.

#### *Conclusion*

L'utilisation de la mélatonine dans le cadre d'une hormonothérapie semble ainsi possible. Elle peut constituer un bon outil en cas de difficulté d'endormissement, plainte possible après un évènement lourd de conséquence tel que le cancer du sein.

## **2.5.4. Insomnie et troubles digestifs d'origine nerveuse**

### 2.5.4.1. Mélisse officinale – *Melissa officinalis* L., Lamiacées



### *Parties actives et indications*

Plante herbacée vivace, la mélisse pousse spontanément dans diverses régions du Sud de l'Europe. Ses sommités fleuries et ses feuilles séchées sont inscrites aux pharmacopées française et européenne. Elle est traditionnellement utilisée dans le traitement symptomatique des troubles digestifs ainsi que dans les états neurotoniques (36,75).

La DJMA est de 1,2 g de poudre de plante sèche(44).

### *Composition*

- Constituants responsables de l'activité: flavonoïdes, citral, acides phénols (acide rosmarinique) (64). Selon la pharmacopée européenne, la feuille séchée doit contenir au minimum 4,0 % d'acide rosmarinique par rapport au poids de la drogue desséchée (94).
- Constituant susceptible de modifier l'activité: quercetine (flavonoïde).

### *Données pharmacologiques et observations*

La mélisse a des propriétés sédatives. Elle potentialise le sommeil induit par le phénobarbital. *In vitro*, on a noté une interaction avec les récepteurs nicotiniques et muscariniques centraux ainsi qu'une inhibition de la GABA-transaminase (144). La mélisse, grâce au citral, possède des propriétés spasmolytiques, mises en évidence sur organe isolé. L'acide rosmarinique exerce quant à lui vraisemblablement une activité anti-oxydante (36).

### *Données toxicologiques*

Aucune donnée sur des manifestations de toxicité aiguë ou chronique n'est signalée dans la bibliographie. Aucun effet indésirable notable n'a été rapporté par les auteurs des essais cliniques publiés(36).

### *Interactions médicamenteuses*

Une interaction potentielle entre le tamoxifène et la quercetine, un flavonoïde présent dans les feuilles de mélisse, existe et pourrait influencer négativement l'efficacité du tamoxifène. Cependant, la concentration en quercetine est inconnue (57), non relevée dans certains ouvrages (36,64) et l'interaction n'a jamais été significative *in vivo*. Cependant, par mesure de précaution et

pour ne pas risquer de compromettre l'efficacité du tamoxifène, l'utilisation de la mélisse dans ce contexte est déconseillée.

Aucune autre interaction avec l'hormonothérapie n'a été rapportée (57).

La mélisse étant une plante sédative, son association avec d'autres molécules présentant un effet sédatif doit être utilisée avec précaution(75,94).

### *Conclusion*

La mélisse peut donc être utilisée en association avec l'anastrozole, le létrozole et l'exémestane mais pas avec le tamoxifène.

Il convient d'être vigilant en cas d'association à un médicament sédatif.

La persistance des symptômes au-delà de 2 semaines doit conduire à solliciter l'avis d'un praticien de santé(36).

### 3. Prise en charge globale de l'individu

#### 3.1. Détoxification hépatique

Le fonctionnement correct du système hépatobiliaire est primordial à une bonne digestion. En effet, on s'aperçoit que si l'on veut traiter une partie de notre système digestif, il convient de traiter aussi ce qui est en amont et en aval de celle-ci(145). En phytothérapie, le foie, les reins et l'intestin constituent le système de soutien de l'organisme ; renforcer ce système est donc souvent la première étape thérapeutique pour restaurer un état de bonne santé(36).

Les cures de chimiothérapies orales nécessitent l'ingestion de plusieurs cytotoxiques par le patient. Un drainage des voies biliaires et une restauration hépatique paraissent donc appropriés. Cette opération doit impérativement être effectuée à distance de la dernière cure reçue, afin de ne pas compromettre l'efficacité des produits cytotoxiques. On augmentera progressivement les posologies des plantes participant au drainage hépatique : un relargage trop rapide des résidus toxiques expose le patient à un risque de toxicité, d'autant plus lorsque le corps est affaibli (ce qui est majoritairement le cas chez une personne ayant bénéficié des cures de chimiothérapies)(43). Cette détoxification hépatique ne sera donc pas effectuée si le patient est trop fatigué.

La détoxification hépatique se décompose en plusieurs phases.

La première phase permet de rendre hydrosolubles les déchets consécutifs à la chimiothérapie et les hormones (stockés dans les tissus graisseux au cours du temps) afin de permettre leur élimination de l'organisme. Cette phase nécessite de nombreux cofacteurs (Vitamines B en particulier, Zinc, Magnésium, Manganèse, Chrome, Cuivre) qui vont stimuler la production des cytochromes P450.

La deuxième phase est la phase de détoxification, effectuée par une plante cholérétique et/ou cholagogue(43).

Enfin, une plante diurétique est utilisée afin de drainer ces composés et les éliminer.

Concernant les tumeurs malignes hormono-dépendantes de la femme, l'Artichaut (*Cynara scolymus* L.), le Curcuma (*Curcuma longa* L.), le Fumeterre (*Fumaria officinalis* L.) et le Radis noir (*Raphanus sativus var niger* L.) assurent la nécessaire détoxification des médicaments utilisés lors de l'hormonothérapie par le foie.

Ce principe de détoxification hépatique est très à la mode et souvent utilisé, en particulier par les patients sous traitement anti-cancéreux. Une utilisation adaptée et sans risque de toxicité

(surdosage, perte d'efficacité, ...) est primordiale et le pharmacien d'officine a, là encore, un grand rôle à jouer.

### 3.1.1. Artichaut– *Cynara scolymus* L., Astéracées

#### *Partie active et indications*

Originnaire de la Méditerranée, l'artichaut est cultivé dans toute l'Europe occidentale comme légume. Inscrit aux pharmacopées française et européenne, l'artichaut est utilisé comme cholérétique et cholagogue (stimule la production de bile par le foie et facilite son évacuation vers l'intestin). La feuille d'artichaut est ainsi utilisée en cas d'insuffisance hépatique chronique, d'intoxications alimentaires et médicamenteuses, et de lithiases biliaires. Il peut être également utilisé en cas d'hypercholestérolémie. L'artichaut est un excellent hépato-protecteur(64).

La DJMA est de 1,2 g de poudre de plante sèche(146),(44).

#### *Composition*

- Constituants responsables de l'activité: esters de l'acide caféique (acide chlorogénique, cynarine), lactones sesquiterpéniques, flavonoïdes (hétérosides du lutéolol et de l'apigénol)(64).
- Constituants susceptibles de toxicité: acide chlorogénique, cynarine.

#### *Données pharmacologiques et observations*

Les propriétés cholérétiques et cholagogues de l'artichaut ont été démontrées *in vitro* et *in vivo*(36),(146). Après une seule dose ou après une utilisation prolongée de 7 jours, l'extrait d'artichaut augmente significativement le flux de la bile. Son effet est comparable à l'acide déhydrocholique de référence. Les molécules responsables de cet effet sont très probablement l'acide chlorogénique et la cynarine.

De plus, les lactones sesquiterpéniques, les sels minéraux et la cynarine exercent ensemble une action hépatoprotectrice (*in vitro*). Cette action régénératrice hépatocellulaire se produit grâce à une stimulation du cycle de krebs(145).

Un effet hypolipémiant léger est également observé grâce à la cynarine et à la lutéoline(147).

Dans notre cas, l'artichaut peut être utilisé pour aider le corps à éliminer les déchets créés par les médicaments ingérés. Cette plante est une alternative particulièrement intéressante puisqu'elle contribue aussi à l'élimination des œstrogènes(43).

### *Données toxicologiques*

Hormis un risque de réaction d'hypersensibilité pour les personnes allergiques aux Astéracées, l'artichaut ne présente aucune toxicité(36). Une prudence sera de mise en cas de traitement par lithium: il y a un risque d'augmentation des taux plasmatiques, l'artichaut étant diurétique. De par son action au niveau des voies biliaires, l'artichaut sera contre-indiqué en cas d'obstruction de ces dernières ou d'antécédents de calculs biliaires(75).

### *Interaction médicamenteuse*

Aucune interaction médicamenteuse n'a été relevée avec les traitements utilisés en hormonothérapie (148),(57).

### *Conclusion*

L'utilisation de l'artichaut comme drainant hépatobiliaire et hépatoprotecteur est possible et vivement conseillé pour les patientes sous hormonothérapie.

#### 3.1.2. Curcuma – *Curcuma longa* L., Zingibéracées

Cité au cours de la deuxième partie de la thèse, le rhizome de curcuma aurait un effet hépatoprotecteur par chélation des métaux(36). Il a également des propriétés cholérétiques et cholagogues. La curcumine augmente de plus de 100% la sécrétion d'acides biliaires, ainsi que la solubilité des sels biliaires(149). Son utilisation est possible avec l'anastrozole et l'exémestane.

La DJMA est de 1,5 g de poudre 3 fois par jour.

#### 3.1.3. Chardon-Marie – *Silybum marianum* L., Astéracées

### *Partie active et indications*

Grande plante poussant dans les terrains secs et ensoleillés, en particulier sur le pourtour méditerranéen, l'extrait sec de fruit titré entre 30 et 65 % de silymarine est inscrit aux pharmacopées française et européenne dans les troubles fonctionnels digestifs attribués à une origine hépatique. Selon la commission E du *BfArM*, les extraits standardisés contenant au moins 70% de silymarine sont utilisés en cas d'atteinte hépatique toxique et comme traitement d'appoint

des hépatopathies chroniques et des cirrhoses(36). Les fruits murs sans leur aigrette et les feuilles séchées détiennent les composés actifs du chardon marie.

La DJMA est de 900 mg de poudre sèche de fruits (44). La silymarine étant un mélange de composés flavonoïdes peu solubles dans l'eau, on privilégiera d'autres formes extractives comme les extraits fluides ou les extraits standardisés en silymarine(64).

### *Composition*

- Constituants responsables de l'activité : Flavonolignanes regroupés sous le nom de silymarine, stérols (campesterol, sitostérol, stigmastérol) et d'autres flavonoïdes (kaempférol, apigénine, ...)(64).
- Constituants responsables de la toxicité : silibinine.

### *Données pharmacologiques et observations*

Une revue systématique parue en 2000 a inclus 14 essais cliniques randomisés (ECR) en double aveugle contrôlés contre placebo et 15 ECR avec témoins ne recevant pas de placebo sur diverses hépatopathies. Sur les 7 études portant sur la maladie hépatique d'origine alcoolique chronique, 5 ont fait état d'améliorations significatives. Pour l'hépatite virale (objet de 4 études) les données se sont révélées extrêmement contradictoires. En ce qui concerne la cirrhose hépatique (4 études), deux essais ont mis en évidence une tendance positive et les deux autres faisaient apparaître un effet significatif(150).

Les feuilles et les fruits du chardon-Marie sont cholérétiques et cholagogues. Les fruits sont également hépato-protecteurs (modification de la structure membranaire des hépatocytes empêchant les toxines de pénétrer dans les hépatocytes), régénérateurs des hépatocytes (stimulation de la synthèse protéique par la silymarine) et antioxydants (inhibition de la peroxydation des lipides membranaires et radicalaires)(36,64,108).

### *Interactions médicamenteuses*

Concernant l'utilisation avec le tamoxifène, des interactions pharmacocinétiques, au niveau des cytochromes 3A4 et 2D6 en particulier, semblent probables. Ces effets sont d'une intensité faible mais ne peuvent être totalement exclus, au risque d'une inefficacité du tamoxifène. D'autre part, des recherches sur modèle animal suggèrent que la silibinine pourrait augmenter les concentrations plasmatiques de tamoxifène et modifier sa conversion en métabolite actif. Le

mécanisme semble impliquer l'inhibition de métabolisme du tamoxifène par le cytochrome P450 2C9 et 3A4 et l'inhibition de l'efflux du tamoxifène par la P-gP de l'intestin(151). Nous ne recommanderons donc pas l'utilisation du chardon-Marie avec le tamoxifène.

L'utilisation du chardon-Marie avec les anti-aromatases paraît possible, aucune interaction potentiellement significative n'ayant été mise en évidence. De plus, le probable effet hépato protecteur exercé par le chardon-Marie peut se révéler bénéfique dans ce cas, au vu de l'hépatotoxicité des traitements de l'hormonothérapie.

### *Conclusion*

Le chardon-marie peut être utilisé comme cholérétique et cholagogue en cas de traitement par anastrozole, létrozole ou exémostane. Il sera contre-indiqué avec le tamoxifène.

#### 3.1.4. Fumeterre – *Fumaria officinalis* L., Papavéracées

### *Partie active et indications*

Plante herbacée répandue en Europe, en Afrique du Nord et en Asie, les parties aériennes fleuries de la fumeterre sont inscrites aux pharmacopées française et européenne ainsi que sur la liste de plantes autorisées dans les compléments alimentaires (arrêté du 24 juin 2014)(36).

La monographie française décrit une utilisation de la fumeterre pour faciliter les fonctions d'élimination urinaire et digestive ainsi que comme cholérétique et cholagogue(36). Ces propriétés lui valent une utilisation en cas de migraine hépatique, états nauséux, digestions difficiles et pour une régulation des troubles intestinaux d'origine biliaire(75).

La DJMA est 2 g de poudre sèche de parties aériennes fleuries, au-dessus de cette concentration journalière, la plante est toxique(44).

### *Composition*

- Constituants responsables de l'activité: alcaloïdes (protopine), malates d'acides hydroxy-cinnamiques, fumaritrine, fumariline (36).
- Constituants susceptibles de modifier l'activité : berbérine.

### *Données pharmacologiques et observations*

La fumeterre a des propriétés cholérétiques, cholagogues et diurétiques, elle agit comme régulateur du flux biliaire. La protopine, alcaloïde majoritaire de la fumeterre, est spasmolytique, anticholinergique, anti-arythmique et antibactérienne (études *in vitro*). Les autres composants de la fumeterre ont des propriétés pharmacologiques moins connues et il n'y a aucune certitude quant à leur participation sur l'activité attribuée à la fumeterre (36).

### *Données toxicologiques*

La fumeterre ayant des propriétés hépatotoxiques, on recommandera un traitement de maximum 3 semaines (75). Certains auteurs admettent un traitement possible sur 2 mois. Nous retiendrons la durée de 3 semaines, d'autant plus dans un contexte d'association avec l'hormonothérapie (médicaments hépatotoxiques).

### *Interactions médicamenteuses*

Aucune interaction n'a été relevée mise à part une faible inhibition du cytochrome 3A4 par un composant minoritaire (berbérine) dont l'impact clinique est très peu probable(57,60).

### *Conclusion*

L'utilisation de la fumeterre comme drainant hépatique par les patientes recevant une hormonothérapie dans le cadre d'un cancer du sein est possible par cure de 3 semaines.

#### 3.1.5. Radis noir – *Raphanus sativus* var. *niger*, Brassicacées

### *Partie active et indications*

Communément cultivé au jardin, la racine radis noir est inscrite à la pharmacopée française pour ses propriétés cholérétiques et cholagogues. Le radis noir ne figure pas dans la pharmacopée européenne.

La DJMA est de 15 mL en extrait fluide de racine. Une cure de 3 à 4 semaines est préconisée car le radis noir est irritant au niveau digestif (44).



### *Composition*

- Constituants responsables de l'activité : hétérosides soufrés (glucosinolates et isothiocyanates), sinigraside, composés volatils (raphanol, raphanine), vitamines C et B.

### *Données pharmacologiques et observations*

Comme le chou, le navet et d'autres plantes de la famille des Brassicacées, le radis noir est riche en glucosinolates et isothiocyanates capables d'inhiber *in vitro*, la croissance des cellules cancéreuses et de favoriser leur apoptose(50,152).

*In vivo*, chez l'animal, un extrait éthanolique exerce des effets cholérétiques et antioxydants (153).

La raphanine confère au radis noir des propriétés antiseptiques et antibactériennes (50).

### *Données toxicologiques*

L'utilisation du radis noir en cas de pathologie thyroïdienne ou de lithiase biliaire est à éviter (44).

### *Interactions médicamenteuses*

Le radis noir ne semble pas influencer l'activité des cytochromes CYP 1A2 et CYP 3A4 (154). Son utilisation est donc possible avec l'hormonothérapie.

### *Conclusion*

Le radis noir peut être conseillé durant une hormonothérapie.

#### 3.1.6. Desmodium – *Desmodium adscendens* DC, Fabacées

### *Parties actives et indications*

Originaire des zones équatoriales d'Afrique et d'Amérique latine, le desmodium ne figure pas aux pharmacopées française et européenne.

Cependant, en vertu de sa propriété hépato protectrice, les feuilles et les tiges de desmodium est très fréquemment utilisé par les patients pour prévenir les effets secondaires des chimiothérapies anti-cancéreuses. Le desmodium permet également de traiter les maladies inflammatoires hépatiques. Par ailleurs, il présente aussi des propriétés antiallergique et antispasmodique(100).

La DJMA est de 1,5 g de poudre de plante sèche.

### *Composition*

- Constituants responsables de l'activité: composés stéroliques (d-pinitol), flavonoïdes (isovitexine), saponines (sojasaponine), anthocyanes, alcaloïdes (indol-3-alkylamines, tétrahydroisoquinoléines)(148),(50).

### *Données pharmacologiques et observations*

Une étude sur modèle murin menée en 2013 évalue l'effet du desmodium contre les dommages du foie induit par la d-galactosamine et l'éthanol chez des rats en suivant les taux des différents marqueurs hépatiques (transaminases, phosphatase alcaline). Les résultats ont montré une baisse de ces marqueurs, en faveur d'un effet protecteur du desmodium. Le composé actif mis en évidence serait le d-pinitol. Par contre, le desmodium n'a pas d'effet curatif(155).

### *Données toxicologiques*

Des diarrhées et des nausées ont été rapportées dans de rares cas(44).

### *Interactions médicamenteuses*

Aucune interaction médicamenteuse n'a été répertoriée entre le desmodium et les traitements de l'hormonothérapie. Ces derniers présentant une certaine hépatotoxicité, le desmodium pourrait ainsi exercer un effet hépatoprotecteur et limiter cette toxicité chimio-induite. Cependant, l'intensité de cet effet reste inconnue(60).

### *Conclusion*

L'utilisation du desmodium dans ce contexte est possible en cures courtes. Néanmoins, une prudence est de mise car cette plante n'est pas inscrite aux pharmacopées françaises et européennes, gage de sûreté. Davantage de recul et des études plus étayées sont ainsi nécessaires pour mieux appréhender son innocuité et pouvoir conseiller ou non la plante. De plus, de nombreuses espèces de *Desmodium* existent, il convient d'être vigilant afin d'utiliser l'espèce *Desmodium adscendens* DC.

#### 3.1.7. Bardane – *Arctium lappa* L., Astéracées

### *Partie active et indications*

La bardane est une plante très commune dans tout l'hémisphère nord. Inscrite aux pharmacopées française et européenne, la racine de bardane est traditionnellement utilisée, par voie orale ou topique, dans les états séborrhéiques de la peau(36). Par voie orale, elle est également diurétique et cholérétique.

La DJMA est de 2,5 g de poudre sèche de racine (44).

### *Composition*

- Constituants responsables de l'activité: sucres (inuline) majoritairement, acides phénols, composés polyinsaturés (polyines); arctigénine (feuilles).

### *Données pharmacologiques et observations*

L'action dépurative de la bardane est d'une grande efficacité pour éliminer les toxines, améliorer le fonctionnement du foie et des reins et lutter contre la fatigue(64).

Les composés polyinsaturés ont des propriétés antimicrobiennes et antifongiques démontrées *in vitro*, d'où une utilisation de la bardane dans le traitement des dermatoses et des furoncles. Cependant, aucune de ces différentes propriétés n'a fait l'objet d'une véritable évaluation clinique(36).

### *Interactions médicamenteuses*

Aucune interaction médicamenteuse avec l'hormonothérapie n'a été répertoriée (57,60).

### *Conclusion*

L'utilisation de la bardane avec l'hormonothérapie est possible afin d'effectuer un drainage hépatique.

## **3.2. Protection de l'organisme**

### 3.2.1. Polyphénols (thé vert, cacao, oignons, pommes, vin rouge)(156)

Les polyphénols pourraient stimuler les défenses anti-oxydantes de l'individu en exerçant une action inhibitrice sur les enzymes pro-oxydantes et en modulant leur transcription. Ils auraient également une action positive sur le métabolisme de l'oxyde nitrique (NO) qui jouerait un rôle clé dans la protection cardio-vasculaire (module la vasodilatation, inhibe l'agrégation plaquettaire, ...).

Leur consommation ou leur supplémentation semble pertinente afin de contribuer à la restauration de l'organisme suite aux traitements reçus dans la prise en charge du cancer du sein(157).

### 3.2.2. Grenadier – *Punica granatum* L., Lythracées

#### *Partie active et indications*

Les écorces de racine du grenadier ont été utilisées jusqu'à la première moitié du XXe siècle comme ténicide. La partie de la plante utilisée est le fruit (péricarpe, arille, pépin).

Actuellement, la grenade est avant tout un fruit comestible. Elle ne figure pas dans les pharmacopées française ou européenne et ne possède pas d'utilisation médicinale au sens strict. Selon le rapport de l'EFSA 2010, aucune allégation n'est à ce jour justifiée.

Son jus est connu pour avoir de multiples vertus, ce qui en fait un « aliment-santé » très prisé par certains consommateurs.

#### *Composition*

- Constituants responsables de l'activité: tanins ellagiques (punicalagine) dans le péricarpe; anthocyanosides et flavonols (quercétine) dans les arilles; stérols, triterpènes et huile riche en acide linoléique et acide punique dans les pépins(36),(158).

#### *Données pharmacologiques et observations*

Le grenadier est riche en polyphénols (tanins, anthocyanosides, flavonoïdes). La présence de dérivés type estradiol est souvent citée mais n'a jamais été formellement confirmée. Les parties les plus riches en polyphénols sont le péricarpe et les membranes séparant les graines, il est donc recommandé de consommer le jus de grenade élaboré à partir de la totalité du fruit et pas seulement celui issu des arilles.

Une analyse spectrophotométrique du vin rouge, du thé vert et de nombreux jus (myrtille, grenade, canneberge, orange) a montré que le jus de grenade possède la plus forte capacité de destruction des radicaux libres (159). Cela a été confirmé par d'autres essais *in vitro* utilisant plusieurs méthodes de dosage différentes (160),(161). Sereram et al. ont, par ailleurs, démontré que les différents antioxydants du jus de grenade agissent de manière synergique, puisque le jus de grenade a une activité anti-oxydante plus élevée qu'un extrait de tanins de grenade totaux seul, que la punicalagine seule et que l'acide ellagique seul.

On a également rapporté des propriétés anti-inflammatoires (*in vitro* et chez le Rat)(158). Cet effet s'explique par une modulation du métabolisme des eicosanoïdes (molécules possédant des

propriétés pro-inflammatoires et pré-cancérogènes) et par une inhibition de nombreux médiateurs pro-inflammatoires intracellulaires comme le NF-kB(162).

#### *Données toxicologiques*

La décoction d'écorce de grenadier irrite l'estomac. De plus, à très forte dose, il peut survenir des vomissements, des vertiges et des tremblements (44). Aucune contre-indication n'a, à ce jour, été relevée, faute peut-être d'un manque d'études (36).

#### *Interactions médicamenteuses*

Des interactions pharmacocinétiques au niveau des cytochromes, d'intensité faible, ont été mises en évidence *in vitro* mais jamais *in vivo*. Ces interactions paraissent non significatives et aucune n'a été référencée avec les traitements de l'hormonothérapie(60).

#### *Conclusion*

L'utilisation de la grenade pour ses propriétés anti-oxydantes et anti-inflammatoires est envisageable dans un contexte d'hormonothérapie. Cependant, le niveau de preuve sur efficacité des propriétés énoncées reste à être davantage exploré.

### 3.2.3. Myrtille– *Vaccinium myrtillus* L., Ericacées

#### *Partie active et indications*

Sous-arbrisseau commun des régions montagneuses entre 400 et 2500 mètres d'altitude, le fruit (frais et sec) de la myrtille fait l'objet d'une monographie aux pharmacopées française et européenne. Il est utilisé traditionnellement pour ses puissantes propriétés antioxydantes.

La DJMA est de 1 g de poudre de fruit séché(44).

#### *Composition*

- Constituants responsables de l'activité: anthocyanosides, flavonoïdes, tanins hydrolysables et condensés, acides phénols, acides organiques, pectines(64).

#### *Données pharmacologiques et observations*

Les anthocyanosides du fruit de la myrtille montrent, chez l'animal, une activité vasoprotectrice et anti-œdémateuse aussi bien *per os* que par voie intra-parentérale ou par voie intraveineuse. *In vitro* et *in vivo* (Lapin), ils inhibent l'agrégation plaquettaire induite par le collagène ou l'ADP et stimulent (Rat, *per os*) l'activité de type PGI<sub>2</sub> des parois vasculaires. Ce sont aussi des inhibiteurs de la phosphodiesterase de l'AMPc et des piègeurs de radicaux. Sur la base de mesures électrorétinographiques, il a été postulé que les anthocyanosides facilitent la régénération de la rhodopsine. Cette action expliquerait l'une des propriétés traditionnellement attribuées aux baies de myrtille: l'amélioration de la vision en lumière atténuée(36). Cette propriété peut être intéressante dans un contexte d'hormonothérapie, les molécules utilisées étant susceptibles d'induire des troubles oculaires (cataracte, majoritairement).

Ainsi, la myrtille est reconnue comme un anti-oxydant puissant, un angioprotecteur et anti-oedémateux. Elle améliore également la micro-vascularisation (64). Un essai clinique sur les femmes ménopausées montre que la myrtille pourrait avoir un léger effet bénéfique sur la pression artérielle(163). Cependant, l'activité de la myrtille dans ces diverses propriétés n'a été que faiblement démontrée pour en admettre une efficacité certaine(36,108).

#### *Interactions médicamenteuses*

Du point de vue pharmacocinétique, la myrtille est un inhibiteur des cytochromes 3A4 et 2C19. Cependant, l'inhibition est d'intensité faible et aucun cas clinique ni d'interaction médicamenteuse avérée avec l'hormonothérapie n'a été rapporté(60).

De par ses propriétés, la myrtille peut augmenter l'effet des anticoagulants. Le temps de coagulation et les signes hémorragiques externes seront à surveiller le cas échéant(108).

#### *Conclusion*

L'utilisation, à visée antioxydante, de la baie de myrtille dans le cadre d'une hormonothérapie est donc possible.

#### 3.2.4. L-carnosine (164)

#### *Origine*

La L-carnosine est un di-peptide synthétisé dans le muscle squelettique à partir de 2 acides-aminés: la L-histidine et la bêta-alanine. La carnosine se trouve concentrée dans le tissu musculaire

et le cerveau et sa capacité de synthèse diminue avec l'âge. On retrouve la L-carnosine dans la volaille, la viande rouge et les fruits de mer.

L'EFSA n'a pas attribué d'allégation à la L-carnosine.

### *Propriétés*

Elle aurait une action anti-oxydante et détoxifiante de l'organisme; elle pourrait également ralentir la croissance des tumeurs cancéreuses(165).

### *Conclusion*

Sa supplémentation dans le cadre d'un cancer du sein peut donc être intéressante, elle devra être de 1,5 g par jour au maximum.

### 3.2.5. Coenzyme Q10

### *Propriétés*

Au sein de la chaîne respiratoire mitochondriale, le coenzyme Q10 (CoQ10) permet la production de l'énergie utilisée par les cellules de l'organisme: l'ATP. Une déplétion en ATP engendre une oxydation et une lésion cellulaire ischémique.

De plus, il agit en synergie étroite avec la vitamine E (alpha-tocophérol) dans la protection des membranes cellulaires contre le stress oxydant (stabilisant de la membrane et piègeur de radicaux libres); c'est d'ailleurs l'agent antioxydant membranaire de l'organisme le plus efficace après la vitamine E.

Cependant, l'ANSES et l'EFSA n'admettent pas d'allégation au CoenzymeQ10 car son intérêt nutritionnel n'est pas démontré.

### *Origine*

Les vitamines du groupe B et la vitamine C sont nécessaires à sa synthèse. La production naturelle de coenzyme Q10 diminue avec l'âge et peut-être modulée par l'état de santé (maladies cardiovasculaires, cancer, DMLA, ...). Les huiles de soja, colza, la sardine, le maquereau et les viandes sont les principales sources de CoQ10.

Le CoQ10 est mieux absorbé en présence de graisse, il est donc préférable de le prendre pendant un repas ou sous forme de gélule molle dans une base grasse. La forme réduite du CoQ10 (ubiquinol) est mieux assimilée et est la seule à avoir une activité anti-oxydante.

#### *Données pharmacologiques et observations*

Le CoQ10 possède de nombreuses propriétés, dont l'efficacité est plus ou moins certaine. Certains essais ayant inclus des patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive de stade III et IV selon les critères de la NYHA ont fait ressortir une supériorité par rapport au placebo (166). Le Coenzyme Q10 (doses de 90 à 390 mg par jour) pourrait avoir un impact positif (diminution des marqueurs tumoraux tels que CEA et CA 15.3) sur le traitement de certains cancers et notamment celui du sein traité par tamoxifène. Les données issues de tests sur animaux et d'essais cliniques sont prometteuses mais restent préliminaires(167). Le coQ10 agit en synergie avec les vitamines B2 (riboflavine) et B3 (niacine) pour diminuer le nombre de marqueurs tumoraux(168).

#### *Données toxicologiques*

Les effets indésirables sont rares et bénins avec le CoQ10.

#### *Interactions médicamenteuses*

Aucune interaction médicamenteuse néfaste n'a été recensée hormis à de très hautes doses, où le Coenzyme Q10, ayant une structure similaire à la ménaquinone, aurait des propriétés pro-coagulantes et pourrait ainsi contrer l'effet des anticoagulants.

#### *Conclusion*

La supplémentation en Coenzyme Q10 peut donc être une option intéressante dans le cadre d'un cancer hormono-dépendant, bien que davantage d'investigations concernant ce produit soient nécessaires.

### **3.3. Immunité**

#### **3.3.1. Immuno-stimulation**

Les plantes ou champignons immunostimulants contiennent le plus souvent des polysaccharides spécifiques ayant une activité immuno-modulatrice, c'est-à-dire une action sur plusieurs facteurs de l'immunité intra et extracellulaire. Leur mécanisme d'action est connu, il est



plus ou moins celui de leurs dérivés cataboliques, les galactosyls (169). En effet, macrophages et leucocytes ont des récepteurs pour les résidus de structure galactosyl des arabinogalactanes (170). Cette liaison a un effet d'opsonisation et fait croître la phagocytose. Ils agissent sur la sécrétion par les cellules aspécifiques du système immunitaire de cytokines (interleukine-1, interleukine-6, facteur nécrosant des tumeurs). Ils ont un effet sur la transformation des lymphocytes B et sur la prolifération des lymphocytes T(171). Ces immunostimulants contiennent souvent d'autres molécules actives dont certaines sont anti-tumorales.

#### 3.3.1.1. Karawataké – *Coriolus versicolor*

##### *Partie active et indication*

Egalement connu sous le nom de *Coriolus Versicolor* (CV), le karawataké est un champignon ligneux consommé depuis des siècles en infusion par les chinois et les japonais (172). Seul le mycélium est utilisé; il contient de la krestine ou polysaccharide krestin (PSK), immunostimulant majeur de l'immunité Thelper1 (173),(174).

200 à 400 mg par jour suffisent pour avoir un effet thérapeutique. Le traitement doit cependant durer au moins 3 mois pour escompter une modification du statut immunitaire.

##### *Données pharmacologiques et observations*

Ce PSK, absorbé par voie orale, diffuse rapidement dans la moelle osseuse, le foie, le pancréas, la rate, le cerveau et les tumeurs (175). Il stimule les macrophages (176) et les polynucléaires, augmente la synthèse d'IL2, de TNF et d'interféron-gamma (177). Il stimule également les cellules souches de la moelle et améliore ainsi la récupération médullaire après une chimiothérapie (178),(179). Il inhibe la néo angiogenèse et la croissance tumorale (180).

Le karawataké s'est montré efficace (meilleur taux de survie ou prolongement de la durée sans récurrence) dans le cancer du sein lorsqu'il est associé aux traitements classiques (181),(182). Il est d'ailleurs recommandé en postcure du cancer du sein (183). Cet effet a été attribué à une stimulation immunitaire comme à ses propriétés apoptotiques spécifiques (172).

##### *Interactions médicamenteuses et données toxicologiques*

En l'état actuel des connaissances, le *Coriolus versicolor* n'interfère pas avec d'autres traitements et n'induit aucun effet secondaire, même sur le long terme (63). Il n'induit pas d'effet tératogène chez la souris. Cependant, peu d'études ont été menées.

Il agit en synergie sur l'immunité et l'apoptose avec un autre mycelium, celui du *Ganoderma lucidum* (184),(185).

### *Conclusion*

Le karawataké paraît donc un élément intéressant. Cependant, peu de recul existe quant à son utilisation et il n'est pas disponible en officine pour le moment. L'approvisionnement se fait uniquement sur internet et donc aucune certitude n'est établie sur sa qualité. Dans ce contexte, l'utilisation du karawataké sera déconseillée.

#### 3.3.1.2. Reishi – *Ganoderma lucidum*

### *Partie active et indication*

Le Reishi est un champignon ligneux dont l'innocuité est établie. Comme le *Coriolus versicolor*, c'est un incontournable pour stimuler l'immunité TH1 (186). Il contient également des triterpènes et des 7- $\beta$ -hydroxystéroïls, ayant une activité anti-tumorale (171).

La dose quotidienne recommandée est de 200 à 400 mg de mycélium. Le traitement doit cependant durer au moins 3 mois pour escompter une modification du statut immunitaire(186).

### *Données pharmacologiques et observations*

Le *Ganoderma lucidum* (GL) bloque la tumorigenèse en diminuant les ruptures ADN induites par les agents mutagènes (187). Il diminue la prolifération des cellules tumorales et favorise leur apoptose, cet effet a été démontré sur des cellules tumorales mammaires(188). Cette action passe par la voie des caspases (enzymes jouant un rôle essentiel dans les phénomènes inflammatoires ainsi que dans l'apoptose) (189),(190). De plus, il inhibe la mobilité des cellules tumorales des cancers du sein (191). Par ces propriétés anti-leucémiques, le GL est devenu le premier aliment thérapeutique reconnu par la FDA (192).

D'autre part, le GL est un excellent antioxydant (193). Il est également anti neurasthénique et dynamisant (194), inhibiteur des ostéoclastes avec un effet bénéfique probable sur l'ostéoporose, néphro et hépato protecteur (186).

### *Interaction médicamenteuse*

Aucune interaction n'a été relevée avec les traitements de l'hormonothérapie(63).

## *Conclusion*

Tous ces effets contribuent à faire du *Ganoderma Lucidum* un allié de choix seul ou associé avec la vitamine D3 dans la lutte anti-tumorale durant un traitement par hormonothérapie.

### 3.3.1.3. Echinacée – *Echinacea purpura* Moench, Astéracées

#### *Parties actives et indications*

Cette plante, originaire du Sud-Est des Etats-Unis, est devenue l'un des remèdes à base de plantes médicinales les plus populaires sur les marchés américain et européen.

Les fleurs et les racines de l'échinacée sont inscrites à la pharmacopée française.

En France, ces dernières ne figurent pas à l'annexe 1 de la *Note explicative* de l'ex-Agence du médicament (1998). Elles sont cependant inscrites à la liste A de la pharmacopée française. Au niveau européen, le HMPC estime que le jus de plante est indiqué pour la prévention à court terme et le traitement du rhume (36).

La DJMA est de 900 mg de poudre de plante sèche (fleurs et racines). La teinture mère sera utilisée dans un rapport de un sur 5(44,60).

#### *Composition*

- Constituants responsables de l'activité: Polysaccharides immunostimulants, acides phénols, échinacoside, polyènes et polyines, alkylamides, terpénoïdes et phytostérols (64).

#### *Données pharmacologiques et observations*

L'échinacée est connue, entre autre, pour stimuler les mécanismes de défenses tels que la phagocytose ou la libération des cytokines et autres facteurs par les macrophages et les monocytes (195). Diverses études sur cultures cellulaires et au moins deux chez l'humain (2014) ont constaté que des extraits standardisés modulent la production de certaines interleukines et du TNF- $\alpha$ . De nombreux auteurs estiment maintenant que l'action passerait majoritairement par une diminution de la réaction inflammatoire. Cette action est médiée d'une part grâce aux polysaccharides stimulant *in vitro* la phagocytose et la production de radicaux libres par les macrophages et d'autre part grâce aux alkylamides inhibant la cyclo-oxygénase et la lipooxygénase (196),(36).

Ces propriétés immunostimulantes, anti-inflammatoires et fortifiantes générales ne sont pas étendues à d'autres indications(64). Cependant, ces dernières laissent envisager une action

intéressante après un cancer du sein afin de rétablir l'immunité diminuée par la maladie et les traitements.

### *Données toxicologiques*

Dans un case report, un patient a développé une hépatite auto-immune cholestatique aiguë après avoir pris 1500 mg d'Echinacée par jour pendant environ un mois. Cette notion est à garder à l'esprit dans un contexte d'association avec des médicaments hépatotoxiques. La portée de ce cas est cependant d'intensité faible et ne peut être généralisée(60).

L'utilisation est contre-indiquée pour les personnes asthmatiques car ce sont les plus à risque d'allergie à l'échinacée selon une étude australienne(197). Parmi les effets indésirables, on note une réaction d'hypersensibilité, commune à toutes les plantes de la famille des Astéracées.

La commission E. allemande et la Coopérative Scientifique Européenne de Phytothérapie recommandent de ne pas prendre cette plante pendant plus de 8 semaines – des experts estiment que si l'on stimule le système immunitaire de façon prolongée, celui-ci s'épuise ou ne réagit plus efficacement en cas d'infection virale(44),(63).

### *Interactions médicamenteuses*

L'utilisation de l'échinacée durant un traitement par hormonothérapie est possible ; seules des interactions pharmacocinétiques d'intensité faible ou nulles ont été rapportées, l'efficacité des traitements ne sera donc pas compromise (57,60,63).

### *Conclusion*

L'usage de l'échinacée dans le cadre d'un traitement par hormonothérapie est possible. Il convient cependant de garder à l'esprit que la qualité et l'efficacité des produits à base d'Echinacea sont très variables en raison de l'utilisation d'autres espèces d'Echinacées (*E. pallida* et *E. angustifolia*) et de techniques d'extraction mal définies.

## **3.3.2. Asthénie**

Le ginseng comprend un certain nombre d'espèces différentes, appartenant toutes à la même famille, celle des Araliacées. Cependant, les ginsengs coréen, japonais et américain appartiennent au genre *Panax*, tandis que le ginseng de Sibérie appartient au genre *Eleutherococcus* (108).

### **3.3.2.1. Eleuthérocoque – *Eleutherococcus senticosus*, Araliacées**

### *Partie active et indications*

Cette plante, originaire de Sibérie orientale d'où son autre appellation «Ginseng sibérien», est souvent utilisée comme adaptogène tonifiant lors de la phase de chimiothérapie(198). L'effet apparaît au bout d'une dizaine de jours.

Les organes souterrains de l'éleuthérocoque sont inscrits aux pharmacopées française et européenne ; l'éleuthérocoque est traditionnellement utilisée dans les asthénies fonctionnelles.

La DJMA est 2 g de poudre de plante sèche (organes souterrains)(44).

### *Composition*

- Constituants responsables de l'activité: polysaccharides (éleuthéranes A-G), composés phénoliques (acides caféiques et dérivés), éleuthérosides (saponosides triterpéniques, syringoside, isofraxoside).

### *Etudes pharmacologiques et observations*

Les adaptogènes agissent en rehaussant la résistance de l'organisme à l'effort physique ou psychique. Leur mécanisme d'action est en général une stimulation de l'axe surrénalo-hypophysohypothalamique (199). Cependant, le niveau de preuve de l'efficacité de l'éleuthérocoque dans cette indication est faible. D'ailleurs, chez des sujets souffrant de fatigue chronique, éleuthérocoque et placebo ont eu, après 2 mois, un effet ne différant pas de façon statistiquement significative (200).

Par ailleurs, l'éleuthérocoque a une activité anti-cancéreuse propre. L'extrait d'*E. senticosus* diminue de moitié la croissance des sept variétés différentes de lignées cancéreuses humaines (on a en plus un effet antioxydant maximal)(196).

Les effets protecteurs de l'Eleuthérocoque sont eux aussi connus : augmentation de l'immunité et de la résistance chez des patients soumis à chimiothérapie ou à des irradiations du sein (196).

### *Interactions médicamenteuses*

Au niveau pharmacocinétique, l'éleuthérocoque pourrait avoir de faibles effets sur les cytochromes 3A4 et 2D6 mais aucune répercussion *in vitro* ou *in vivo* n'a été décrite. Le ginseng (toutes espèces confondues) pourrait contenir des composants oestrogéniques et donc potentiellement interférer avec les traitements de l'hormonothérapie. Cependant, il est admis que l'utilisation du ginseng ne vient pas compromettre l'efficacité de ce traitement (57,63).

Par ailleurs, il conviendra d'éviter les plantes à caféine en association avec l'éleuthérocoque.

De plus, les valeurs sanguines peuvent être modifiées en cas d'utilisation de la racine en parallèle d'un traitement par digoxine, insuline, antibiotique et anticoagulant.

### *Conclusion*

Compte tenu de ses activités anti-cancéreuse et antiasthénique potentielles, l'éleuthérocoque apparaît comme une option thérapeutique intéressante dans le cadre d'un cancer du sein.

#### 3.3.2.2. Ginseng asiatique – *Panax ginseng* CA Meyer, Araliacées

### *Partie active et indications*

Natif des forêts de montagne de Chine et de Corée, la racine de ginseng asiatique est inscrite aux pharmacopées française et européenne où il détient une indication dans les asthénies fonctionnelles.

La posologie quotidienne recommandée est de 2 g de racine et les cures sont de 3 mois maximum(75). Le ginseng asiatique est une plante adaptogène: il conviendra d'avertir la patiente que l'effet se fait ressentir seulement au bout d'une dizaine de jours.

### *Composition*

- Constituants responsables de l'activité: saponines triterpéniques (ginsénosides ou panaxosides, teneur minimum de 0,4%), polysaccharides acides, glycopeptides (panaxanes)(36).

### *Données pharmacologiques et observations*

Un effet bénéfique de fortes doses de *Panax ginseng* sur la perception de la fatigue semble possible au vu d'un essai ayant inclus des patients souffrant de «fatigue chronique idiopathique»; l'évolution de marqueurs biochimiques constatée serait la conséquence d'un effet antioxydant. Toutefois, une interprétation prudente de ces résultats est de mise : la sensation de fatigue s'illustre par des caractères hétérogènes et souvent subjectifs (36).

Les ginsénosides et les polysaccharides contenus dans la racine de ginseng peuvent être immunoactifs, ce dernier est donc également connu pour ses propriétés immunostimulantes (196).

Par ailleurs, le ginseng pourrait atténuer les symptômes climatériques, mais les essais conduits jusqu'à ce jour sont à fort risque de biais, il n'existe donc pas de preuve solide de l'intérêt du ginseng dans cette indication(201).

### *Données toxicologiques*

Un «syndrome d'abus de ginseng», plus que douteux, a été décrit dans les années 1970 ainsi que des épisodes maniaques et des céphalées difficiles à interpréter. Ce syndrome serait susceptible de provoquer une hausse tensionnelle. On a aussi suspecté un lien entre la prise de ginseng et des saignements vaginaux, des tensions mammaires, des réactions cutanées, voire un syndrome suspect de Stevens-Johnson. Le lien de causalité entre ces événements et le ginseng est faible: l'identité et la pureté réelles du ginseng utilisé sont mises en doute (36).

Certains auteurs admettent que compte tenu de l'efficacité incertaine du ginseng et de la survenue potentielle d'évènements indésirables graves, l'utilisation du ginseng asiatique en tant que modalité thérapeutique ne peut pas à l'heure actuelle être recommandée. Cet avis est contraire à celui de la Commission E allemande (108).

### *Interactions médicamenteuses*

Du fait de ses propriétés œstrogène-like, le ginseng est déconseillé en cas d'antécédent de cancer du sein (43). En effet, le ginseng pourrait contenir des composés exerçant une activité oestrogénique qui pourraient ainsi directement stimuler la croissance de la tumeur mammaire et s'opposer à l'action des antagonistes aux oestrogènes tel que le tamoxifène. Cependant, la consommation du ginseng avant le diagnostic n'affecte pas la survie des patientes atteintes du cancer du sein. Au contraire, certains auteurs admettent que sa consommation améliore la survie et la qualité de vie des patientes atteintes de cancer du sein(100).

Dans une étude sur le cancer du sein menée en 2006 à Shanghai, 398 femmes utilisant régulièrement le ginseng avant le diagnostic ont une meilleure qualité de vie et un taux de survie à 5 ans plus important que les 1057 femmes qui n'ont jamais consommé de ginseng. La dose quotidienne moyenne de racine de ginseng utilisée était de 1,3 gramme pendant 4 mois par an (202). Cependant, il faut noter que les consommatrices de ginseng provenaient de milieu avec un niveau d'éducation élevée et était traitées par tamoxifène; ces deux facteurs pouvant contribuer à augmenter la survie. De plus, l'étude a été faite sur des patientes japonaises, avec une génétique et une épigénétique différentes de celles européennes. Cette notion doit être gardée à l'esprit lors de l'extrapolation des résultats. Dans cette étude, l'impact de la consommation de ginseng après le diagnostic n'a pas pu être évalué, faute de donnée. Cette étude est donc rassurante quant à la consommation de ginseng dans le cadre d'un cancer du sein; néanmoins, une étude prospective randomisée est requise pour affirmer ce propos (57).

Hormis cette potentielle interaction pharmacodynamique, aucune autre interaction avec les traitements de l'hormonothérapie n'a été relevée (63).

Par ailleurs, on déconseillera par précaution le ginseng en cas d'hypertension artérielle non contrôlée, de troubles cardiaques, de pathologie auto-immune et de diabète. L'utilisation concomitante de plantes à caféine est également à éviter.

### *Conclusion*

La prise de ginseng asiatique comme antiasthénique n'est donc pas à recommander en première intention dans le cadre d'un cancer du sein mais il conviendra de rassurer la patiente le cas échéant.

#### 3.3.2.3. Spiruline- *Arthrospira platensis*, Cyanobactérie

### *Partie active et indications*

La spiruline est une cyanobactérie faisant partie des plus anciennes formes de vie terrestres. Consommée depuis des siècles par certains peuples primitifs d'Afrique et d'Amérique, elle intéresse les chercheurs scientifiques depuis plusieurs décennies pour sa richesse nutritionnelle et ses multiples intérêts thérapeutiques.

### *Composition*

- Constituants responsables de l'activité: protéines (70 % du poids sec), glucides (15 à 25 % du poids sec), lipides (dont l'acide gamma-linolénique, acide gras essentiel précurseur des prostaglandines, des leucotriènes et des thromboxanes, médiateurs chimiques impliqués dans les processus inflammatoires et immunitaires; jusqu'à 11 % du poids sec), bêta-carotène (provitamine A, jusqu'à 1,8 gramme par kilo ; antioxydant, il participe au mécanisme de la vision, au métabolisme de la peau, au système immunitaire), vitamine B12 (indispensable à la fabrication des globules rouges), vitamines du groupe B (impliquées dans tous les métabolismes, la synthèse des hormones et enzymes, la transmission de l'influx nerveux, la production d'énergie, le système immunitaire), vitamine E (indispensable à la lutte contre les radicaux libres), oligoéléments (fer à forte concentration, calcium, phosphore, magnésium, cuivre, sélénium), chlorophylle (détoxiquante et purifiante, responsable de la photosynthèse), phycocyanine (active sur le fonctionnement de la moelle osseuse)(203).

La forte teneur en protéines est intéressante en cas de dénutrition et de faiblesse générale, ce qui est souvent le cas lors d'un traitement anti-cancéreux.



La spiruline est riche en anti-oxydants (bêta-carotène, sélénium, zinc et vitamine E), ce qui lui confère des propriétés contre le cancer. Elle participe ainsi à la réparation des dommages causés à l'organisme.

#### *Données pharmacologiques et observations*

Les vitamines, acides gras essentiels et oligoéléments qu'elle contient lui permettent de stimuler le système immunitaire.

Ainsi, une équipe de scientifiques du Osaka Center for Cancer et Cardiovascular Diseases, travaillant sur un groupe de 12 adultes de sexe masculin, a démontré en octobre 2000 que la prise de spiruline augmente non seulement le nombre de NK cells mais également leur efficacité. Cette augmentation est effective entre une ou deux semaines après le début de la prise de spiruline et se poursuit jusqu'à douze à vingt-quatre semaines après l'arrêt du traitement. Une autre étude réalisée en 2000 à la Davis School of Medicine and Medical Center confirme que la spiruline augmente la production de cytokines et d'interféron, ainsi que le nombre et l'efficacité des NK cells.

La spiruline peut donc avoir une action dans la prévention et le traitement des pathologies cancéreuses.

La spiruline pourrait également éliminer les substances mutagènes et stimuler les endonucléases, système réparateur des altérations subies par le matériel génétique nucléaire; ces deux propriétés s'inscrivant plutôt dans une action préventive de la maladie cancéreuse (203).

#### *Données toxicologiques*

Selon la provenance de la spiruline, cette dernière peut être contaminée par d'autres cyanobactéries hépatotoxiques. Le fait de s'approvisionner auprès d'un laboratoire français, soumis à de nombreuses règles, exclu ce risque.

#### *Interaction médicamenteuse*

Aucune interaction médicamenteuse avec les traitements de l'hormonothérapie n'a été rapportée à ce jour(63).

#### *Conclusion*

La spiruline peut donc être recommandée dans le cadre d'un cancer du sein à la fois pour son apport certain en protéines et pour ses actions antioxydantes et immunostimulantes.

#### 3.3.2.4. Pollen

## *Origine*

Le pollen est pour la plante l'ensemble des cellules fécondantes mâles. En effet, afin de garantir le brassage génétique, les plantes, par nature immobiles, ont besoin d'un agent de pollinisation qui transporte le pollen pour féconder d'autres plantes de la même espèce.

La dose thérapeutique quotidienne recommandée est de 15 à 30 grammes de grains de pollen par jour.

## *Composition*

Les grains de pollen contiennent des caroténoïdes, de la vitamine E et des polyphénols (flavonoïdes dont la rutine). Le pollen frais est riche en lactobacilles. Les proportions sont variables selon les plantes (le pollen de châtaigner regorge d'une quantité très importante de polyphénols, par exemple)(204).

## *Indications et données pharmacologiques*

Grâce à sa forte teneur en flavonoïdes et en vitamine E, le pollen est un excellent antioxydant(204). La rutine permet d'éliminer les graisses oxydées de la circulation sanguine et exerce donc une action hypocholestérolémiante. Le pollen frais est riche en bactéries (gram négatives, catalase négative, non sporulantes et produisant de l'acide lactique) ce qui en fait un très bon probiotique. Les probiotiques restaurent les muqueuses intestinales, propriété intéressante en cas de pathologie digestive ou de maux intestinaux(204).

Outre ces propriétés antiasthéniques, le pollen a un effet bénéfique sur les troubles de la ménopause. Plusieurs études cliniques montrent l'efficacité des extraits de pollen dans la prise en charge des bouffées de chaleur(205).

D'autres études montrent que la rutine a un effet majeur dans la prévention de l'ostéoporose. Elle diminue les pertes osseuses et augmente l'activité des ostéoblastes(206).

## *Données toxicologiques et interactions médicamenteuses*

Une possible présence de phyto-œstrogènes dans le pollen peut mettre en doute son utilisation dans le cadre d'un cancer du sein hormono-dépendant. Cependant, les phyto-œstrogènes (daïdzine, daïdzéine, génistéine, formononétine et biochanine) présents s'y trouveraient à des doses sous-efficaces(207).

De plus, dans une étude *in vivo*, un mélange naturel de 30, 300 ou 3000 mg/kg de Melbrosia, fait de gelée royale, de pain d'abeille (ou pollen-perga) et de pollen a été testé versus 6, 60 ou 600 mg/kg d'*Actea racemosa* (cimicifuga). Ayant obtenu un bon effet avec les deux substances versus

un placebo, les auteurs notent que ni le cimicifuga ni le mélange Melbrosia n'ont d'effet oestrogénique à court et à long terme (208).

### *Conclusion*

D'après ces études, le pollen peut ainsi être utilisé chez les femmes ayant ou ayant eu un cancer du sein hormonodépendant afin de pallier aux troubles climatiques engendrés ainsi qu'à la possible asthénie sous-jacente.

### 3.3.2.5. Propolis

#### *Origine*

La propolis, substance résineuse fabriquée par les abeilles, est produite par l'association de la résine de divers arbres avec d'autres substances telles que les sécrétions salivaires et la cire d'abeille.

#### *Composition*

- Constituants responsables de l'activité: aglycones flavonoïdes, acides hydroxycinnamiques (acides phénoliques).

#### *Indications et données pharmacologiques*

La propolis possède de nombreuses vertus (antibactérienne, antifongique, antivirale, anti-inflammatoire)(108).

Elle aurait également un effet anti-angiogénique par la modulation de l'expression de certains facteurs tels que le VEGF, le TGF ou le TNF(209).

Par ailleurs, plusieurs études *in vitro* et *in vivo* ont été entreprises sur l'activité anti-tumorale de la propolis (210). Les résultats montrent un effet antiprolifératif sur de nombreuses lignées tumorales, dont celle du sein (209). Dans la grande majorité des cas, l'effet antiprolifératif résulte de la restauration du signal d'apoptose (211),(212). Cet effet peut également être le fruit d'un blocage des récepteurs hormonaux (213),(214).

#### *Données toxicologiques*

La toxicité de la propolis est très faible, la DL50 d'un extrait concentré de propolis a été évalué à 15 g/kg (210). Il existe cependant un risque d'allergie de contact (eczéma, dermatose) avec un allergène bien identifié: le 3,3-diméthylallyl caffeate(215). Aucune interaction n'a, à ce jour, été mise en lumière.

### *Conclusion*

La propolis peut donc apporter un bien-être général aux patientes souffrant d'un cancer du sein, bien que l'efficacité certaine de ses effets ne puisse être garantie.

#### 3.3.2.6. Gelée royale

### *Indications*

La gelée royale est utilisée depuis l'antiquité pour ses propriétés antivirales, immunostimulantes et antidépressives.

### *Composition*

- Constituants responsables de l'activité: protéines, glucides, minéraux, vitamines et eau (70% de la teneur totale).
- Constituant susceptible de modifier l'activité de l'hormonothérapie : acide 10-hydroxy-2-décénoïque (ou 10-HDA).

Le 10-HDA a des propriétés antibactériennes, antivirales et inhibitrices de l'angiogenèse.

### *Interactions médicamenteuses*

Selon plusieurs études, le 10-HDA agirait aussi sur les récepteurs œstrogènes des cellules tumorales (216),(217), (218).

### *Conclusion*

Par mesure de précaution, la gelée royale sera donc déconseillée aux patientes atteints de cancer et antécédents de cancer du sein hormono-dépendant(219).

**NB** : Les produits de la ruche (nectar, pollen et propolis, fruits de la récolte des abeilles ou miel et propolis, fruits de la fabrication des abeilles) comportant un très grand nombre d'allergènes, le risque de développer une réaction allergique ne peut être exclu. Ce risque est plus important chez les personnes à terrain atopique, ayant une rhinite allergique, un asthme ou une allergie aux pollens en particulier d'Astéracées (Armoise (*Artemisia vulgaris* L.), Pissenlit (*Taraxacum officinale* L.), Camomille romaine (*Anthemis nobilis* L.)) en comparaison avec les personnes allergiques aux

piques d'abeille. Néanmoins, il convient de porter une attention particulière à cet aspect lors de la dispensation de produits de la ruche; l'éviction du produit est la seule solution en cas d'allergie (220).

## **4. Réalisation d'un livret thérapeutique d'aide à l'accompagnement des patientes sous hormonothérapie dans le cadre d'un cancer du sein à destination des professionnels de santé**

### **4.1. Objectifs du livret**

Le travail effectué ci-dessus a été rassemblé au sein d'un livret thérapeutique à destination des professionnels de santé. Ce livret est le résultat de la synthèse des données scientifiques existantes.

L'objectif a été d'élaborer un outil d'accès simple et rapide, donnant aux professionnels de santé des informations fiables et validées en matière de prise en charge des effets secondaires de l'hormonothérapie par les médecines naturelles.

### **4.2. Destinataires de ce livret**

Le choix a été fait de destiner ce livret aux professionnels de santé et en particulier aux pharmaciens d'officine et de leurs équipes. L'utilisation des plantes médicinales et micronutriments dans ce contexte est à effectuer avec toutes les précautions requises. Les notions de Dose Journalière Minimale Active, Contre-indications, Précautions d'Emploi, Interactions Médicamenteuses sont primordiales et requièrent de garder un œil critique afin d'évaluer la balance bénéfiques/risques.

Cet aspect sera également l'occasion de mettre en lumière que « naturel » n'est pas synonyme de « sans risque ».

Les professionnels de santé se serviront de ce support pour conseiller et proposer des solutions « naturelles » en toute sécurité aux patientes en faisant la demande.

### **4.3. Réalisation du livret**

#### **4.3.1. Format**

Le format A5 a été choisi dans un souci de praticité, afin de pouvoir ranger le livret aisément. Ce petit format permet également d'avoir des informations claires, concises et rapidement trouvées. Une double page, en moyenne, est accordée à chaque effet secondaire de l'hormonothérapie (bouffées de chaleur, troubles digestifs, ...).

### 4.3.2. Contenu

On retrouve en phytothérapie, en micro-nutrition et en homéopathie générale les différents soins de supports recensés dans ce travail qui seront susceptibles de diminuer les effets indésirables engendrés par le traitement.

La partie de la plante à utiliser est, toujours précisée, puisqu'elle est garante de son efficacité. Les posologies sont, en grande majorité, exprimées en Dose Journalière Minimale Active qui correspond à la dose pour laquelle une efficacité est attendue sans pour autant être source de toxicité.





### 4.3.3. Mise en page

Un code couleur et des logos sont utilisés afin de rendre ludique et pratique la lecture.

Le code couleur sert à indiquer si la plante, le micronutriment ou la souche homéopathique peuvent être utilisés avec l'hormonothérapie.

- La couleur verte permet d'illustrer une utilisation possible sans risque avec l'hormonothérapie.
- La couleur orange signifie qu'il y a des précautions d'emploi à entreprendre en cas d'utilisation du composé naturel avec l'hormonothérapie.
- La couleur rouge est employée en cas de contre-indication du composé naturel dans un contexte d'hormonothérapie.

Les logos permettent de donner des précisions sur le mode de prise à entreprendre et sur les précautions et les contre-indications relatives à l'état physiopathologique du patient et à ses médicaments autres que ceux de l'hormonothérapie.

- Le logo  donne des conseils sur le mode de prise.
- Le logo  signifie que l'utilisation est possible sans risque.
- Le logo  permet de mettre en garde sur les précautions d'emploi à entreprendre (par exemple, «surveillance des signes hémorragiques en cas de traitement anti-coagulant», ...).
- Le logo  précise les contre-indications (par exemple, «contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique»).

Voici une des doubles pages exemple du livret thérapeutique:



## BOUFFEES DE CHALEUR

Eviter les aliments épicés et les endroits surchauffés, aérer la chambre, porter des vêtements amples, se pulvériser d'eau thermale.

### Phytothérapie:

**Actée à grappes noires** (DJMA = 750 mg de poudre sèche; 40 mg de rhizome sec):

- ✓ Associer une plante hépato protectrice (desmodium).
- Surveillance des signes d'atteinte hépatique (fatigue, anorexie, nausées, jaunisse).
- ⚠ Si utilisation avec le tamoxifène, surveillance de l'efficacité et de l'apparition de saignements vaginaux.
- ⊘ Contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique ou d'alcoolisme chronique.

**Lin** (1 cuillère à soupe de graine entière 3 fois par jour) :

- ✓ Espacer de 2 heures la prise avec les autres traitements.
- ⚠ Surveillance des signes hémorragiques en cas de traitement anticoagulant ou antiagrégant.

**Yam :**

- ⚠ Peu de recul.
- Application topique (préparation titrant moins de 3,5 % de diosgénine).

**Plantes à phyto-œstrogènes :**

Contre-indiquées.

- ⊘ Alfalfa, angélique chinoise, anis étoilé, anis vert, carvi, cyprès, estragon, fenugrec, gattilier, genêt à balais, racine de ginseng, houblon, fleur de nopal, réglisse, sauge officinale, soja et trèfle-rouge.

### Micro-nutrition:

**Vitamine E :** AJR 15 mg  
**ABUFEN® (bêta-alanine):** 400 mg 1 à 3 fois par jour par périodes de 5 à 10 jours jusqu'à inhibition des symptômes. Renouvellement de la cure possible.

### Homéopathie:

**Acthéane®:** 1 comprimé 4 fois par jour  
**Lachesis 15 CH :** 1 dose par semaine  
**Belladonna 9 CH :** 5 granules à chaque bouffée

- 2 -      - 3 -

Figure 10: Fiche «Bouffées de Chaleur»



#### **4.4. Perspectives**

La finalité de ce livret serait de pouvoir être diffusé au plus grand nombre de professionnels de santé, soit sous forme numérique, soit sous forme papier.

En outre, il faut préciser que ce livret n'est sans doute pas exhaustif en ce qui concerne toutes les possibilités d'accompagnement en phytothérapie, en micro-nutrition et en homéopathie générale.

**THÈSE SOUTENUE PAR : Léa Gosselin**

**TITRE : Soins de support en phytothérapie et en micro nutrition utilisés pour pallier aux effets secondaires de l'hormonothérapie suite à un cancer du sein hormono-dépendant : synthèse des données scientifiques et réalisation d'un livret thérapeutique d'aide à l'accompagnement des patientes à destination du pharmacien d'officine.**

## **CONCLUSION**

Les Médecines Alternatives et Complémentaires (MAC) et en particulier la phytothérapie connaissent un engouement croissant dans les pays développés depuis quelques années déjà, notamment chez les personnes atteintes d'un cancer du sein.

Les traitements proposés dans le cancer du sein demeurent efficaces mais engendrent, en contrepartie, un certain nombre d'effets collatéraux non voulus sur l'organisme, appelés communément « effets indésirables ». Le recours aux MAC pour pallier à ces effets est alors très fréquent.

De plus en plus de chimiothérapies orales existent sur le marché des anticancéreux, diminuant les contraintes pour le patient (moins de visites hebdomadaires ou mensuelles à l'hôpital, par exemple). Cependant, ce dernier se retrouve davantage confronté à lui-même pour la bonne prise des traitements ; enjeu de taille car c'est la clé pour espérer une rémission de la maladie.

Le pharmacien d'officine, qui dispense ces chimiothérapies par voie orale, est ainsi en première ligne dans l'accompagnement psychologique et physique du patient afin de l'aider dans la lutte contre la maladie, en lui assurant un suivi régulier et une optimisation pharmaceutique de qualité.

Bien que quelques lacunes demeurent quant à l'efficacité et l'innocuité de certaines plantes, de plus en plus de recherches et de preuves scientifiques viennent enrichir ce domaine en devenir. Or, les patientes montrant un intérêt pour les MAC se documentent très souvent par le biais d'internet; et les sources trouvées de cette manière ne sont pas toujours fiables.

Le rôle du pharmacien d'officine dans ce contexte est indéniable, car en plus de discuter sur les bénéfices des plantes médicinales, il peut évaluer les risques d'interactions, de toxicités et de contre-indications potentielles avec les traitements anti-cancéreux.

Cependant, l'officinal est confronté au manque d'écrits scientifiques clairs et concis, et les sources validées ne sont pas toujours évidentes à trouver dans le domaine de la cancérologie. C'est pourquoi l'objectif de ce travail a été de réaliser une synthèse des données scientifiques publiées à ce jour et de les présenter sous forme d'un livret thérapeutique d'aide à l'accompagnement des patientes ayant un cancer du sein hormono-dépendant, destiné aux professionnels de santé.

Les fiches réunies dans ce livret ont été classées par symptômes susceptibles d'être ressentis au cours d'une hormonothérapie. Sur chaque fiche, les plantes et micronutriments pouvant améliorer ces symptômes sont détaillés, en spécifiant la possibilité ou non de leur utilisation durant le traitement, les posologies, les interactions médicamenteuses et les contre-indications à respecter.

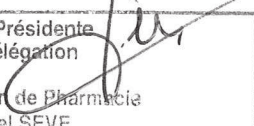
Une belle perspective pour ce travail de thèse serait qu'il profite au plus grand nombre de professionnels de santé, par exemple, par sa publication dans les cahiers de formations des Moniteurs ou bien sur le site du CESPARM (site de l'Ordre des pharmaciens, destiné à l'éducation et à la prévention par la santé), sous réserve d'une validation par l'Institut National du Cancer.

Il convient enfin de rappeler l'importance d'une alimentation équilibrée et d'une activité physique régulière et adaptée à l'état de santé des patientes atteintes d'un cancer du sein. Le pharmacien d'officine peut aider les patientes dans cette démarche en proposant des conseils adaptés et personnalisés à chacune. Ceux-ci contribueront à réduire les effets secondaires de l'hormonothérapie, amélioreront ainsi l'observance au traitement et augmenteront les chances de rémission du cancer. De plus, la pratique sportive peut être synonyme de lien social, d'échanges avec des patientes dans la même situation, de « redécouverte » de son corps, de bien-être et de prise de soin de soi. Les témoignages recueillis au cours des voyages « A la mer à vélo contre le cancer du sein » menées en 2015 et 2016 par l'association chambérienne 4S (Sport, Santé, Solidarité, Savoie) avec une cinquantaine de femmes ayant eu un cancer du sein en sont un beau reflet.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 14 juin 2017

LE DOYEN



Pour la Présidente  
et par délégation  
Le Doyen de Pharmacie  
Pr. Michel SEVE

Pr. Michel SEVE

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE



Dr Serge KRIVOBOK

## ANNEXES

### ANNEXE 1

Effets secondaires	Tamoxifène	Anastrozole	Létrozole	Exémestane
<b>Bouffées de chaleur</b>	Très fréquent (> 1/10)	Très fréquent (> 1/10)	Très fréquent (> 1/10)	Très fréquent (> 1/10)
<b>Asthénie</b>		Très fréquent (> 1/10)	Très fréquent (> 1/10)	Très fréquent (> 1/10)
<b>Nausées</b>	Très fréquent (> 1/10)	Très fréquent (> 1/10)	Fréquent (de >1/1000 à <1/100)	
<b>Arthralgies</b>	Fréquent (de >1/1000 à <1/100)	Très fréquent (> 1/10)	Très fréquent (> 1/10)	Très fréquent (> 1/10)
<b>Eruptions cutanées</b>	Très fréquent (> 1/10)	Très fréquent (> 1/10)		
<b>Arthrite, ostéoporose</b>		Très fréquent (> 1/10)		Fréquent (de >1/1000 à <1/100)
<b>Céphalées</b>	Fréquent (de >1/1000 à <1/100)	Très fréquent (> 1/10)	Fréquent (de >1/1000 à <1/100)	
<b>Insomnie</b>			Peu fréquent (>1/100)	Très fréquent (> 1/10)

<b>Diarrhées, vomissements</b>	Fréquent (de >1/1000 à <1/100)	Fréquent (de >1/1000 à <1/100)	Fréquent (de >1/1000 à <1/100)	
<b>Accidents cérébraux vasculaires et accidents thromboemboliques (y compris thrombose veineuse profonde)</b>	Fréquents (de >1/1000 à <1/100)		Peu fréquent (>1/100)	
<b>Prurit vulvaire</b>	Fréquent (de >1/1000 à <1/100)			
<b>Sécheresse vaginale</b>		Fréquent (de >1/1000 à <1/100)		
<b>Anomalies hépatiques (modifications des enzymes hépatiques, Stéatose, cirrhose, cholestase, hépatite)</b>	Fréquent (de >1/1000 à <1/100)	Fréquent (de >1/1000 à <1/100)		
<b>Alopécie</b>	Fréquent (de >1/1000 à <1/100)	Fréquent (de >1/1000 à <1/100)	Fréquent (de >1/1000 à <1/100)	Fréquent (de >1/1000 à <1/100)
<b>Anorexie/Augmentation de l'appétit</b>		Fréquent (de >1/1000 à <1/100)	Fréquent (de >1/1000 à <1/100)	
<b>Dépression</b>			Fréquent	Fréquent (de >1/1000 à <1/100)

			(de >1/1000 à <1/100)	
<b>Somnolence</b>		Fréquent (de >1/1000 à <1/100)	Peu fréquent (>1/100)	
<b>Troubles sensoriels (paresthésie, perte du goût)</b>		Fréquent (de >1/1000 à <1/100)	Peu fréquent (>1/100)	
<b>Troubles visuels (cataractes)</b>	Fréquent (de >1/1000 à <1/100)		Peu fréquent (>1/100)	
<b>Anxiété (nervosité, irritabilité)</b>			Peu fréquent (>1/100)	

ANNEXE 2: Tableau des médicaments substrats des cytochromes P450 et de la glycoprotéine P

Médicament (DCI)	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2 E1	3A4/5	Glycoprotéine P
Tamoxifène				Voie métabolique mineure		Voie métabolique majeure, conduisant au métabolite actif		Voie métabolique majeure	Voie métabolique majeure
Anastrozole	Métabolisation par biotransformation donc pas d'interactions pharmacocinétiques								
Létrozole					Voie métabolique mineure			Voie métabolique mineure, conduisant au métabolite inactif par élimination lente	Voie métabolique mineure
Exémestane								Voie métabolique mineure, conduisant au métabolite inactif	

**Bouffées de chaleur** (221),(222)

- **Lachesis** : C'est le médicament principal des bouffées de chaleur. Il est indiqué lors de sensation de battements dans la tête avec intolérance aux lieux chauds et fermés, ainsi qu'aux vêtements serrés ; lors d'un besoin d'air et d'être éventé. On observe une logorrhée fréquente et agressivité inhabituelle chez la personne. Souvent, La face et le nez sont couperosés et les extrémités sont brûlantes.

La posologie recommandée est de 3 granules 2 à 3 fois par jour, en 9CH.

- **Amylium nitrosum** : Ce traitement est indiqué en cas de bouffées de chaleur à la moindre émotion. On observe une rougeur du visage par reflux intense de sang à la tête. Le bas du corps est glacé et la fatigue survient après la bouffée. Correspond à des femmes nerveuses et sensibles, plutôt fortes.

La posologie recommandée est de 3 granules 3 fois par jour en 5 CH.

- **Glonoinum** : On utilise ce remède dans les bouffées de chaleur congestives et violentes, avec battements intenses des carotides. Le visage est rouge. Il y a des poussées hypertensives possibles, elles sont à rechercher. On observe une intolérance au soleil sur la tête.

La posologie recommandée est de 3 granules 3 fois par jour en 5CH.

- **Sepia** : Indiqué lorsque les bouffées de chaleur semblent commencer dans le tronc pour remonter à la tête, avec sensation de pression, d'anxiété, puis de transpiration. Il s'ensuit souvent une sensation d'épuisement.

La posologie recommandée est de 3 granules 2 à 3 fois par jour en 9 CH.

- **Belladonna** : Médicament de la chaleur radiante avec le visage rouge, chaud et moite. Les extrémités sont froides contrairement à *Lachesis*.

La posologie recommandée est de 3 granules 2 à 3 fois par jour en 9 CH.

- **Sanguinaria** : On observe une rougeur circonscrite des joues et des oreilles, avec sensation de brûlure de la face ; des couperoses et acné rosacée entretenues par la chaleur du visage ; des paumes des mains et plante des pieds très chauds, brûlants et secs.

La posologie recommandée est de 3 granules 3 fois par jour, en 5 CH.

- **Ferrum metallicum** : C'est un médicament des bouffées congestives des joues malgré l'anémie. On observe une face pâle, muqueuses pâles, mais bouffées de chaleur. **Très fréquent en cancérologie.**

La posologie recommandée est de 3 granules 3 fois par jour en 5CH.



- **China** : Indiqué lorsqu'il y a moins de rougeurs mais plus de sueurs surtout nocturnes. Doit toujours être comparé à *Ferrum metallicum* dont il complète l'action. La posologie recommandée est de 3 granules 3 fois par jour, en 5 CH.
- **Aconit** : Utilisé en cas de bouffées de chaleur intenses et soudaines très anxiogènes. La posologie recommandée est de 3 granules 3 fois par jour, en 7 CH.

### Mycose vaginale

**Monilia Albicans 5 à 15 CH** : posologie graduelle au fil des semaines.

### Vulvo-vaginites(222)(221)

**Kreosotum** : Ce médicament est indiqué en cas d'ulcérations, de sécrétions irritantes, fétides et/ou sanguinolentes des muqueuses génitales ou urinaires. On observe une leucorrhée irritante et excoriante ; une douleur gynécologique brûlante, profonde et tenace. Cette brûlure vulvo-vaginale est aggravée en urinant.

La posologie recommandée est de 3 granules 3 fois par jour en 5 CH.

**Ovules de calendula (Endométhrol®)** : Ces ovules homéopathiques sont une alternative intéressante au traitement local par œstrogènes ; c'est un traitement non hormonal. A mettre au coucher.

**Apis mellifica 15CH** : Médicament spécifique du prurit, provient du venin d'abeille. L'administration est à adapter au rythme des accès de prurit.

**Natrum muriaticum 9CH** : Sel marin.

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. OMS | Cancer du sein: prévention et lutte contre la maladie [Internet]. WHO. [cited 2017 Jun 12]. Available from: <http://www.who.int/topics/cancer/breastcancer/fr/index1.html>
2. Caulin C, Roguet I, Vidal SA. Vidal Recos: recommandations en pratique 2016 : 185 stratégies thérapeutiques. Issy-les-Moulineaux: Vidal; 2015.
3. Quelques chiffres - Cancer du sein | Institut National Du Cancer [Internet]. [cited 2017 Apr 10]. Available from: <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Quelques-chiffres>
4. Robert J, Marty M. Pharmacologie des cancers. Paris: Lavoisier; 2015.
5. Développement de la cellule cancéreuse - Société canadienne du cancer [Internet]. [cited 2017 Jun 15]. Available from: <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-101/what-is-cancer/cancer-cell-development/?region=qc>
6. InfoCancer - ARCAGY - GINECO – Localisations – Cancers féminins – Cancer du sein - Traitements - L'hormonothérapie [Internet]. [cited 2017 Apr 8]. Available from: <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-feminins/cancer-du-sein/traitements/lhormonotherapie.html>
7. Massaad C, Barouki R. An assay for the detection of xenoestrogens based on a promoter containing overlapping EREs. *Environ Health Perspect*. 1999 Jul;107(7):563–6.
8. Macgregor JI, Jordan VC. Basic Guide to the Mechanisms of Antiestrogen Action. *Pharmacol Rev*. 1998 Jun 1;50(2):151–96.
9. Díez JLD. Skeletal effects of selective oestrogen receptor modulators (SERMs). *Hum Reprod Update*. 2000 May 1;6(3):255–8.
10. Cutuli B, Petit JC, Fricker JP, Schumacher C, Velten M, Abecassis J. Accidents thromboemboliques chez les patientes ménopausées sous traitement adjuvant par tamoxifène. Fréquence, facteurs de risque et possibilités de prévention. *Bull Cancer (Paris)*. 1995;1(82):51–6.
11. Pritchard KI, Paterson AH, Paul NA, Zee B, Fine S, Pater J. Increased thromboembolic complications with concurrent tamoxifen and chemotherapy in a randomized trial of adjuvant therapy for women with breast cancer. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Breast Cancer Site Group. *J Clin Oncol*. 1996 Oct 1;14(10):2731–7.
12. Vidal 2016: le dictionnaire. Issy-les-Moulineaux: Vidal; 2016.
13. Bakour S., Gupta J., Khan K. Risk factors associated with endometrial polyps in abnormal uterine bleeding. *Int J Gynecol Obstet*. 2002 Feb;76(2):165–8.
14. Fisher B, Costantino JP, Redmond CK, Fisher ER, Wickerham DL, Cronin WM. Endometrial Cancer in Tamoxifen-Treated Breast Cancer Patients: Findings From the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 1994 Apr 6;86(7):527–37.
15. Daly-Schweitzer N. Cancérologie clinique. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2008.
16. VIDAL - NOLVADEX 10 mg cp pellic - Pharmacocinétique [Internet]. [cited 2017 Apr 4]. Available from: <https://www.vidal.fr/Medicament/nolvadex-11912-pharmacocinetique.htm>

17. Simpson ER, Mahendroo MS, Means GD, Kilgore MW, Hinshelwood MM, Graham-Lorence S, et al. Aromatase Cytochrome P450, The Enzyme Responsible for Estrogen Biosynthesis. *Endocr Rev.* 1994 Jun 1;15(3):342–55.
18. Cremoux P de, Diéras V, Poupon M-F, Magdelénat H, Sigal-Zafrani B, Fourquet A, et al. Le tamoxifène et les inhibiteurs d'aromatase dans le traitement des cancers du sein : aspects pharmacologiques et cliniques. *Bull Cancer (Paris).* 2004 Dec 1;91(12):917–27.
19. Tamoxifen Alone or in Combination) Trialists' Group TA (Arimidex. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *The Lancet.* 2002 Jun 22;359(9324):2131–9.
20. Presant CA, Kelly C, Bosserman L, Upadhyaya G, Vakil M, Horns R, et al. Aromatase inhibitor (AI)-associated arthralgia (A) and bone pain (BP): Frequency and characterization in clinical practice. *J Clin Oncol.* 2006 Jun 20;24(18\_suppl):6137–6137.
21. Crew KD, Greenlee H, Capodice J, Raptis G, Brafman L, Fuentes D, et al. Prevalence of Joint Symptoms in Postmenopausal Women Taking Aromatase Inhibitors for Early-Stage Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2007 Sep 1;25(25):3877–83.
22. Dent S, Divalentin T, Vandermeer L, Spaans J, Verma S. Long term toxicities in women with early stage breast cancer treated with aromatase inhibitors: data from a tertiary care center. *Breast Cancer Res Treat [Internet].* 2006 Dec 1 [cited 2017 Apr 4];100. Available from: <http://insights.ovid.com/breast-cancer-research-treatment/bcart/2006/12/001/long-term-toxicities-women-early-stage-breast/564/00001803>
23. Felson DT, Cummings SR. Aromatase inhibitors and the syndrome of arthralgias with estrogen deprivation. *Arthritis Rheum.* 2005 Sep 1;52(9):2594–8.
24. Smith YR, Stohler CS, Nichols TE, Bueller JA, Koeppe RA, Zubieta J-K. Pronociceptive and antinociceptive effects of estradiol through endogenous opioid neurotransmission in women. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 2006 May 24;26(21):5777–85.
25. Dorosz P, Vital Durand D, Le Jeune C. *Guide pratique des médicaments.* Paris: Maloine; 2014.
26. VIDAL - ARIMIDEX 1 mg cp pellic - Pharmacocinétique [Internet]. [cited 2017 Apr 4]. Available from: <https://www.vidal.fr/Medicament/arimidex-1284-pharmacocinetique.htm>
27. VIDAL - FEMARA 2,5 mg cp pellic - Pharmacocinétique [Internet]. [cited 2017 Apr 4]. Available from: <https://www.vidal.fr/Medicament/femara-6638-pharmacocinetique.htm>
28. VIDAL - AROMASINE 25 mg cp enr - Pharmacocinétique [Internet]. [cited 2017 Apr 4]. Available from: <https://www.vidal.fr/Medicament/aromasine-1426-pharmacocinetique.htm>
29. Complementary, Alternative, or Integrative Health: What's In a Name? [Internet]. NCCIH. 2011 [cited 2017 Apr 6]. Available from: <https://nccih.nih.gov/health/integrative-health>
30. Chabousseau S. *Plantes médicinales et cancer du sein: état des lieux et recommandation sur leur utilisation.*
31. Complementary and Alternative Medicine [Internet]. National Cancer Institute. [cited 2017 Jun 15]. Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/cam>

32. Complementary, Alternative, or Integrative Health: What's In a Name? [Internet]. NCCIH. 2011 [cited 2017 Jun 15]. Available from: <https://nccih.nih.gov/health/integrative-health>
33. Complementary and Alternative Medicine Use Among Women With Breast Cancer: A Systematic Review - ProQuest [Internet]. [cited 2017 Apr 6]. Available from: <http://search.proquest.com/openview/a8c65318b61dc478fb4c37856de78149/1?pq-origsite=gscholar&cbl=33118>
34. Le Journal du CNRS. (240–241).
35. Guglielmini P, Rubagotti A, Boccardo F. Serum enterolactone levels and mortality outcome in women with early breast cancer: a retrospective cohort study. *Breast Cancer Res Treat.* 2012 Apr;132(2):661–8.
36. Seibold P, Vrieling A, Johnson TS, Buck K, Behrens S, Kaaks R, et al. Enterolactone concentrations and prognosis after postmenopausal breast cancer: Assessment of effect modification and meta-analysis: Enterolactone and breast cancer prognosis. *Int J Cancer.* 2014 Aug 15;135(4):923–33.
37. Chantre P. Étude d'innocuité évaluant les effets d'un extrait standardisé en isoflavones de soja (Phyto Soya®) sur le sein et l'endomètre. *Phytothérapie.* 2007 Oct;5(4):224–6.
38. Zava DT, Duwe G. Estrogenic and antiproliferative properties of genistein and other flavonoids in human breast cancer cells *in vitro*. *Nutr Cancer.* 1997 Jan;27(1):31–40.
39. Wang C, Kurzer MS. Phytoestrogen concentration determines effects on DNA synthesis in human breast cancer cells. *Nutr Cancer.* 1997 Jan;28(3):236–47.
40. This P, de la Rochefordière A, Clough K, Fourquet A, Magdelenat H. Intérêts des phyto-estrogènes après un cancer du sein. *Lett Sénologue* 2000 8 37 [Internet]. [cited 2017 Apr 7];9. Available from: <http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/4933.pdf>
41. Barnes S. The chemopreventive properties of soy isoflavonoids in animal models of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 1997 Nov;46(2–3):169–79.
42. Helferich WG, Andrade JE, Hoagland MS. Phytoestrogens and breast cancer: a complex story. *Inflammopharmacology.* 2008 Oct;16(5):219–26.
43. Lorrain E. *La phytothérapie.* Paris: La Boétie; 2013.
44. Razungles J, Cavaillès V, Jalaguier S, Teyssier C. L'effet Warburg: De la théorie du cancer aux applications thérapeutiques en cancérologie. *médecine/sciences.* 2013 Nov;29(11):1026–33.
45. Raynard B. Le jeûne thérapeutique en cancérologie : mode ou réalité ? *Nutr Clin Métabolisme.* 2015 May;29(2):132–5.
46. Curtit E, Mansi L, Kim S, Borg C. Jeûne et Cancer. [cited 2017 Apr 8]; Available from: [https://www.researchgate.net/profile/Stefano\\_Kim/publication/235631453\\_Jeune\\_et\\_cancer/links/0912f5120c4772ba04000000.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Stefano_Kim/publication/235631453_Jeune_et_cancer/links/0912f5120c4772ba04000000.pdf)
47. Jiang Y, Pan Y, Rhea PR, Tan L, Gagea-Iurascu M, Cohen L, et al. Dietary sugar induces tumorigenesis in mammary gland partially through 12 lipoxygenase pathway. *Cancer Res.* 2015 Aug 1;75(15 Supplement):3735–3735.

48. Que sont les compléments alimentaires ? | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cited 2017 May 21]. Available from: <https://www.anses.fr/fr/content/que-sont-les-compl%C3%A9ments-alimentaires>
49. Dubray M. Guide des contre-indications des principales plantes médicinales. Saint-Paul: L. Souny; 2010.
50. Université de Paris-Nord, Diplômes universitaires de médecines naturelles Phytothérapie. Phytothérapie: la santé par les plantes. Bagneux; [Issy-les-Moulineaux: Sélection du "Reader's digest ; Vidal; 2007.
51. Drewe J, Zimmermann C, Zahner C. The effect of a *Cimicifuga racemosa* extracts Ze 450 in the treatment of climacteric complaints – an observational study. *Phytomedicine*. 2013 Jun;20(8–9):659–66.
52. Hernández Muñoz G, Pluchino S. *Cimicifuga racemosa* for the treatment of hot flushes in women surviving breast cancer. *Maturitas*. 2003 Mar;44:S59–65.
53. Ma X, Zhang H, Wang K, Yang L, Qin L, Bai W, et al. Effects of an isopropanolic-aqueous black cohosh extract on central body temperature of ovariectomized rats. *J Ethnopharmacol*. 2011 Oct;138(1):156–61.
54. Seidlova-Wuttke D, Stecher G, Kammann M, Haunschild J, Eder N, Stahnke V, et al. Osteoprotective effects of *Cimicifuga racemosa* and its triterpene-saponins are responsible for reduction of bone marrow fat. *Phytomedicine*. 2012 Jul;19(10):855–60.
55. Bureau L. Actualités en phytothérapie / Revue de presse. 2013;10.
56. Seidlova-Wuttke D, Eder N, Stahnke V, Kammann M, Stecher G, Haunschild J, et al. *Cimicifuga racemosa* and its triterpene-saponins prevent the Metabolic Syndrome and deterioration of cartilage in the knee joint of ovariectomized rats by similar mechanisms. *Phytomedicine*. 2012 Jun;19(8–9):846–53.
57. Québec (Province), Comité de l'évolution des pratiques en oncologie, Dionne A, Direction québécoise du cancer. Traitement pharmacologique et non hormonal des bouffées de chaleur chez les femmes atteintes d'un cancer du sein [Internet]. Québec: Direction québécoise du cancer; 2012 [cited 2016 Oct 27]. Available from: <http://collections.banq.qc.ca/ark:/52327/2162041>
58. Williamson EM, Stockley IH, editors. *Stockley's herbal medicines interactions: a guide to the interactions of herbal medicines*. 2. ed. London: Pharmaceutical Press; 2013. 512 p.
59. Wuttke W, Jarry H, Haunschild J, Stecher G, Schuh M, Seidlova-Wuttke D. The non-estrogenic alternative for the treatment of climacteric complaints: Black cohosh (*Cimicifuga* or *Actaea racemosa*). *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014 Jan;139:302–10.
60. Bruneton J, Poupon E. *Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales*. Paris: Tec & Doc; 2016.
61. Hedrine : Herb Drug Interaction Database: Htinteractions [Internet]. [cited 2016 Oct 27]. Available from: <https://hedrine.ujf-grenoble.fr/htinteractions/hdi>
62. Bruneton J. *Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales*. Paris; Cachan: Éd. Tec & doc ; Éd. médicales internationales; 2009.
63. Komesaroff PA, Black CVS, Cable V, Sudhir K. Effects of wild yam extract on menopausal symptoms, lipids and sex hormones in healthy menopausal women. *Climacteric*. 2001 Jan 1;4(2):144–50.

64. Brinker FJ. Herbal contraindications and drug interactions plus herbal adjuncts with medicines. 4th ed. Sandy, OR: Eclectic Medical Publications; 2010. 598 p.
65. Corjon G. Se soigner par les plantes. Paris: Editions Jean-Paul Gisserot; 2015.
66. Lainé E, Hano C, Lamblin F. Les lignanes phytoestrogènes du lin sont-ils des bienfaiteurs méconnus? *Phytothérapie*. 2007 Aug;5(3):121–8.
67. Morey B, Brown T, others. A review of evidence-based practice in nutrition related complementary therapies: improving the knowledge of dietitians. In: *Cancer Forum* [Internet]. The Cancer Council Australia; 2011 [cited 2016 Oct 31]. p. 112. Available from: <https://search.informit.com.au/documentSummary;dn=266800810870052;res=IELHEA>
68. Martin A. Apports nutritionnels conseillés pour la population française. Paris: Ed. Tec & Doc; 2004.
69. Office of Dietary Supplements - Vitamin E [Internet]. [cited 2016 Oct 31]. Available from: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminE-HealthProfessional/>
70. Guide des compléments alimentaires | Fondation contre le Cancer [Internet]. [cited 2016 Oct 31]. Available from: <http://www.cancer.be/complementsalimentaires/20477>
71. Chabbert-Buffet N, Boutet G. Les traitements non estrogéniques des symptômes de la ménopause: quels risques. *Réal En Gynécologie-Obstétrique*. 2012;160:1–5.
72. Centre de pharmacovigilance de Grenoble. Interactions entre plantes et médicaments, Cours de 6e année officine, septembre 2016.
73. Vardy J, Dhillon HM, Clarke SJ, Olesen I, Leslie F, Warby A, et al. Investigation of herb-drug interactions with ginkgo biloba in women receiving hormonal treatment for early breast cancer. *SpringerPlus*. 2013;2(1):126.
74. Dias MC, Furtado KS, Rodrigues MAM, Barbisan LF. Effects of Ginkgo biloba on chemically-induced mammary tumors in rats receiving tamoxifen. *BMC Complement Altern Med* [Internet]. 2013 Dec [cited 2016 Oct 28];13(1). Available from: <http://bmccomplementalternmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/1472-6882-13-93>
75. Geneslay A, Derbré S. Place des compléments alimentaires à base de plantes dans le régime amaigrissant. *Actual Pharm*. 2014 May;53(536):49–53.
76. Kim J, Soh SY, Shin J, Cho C-W, Choi YH, Nam S-Y. Bioactives in cactus (*Opuntia ficus-indica*) stems possess potent antioxidant and pro-apoptotic activities through COX-2 involvement: Antioxidants in cactus stems. *J Sci Food Agric*. 2015 Oct;95(13):2601–6.
77. An BH, Jeong H, Zhou W, Liu X, Kim S, Jang CY, et al. Evaluation of the Biological Activity of *Opuntia ficus indica* as a Tissue- and Estrogen Receptor Subtype-Selective Modulator: *Opuntia ficus indica* as SERM. *Phytother Res*. 2016 Jun;30(6):971–80.
78. Arnal-Schnebelen B. Le(s) syndrome(s) prémenstruel(s), place de l'huile d'onagre et de l'huile de bourrache. *Phytothérapie*. 2006 Feb 1;4(1):hs8-hs13.
79. Foster RH, Hardy G, Alany RG. Borage oil in the treatment of atopic dermatitis. *Nutrition*. 2010 Jul 1;26(7):708–18.

80. Vacillotto G, Favretto D, Seraglia R, Pagiotti R, Traldi P, Mattoli L. A rapid and highly specific method to evaluate the presence of pyrrolizidine alkaloids in *Borago officinalis* seed oil. *J Mass Spectrom.* 2013 Oct 1;48(10):1078–82.
81. Chabosseau S, Derbré S. Cancer du sein : recommandations sur l'usage de la phytothérapie. *Actual Pharm.* 2016 Jan;55(552):45–9.
82. Kenny FS, Pinder SE, Ellis IO, Gee JMW, Nicholson RI, Bryce RP, et al. Gamma linolenic acid with tamoxifen as primary therapy in breast cancer. *Int J Cancer.* 2000 Mar 1;85(5):643–8.
83. Institut Européen des Substances Végétales. Alchémille - Institut Européen des Substances Végétales. 2012 Juin;
84. Marine Jacquet et Nathalie Laurent. La phytothérapie à l'officine - CD de Marine Jacquet et Nathalie Laurent. 2013.
85. Liu S, Zhao R, Li X, Guo H, Tian Z, Zhang N, et al. Attenuation of reserpine-induced pain/depression dyad by gentiopicoside through downregulation of GluN2B receptors in the amygdala of mice. *Neuromolecular Med.* 2014 Jun;16(2):350–9.
86. Prasad S, Gupta SC, Tyagi AK, Aggarwal BB. Curcumin, a component of golden spice: From bedside to bench and back. *Biotechnol Adv.* 2014 Nov;32(6):1053–64.
87. Esatbeyoglu T, Huebbe P, Ernst IMA, Chin D, Wagner AE, Rimbach G. Curcumin-From Molecule to Biological Function. *Angew Chem Int Ed.* 2012 May 29;51(22):5308–32.
88. Ernst E, Pittler MH. Efficacy of ginger for nausea and vomiting: a systematic review of randomized clinical trials. *Br J Anaesth.* 2000 Mar;84(3):367–71.
89. Arslan M, Ozdemir L. Oral Intake of Ginger for Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting Among Women With Breast Cancer. *Clin J Oncol Nurs.* 2015 Oct 1;19(5):E92–7.
90. Interactions médicamenteuses et cytochromes P450 - HUG.
91. Villarini M, Pagiotti R, Dominici L, Fatigoni C, Vannini S, Levorato S, et al. Investigation of the Cytotoxic, Genotoxic, and Apoptosis-Inducing Effects of Estragole Isolated from Fennel ( *Foeniculum vulgare* ). *J Nat Prod.* 2014 Apr 25;77(4):773–8.
92. Ragone MI, Sella M, Conforti P, Volonté MG, Consolini AE. The spasmolytic effect of *Aloysia citriodora*, Palau (South American cedrón) is partially due to its vitexin but not isovitexin on rat duodenum. *J Ethnopharmacol.* 2007 Sep;113(2):258–66.
93. Kao T-C, Wu C-H, Yen G-C. Bioactivity and Potential Health Benefits of Licorice. *J Agric Food Chem.* 2014 Jan 22;62(3):542–53.
94. Asha MK, Debraj D, Prashanth D'souza, Edwin JR, Srikanth HS, Muruganantham N, et al. In vitro anti-*Helicobacter pylori* activity of a flavonoid rich extract of *Glycyrrhiza glabra* and its probable mechanisms of action. *J Ethnopharmacol.* 2013 Jan;145(2):581–6.
95. Aigueperse L. Plantes à l'officine: soyons phytovigilants !, 184p. [Grenoble]: Faculté de pharmacie; 2015.
96. Ernst E, Chrubasik S. PHYTO–ANTI-INFLAMMATORIES. *Rheum Dis Clin N Am.* 2000 Feb;26(1):13–27.

97. Chantre P, Cappelaere A, Leblan D, Guedon D, Vandermander J, Fournie B. Efficacy and tolerance of *Harpagophytum procumbens* versus diacerhein in treatment of osteoarthritis. *Phytomedicine*. 2000 Jun;7(3):177–83.
98. Zhang L, Feng L, Jia Q, Xu J, Wang R, Wang Z, et al. Effects of  $\beta$ -glucosidase hydrolyzed products of harpagide and harpagoside on cyclooxygenase-2 (COX-2) in vitro. *Bioorg Med Chem*. 2011 Aug;19(16):4882–6.
99. Uhlenbruck G, Leendert RV, Schneider B, Beuth J. Reduced Side-effects of Adjuvant Hormone Therapy in Breast Cancer Patients by Complementary Medicine. *In Vivo*. 2010 Sep 1;24(5):799–802.
100. Beuth J, Braun JM. Modulation of Murine Tumor Growth and Colonization by Bromelaine, an Extract of the Pineapple Plant (*Ananas Comosum* L.). *In Vivo*. 2005 Mar 1;19(2):483–5.
101. Lorrain E. *La phytothérapie*. Paris: La Boétie; 2013.
102. Goetz P. Phytothérapie de l'ostéoporose. *Phytothérapie*. 2008 Feb;6(1):33–8.
103. Seviorka DK, Hokkanen J, Tolonen A, Abass K, Tursas L, Pelkonen O, et al. Rapid screening of commercially available herbal products for the inhibition of major human hepatic cytochrome P450 enzymes using the N-in-one cocktail. *Xenobiotica*. 2010 Apr;40(4):245–54.
104. KInçalp S, Ekiz F, Başar Ö, Coban S, Yüksel O. *Equisetum arvense* (Field Horsetail)-induced liver injury. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012 Feb;24(2):213–4.
105. Chrubasik S, Enderlein W, Bauer R, Grabner W. Evidence for antirheumatic effectiveness of *Herba Urticae dioicae* in acute arthritis: A pilot study. *Phytomedicine*. 1997 Jun;4(2):105–8.
106. Randall C, Randall H, Dobbs F, Hutton C, Sanders H. Randomized controlled trial of nettle sting for treatment of base-of-thumb pain. *J R Soc Med*. 2000 Jun 1;93(6):305–9.
107. Chrubasik S, Enderlein W, Bauer R, Grabner W. Evidence for antirheumatic effectiveness of *Herba Urticae dioicae* in acute arthritis: A pilot study. *Phytomedicine*. 1997 Jun;4(2):105–8.
108. Goetz P. Phytothérapie de l'ostéoporose. *Phytothérapie*. 2008 Feb;6(1):33–8.
109. PITTILER MH, STEVINSON C, WHITE A, EISENBERG D. *Médecines alternatives : le guide critique*. Paris: Elsevier; 2005.
110. Dr Olivier Coudron et Dr Mathieu Guerriaud. *La vitamine D - Diplôme Universitaire de conseil en nutrition et micronutrition à l'officine*. 2011.
111. EFSA RÉGLEMENT ALLÉGATIONS 13,1.pdf.
112. ZELEK L. Nutrition et prévention tertiaire des cancers. *Lett Cancérologue*. 2012;21(2):124–127.
113. Linde K, Ramirez G, Mulrow CD, Pauls A, Weidenhammer W, Melchart D. St John's wort for depression--an overview and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ*. 1996 Aug 3;313(7052):253–8.
114. Grube B, Walper A, Wheatley D. St. John's Wort extract: efficacy for menopausal symptoms of psychological origin. *Adv Ther*. 1999 Aug;16(4):177–86.
115. interactions\_medicamenteuses\_et\_cyp450.pdf.



116. Parker V, Wong AH, Boon HS, Seeman MV. Adverse reactions to St John's Wort. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr*. 2001 Feb;46(1):77–9.
117. Barnes J, Anderson LA, Phillipson JD. St John's wort (*Hypericum perforatum* L.): a review of its chemistry, pharmacology and clinical properties. *J Pharm Pharmacol*. 2001 May;53(5):583–600.
118. Akhondzadeh S, Fallah-Pour H, Afkham K, Jamshidi A-H, Khalighi-Cigaroudi F. Comparison of *Crocus sativus* L. and imipramine in the treatment of mild to moderate depression: A pilot double-blind randomized trial [ISRCTN45683816]. *BMC Complement Altern Med* [Internet]. 2004 Dec [cited 2016 Nov 10];4(1). Available from: <http://bmccomplementaltermmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/1472-6882-4-12>
119. Akhondzadeh Basti A, Moshiri E, Noorbala A-A, Jamshidi A-H, Abbasi SH, Akhondzadeh S. Comparison of petal of *Crocus sativus* L. and fluoxetine in the treatment of depressed outpatients: A pilot double-blind randomized trial. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007 Mar;31(2):439–42.
120. Schmidt M, Betti G, Hensel A. Saffron in phytotherapy: Pharmacology and clinical uses. *Wien Med Wochenschr*. 2007 Jul;157(13–14):315–9.
121. Brooks NA, Wilcox G, Walker KZ, Ashton JF, Cox MB, Stojanovska L. Beneficial effects of *Lepidium meyenii* (Maca) on psychological symptoms and measures of sexual dysfunction in postmenopausal women are not related to estrogen or androgen content: *Menopause*. 2008 Dec;15(6):1157–62.
122. Stojanovska L, Law C, Lai B, Chung T, Nelson K, Day S, et al. Maca reduces blood pressure and depression, in a pilot study in postmenopausal women. *Climacteric*. 2015 Jan 2;18(1):69–78.
123. Lee MS, Shin B-C, Yang EJ, Lim H-J, Ernst E. Maca (*Lepidium meyenii*) for treatment of menopausal symptoms: A systematic review. *Maturitas*. 2011 Nov;70(3):227–33.
124. Valerio LG, Gonzales GF. Toxicological Aspects of the South American Herbs Cat's Claw (*Uncaria tomentosa*) and Maca (*Lepidium meyenii*): A Critical Synopsis. *Toxicol Rev*. 2005;24(1):11–35.
125. Dr Mathieu Guerriaud et Dr Olivier Coudron. *Le tryptophane - Diplome universitaire conseil en nutrition/micronutrition - Université de Bourgogne*. 2011.
126. Smith K, Fairburn C, Cowen P. Relapse of depression after rapid depletion of tryptophan. *The Lancet*. 1997 Mar;349(9056):915–9.
127. Neumeister A. Tryptophan depletion, serotonin, and depression: where do we stand? *Psychopharmacol Bull*. 2003;37(4):99–115.
128. Ngan A, Conduit R. A Double-blind, Placebo-controlled Investigation of the Effects of *Passiflora incarnata* (Passionflower) Herbal Tea on Subjective Sleep Quality: EFFECT OF PASSIONFLOWER ON SUBJECTIVE SLEEP QUALITY. *Phytother Res*. 2011 Aug;25(8):1153–9.
129. Movafegh A, Alizadeh R, Hajimohamadi F, Esfehani F, Nejatfar M. Preoperative Oral *Passiflora Incarnata* Reduces Anxiety in Ambulatory Surgery Patients: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study: *Anesth Analg*. 2008 Jun;106(6):1728–32.
130. Aslanargun P, Cuvas O, Dikmen B, Aslan E, Yuksel MU. *Passiflora incarnata* Linneaus as an anxiolytic before spinal anesthesia. *J Anesth*. 2012 Feb;26(1):39–44.
131. Fisher AA, Purcell P, Le Couteur DG. Toxicity of *Passiflora incarnata* L. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2000;38(1):63–6.

132. Dr Olivier Coudron et Dr Mathieu Guerriaud. Magnésium: diplôme universitaire de conseils en nutrition et micronutrition. 2011 Jan.
133. Rajizadeh A, Mozaffari-Khosravi H, Yassini-Ardakani M, Dehghani A. Effect of magnesium supplementation on depression status in depressed patients with magnesium deficiency: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrition*. 2017 Mar;35:56–60.
134. McCabe D, Lisy K, Lockwood C, Colbeck M. The impact of essential fatty acid, B vitamins, vitamin C, magnesium and zinc supplementation on stress levels in women: a systematic review. *JBI Database Syst Rev Implement Rep*. 2017 Feb;15(2):402–53.
135. Benke D, Barberis A, Kopp S, Altmann K-H, Schubiger M, Vogt KE, et al. GABA A receptors as in vivo substrate for the anxiolytic action of valerianic acid, a major constituent of valerian root extracts. *Neuropharmacology*. 2009 Jan;56(1):174–81.
136. Leathwood PD, Chauffard F, Heck E, Munoz-Box R. Aqueous extract of valerian root (*Valeriana officinalis* L.) improves sleep quality in man. *Pharmacol Biochem Behav*. 1982 Jul;17(1):65–71.
137. Pharmakologische Behandlung der Insomnie - Schlafzentrum München [Internet]. [cited 2016 Nov 11]. Available from: <http://www.schlafzentrum.med.tum.de/index.php/page/pharmakologische-behandlung-der-insomnie>
138. Stevinson C. Valerian for insomnia: a systematic review of randomized clinical trials. *Sleep Med*. 2000 Apr 1;1(2):91–9.
139. Dorn M. Efficacy and tolerability of Baldrian versus oxazepam in non-organic and non-psychiatric insomniacs: a randomised, double-blind, clinical, comparative study. *Forsch Komplementarmedizin Klass Naturheilkunde Res Complement Nat Class Med*. 2000 Apr;7(2):79–84.
140. Kohnen R, Oswald WD. The effects of valerian, propranolol, and their combination on activation, performance, and mood of healthy volunteers under social stress conditions. *Pharmacopsychiatry*. 1988 Nov;21(6):447–8.
141. Taibi DM, Landis CA, Petry H, Vitiello MV. A systematic review of valerian as a sleep aid: safe but not effective. *Sleep Med Rev*. 2007 Jun;11(3):209–30.
142. Cohen DL, Toro YD. A Case of Valerian-associated Hepatotoxicity: *J Clin Gastroenterol*. 2008 Sep;42(8):961–2.
143. Vassiliadis T, Anagnostis P, Patsiaoura K, Giouleme O, Katsinelos P, Mpoumponaris A, et al. Valeriana hepatotoxicity. *Sleep Med*. 2009 Sep;10(8):935.
144. Prescrire - Tous les articles en Une: Archive Insomnie : une place pour la phytothérapie traditionnelle'', 1er février 2005 [Internet]. [cited 2016 Nov 11]. Available from: <http://www.prescrire.org/Fr/3/31/23555/0/2005/ArchiveNewsDetails.aspx?page=7>
145. Touitou Y, Reinberg A, Touitou D. Association between light at night, melatonin secretion, sleep deprivation, and the internal clock: Health impacts and mechanisms of circadian disruption. *Life Sci*. 2017 Feb 15;
146. Gubin DG, Weinert D, Rybina SV, Danilova LA, Solovieva SV, Durov AM, et al. Activity, sleep and ambient light have a different impact on circadian blood pressure, heart rate and body temperature rhythms. *Chronobiol Int*. 2017 Feb 16;1–18.

147. Awad R, Muhammad A, Durst T, Trudeau VL, Arnason JT. Bioassay-guided fractionation of lemon balm (*Melissa officinalis* L.) using an in vitro measure of GABA transaminase activity. *Phytother Res.* 2009 Aug;23(8):1075–81.
148. Goetz P. Les secrets des associations synergiques de plantes facilitant le fonctionnement biologique hépatobiliaire. *Phytothérapie.* 2016 Apr;14(2):83–7.
149. Goetz P, Le Jeune R. Artichaut, *Cynara scolymus*. *Phytothérapie.* 2007 Oct;5(4):219–22.
150. Kraft K. Artichoke leaf extract — Recent findings reflecting effects on lipid metabolism, liver and gastrointestinal tracts. *Phytomedicine.* 1997 Dec;4(4):369–78.
151. Chabousseau S. Plantes médicinales et cancer du sein : état des lieux et recommandations sur leurs utilisations. Angers; 2013.
152. Goetz P. Les secrets des associations synergiques de plantes facilitant le fonctionnement biologique hépatobiliaire. *Phytothérapie.* 2016 Apr;14(2):83–7.
153. Mulrow C, Lawrence V, Jacobs B, Dennehy C, Sapp J, Ramirez G, et al. Milk Thistle: Effects on Liver Disease and Cirrhosis and Clinical Adverse Effects: Summary [Internet]. Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2000 [cited 2016 Dec 22]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11896/>
154. Kim C-S, Choi S-J, Park C-Y, Li C, Choi J-S. Effects of Silybinin on the Pharmacokinetics of Tamoxifen and Its Active Metabolite, 4-Hydroxytamoxifen in Rats. *Anticancer Res.* 2010 Jan 1;30(1):79–85.
155. Beevi SS, Mangamoori LN, Subathra M, Edula JR. Hexane Extract of *Raphanus sativus* L. Roots Inhibits Cell Proliferation and Induces Apoptosis in Human Cancer Cells by Modulating Genes Related to Apoptotic Pathway. *Plant Foods Hum Nutr.* 2010 Sep;65(3):200–9.
156. Barillari J, Cervellati R, Costa S, Guerra MC, Speroni E, Utan A, et al. Antioxidant and Choleric Properties of *Raphanus sativus* L. Sprout (Kaiware Daikon) Extract. *J Agric Food Chem.* 2006 Dec;54(26):9773–8.
157. Hanlon PR, Robbins MG, Hammon LD, Barnes DM. Aqueous extract from the vegetative portion of Spanish black radish (*Raphanus sativus* L. var. *niger*) induces detoxification enzyme expression in HepG2 cells. *J Funct Foods.* 2009 Oct;1(4):356–65.
158. Magielse J, Arcoraci T, Breynaert A, Dooren I van, Kanyanga C, Fransen E, et al. Antihepatotoxic activity of a quantified *Desmodium adscendens* decoction and d-pinitol against chemically-induced liver damage in rats. *J Ethnopharmacol.* 2013 Mar;146(1):250–6.
159. Dr Olivier Coudron et Dr Mathieu Guerriaud. Les polyphénols - Diplôme Universitaire de conseils en nutrition et micronutrition à l'officine. 2011.
160. Béliveau R, Gingras D. Les aliments contre le cancer la prévention du cancer par l'alimentation. Paris: Librairie générale française; 2009.
161. Bidri M, Choay P. Regain d'intérêt pour la grenade, un fruit majestueux aux multiples propriétés. *Phytothérapie* [Internet]. 2016 Aug 3 [cited 2016 Dec 30]; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10298-016-1055-2>
162. Azadzoï K, Schulman R, Aviram M, Siroky M. OXIDATIVE STRESS IN ARTERIOGENIC ERECTILE DYSFUNCTION: PROPHYLACTIC ROLE OF ANTIOXIDANTS. *J Urol.* 2005 Jul;174(1):386–93.

163. Gil MI, Tomás-Barberán FA, Hess-Pierce B, Holcroft DM, Kader AA. Antioxidant Activity of Pomegranate Juice and Its Relationship with Phenolic Composition and Processing. *J Agric Food Chem.* 2000 Oct;48(10):4581–9.
164. Seeram NP, Aviram M, Zhang Y, Henning SM, Feng L, Dreher M, et al. Comparison of Antioxidant Potency of Commonly Consumed Polyphenol-Rich Beverages in the United States. *J Agric Food Chem.* 2008 Feb;56(4):1415–22.
165. Schubert SY, Lansky EP, Neeman I. Antioxidant and eicosanoid enzyme inhibition properties of pomegranate seed oil and fermented juice flavonoids. *J Ethnopharmacol.* 1999 Jul;66(1):11–7.
166. Edeas M. Polyphénols et jus de grenade. *Phytothérapie.* 2010 Feb;8(1):16–20.
167. Ito H, Li P, Koreishi M, Nagatomo A, Nishida N, Yoshida T. Ellagitannin oligomers and a neolignan from pomegranate arils and their inhibitory effects on the formation of advanced glycation end products. *Food Chem.* 2014 Jun;152:323–30.
168. Wang L, Martins-Green M. Pomegranate and Its Components as Alternative Treatment for Prostate Cancer. *Int J Mol Sci.* 2014 Aug 25;15(9):14949–66.
169. Seeram N, Adams L, Henning S, Niu Y, Zhang Y, Nair M, et al. In vitro antiproliferative, apoptotic and antioxidant activities of punicalagin, ellagic acid and a total pomegranate tannin extract are enhanced in combination with other polyphenols as found in pomegranate juice. *J Nutr Biochem.* 2005 Jun;16(6):360–7.
170. Johnson SA, Figueroa A, Navaei N, Wong A, Kalfon R, Ormsbee LT, et al. Daily Blueberry Consumption Improves Blood Pressure and Arterial Stiffness in Postmenopausal Women with Pre- and Stage 1-Hypertension: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *J Acad Nutr Diet.* 2015 Mar;115(3):369–77.
171. Dr Olivier Coudron et Dr Mathieu Guerriaud. L-carnosine - Diplôme universitaire de conseils en nutrition et micronutrition à l'officine. Université de Bourgogne; 2011.
172. Gaunitz F, Hipkiss AR. Carnosine and cancer: a perspective. *Amino Acids.* 2012 Jul;43(1):135–42.
173. Morisco C, Trimarco B, Condorelli M. Effect of coenzyme Q10 therapy in patients with congestive heart failure: a long-term multicenter randomized study. *Clin Investig [Internet].* 1993 Aug [cited 2016 Dec 27];71(S8). Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF00226854>
174. Roffe L. Efficacy of Coenzyme Q10 for Improved Tolerability of Cancer Treatments: A Systematic Review. *J Clin Oncol.* 2004 Nov 1;22(21):4418–24.
175. Premkumar VG, Yuvaraj S, Vijayarathy K, Gangadaran SGD, Sachdanandam P. Effect of Coenzyme Q10, Riboflavin and Niacin on Serum CEA and CA 15-3 Levels in Breast Cancer Patients Undergoing Tamoxifen Therapy. *Biol Pharm Bull.* 2007;30(2):367–70.
176. Loza M, Metelitsa L, Perussia B. NKT and T cells: coordinate regulation of NK-like phenotype and cytokine production. *Eur J Immunol.* 2002 Dec;32(12):3453–62.
177. Currier NL, Lejtenyi D, Miller SC. Effect over time of in-vivo administration of the polysaccharide arabinogalactan on immune and hemopoietic cell lineages in murine spleen and bone marrow. *Phytomedicine.* 2003 Jan;10(2–3):145–53.
178. Goetz P. Les plantes immunostimulantes adjuvantes de la thérapeutique antitumorale. *Phytothérapie.* 2004 Nov;2(6):180–2.

179. Donatini B. Le *Coriolus versicolor*: le plus puissant immunostimulant connu. Utilisation en cancérologie, contre les virus et pour toute stimulation immunitaire. *Phytothérapie*. 2010 Aug;8(4):255–8.
180. Ho CY, Lau CBS, Kim CF, Leung KN, Fung KP, Tse TF, et al. Differential effect of *Coriolus versicolor* (Yunzhi) extract on cytokine production by murine lymphocytes in vitro. *Int Immunopharmacol*. 2004 Nov;4(12):1549–57.
181. Sakagami H, Kim F, Konno K. Stimulation of human peripheral blood polymorphonuclear cell iodination by PSK subfractions. *Anticancer Res*. 1990 Jun;10(3):697–702.
182. Masanori Ikuzawa, Kenichi Matsunaga, Satoru Nishiyama, Shinji Nakajima, Yasuhiko Kobayashi, Takao Andoh, et al. Fate and distribution of an antitumor protein-bound polysaccharide PSK (Krestin®). *Int J Immunopharmacol*. 1988 Jan;10(4):415–23.
183. Liu WK, Ng TB, Sze SF, Tsui KW. Activation of peritoneal macrophages by polysaccharopeptide from the mushroom, *Coriolus versicolor*. *Immunopharmacology*. 1993 Sep;26(2):139–46.
184. Sakagami H, Aoki T, Simpson A, Tanuma S. Induction of immunopotential activity by a protein-bound polysaccharide, PSK (review). *Anticancer Res*. 1991 Apr;11(2):993–9.
185. Kohgo Y, Hirayama Y, Sakamaki S, Matsunaga T, Ohi S, Kuga T, et al. Improved Recovery of Myelosuppression following Chemotherapy in Mice by Combined Administration of PSK and Various Cytokines. *Acta Haematol*. 2009 Feb 18;92(3):130–5.
186. Tsuji K, Takagi M, Kobayashi T, Ishiguro A, Naganuma K, Koike K, et al. [Effect of a protein-bound polysaccharide, PSK, on human hemopoietic progenitors]. *Nihon Ketsueki Gakkai Zasshi J Jpn Haematol Soc*. 1989 May;52(3):594–600.
187. Ho JC., Konerding MA, Gaumann A, Groth M, Liu WK. Fungal polysaccharopeptide inhibits tumor angiogenesis and tumor growth in mice. *Life Sci*. 2004 Jul;75(11):1343–56.
188. Morimoto T, Ogawa M, Orita K, Sugimachi K, Toge T, Dohi K, et al. Postoperative adjuvant randomised trial comparing chemoendocrine therapy, chemotherapy and immunotherapy for patients with stage II breast cancer: 5-year results from the nishinohon cooperative study group of adjuvant chemoendocrine therapy for breast cancer (ACETBC) of Japan. *Eur J Cancer*. 1996 Feb;32(2):235–42.
189. Yokoe T, Iino Y, Takei H, Horiguchi J, Koibuchi Y, Maemura M, et al. HLA antigen as predictive index for the outcome of breast cancer patients with adjuvant immunochemotherapy with PSK. *Anticancer Res*. 1997 Aug;17(4A):2815–8.
190. Wong CK, Tse PS, Wong ELY, Leung PC, Fung KP, Lam CWK. Immunomodulatory effects of Yun Zhi and Danshen capsules in health subjects—a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Int Immunopharmacol*. 2004 Feb;4(2):201–11.
191. Ng TB, Chan WY. Polysaccharopeptide from the mushroom *Coriolus versicolor* possesses analgesic activity but does not produce adverse effects on female reproductive or embryonic development in mice. *Gen Pharmacol Vasc Syst*. 1997 Aug;29(2):269–73.
192. Nicandro JPA, Tsourounis C, Frassetto L, Guglielmo BJ. In vivo Effect of I'm-Yunity™ on Hepatic Cytochrome P450 3A4. *J Herb Pharmacother*. 2007 Jan;7(1):39–56.
193. Donatini B. Le *Ganoderma lucidum*: accompagnement cancérologique, lutte antivirale, lutte contre l'inflammation ou contre le syndrome métabolique. *Phytothérapie*. 2010 Oct;8(5):307–12.

194. Kim HS. In vitro chemopreventive effects of plant polysaccharides (*Aloe barbadensis* Miller, *Lentinus edodes*, *Ganoderma lucidum* and *Coriolus versicolor*). *Carcinogenesis*. 1999 Aug 1;20(8):1637–40.
195. Hu H, Ahn N-S, Yang X, Lee Y-S, Kang K-S. *Ganoderma lucidum* extract induces cell cycle arrest and apoptosis in MCF-7 human breast cancer cell. *Int J Cancer*. 2002 Nov 20;102(3):250–3.
196. Lei LS, Lin ZB. Effects of *Ganoderma* polysaccharides on the activity of DNA polymerase alpha of splenocytes and immune function in aged mice. *Yao Xue Xue Bao*. 1993;28(8):577–82.
197. Tang W, Liu J-W, Zhao W-M, Wei D-Z, Zhong J-J. Ganoderic acid T from *Ganoderma lucidum* mycelia induces mitochondria mediated apoptosis in lung cancer cells. *Life Sci*. 2006 Dec;80(3):205–11.
198. Sliva D, Labarrere C, Slivova V, Sedlak M, Lloyd FP, Ho NW. *Ganoderma lucidum* suppresses motility of highly invasive breast and prostate cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002 Nov;298(4):603–12.
199. Sze DM-Y, Chan GC-F. Supplements for immune enhancement in hematologic malignancies. *Hematology*. 2009 Jan 1;2009(1):313–9.
200. Yang Q, Wang S, Xie Y, Sun J, Wang J. HPLC analysis of *Ganoderma lucidum* polysaccharides and its effect on antioxidant enzymes activity and Bax, Bcl-2 expression. *Int J Biol Macromol*. 2010 Mar 1;46(2):167–72.
201. Tang W, Gao Y, Chen G, Gao H, Dai X, Ye J, et al. A Randomized, Double-Blind and Placebo-Controlled Study of a *Ganoderma lucidum* Polysaccharide Extract in Neurasthenia. *J Med Food*. 2005 Mar 1;8(1):53–8.
202. Fonseca FN, Papanicolaou G, Lin H, Lau CBS, Kennelly EJ, Cassileth BR, et al. *Echinacea purpurea* (L.) Moench modulates human T-cell cytokine response. *Int Immunopharmacol*. 2014 Mar;19(1):94–102.
203. Goetz P. Les plantes immunostimulantes adjuvantes de la thérapeutique antitumorale. *Phytothérapie*. 2004 Nov;2(6):180–2.
204. Mullins RJ, Heddle R. Adverse reactions associated with echinacea: the Australian experience. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002 Jan;88(1):42–51.
205. Yu C., Kim S., Lim J., Kim M., Chung I. Intraspecific relationship analysis by DNA markers and in vitro cytotoxic and antioxidant activity in *Eleutherococcus senticosus*. *Toxicol In Vitro*. 2003 Apr;17(2):229–36.
206. Goetz P, Chemouny B. Asthénie Approche par la phytothérapie et l’homéopathie. *Phytothérapie*. 2012 Oct;10(5):313–8.
207. Hartz AJ, Bentler S, Noyes R, Hoehns J, Logemann C, Sinift S, et al. Randomized controlled trial of Siberian ginseng for chronic fatigue. *Psychol Med*. 2004 Jan;34(1):51–61.
208. Kim M-S, Lim H-J, Yang HJ, Lee MS, Shin B-C, Ernst E. Ginseng for managing menopause symptoms: a systematic review of randomized clinical trials. *J Ginseng Res*. 2013 Jan 15;37(1):30–6.
209. Cui Y. Association of Ginseng Use with Survival and Quality of Life among Breast Cancer Patients. *Am J Epidemiol*. 2006 Feb 8;163(7):645–53.

210. Girardin-Andréani C. Spiruline: système sanguin, système immunitaire et cancer\*. *Phytothérapie*. 2005 Aug;3(4):158–61.
211. Percie du Sert P. Les pollens apicoles. *Phytothérapie*. 2009 Apr;7(2):75–82.
212. Horcajada-Molteni M-N, Crespy V, Coxam V, Davicco M-J, Rémésy C, Barlet J-P. Rutin Inhibits Ovariectomy-Induced Osteopenia in Rats. *J Bone Miner Res*. 2000 Nov 1;15(11):2251–8.
213. Hellström A-C, Muntzing J. The pollen extract Femal—a nonestrogenic alternative to hormone therapy in women with menopausal symptoms: *Menopause J North Am Menopause Soc*. 2012 Jul;19(7):825–9.
214. Georgiev DB, Goudev AR, Manassiev N, Metka M, Huber JC. Effects of an Herbal Medication Containing Bee Products on Menopausal Symptoms and Cardiovascular Risk Markers: Results of a Pilot Open-uncontrolled Trial. *Medscape Gen Med [Internet]*. 2004 Dec 16 [cited 2017 Feb 10];6(4). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1480585/>
215. Song YS, Park E-H, Jung KJ, Jin C. Inhibition of angiogenesis by propolis. *Arch Pharm Res*. 2002 Aug;25(4):500–4.
216. Cardinault N, Cayeux M-O, Percie du Sert P. La propolis : origine, composition et propriétés. *Phytothérapie*. 2012 Oct;10(5):298–304.
217. Kampa M, Alexaki V-I, Notas G, Nifli A-P, Nistikaki A, Hatzoglou A, et al. Antiproliferative and apoptotic effects of selective phenolic acids on T47D human breast cancer cells: potential mechanisms of action. *Breast Cancer Res*. 2003;6:R63.
218. Watabe M, Hishikawa K, Takayanagi A, Shimizu N, Nakaki T. Caffeic Acid Phenethyl Ester Induces Apoptosis by Inhibition of NFκB and Activation of Fas in Human Breast Cancer MCF-7 Cells. *J Biol Chem*. 2004 Feb 13;279(7):6017–26.
219. Popolo A, Piccinelli AL, Morello S, Sorrentino R, Osmany CR, Rastrelli L, et al. Cytotoxic activity of nemorosone in human MCF-7 breast cancer cells. *Can J Physiol Pharmacol*. 2010 Dec 22;89(1):50–7.
220. Weng M-S, Liao C-H, Chen C-N, Wu C-L, Lin J-K. Propolin H from Taiwanese Propolis Induces G1 Arrest in Human Lung Carcinoma Cells. *J Agric Food Chem*. 2007 Jun 1;55(13):5289–98.
221. Gardana C, Simonetti P. Evaluation of allergens in propolis by ultra-performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry: Determination of propolis allergens by UPLC/MS/MS. *Rapid Commun Mass Spectrom*. 2011 Jun 15;25(11):1675–82.
222. Andreas S. Isolation and characterisation of substances from Royal Jelly [Internet]. 2003 [cited 2017 Feb 7]. Available from: <http://mediatum.ub.tum.de/doc/603410/file.pdf>
223. Viuda-Martos M, Ruiz-Navajas Y, Fernández-López J, Pérez-Álvarez JA. Functional Properties of Honey, Propolis, and Royal Jelly. *J Food Sci*. 2008 Nov;73(9):R117–24.
224. Ballot Flurin C. Miels et gelée royale: leur origine, leur nature, leur composition et leurs propriétés reconnues. *Phytothérapie*. 2009 Apr;7(2):87–90.
225. Les produits de la ruche en complément des traitements des maladies infectieuses et cancéreuses. *Conférence PharmagoraPlus*. 2016 décembre;(3157).
226. Dutau G. Allergies au miel et aux produits de la ruche. *Phytothérapie*. 2009 Apr;7(2):106–11.

227. Boiron M, Roux F, Wagner J-P. Accompagnement en oncologie. Courbevoie: Éd. Le Moniteur des pharmacies - Newsmed; 2014.
228. Bagot J-L. L'homéopathie dans les soins de support en cancérologie. Paris: CEDH; 2007.





# Serment de Galien



« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

**D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.**

**D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.**

**De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.**

**Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».**

**THÈSE SOUTENUE PAR:** Léa GOSSELIN

**TITRE:** SOINS DE SUPPORT EN PHYTOTHERAPIE ET EN MICRO NUTRITION UTILISÉS POUR PALLIER AUX EFFETS SECONDAIRES DE L'HORMONOTHÉRAPIE SUITE À UN CANCER DU SEIN HORMONO-DEPENDANT : SYNTHÈSE DES DONNÉES SCIENTIFIQUES ET RÉALISATION D'UN LIVRET THÉRAPEUTIQUE D'AIDE À L'ACCOMPAGNEMENT DES PATIENTES À DESTINATION DU PHARMACIEN D'OFFICINE.

## **RÉSUMÉ**

Le cancer du sein est le cancer féminin le plus fréquent dans le monde. Parmi les traitements entrepris on compte l'hormonothérapie, importante pour obtenir une rémission de la maladie lors d'un cancer du sein hormono-dépendant. Cependant, ce traitement n'est pas sans effet secondaire, dont les conséquences peuvent influencer la réponse à ce dernier. Par ailleurs, les médecines naturelles et en particulier la phytothérapie connaissent un engouement croissant dans notre monde actuel. La diversité et la fiabilité des sources d'informations accessibles au grand public, en particulier par le biais d'internet, en font un enjeu majeur pour le bon usage de ces médecines alternatives et complémentaires. Le pharmacien d'officine, acteur de santé de proximité et garant du bon usage du médicament, est alors un interlocuteur important auprès de ces patientes souffrant d'un cancer du sein. Par ses conseils, il peut accompagner la patiente dans la bonne prise de son traitement et sur l'utilisation adaptée de la phytothérapie et de la micro-nutrition. L'objectif de cette thèse est de faire une synthèse des publications scientifiques existantes sur les interactions entre les traitements de l'hormonothérapie et les médecines alternatives et complémentaires. Ce travail est réuni au sein d'un livret thérapeutique d'aide à l'accompagnement des patientes, à destination des professionnels de santé; le but étant d'en faire profiter le plus grand nombre afin d'optimiser la prise en charge des femmes souffrant d'un cancer du sein.

**MOTS CLÉS:** cancer du sein hormono-dépendant, hormonothérapie, phytothérapie, micro-nutrition, homéopathie, interactions, livret thérapeutique.

**THÈSE SOUTENUE LE** 7 Juillet 2017

**Par :** Léa GOSSELIN

*[Données à caractère personnel]*

## **COMPOSITION DU JURY :**

Président du jury: Dr Serge KRIVOBOK, Docteur en Pharmacie et Maître de conférences en Biologie Végétale et Botanique (Directeur de thèse)

Membres du jury: Dr Marine JACQUET, Docteur en Pharmacie (Directrice de thèse, sous la responsabilité du Dr Serge Krivobok, tuteur universitaire)

Dr Nathalie FOUILHÉ SAM-LAI, Docteur en Pharmacie

Dr Muriel REY, Docteur en Pharmacie

**FILIÈRE:** Officine