



**HAL**  
open science

# Prise en charge des effets indésirables des chimiothérapies orales à l'officine par la micronutrition

Guillaume Allard

► **To cite this version:**

Guillaume Allard. Prise en charge des effets indésirables des chimiothérapies orales à l'officine par la micronutrition. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-02042557

**HAL Id: dumas-02042557**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02042557>**

Submitted on 20 Feb 2019

**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.

# THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA  
FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 12 FEVRIER 2019

PAR

**M ALLARD GUILLAUME**

Né(e) le 27 MAI 1993 à MARSEILLE

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**TITRE :**

**PRISE EN CHARGE DES EFFETS INDESIRABLES  
DES CHIMIOETHERAPIES ORALES A L'OFFICINE  
PAR LA MICRONUTRITION**

**JURY :**

Président : Dr TCHIAKPE Leopold    Professeur de diététique et de micronutrition

Membres : Dr FANCIULLINO Raphaëlle    Praticien hospitalier  
Dr SIMONPIETRI David    Pharmacien d'officine

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05  
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

**ADMINISTRATION :**

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Jean-Pierre REYNIER, M. Henri PORTUGAL
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

**DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE**

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

**PROFESSEURS**

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE	M. Philippe PICCERELLE

### MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE	M. Robert GILLI Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Pascale BARBIER M. François DEVRED Mme Manon CARRE M. Gilles BREUZARD Mme Alessandra PAGANO
GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE	M. Eric SEREE-PACHA Mme Véronique REY-BOURGAREL
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Pascal PRINDERRE M. Emmanuel CAUTURE Mme Véronique ANDRIEU Mme Marie-Pierre SAVELLI
NUTRITION ET DIETETIQUE	M. Léopold TCHIAKPE

### A.H.U.

THERAPIE CELLULAIRE	M. Jérémy MAGALON
---------------------	-------------------

### ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS	Mme Angélique GOODWIN
---------	-----------------------

### DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

### PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Philippe CHARPIOT
BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN-JAU Mme Florence SABATIER-MALATERRE Mme Nathalie BARDIN
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER

**MAITRES DE CONFERENCES**

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET M. Michel DE MEO Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

**A.H.U.**

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	M. Maxime LOYENS
----------------------------	------------------

**DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE**

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

**PROFESSEURS**

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Philippe GALLICE
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	Mme Evelyne OLLIVIER

**MAITRES DE CONFERENCES**

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

**MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)**

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

**A.H.U.**

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

**ATER**

CHIMIE ANALYTIQUE	M. Charles DESMACHELIER
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Fanny MATHIAS

**DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE**

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

**PROFESSEURS**

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

**MAITRES DE CONFERENCES**

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

**A.H.U.**

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD
PHARMACOCINETIQUE	Mme Nadège NEANT

---

<b>CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE</b>
--

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 22 février 2018

## Dédicaces et Remerciements

**Je voudrais tout d'abord exprimer toute ma gratitude et mes sincères remerciements aux membre du jury de cette thèse :**

A Monsieur le professeur Léopold Tchiakpe, pour avoir accepté d'être mon directeur de thèse ainsi que le président du jury. Merci pour le temps que vous m'avez consacré au fil des années et pour m'avoir transmis l'intérêt pour la micronutrition.

A Madame le docteur Raphaëlle Fanciullino, pour m'avoir accueilli au sein de son service lors du stage hospitalier de 5<sup>ème</sup> année et avoir accepté de faire partie du jury. Merci pour toutes les connaissances que vous m'avez apporté en oncologie.

A Monsieur le docteur David Simonpietri, merci de me faire l'honneur de faire partie de mon jury. Tu es pour moi le meilleur pharmacien que j'ai rencontré, merci pour toutes les connaissances que tu m'as transmises durant mes trois belles années à tes côtés.

**Je voudrais également remercier toutes les personnes qui m'ont soutenu et aidé tout au long de ma vie et de ma scolarité :**

A Céline, sans toi rien n'aurait été possible, tu m'as guidé et soutenu durant toutes ces années. Merci pour tout, mon amour.

A ma famille qui m'a soutenu durant ces longues années d'études : Maman, Mamie, Louca, Aurélie et Alain.

Merci en particulier à toi Papi, sans toi tout aurait été plus compliqué, tu as toujours été et tu resteras mon modèle. Je ne te remercierais jamais assez pour tout ce que tu as fait pour moi.

A ma belle-famille, merci de m'avoir encouragé et accueilli dans la famille comme si j'en avais toujours fait partie.

A Ivan pour les sorties en vélo et les heures d'évasion qui m'ont fait du bien.

A toute la pharmacie du centre commercial Leclerc à Salon pour ces superbes années à vos côtés. Merci de m'avoir donné le goût du métier et toutes les connaissances que j'utilise au quotidien. Merci Isabelle, Babeth, Ahmed, Fabrice, Agnès, Sandrine, Laure, Sophie, David, Karine, Stéph, Béa, Martine et toi mon petit Maxime.

A Monsieur Gilles Sezionale et Madame Frédérique Sezionale, merci de m'avoir accueilli dans votre officine et merci pour les opportunités professionnelles que vous m'avez données.

Merci à Jazz pour toutes ces balades ensemble entre deux révisions.

***« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »***

## **Abréviations :**

5-HTP: 5-hydroxytryptophane  
6-MMP : 6-méthylmercaptapurine  
ACTH : Adrénocorticotrophique Hormone  
ADN : Acide désoxyribonucléique  
AGPI : acide gras polyinsaturé  
ALA : acide alpha linoléique  
ANC : apport nutritionnel conseillé  
ARN : Acide ribonucléique  
ATP : adénosine triphosphate  
BTK : Bruton tyrosine kinase  
C : carbone  
CBNPC : cancer bronchique non à petites cellules  
CDR : Complementary Determining Region  
CoQ10 : coenzyme Q10  
COX : cyclooxygénase  
CSF : colony stimulating factor  
DDR : récepteur du domaine Discodine  
DFSP : dermatofibrosarcomes protuberans  
DHA : acide docosahexaénoïque  
DHEA : Déhydroépiandrostérone  
DHT : Di-hydro-testostérone  
EGF : epidermal growth factor  
EMA : Agence européenne du médicament  
EPA : acide eicosapentaénoïque  
EPO : erythropoïétine  
FGF : fibroblastic growth factor  
FSH : Hormone folliculo-stimulante  
FU : fluorouracile  
GDNF : cell-derived neurotrophic growth factor  
GIST : tumeur stromale gastro-intestinale  
GnRH : Gonadotrophine releasing hormon  
Gy : gray  
HDL : Lipoprotéine de haute densité  
HGPRT : hypoxanthine-guanine-phosphoribosyl transférase  
HSV : herpes simplex virus  
HTA : hypertension artérielle  
IGF : insulin-like growth factor  
IL : interleukine  
IMiDs : immunomodulatory drugs  
JAK : Janus kinase  
LA : acide linoléique  
LAL : leucémie aigüe lymphoïde  
LDL : Lipoprotéine de basse densité  
LH : Hormone lutéinisante  
LHRH : Hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires  
LLC : leucémie lymphoïde chronique  
LMC : leucémie myéloïde chronique

LPS : lipopolysaccharide  
MAPK : mitogen-activated protein kinases  
MCV : maladies cardiovasculaires  
MDR : multidrugs resistance  
MEK : mitogen-activated extracellular signal regulated kinases  
mmHg : millimètre de mercure  
mTOR : Mammalian Target of Rapamycin-Cible  
MTX : methotrexate  
N : azote  
NK : natural Killer  
NO : oxyde nitrique  
O : oxygène  
OMS : Organisation mondiale de la Santé  
PCR : protéine C réactive  
PDGF : platelet-derived growth factors  
PI3K : phosphatidylinositol 3-kinase p110delta  
PSA : antigène prostatique spécifique  
PTH : hormone parathyroïdienne  
RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire  
RE : récepteur aux estrogènes  
ROS : espèces réactives de l'oxygène  
SCF : stem cell factor  
SERD : Selective Estrogen Receptor Degradation  
SERM : Selective Estrogen Receptor Modulators  
SMD : syndromes myélodysplasiques  
SMP : syndromes myéloprolifératifs  
SOD : super oxyde dismutase  
TCCD : 2,3,7,8-Tétrachlorodibenzo-p-dioxine  
TDAH : trouble de l'attention/ hyperactivité  
TGF : Facteur de croissance transformant  
Tk : tyrosine kinase  
TNF : tumor necrosis factor  
TPMT : thiopurine S méthyl-transférase  
UICC : union international cancer control  
UV : ultra-violet  
VEGF : Vascular endothelial growth factor

<b>ABREVIATIONS :</b> .....	<b>10</b>
<b>PARTIE I : ONCOLOGIE GENERALE</b> .....	<b>14</b>
I. L'ONCOLOGIE : .....	14
A. <i>Principes généraux sur le cancer</i> : .....	14
i. Qu'est-ce qu'un cancer ?.....	14
ii. Les causes : .....	17
iii. Les facteurs de risques : .....	18
iv. Les différents types de cancer : .....	21
v. La classification TNM : .....	21
B. <i>Notions épidémiologiques</i> : .....	24
C. <i>La prévention en France</i> : .....	25
D. <i>Stratégie thérapeutique</i> : .....	28
i. Chirurgie : .....	28
ii. Radiothérapie : .....	29
iii. Médicaments : .....	34
E. <i>Les différentes voies d'administration</i> : .....	35
II. LES CHIMIOTHERAPIES : .....	37
A. <i>Chimiothérapies dites conventionnelles</i> : .....	37
i. Les agents alkylants : .....	37
ii. Les anti-métabolites : .....	46
iii. Immunomodulateurs : .....	49
iv. Les poisons du fuseau : .....	50
v. Les inhibiteurs des topoisomérases : .....	52
B. <i>Hormonothérapie</i> : .....	56
i. Inhibiteurs de l'aromatase : .....	56
ii. Anti-œstrogènes : .....	57
iii. Les progestatifs : .....	59
iv. Les anti-androgènes : .....	60
v. Les analogues de la LH-RH : .....	61
vi. Les antagonistes de la LH-RH : .....	63
vii. Les inhibiteurs des enzymes de la stéroïdogénèse : .....	64
C. <i>Les thérapies ciblées</i> : .....	64
i. Les inhibiteurs de la Tk BCR-ABL : .....	69
ii. Les inhibiteurs de la Tk EGFR : .....	70
iii. Les inhibiteurs de la Tk VEGFR : .....	71
iv. Les inhibiteurs de la STk RAF : .....	72
v. Les inhibiteurs de la STk MEK : .....	72
vi. Les inhibiteurs de STk mTor : .....	73
vii. Les autres inhibiteurs : .....	74
viii. Les anticorps monoclonaux : .....	75
III. L'ONCOLOGIE A L'OFFICINE : .....	79
A. <i>Les rôles actuels et futurs du pharmacie</i> : .....	79
B. <i>Les effets indésirables des chimiothérapies conventionnelles</i> : .....	80
i. Toxicité générale .....	80
ii. Toxicité hématologique.....	80
iii. Toxicité digestive : .....	82
iv. Aphtes .....	84
v. Mucites.....	84
vi. Gastrite.....	84
vii. Toxicité cutanée .....	85
viii. Toxicité cardiaque .....	87
ix. Toxicité neurologique.....	87
x. Toxicité pulmonaire .....	87
xi. Reprotoxicité.....	88
C. <i>Les effets indésirables spécifiques de l'hormonothérapie</i> : .....	88
i. Toxicité générale .....	88

ii.	Douleurs .....	88
iii.	Troubles sexuels .....	89
iv.	Gynécomastie.....	90
v.	Ostéoporose .....	90
D.	<i>Les effets indésirables spécifiques des thérapies ciblées :</i> .....	91
i.	Toxicité cardiaque .....	91
ii.	Toxicité thyroïdienne .....	92
iii.	Toxicités pulmonaires .....	93
iv.	Toxicité rénale.....	93
<b>PARTIE 2 : A PROPOS DE LA MICRONUTRITION .....</b>		<b>94</b>
IV.	LA MICRONUTRITION, UNE DISCIPLINE A PART .....	95
A.	<i>De la nutrition à la micronutrition :</i> .....	95
B.	<i>La genèse de la micronutrition :</i> .....	98
C.	<i>Les bases de la micronutrition :</i> .....	99
D.	<i>Les micronutriments :</i> .....	100
i.	Les minéraux .....	103
ii.	Les vitamines.....	112
iii.	Les acides aminés.....	121
iv.	Les acides gras polyinsaturés .....	133
v.	Les autres micronutriments .....	138
vi.	Mycothérapie .....	144
V.	RELATION ENTRE STATUT MICRONUTRITIONNEL ET LA MALADIE : .....	151
<b>PARTIE 3 : GESTION DES EFFETS INDESIRABLES A L'OFFICINE .....</b>		<b>156</b>
VI.	LA GESTION DES EFFETS INDESIRABLES .....	156
A.	<i>Effets indésirables hématologiques</i> .....	157
i.	Anémie .....	157
ii.	Neutropénie .....	158
iii.	Thrombopénie.....	160
B.	<i>Effets indésirables digestifs</i> .....	161
i.	Diarrhées.....	162
ii.	Œsophagite .....	164
C.	<i>Effets indésirables cutanés</i> .....	165
i.	Erythrodysesthésie palmoplantaire (syndrome main-pied) .....	165
ii.	Radiodermite.....	167
D.	<i>Effets indésirables affectant les muqueuses</i> .....	169
i.	Aphtes .....	169
ii.	Mucites orales et intestinales .....	171
E.	<i>Effets indésirables généraux</i> .....	172
i.	Fatigue/asthénie .....	172
ii.	Douleurs périphériques.....	174
F.	<i>Effets indésirables cardiovasculaires</i> .....	176
i.	Cardiopathies .....	176
ii.	Hypertension artérielle .....	178
G.	<i>Effets indésirables métaboliques</i> .....	182
i.	Dyslipidémie .....	182
ii.	Trouble de l'homéostasie du glucose.....	183
H.	<i>Effets indésirables neurologiques</i> .....	184
I.	<i>Effets indésirables rénaux</i> .....	185
J.	<i>Effets indésirables affectant les phanères</i> .....	187
i.	Lésions unguéales .....	187
ii.	Alopécie.....	187
K.	<i>Cas du méthotrexate :</i> .....	188

# **PARTIE I : ONCOLOGIE GENERALE**

## **I. L'oncologie :**

### **A. Principes généraux sur le cancer :**

#### **i. Qu'est-ce qu'un cancer ?**

Le cancer est défini par l'OMS comme un terme général appliqué à un grand groupe de maladies qui peuvent toucher n'importe quelle partie de l'organisme. L'une de ses caractéristiques est la prolifération rapide de cellules anormales qui peuvent essaimer dans d'autres organes, formant ce que l'on appelle des métastases.

De nombreux cancers peuvent être prévenus en évitant les principaux facteurs de risque, comme le tabagisme. Beaucoup de cancers peuvent être soignés par la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie surtout s'ils sont détectés suffisamment tôt.<sup>1</sup>

En l'absence de traitement, les cancers évoluent suivant les mêmes étapes mais à des vitesses variables. Ainsi on peut définir ce que l'on appelle l'histoire naturelle d'un cancer, c'est-à-dire son évolution en dehors de toute intervention.

Le processus cancéreux débute par une lésion génétique d'une ou plusieurs cellules et par son expansion clonale. Les cellules cancéreuses ultérieures dérivent toutes de ce même clone et sont monoclonales. Ainsi la monoclonalité est un marqueur du cancer, mise en évidence par exemple par immunohistochimie dans le cadre de myélome multiple ou l'on retrouve une tumeur à différenciation plasmocytaire exprimant une seule chaîne légère d'immunoglobuline (kappa ou lambda), ou bien par des techniques de biologie moléculaire dans le cadre de lymphomes.

Cette altération génétique va se transmettre au cours des divisions cellulaires successives, on parle alors de promotion : chaque cellule issue de ce clone possède ainsi des mutations qu'elle va transmettre à sa descendance à cause du déficit des gènes « caretakers », incapables, dans ces conditions, de réparer les lésions qu'a subi l'ADN.

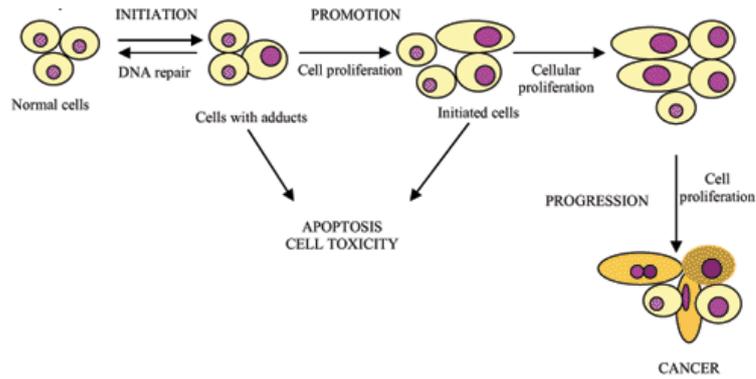


Figure 1 : Perte du contrôle cellulaire

D'autres lésions génétiques surviennent, puis les premières lésions reconnaissables apparaissent à l'examen microscopique. Elles forment un ensemble lésionnel complexe appelé dysplasie associant :

- Une hyperplasie : augmentation anormale du nombre de cellules ;
- Une dédifférenciation ou une différenciation anormale des cellules ;
- Des anomalies cyto-nucléaires ;
- Une activité mitotique souvent augmentée ;
- Des figures d'apoptose ;
- Une désorganisation architecturale dans les formes les plus avancées.

L'accumulation des lésions génétiques aboutit donc à la formation d'un cancer avec son potentiel d'invasion des tissus voisins et de métastases.

Le prochain stade est celui de l'invasion locale qui se caractérise par l'invasion des structures normales d'un tissu. Au niveau des épithéliums, la première étape est le franchissement de la membrane basale. Puis, les cellules cancéreuses envahissent les structures de proche en proche. Ceci définit l'extension par contiguïté.

Deux mécanismes sont en jeu :

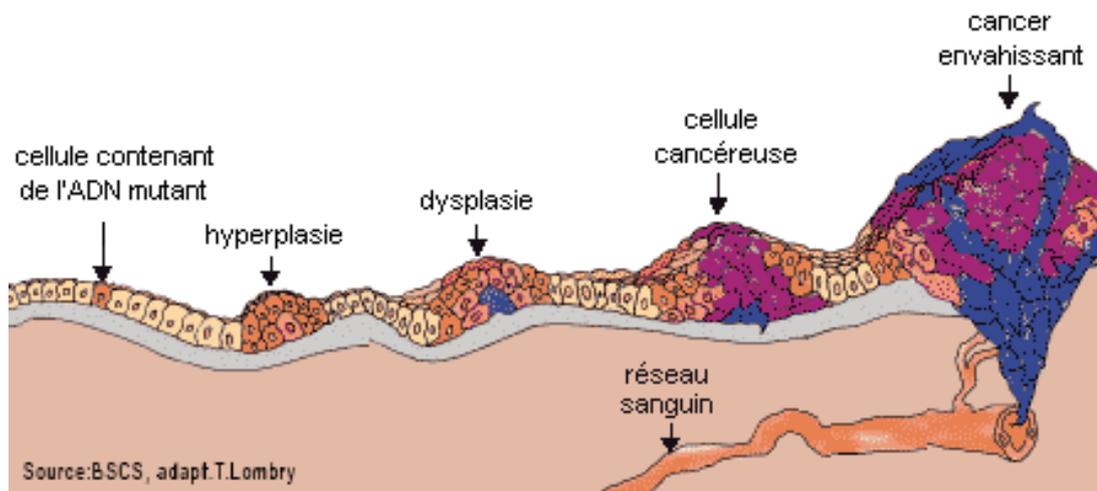
- La mobilité des cellules cancéreuses, qui se dispersent dans le tissu de façon plus ou moins centrifuge en s'insinuant entre les structures préexistantes.
- La destruction des structures préexistantes par des protéases d'origine tumorale.

L'extension locale conditionne en grande partie la possibilité de pratiquer une résection chirurgicale de la tumeur. La résécabilité est souvent un facteur pronostic majeur pour les cancers. Il peut être nécessaire de pratiquer des examens extemporanés pour savoir lors de l'intervention si l'exérèse est en zone saine. Au niveau de la pièce de résection, l'examen anatomopathologique précise le stade d'extension, le plus souvent en utilisant la classification TNM qui dépend de chaque organe.<sup>2</sup>

Le dernier stade est le stade métastatique. Les métastases sont des foyers secondaires situés à distance d'un foyer primitif. Leur survenue est liée à la circulation des cellules tumorales via les voies lymphatique, sanguine et cavitaire. Par rapport au foyer primitif, les métastases surviennent au cours de l'évolution d'un cancer connu.

Dans le cas où les cellules cancéreuses empruntent la voie lymphatique, elles se retrouvent dans un premier temps au niveau des ganglions de drainage et sont alors la cause d'adénopathies plus ou moins invalidantes pour le patient. Lorsque l'atteinte ganglionnaire est trop importante, les cellules cancéreuses métastatiques passent alors dans la circulation sanguine. L'envahissement ganglionnaire est un facteur pronostic quant aux chances de guérison du cancer et aux chances de rechutes.

Certaines cellules peuvent emprunter la voie sanguine et se retrouvent alors au niveau du foie ou des poumons, les organes filtres, pour se distribuer par la suite au niveau des autres organes perfusés.



*Les différentes étapes de l'évolution d'une tumeur maligne à la surface de la peau. Document BSCS and Videodiscovery, Inc*

## ii. Les causes :

Le cancer apparaît à partir de la transformation de cellules normales en cellules tumorales, un processus passant par plusieurs étapes, avec classiquement une évolution vers une lésion précancéreuse puis vers une tumeur maligne.

Ces modifications proviennent des interactions entre les facteurs génétiques propres au sujet et des agents extérieurs pouvant être classés en 3 catégories:

- les cancérogènes physiques, comme le rayonnement ultraviolet et les radiations ionisantes;
- les cancérogènes chimiques, comme l'amiante, les composants de la fumée du tabac, l'aflatoxine (contaminant des denrées alimentaires) ou l'arsenic (polluant de l'eau de boisson);
- les cancérogènes biologiques, comme des infections dues à certains virus, bactéries ou parasites.

Le vieillissement est un autre facteur fondamental dans l'apparition du cancer. On observe en effet une augmentation spectaculaire de l'incidence avec l'âge, très vraisemblablement due à l'accumulation des risques de cancers spécifiques tout au long de la vie, conjuguée au fait que les mécanismes de réparation tendent généralement à perdre de leur efficacité avec l'âge.

### iii. Les facteurs de risques :

En évitant les principaux facteurs de risque, on pourrait réduire considérablement la mortalité due au cancer.

#### Les facteurs intrinsèques :

Ce sont les facteurs inévitables et qui sont inhérents à chacun :

- Le génome : entre 5 et 10% des cancers auraient une origine héréditaire. On estime que 5 à 10% des cancers du sein et de l'ovaire et 3% des cancers du côlon seraient liés à une prédisposition génétique ;

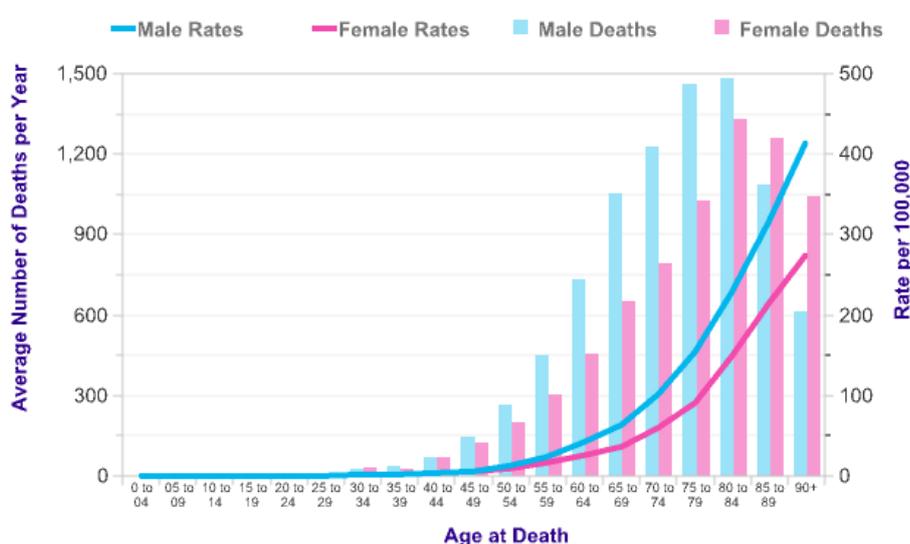


Figure 2 : Courbe d'incidence en fonction de l'âge des patients atteints de cancer du côlon en 2014 au Royaume Uni

- L'âge : c'est un facteur inévitable, la probabilité de développer un cancer augmente avec l'âge, cela est dû au nombre de lésions génétiques susceptibles de s'accumuler ;
- L'imprégnation hormonale : au cours de la vie elle peut modifier le risque d'apparition de cancers : l'âge de la ménopause, le nombre de grossesses, la prise de contraception orale ou de traitements hormonaux de substitution ont ainsi un impact.
- Les facteurs immunologiques : certaines maladies auto-immunes ou inflammatoires, des déficits immuns sont associés à un risque augmenté de lymphome.
- Les traitements : certaines chimiothérapies peuvent paradoxalement augmenter le risque d'apparition de certains cancers.

- L'obésité : aujourd'hui, de nombreuses affections cancéreuses sont imputables à un déséquilibre alimentaire. L'influence de l'apport calorique en graisses semble de plus en plus établie dans le développement des cancers du sein, du côlon, de la prostate et de l'endomètre. L'obésité joue un rôle important dans les cancers du côlon chez l'homme et du sein chez la femme. Dans ce contexte, surveiller son poids et son alimentation devient essentiel dans le cadre de la prévention du cancer. L'alimentation se doit d'être variée et équilibrée, adaptée aux besoins métaboliques individuels. <sup>3</sup>

### Les facteurs environnementaux :

Par opposition aux facteurs intrinsèques, ce sont des facteurs de risque qui sont principalement liés au comportement des individus, aux habitudes de vie, au mode de vie, au lieu de vie et au statut socio-professionnel.

Ce sont les facteurs qui sont importants dans la survenue de cancers, mais sont cependant évitables.

- Les substances d'origine chimique : elles seraient responsables de 3 à 9 % des cancers (hors tabac). On y retrouve des substances comme les dioxines ou les pesticides qui peuvent être retrouvés dans l'alimentation. Certaines activités professionnelles peuvent également augmenter le risque d'exposition à ces substances comme le chrome ou le benzène. Un autre mutagène bien connu est l'amiante, largement utilisée à la fin de la Seconde Guerre mondiale lors de la reconstruction de nombreux bâtiments pour ses propriétés isolantes.

<i>Voies de contamination</i>	<b>Mutagènes chimiques</b>	<b>Cancers associés</b>
<i>Alimentation</i>	TCCD (dioxine)	Hémopathies malignes, cancer du sein
<i>Eau</i>	Arsenic, Cadmium, Chrome, Nickel, Amiante	Cancers broncho-pulmonaires
<i>Air extérieur</i>	Benzène	Hémopathies malignes, cancer de la glande thyroïde
<i>Air intérieur</i>	Formaldéhyde	Cancer du Nasopharynx, leucémie

*Exemples d'agents cancérogènes selon le CIRC  
d'après l'Afsset, cancer et environnement en 2006*

- Les radiations : l'exposition aux rayonnements ionisants peut engendrer des lésions sur l'ADN et donc provoquer l'apparition de différents cancers en fonction de la nature des rayons. Les rayons UV peuvent engendrer des cancers cutanées appelés mélanomes, ainsi les personnes s'exposant de façon excessive aux UV (cabines UV par exemple) ou les personnes ayant une peau claire, auront de plus grandes chances de contracter ce type de cancer. Le radon peut aussi causer des cancers pulmonaires à cause des rayons alpha qu'il génère, on le retrouve dans toutes les roches et les sols.
- Les virus : certains virus peuvent dans certains cas provoquer l'apparition de certains cancers, le plus connu étant le Papillomavirus, principale cause de l'apparition du cancer du col de l'utérus.

<i><b>Virus</b></i>	<b>Cancers associés</b>
<i>Papillomavirus Epstein-Barr</i>	Cancer du col de l'utérus Lymphome de Burkitt, cancer du nasopharynx, lymphome de Hodgkin
<i>Hépatite A et C</i>	Cancer du foie
<i>Human T lymphotropic Virus HHV8</i>	Lymphome T, leucémie aigüe lymphoïde Syndrome de Kaposi

*Principaux cancers induits par des virus*

- Mode de vie : il existe une corrélation entre l'alimentation et les habitudes de vie des personnes et l'apparition des cancers. L'association de l'alcool au tabagisme majore le risque de développement des cancers de la langue, de la gorge, de l'œsophage du pharynx, du sein et du foie. En France, 7% à 10% des cancers seraient associés à une consommation d'alcool trop importante. Il est conseillé de limiter sa consommation d'alcool à moins de deux verres par jour pour les hommes et moins d'un verre par jour pour les femmes.
- La sédentarité : dans tous les cas, une activité physique adaptée à la condition de chacun s'impose. Moralement et physiquement, les bienfaits de l'activité sportive sont démontrés. Elle contribue à l'entretien et au maintien de la santé. Une demi-heure de marche chaque jour ou une heure d'activité sportive soutenue par semaine sont de bonnes habitudes à adopter pour limiter les risques de cancer.

- Certains médicaments : les contraceptifs hormonaux, les traitements hormonaux de substitution ou le tamoxifène possèdent un potentiel cancérigène au niveau de l'endomètre.<sup>4</sup>

#### iv. Les différents types de cancer :

Il existe plusieurs types de cancers, qui sont déterminés en fonction de l'histologie, autrement dit la nature du tissu dans lequel ils se développent. Ainsi, on distingue :

- **les carcinomes** ; les cellules cancéreuses apparaissent dans un épithélium, c'est-à-dire un tissu recouvrant les surfaces internes (tissu de revêtement des organes) ou externes (épiderme par exemple). Dans cette famille, on distingue les adénocarcinomes qui se développent à partir de l'épithélium d'une glande telle que le sein et la prostate.
- **les sarcomes**; les cellules cancéreuses apparaissent dans un tissu « de support » comme les os, la graisse ou les muscles. On parle d'ostéosarcomes (sarcomes des os), de liposarcomes (sarcomes des tissus graisseux) et de rhabdomyosarcomes (sarcomes des muscles striés).
- **les cancers hématopoïétiques**; le cancer affecte le sang ou les organes lymphoïdes, organes dans lesquels certaines cellules du sang acquièrent leur fonction. C'est le cas, par exemple, des leucémies et des lymphomes.

Une autre classification oppose les tumeurs solides aux tumeurs des cellules sanguines. Les tumeurs solides, caractérisées par une masse individualisée, sont distinguées des cancers atteignant des cellules sanguines, qui sont diffuses dans l'organisme et principalement présentes dans la moelle osseuse ou le sang.

La majorité des cancers sont des tumeurs solides.

#### v. La classification TNM :

La classification TNM est un système international, proposé par le chirurgien français Pierre Denoix de l'Institut Gustave-Roussy entre 1943 et 1952, de classement des cancers selon leur extension anatomique.<sup>5</sup>

Il s'agit d'une classification :

- soit purement clinique : préfixe « c » (cTNM) ;
- soit après traitement chirurgical et examen anatomopathologique : préfixe « p » (pTNM) ;
- s'il s'agit d'une récurrence, on peut utiliser le préfixe « r » (rTNM).

Le critère T : ce critère concerne uniquement la tumeur primitive :

<b>T</b>	<b>Description</b>
<i>T<sub>x</sub></i>	La tumeur primitive ne peut être étudiée
<i>T<sub>0</sub></i>	Absence de tumeur primitive
<i>T<sub>1</sub></i>	Atteinte très limitée
<i>T<sub>2</sub></i>	Atteinte plus importante (en général la taille dépasse 2 cm)
<i>T<sub>3</sub></i>	Atteinte des tissus conjonctifs voisins (fixité)
<i>T<sub>4</sub></i>	Atteinte des organes voisins

Le critère N : ce critère concerne les ganglions régionaux :

<b>N</b>	<b>Description</b>
<i>N<sub>x</sub></i>	Impossible de statuer sur les ganglions
<i>N<sub>0</sub></i>	La recherche de ganglions satellites est négative
<i>N<sub>1</sub></i>	Atteinte minime ganglionnaire des ganglions proximaux
<i>N<sub>2</sub></i>	Atteinte majeure ganglionnaire des ganglions proximaux
<i>N<sub>3</sub></i>	Atteinte des ganglions au-delà des ganglions proximaux

Le critère M : décrit la présence ou non de métastases :

<b>M</b>	<b>Description</b>
<i>M<sub>x</sub></i>	Absence d'éléments permettant de statuer sur les métastases
<i>M<sub>0</sub></i>	Absence de métastases à distance
<i>M<sub>1</sub></i>	Existence d'une ou de plusieurs métastases à distance

Cette classification a été conçue pour donner aux oncologues de tous les pays un langage commun qui facilite les échanges d'information entre médecins et chercheurs. Elle est périodiquement discutée et mise à jour par des spécialistes dans le cadre de l'UICC (en) qui se charge de la diffuser dans le monde sous forme d'un manuel explicatif.

Elle contribue à codifier les indications de traitement. Selon les localisations tumorales, la combinaison des trois repères TNM permet d'établir un stade (de I à IV) plus synthétique. Il existe d'autres systèmes de classification, proposés par un institut ou à l'échelle d'un pays et de ses spécialistes, pour améliorer ou simplifier la caractérisation d'un cancer et le choix de traitement qui en découle.

Ce système de classification topographique était prépondérant quand les traitements importants des cancers, la chirurgie et la radiothérapie, n'avaient que des effets localisés. Son importance diminue avec les traitements généraux (chimiothérapie, hormonothérapie, biothérapie) et surtout avec de nouveaux caractères biologiques (degré de malignité, récepteurs hormonaux, modifications des chromosomes ou d'oncogènes, signature génétique, etc.) qui prennent une place croissante pour déterminer le pronostic et le traitement.<sup>6</sup>

Exemple de classification : cancer des cordes vocales

<b><i>T</i></b>	<b>Description</b>
<i>T 1</i>	Atteinte limitée à la corde vocale mobile
<i>T 1 a</i>	Une seule corde vocale
<i>T 1 b</i>	Les deux cordes vocales
<i>T 2</i>	Atteinte sus ou sous glottique et/ou mobilité diminuée de la corde vocale atteinte
<i>T 3</i>	Tumeur limité au larynx mais corde fixée
<i>T 4</i>	Extension de la tumeur au-delà du larynx avec atteinte du cartilage thyroïde et/ou aux structures extra-laryngées : oropharynx, tissus mous du cou, trachée, thyroïde

<b><i>N</i></b>	<b>Description</b>
<i>N 1</i>	Ganglions homolatéraux $\leq 3$ cm
<i>N 2 a</i>	Ganglions homolatéraux uniques de 3 à 6 cm
<i>N 2 b</i>	Ganglions multiples homolatéraux $\leq 6$ cm
<i>N 2 c</i>	Ganglions bilatéraux $\leq 6$ cm
<i>N 3</i>	Ganglion(s) $> 6$ cm

## B. Notions épidémiologiques :

400 000, c'est le nombre de nouveaux cas de cancer en 2017 en France. Ce chiffre tend à augmenter car la population française évolue et compte de plus en plus de personnes âgées. Parmi ces 400 000 nouveaux cas on compte : 214 000 hommes et 186 000 femmes. On assiste à une baisse du taux d'incidence des cancers chez les hommes (-1,3% par an entre 2005 et 2012), liée à une diminution du nombre de cancers de la prostate. Chez les femmes, on assiste à un ralentissement de la progression du taux d'incidence des cancers (+0,2% par an), lié à la baisse du nombre de cancers du sein.

Le nombre de décès par cancer a été estimé à 150 000 en 2017 : 84 000 hommes (en légère baisse par rapport aux estimations de 2015) et 66 000 femmes (en hausse par rapport aux estimations de 2015).

Chez les hommes les cancers sont majoritairement représentés par :

- Le cancer de la prostate ;
- Le cancer du poumon ;
- Le cancer colo-rectal.

Le cancer du poumon chez les hommes est toujours au premier rang des décès. Il est également en passe de devenir la première cause de décès par cancer chez les femmes.

L'âge médian au diagnostic est de 68 ans.

Chez les femmes les cancers sont majoritairement représentés par :

- Le cancer du sein ;
- Le cancer colo-rectal ;
- Le cancer du poumon.

L'âge médian au diagnostic est de 67 ans.

Au cours de ces 30 dernières années, on distingue ainsi :

- **des cancers dont l'incidence et la mortalité ont diminué** : cancers de l'estomac, de l'œsophage, des voies aérodigestives supérieures et du col de l'utérus ;
- **des cancers dont l'incidence a augmenté et la mortalité a baissé** : cancers du sein chez la femme et de la prostate chez l'homme ;
- **des cancers dont l'incidence et la mortalité ont augmenté** : mélanome cutané, cancer du système nerveux central et cancer du poumon chez la femme.

La survie à 5 ans de personnes atteintes de cancers et diagnostiquées entre 2005 et 2010 varie selon la localisation cancéreuse : chez les hommes, ce taux va de 4% pour le mésothéliome pleural à 96% pour le cancer du testicule ; chez les femmes, il va de 7% pour le cancer du pancréas à 98% pour celui de la thyroïde. D'autres paramètres, comme l'âge et l'état de santé général au moment du diagnostic, entrent également en ligne de compte. Par ailleurs, plus un cancer est détecté tôt et meilleures sont les chances de survie.

Le nombre de personnes de 15 ans et plus en vie en 2008 et ayant eu un cancer au cours de leur existence est de l'ordre de 3 millions : 1 570 000 hommes et 1 412 000 femmes. Une enquête menée sur un échantillon de ces anciens patients, VICAN 2, souligne que 3 personnes sur 5 déclarent avoir conservé des séquelles deux ans après leur diagnostic. Par ailleurs, 9% rapportent qu'il leur est déjà arrivé d'être l'objet d'attitudes de rejet ou de discrimination liées directement à leur maladie.<sup>7</sup>

Par ailleurs, la situation professionnelle des personnes ayant eu un cancer s'est considérablement dégradée deux ans après le diagnostic : le taux d'emploi est passé de 82% à 61,3% et le taux de chômage, de 7% à 11%.<sup>8</sup>

### **C. La prévention en France :**

Le pharmacien d'officine occupe une place importante dans la prévention, il doit être capable de rassurer les patients et également de répondre à leurs interrogations en matière de prévention comme la vaccination ou l'éviction des facteurs de risques, tels que la pratique d'une activité sportive.

On estime aujourd'hui que 40% des cas de cancers pourraient être évités grâce à une politique de prévention et de dépistage efficace. Ainsi, l'éviction des facteurs de risque majeurs permettrait de réduire largement les chiffres de la maladie : on peut estimer que 70% des cancers du larynx et des voies aérodigestives supérieures (pharynx, bouche...) seraient évitables en réduisant la consommation d'alcool et de tabac, et près de 70% des mélanomes le seraient en réduisant l'exposition au soleil.

Concernant le tabagisme, le pharmacien occupe une place prépondérante dans le sevrage tabagique avec la mise en place du « mois sans tabac ».

Le tabagisme étant à ce jour le facteur de risque le plus important, le pharmacien d'officine peut accompagner les patients grâce à l'établissement d'un plan de sevrage, facilité par le remboursement de plusieurs types de substituts nicotiniques par la Sécurité Sociale.

Un autre moyen de prévention est le plan de vaccination contre les papillomavirus humains qui est à ce jour très efficace. Cette vaccination est recommandée préférentiellement avant le premier rapport sexuel, pour les jeunes filles entre 9 et 14 ans et en rattrapage jusqu'à 19 ans révolus. Il existe 2 vaccins remboursés par la Sécurité Sociale : le GARDASIL® (types 6,11,16 et 18) et le CERVARIX (types 16 et 18).

Des campagnes de prévention des cancers cutanées ont aussi été mises en place avec les recommandations concernant l'exposition au soleil et la protection solaire. En 2017 vient s'ajouter une campagne de dépistage avec l'intervention des dermatologues dans le cadre du dépistages des cancers cutanés, offrant à chaque patient une visite gratuite afin de détecter toute anomalie cutanée.



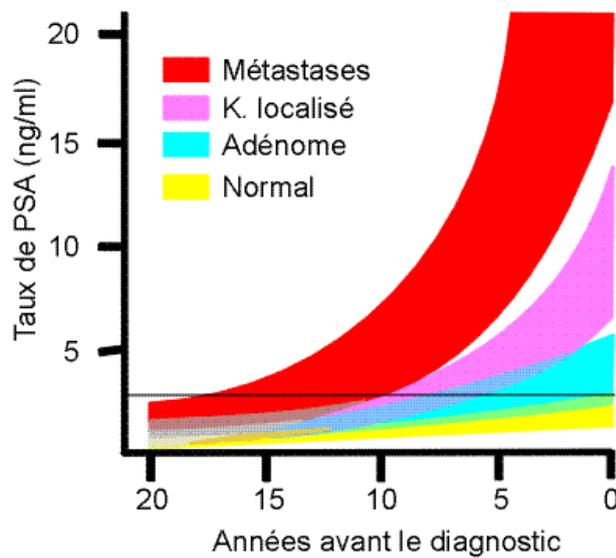
D'autres campagnes de dépistages sont organisées, par exemple pour le cancer du sein avec « Octobre Rose » proposé par l'Institut National du Cancer, depuis 2004. Ce dépistage concerne les femmes entre 50 et 74 ans, sans symptômes apparents ni facteurs de risques. Une mammographie doit également être réalisée tous les deux ans. Le dépistage précoce du cancer du sein est très important puisqu'il permet aujourd'hui de traiter à temps et de guérir 9 femmes sur 10.

Il existe aussi une campagne concernant :

- Le cancer colo-rectal : « Mars bleu », depuis 2008, il est possible d'effectuer le test HEMOCCULT II qui permet de rechercher du sang dans les selles. Il est proposé aux hommes et aux femmes entre 50 et 74 ans ;



- Le cancer de la prostate : il consiste en un toucher rectal associé à un dosage sanguin de la PSA. Il est recommandé à tous les hommes de plus de 50 ans ;



- Le cancer de la bouche : il est recommandé de se faire examiner la cavité buccale au moins une fois par an.<sup>9</sup>

## D. Stratégie thérapeutique :

Les objectifs généraux du traitement du cancer sont d'améliorer la survie ou de limiter la progression tumorale tout en maintenant la qualité de vie du patient.

La stratégie thérapeutique repose sur plusieurs techniques de chirurgie, de radiothérapie et plusieurs traitements médicamenteux. Cependant ces trois types de prise en charge ne sont pas forcément utilisés, selon les patients ou le type de cancer ils peuvent être prescrits seuls ou en association, de façon concomitante ou séquentielle.

Le choix thérapeutique repose sur les compétences pluridisciplinaires de l'ensemble des professionnels de santé au cours de RCP. Il s'agit d'une réunion regroupant oncologues, chirurgiens, radiothérapeutes, anatomopathologistes, pharmaciens, etc. Les compétences de l'ensemble de ces professionnels est indispensable pour prendre une décision, accordant ainsi au patient la meilleure prise en charge possible en fonction des connaissances du moment.

La guérison passe par l'éradication de la ou des tumeurs et éventuellement des ganglions de voisinage mais doit aussi, dans le cas échéant, s'accompagner de l'élimination de la maladie métastatique.

Plusieurs options s'offrent alors, la chirurgie et la radiothérapie permettent un traitement local ou locorégional tandis que le traitement médicamenteux est à visée systémique.

### i. Chirurgie :

La chirurgie consiste en l'exérèse la plus complète possible de la tumeur solide, elle peut servir aussi à poser le diagnostic ou à le confirmer lors de la réalisation d'une biopsie.

On distingue différents types de chirurgies selon l'importance de l'exérèse :

- **La chirurgie à visée curative** : consiste en une exérèse de la tumeur avec une marge de sécurité du tissu sain environnant suffisante, ainsi que des ganglions lymphatiques régionaux pouvant être envahis ;
- **La chirurgie radicale** : consiste au retrait complet de l'organe atteint, à l'opposé de la **chirurgie conservatrice** qui vise à limiter les mutilations ;
- **La chirurgie de cytoréduction** : elle a pour but de réduire le volume tumoral dans le but d'optimiser l'action de la chimiothérapie ou de la radiothérapie ;

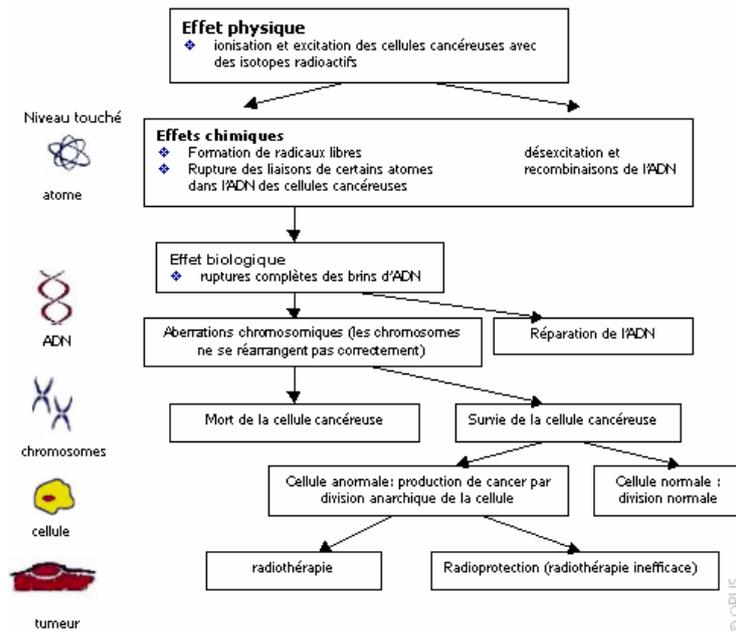
- **La chirurgie des métastases** : élimination des métastases résécables en fonction de leur localisation et de leur nombre ;
- **La chirurgie palliative** : il peut s'agir de diminuer le nombre de métastases ou la taille de la tumeur, ou de soulager certaines douleurs en réduisant la compression d'un organe ou d'un nerf liée à l'extension tumorale, ou en consolidant un os fragilisé par des métastases ;
- **La chirurgie reconstructrice** : consiste à restaurer l'apparence esthétique (reconstruction mammaire) ou une fonction (tumeurs ORL) ou encore réparer une perte de substance musculocutanée suite à des lésions radio-induites ;
- **La chirurgie prophylactique** : consiste à éliminer les lésions précancéreuses (néoplasies du col de l'utérus causées par le papillomavirus par exemple) ;

Des techniques alternatives sont en cours de développement afin de permettre la destruction des tumeurs : cryothérapie, ablation par radiofréquence, chimioembolisation artérielle, chimiohyperthermie.

## ii. Radiothérapie :

La radiothérapie est utilisée pour le traitement des cancers depuis le début du XX<sup>ème</sup> siècle, peu après la découverte du radium et des rayons X. C'est une technique qui utilise les rayons ionisants dans le traitement curatif ou palliatif de certains cancers, le principe repose sur l'éradication des cellules cancéreuses tout en préservant les tissus sains avoisinants. La radiothérapie peut être associée ou non aux autres moyens thérapeutiques : chirurgie ou chimiothérapie orale.

Il existe plusieurs techniques de radiothérapies en fonction de l'emplacement de la source radioactive utilisée, on distinguera alors la radiothérapie externe (la source radioactive est placée à distance du patient) de la radiothérapie interne (la source radioactive est implantée ou administrée au patient).



Effets de la radiothérapie sur les cellules cancéreuses, source CHU de Liège

### ➤ Radiothérapie externe :

Elle est programmée dans les deux tiers des schémas thérapeutiques, soit seule soit associée à la chirurgie et/ou à la chimiothérapie. Les protocoles de radiothérapie sont définis en fonction du type de tumeur, de sa localisation, de sa taille, de son extension et de son grade.

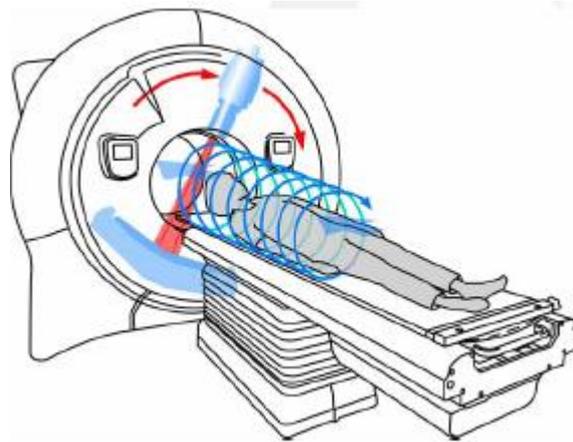
Pour définir ces protocoles, il faut prendre en compte la dose par fraction (séance), le nombre total de séances et le nombre de séances par jour ou par semaine. Il faut également prendre en compte d'autres facteurs comme l'état de santé du patient et la présence d'autres types de traitements dans sa prise en charge.

En général, lors d'une séance de radiothérapie externe, une dose totale de 2 grays (Gy) est délivrée, selon un schéma d'une séance par semaine, cinq jours par semaine. Ce fractionnement de dose permet d'obtenir un meilleur ratio efficacité/ tolérance.

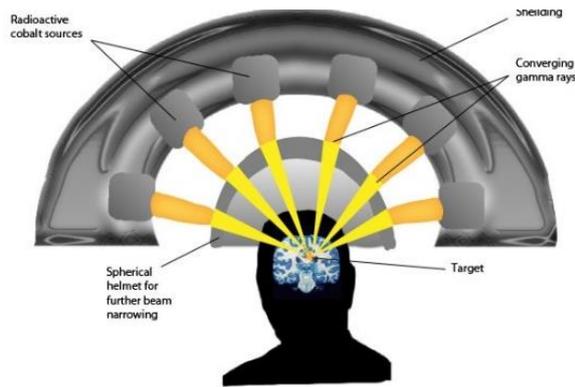
Une séance peut durer jusqu'à 30 minutes pour une irradiation corporelle totale, le traitement est quant à lui d'une durée de 15 à 40 séances étalées sur 3 à 7 semaines. Cet étalement et le fractionnement de la dose d'irradiation permettent aux tissus sains traversés par le faisceau de se régénérer plus rapidement que la tumeur entre chaque séance (il existe une corrélation entre la radiosensibilité et la vitesse de prolifération, ce qui rend les cellules tumorales plus sensibles que les cellules saines).

Il existe plusieurs types de techniques de radiothérapie externe :

- La radiothérapie conformationnelle : la plus utilisée aujourd'hui, on utilise 4 à 6 orientations de faisceaux pour faire correspondre le volume irradié au volume de la tumeur tout en épargnant les tissus sains avoisinants ;
- La radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité : pour moduler l'intensité, on utilise un collimateur multilames pour faire varier la forme du faisceau d'irradiation afin de s'adapter aux contraintes de forme et de volume de l'organe à traiter. Cette technique est intéressante pour traiter les tumeurs logées dans des structures anatomiques complexes ou lors de la proximité de la tumeur avec un organe vital ou qui l'entoure ;
- La radiothérapie stéréotaxique : ce sont de fins faisceaux de photons ou de protons qui convergent au centre de la lésion de façon à délivrer une forte dose de rayonnements dans une structure intracrânienne anormale ;
- La tomothérapie : permet de délivrer une dose adaptée à une tumeur d'une manière hélicoïdale en épargnant les organes avoisinants ;



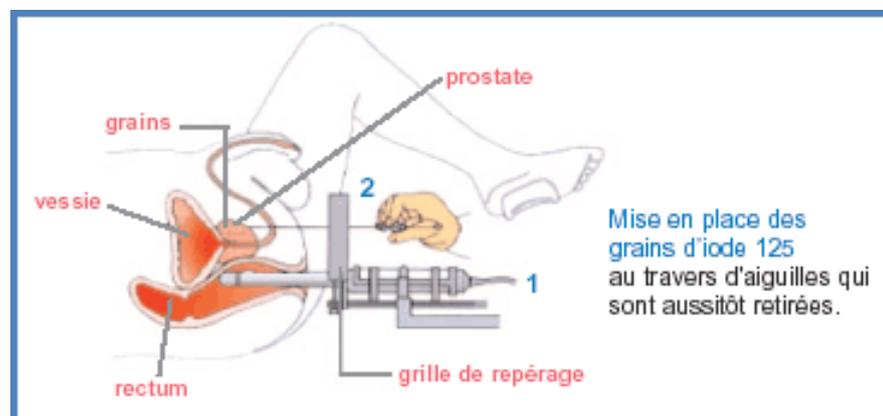
- Le système de radiochirurgie Cyberknife : faisceaux multiples de rayonnements qui convergent avec une grande précision vers la tumeur.



➤ **Radiothérapie interne :**

La radiothérapie interne vise à implanter une source radioactive scellée (curiethérapie) ou à administrer une source radioactive non scellée (radiothérapie interne vectorisée), pour délivrer une dose importante de rayonnements à un organe dans un but curatif ou palliatif.

- Curithérapie : consiste en la pose temporaire ou permanente d'une source radioactive scellée au contact direct de la tumeur à éradiquer. Elle permet un ciblage des cellules à traiter, elle est cependant limitée dans ses applications à un ou quelques sites. Ce sont les radioéléments comme le césium 137, l'iridium 192 et l'iode 125 qui sont le plus souvent utilisés sous forme de grains ou de fils en fonction de leur utilisation. Les localisations traitées par curiethérapie sont le vagin, le col de l'utérus (curiethérapie cavitaire), la prostate, la peau, le sein (curiethérapie interstitielle).



Curithérapie dans le cadre d'un cancer de la prostate, source UROFRANCE

- Radiothérapie interne vectorisée : aussi appelée radiothérapie métabolique, elle consiste à administrer un médicament radiopharmaceutique constitué d'une molécule vectrice combinée à un radionucléide. Cette technique permet de traiter plusieurs régions ou des métastases disséminées dès lors qu'un vecteur sélectif est utilisé. Différents vecteurs sont utilisés comme l'iode 131 sous forme d'iodure de sodium, utilisé dans le cadre de pathologies thyroïdiennes : son métabolisme est mis à profit pour fixer spécifiquement le radionucléide au sein du tissu thyroïdien à traiter.

D'autres techniques de radiothérapies internes vectorisées sont aussi utilisées comme la radio-immunothérapie, cette stratégie thérapeutique consiste à utiliser des anticorps monoclonaux marqués par un radionucléide dans le but de cibler directement les cellules tumorales. Le premier anticorps utilisé en France est l'ibritumomab tiuxétan marqué à l'Yttrium 90 (Zévalin®-<sup>90</sup>Y), il est indiqué dans la prise en charge des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à cellules B CD20 positif de type folliculaire en rechute ou réfractaire après traitement par Rituximab. Ce médicament est formé d'un anticorps monoclonal anti-CD20 IgG1 kappa d'origine murine auquel on a fixé par une liaison covalente le tiuxétan qui bénéficie d'une haute affinité pour l'Yttrium 90, émetteur de particules  $\beta^-$  d'énergie élevée.

La dernière technique de radiothérapie interne sélective est la radioembolisation, elle consiste à injecter des microsphères marquées par un radionucléide émetteur de rayonnements ionisants de forte intensité dans la circulation artérielle. Cette technique permet le traitement de tumeurs primaires comme les carcinomes hépatocellulaires ou des cholangiocarcinomes et des tumeurs secondaires du foie non résécables. A ce jour seuls deux produits ayant le statut de dispositif médical implantable actif de classe III sont utilisés : SIR-Sphere® (microsphères en résine sur la surface desquelles est adsorbé l'Yttrium 90) et le TheraSphere® (microsphères en verre, l'Yttrium n'est pas adsorbé mais activé dans leur masse par bombardement neutronique).

### iii. Médicaments :

Les traitements à visée curative sont administrés dans le but d'obtenir une rémission totale du cancer et d'éviter les rechutes, tandis que les traitements palliatifs sont indiqués uniquement pour soulager le patient, lorsque le cancer est à un stade avancé ou lors d'une rechute et qu'aucun espoir de guérison n'est évoqué.

Un traitement néo-adjuvant ou proto-adjuvant est établi dans le cas d'un cancer non métastatique, pour lequel aucun acte locorégional n'a encore été pratiqué. Cette méthode permet de réduire la taille de la tumeur et de faciliter le traitement local qui sera pratiqué par la suite. Il faut cependant que la tumeur soit sensible au traitement médicamenteux (chimiosensible ou hormono-sensible), que les actes locaux ne puissent pas être envisagés en première intention et que la vitesse de prolifération de la tumeur soit rapide et importante. Le traitement doit être bref et intense et un suivi post-thérapeutique est indispensable pour surveiller l'apparition d'éventuelles résistances. A la suite de ce traitement, des actes locorégionaux sont généralement pratiqués. Ce type de traitement est, par exemple, indiqué pour traiter des cancers ORL, des cancers inflammatoires ou à croissance rapide au niveau du sein et certains sarcomes avancés.

Un traitement adjuvant est, quant à lui, indiqué à la suite d'un acte local, afin de compléter l'action de la chirurgie ou de la radiothérapie et de diminuer les risques de dissémination métastatique.

Lorsque le cancer produit des métastases, les traitements vont être classés en lignes. La première ligne correspond au traitement de première intention, c'est-à-dire que le patient est, pour la première fois, traité par chimiothérapie. La deuxième ligne est évoquée lorsque le patient présente des intolérances au traitement de première intention, l'empêchant de poursuivre sa chimiothérapie, ou en cas de récurrence postérieure au premier traitement. Enfin, la troisième ligne, ou ligne de sauvetage, correspond au traitement remplaçant celui de deuxième ligne, lorsque ce dernier est mal toléré, ou lorsqu'il n'apporte pas une efficacité suffisante.

L'intensification thérapeutique, également appelée chimiothérapie massive, correspond à l'administration d'une très forte dose d'antimitotiques (deux à trois fois la dose usuelle) sur une courte durée afin de détruire un maximum de cellules souches cancéreuses.

Ces fortes concentrations augmentant considérablement le risque d'atteinte des cellules saines, il est donc recommandé de procéder, en parallèle, à une autogreffe de moelle osseuse ou d'administrer un traitement par hormones de croissance ou par antibiothérapie. Cette méthode est indiquée lorsque la tumeur est chimio-sensible, dans le cas de leucémies aiguës ou pour le traitement de certaines tumeurs solides de très petites tailles, c'est à dire lorsque le patient est en rémission.

Les chimiothérapies denses correspondent, elles, à un rapprochement de l'intervalle libre entre deux cures afin d'augmenter l'efficacité du traitement.

En cas de grossesse, certains médicaments sont contre-indiqués comme tamoxifène NOLVADEX® et trastuzumab HERCEPTIN® ou déconseillés comme méthotrexate NOVATREX® LEDERTREXATE® METHOTREXATE BELLON® IMETH® METOJECT®.

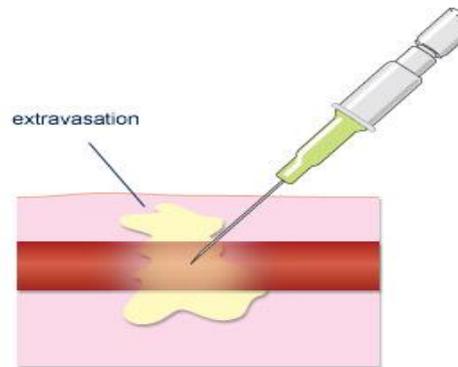
Même si les autres thérapeutiques médicamenteuses sont théoriquement administrables après le premier trimestre, le traitement anticancéreux est souvent repoussé après l'accouchement.

Les médicaments s'administrent selon des protocoles soit quotidiens (souvent pour les chimiothérapies orales et les médicaments d'hormonothérapie) soit en cures (un ou plusieurs jours successifs) selon un rythme, une durée et une posologie variables selon la molécule, la maladie et l'état général du patient. Un intervalle libre de repos est généralement respecté pour permettre aux cellules saines de se régénérer.

### **E. Les différentes voies d'administration :**

Les anticancéreux sont en majorité administrés par voie intraveineuse (i.v.). Compte tenu du caractère toxique de la plupart des médicaments disponibles pour l'endothélium vasculaire, et aussi à cause de la longue durée de traitement, des précautions doivent être prises pour préserver le capital veineux. De ce fait la voie centrale est la règle, elle nécessite la pose d'un dispositif intraveineux de longue durée : un cathéter veineux périphérique ou central, cathéter implantable,.... Ces dispositifs peuvent être associés à des diffuseurs, des pousses- seringues ou des pompes.

Dans le cas particuliers de protocoles courts, la voie veineuse périphérique peut être utilisée, l'abord vasculaire est alors réalisé avec un cathéter court avec une surveillance particulière afin d'éviter une extravasation (passage anormal d'un liquide de son canal adducteur vers les tissus environnant, ici il s'agit du passage de l'agent cytotoxique au travers du vaisseau sanguin).



Les chimiothérapies utilisées par voie orale sont de plus en plus nombreuses. La voie orale concerne toutes les classes thérapeutiques (abordées dans la seconde partie de cette thèse). Cette voie nécessite une sécurisation particulière, en effet le principal risque est le manque d'observance de la part du patient, réduisant ainsi l'efficacité et donc les chances de guérison. Elle nécessite également une attention particulière du pharmacien, car les interactions médicamenteuses sont nombreuses, tout comme les effets indésirables qu'il doit reconnaître et savoir prendre en charge dans la limite de ses compétences.

L'optimisation de l'observance passe par une des missions du pharmacien : l'éducation thérapeutique, le but étant de permettre au patient de mieux appréhender son traitement et de répondre à toutes ses attentes afin d'améliorer sa qualité de vie et d'augmenter les chances de guérison en luttant contre l'observance et les interactions médicamenteuses.

Outre ces deux voies d'administration à visée systémique, d'autres voies à visée locale ont été développées comme la chimiothérapie intrapéritonéale qui associe chimiothérapie à forte dose et cytoréduction chirurgicale.

La voie intrapleurale peut aussi être utilisée dans le cadre de la prise en charge du mésothélium pleural malin, elle consiste à associer une aspiration pleurale à l'instillation d'un agent anticancéreux et sclérosant.

Une autre voie est utilisée dans le cadre de la prise en charge de méningites malignes : la chimiothérapie est alors administrée par voie intrathécale, c'est-à-dire au-delà de la dure mère et de l'arachnoïde. Cette voie permet d'injecter des chimiothérapies qui ne traversent pas en temps normal la barrière hémato-encéphalique ou très peu, dans le but d'obtenir des concentrations intrarachidiennes suffisantes pour avoir un effet sur les cellules malignes.

La dernière voie utilisée est la voie vésicale, elle permet de palier la faible diffusion des agents cytotoxiques dans l'urothélium vésicale, comme l'instillation de Mitomycine C dans le cadre de la prise en charge de cancer de la vessie.

## II. Les chimiothérapies :

### A. Chimiothérapies dites conventionnelles :

#### i. Les agents alkylants :

Les antinéoplasiques alkylants agissent en établissant des liaisons covalentes avec diverses molécules biologiques qu'ils rencontrent, en particulier l'ADN, ce qui perturbe la synthèse des protéines et la division cellulaire.

Dans les molécules biologiques, les groupements les plus sensibles à l'activité des agents alkylants sont les groupements :

- SH ;
- OH ;
- COOH ;
- NH<sub>2</sub> ;
- NH :

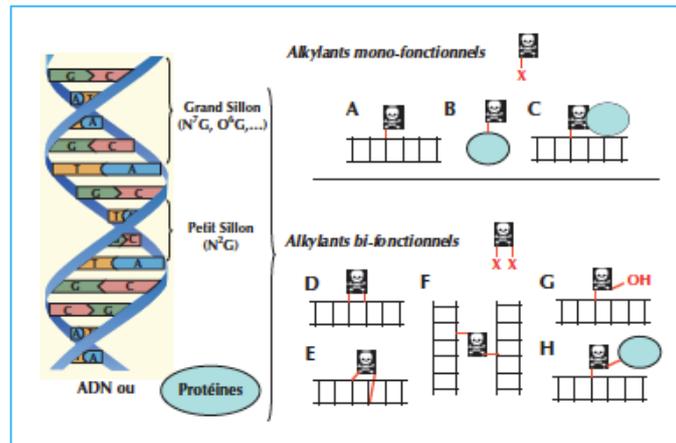
Ces groupements sont retrouvés dans une chaîne linéaire ou dans un cycle comme ceux des bases puriques et pyrimidiniques ainsi que les phosphates des liaisons phosphodiester.

Ces groupements comportent en général un proton mobile qui peut s'échanger contre un groupe alkyl. Dans la guanine (base azotée de l'ADN), c'est l'azote N<sup>7</sup> et à moindre degré l'oxygène O<sup>6</sup> qui sont les plus réactifs et établissent des liaisons covalentes avec les agents alkylants.

L'interaction d'un médicament tel qu'un agent alkylant va engendrer l'établissement d'une ou de deux liaisons covalentes :

- une liaison covalente entre l'agent alkylant et un noyau purique ou pyrimidinique d'un brin d'ADN, ils sont dits monofonctionnels ;
- deux liaisons covalentes formant un pont entre deux bases par l'intermédiaire de l'agent alkylant : soit entre deux bases d'un même brin, soit entre deux bases de deux brins complémentaires, ils sont dit bi-fonctionnels ;

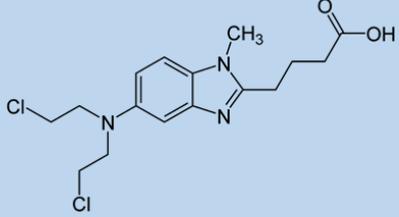
Les agents alkylants sont capables d'établir des liaisons covalentes avec l'ADN de toutes les cellules, tumorales ou normales. Ils ciblent tout particulièrement les cellules aux cycles de réplifications rapides, leur effet est donc peu spécifique.<sup>10</sup>



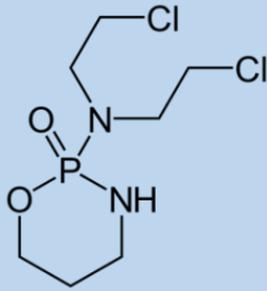
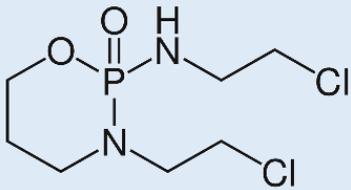
### 1. Moutardes azotées :

Ils sont appelés « **moutarde à l'azote** » de par leur groupement chloréthylamine  $-N-CH_2-CH_2-Cl$ , cette fonction se transforme en fonction **aziridinium** qui se lie à l'azote  $N^7$  de l'adénosine par le carbone du cycle aziridinium.

DCI	Indications	Formules
<i>Chlorambucil</i>	Utilisé dans la prise en charge de : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Glomérulonéphrites</li> <li>- Leucémies lymphoïdes chroniques</li> <li>- Lymphomes malins non hodgkiniens</li> <li>- Maladies de Hodgkin <sup>11</sup></li> </ul>	
<i>Melphalan</i>	Utilisé dans la prise en charge de : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cancers de l'ovaire</li> <li>- Cancers du sein</li> <li>- Myélomes multiples<sup>12</sup></li> </ul>	

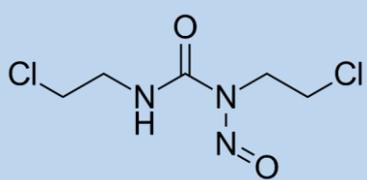
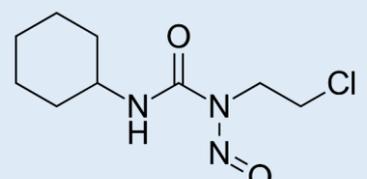
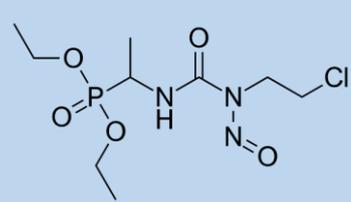
<i>Estramustine</i>	Utilisé dans la prise en charge de : - Cancers de la prostate <sup>13</sup>	
---------------------	--	---

## 2. Oxazphosphorines :

DCI	Indications	Formules
<i>Cyclophosphamide</i>	Utilisé dans la prise en charge de : - Cancers bronchopulmonaires à petites cellules - Cancers de l’ovaire - Cancers de la vessie - Cancers du sein - Cancers du testicule - Conditionnements des allo et autogreffes de moelle - Granulomatoses de Wegener - Leucémies aiguës lymphoïdes - Lupus érythémateux aigu disséminés sévères - Lymphomes malins non hodgkiniens - Maladies de hodgkin - Myélomes multiples - Néphropathies auto-immunes corticorésistantes - Neuroblastomes - Polyarthrites rhumatoïdes - Sarcomes <sup>14</sup>	
<i>Ifosfamide</i>	Utilisé dans la prise en charge de : - Cancers bronchopulmonaires à petites cellules - Cancers bronchopulmonaires non à petites cellules - Cancers de l’ovaire - Cancers du col de l’utérus - Cancers du sein - Cancers du testicule - Cancers otorhinolaryngologiques - Leucémies aiguës lymphoblastiques - Lymphomes malins non hodgkiniens - Maladies de Hodgkin - Sarcomes des os - Sarcomes des tissus mous <sup>15</sup>	

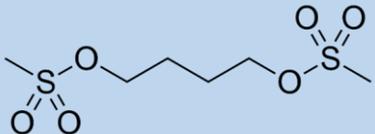
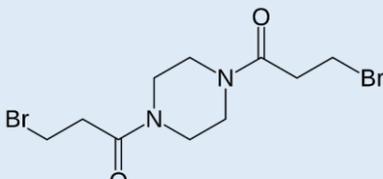
### 3. Nitrosourées :

La fonction nitrosourée –ON-NH-CO-NH réagit par son groupement NO. Leur mécanisme d'action repose sur leur capacité à former en milieu basique le diazohydroxyde qui, par réarrangement, génère un cation très réactif à l'origine de l'alkylation qui se fait principalement en O6 ou N7 de la guanine et qui aboutit à la formation de ponts inter-brins (ici N1G :N3C) qui contribuent à la cytotoxicité des nitrosourées. On peut distinguer parmi les nitrosourées celles qui possèdent une fonction N-Chloréthylamine et celles qui n'en possèdent pas.

DCI	Indications	Formules
<i>Carmustine</i>	Utilisé dans la prise en charge de : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lymphomes malins non hodgkiniens</li> <li>- Maladies de Hodgkin</li> <li>- Mélanomes malins</li> <li>- Myélomes multiples</li> <li>- Tumeurs cérébrales malignes<sup>16</sup></li> </ul>	
<i>Lomustine</i>	Utilisé dans la prise en charge de : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cancers bronchopulmonaires</li> <li>- Lymphomes malins non hodgkiniens</li> <li>- Maladies de Hodgkin</li> <li>- Mélanomes malins</li> <li>- Myélomes multiples</li> <li>- Tumeurs cérébrales malignes.<sup>17</sup></li> </ul>	
<i>Fotémustine</i>	Utilisé dans la prise en charge de : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mélanomes malins</li> <li>- Tumeurs cérébrales malignes<sup>18</sup></li> </ul>	
<i>Streptozocine</i>	Utilisé dans la prise en charge de : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Adénocarcinomes métastatiques des îlots de Langerhans</li> <li>- Tumeurs carcinoïdes métastasées<sup>19</sup></li> </ul>	

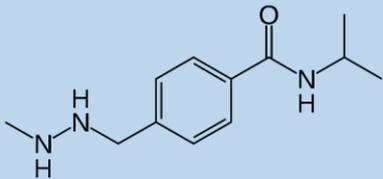
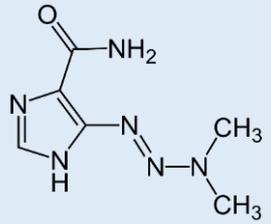
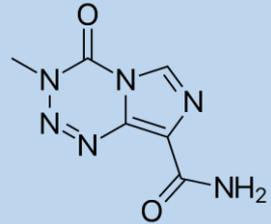
#### 4. Alkyls alcanes sulfonates :

Ce sont des dérivés de l'acide méthane sulfonique,  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{OH}$ , leur effet pharmacologique principal est l'altération de la granulocytopoïese, particulièrement celle de la lignée myéloïde.

DCI	Indications	Formules
<i>Busulfan</i>	Utilisé dans la prise en charge de : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Conditionnements des allo et autogreffes de moelle</li> <li>- Leucémies myéloïdes chroniques<sup>20</sup></li> </ul>	
<i>Pipobroman</i>	Utilisé dans la prise en charge de : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Polyglobulies (Maladie de Vaquez)<sup>21</sup></li> </ul>	

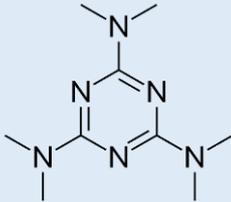
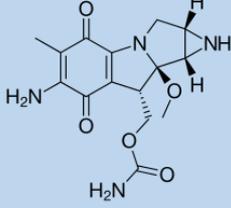
#### 5. Autres alkylants :

##### a. Hydrazines :

DCI	Indications	Formules
<i>Procarbazine</i>	Utilisé dans la prise en charge de : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cancers bronchopulmonaires à petites cellules</li> <li>- Lymphomes malins non hodgkiniens</li> <li>- Maladies de Hodgkin</li> <li>- Tumeurs malignes cérébrales<sup>22</sup></li> </ul>	
<i>Dacarbazine</i>	Utilisé dans la prise en charge de : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lymphomes malins non hodgkiniens</li> <li>- Maladies de Hodgkin</li> <li>- Mélanomes malins</li> <li>- Sarcomes des tissus mous<sup>23</sup></li> </ul>	
<i>Témozolomide</i>	Utilisé dans la prise en charge de : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tumeurs cérébrales malignes<sup>24</sup></li> </ul>	

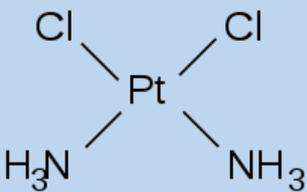
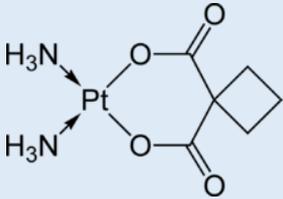
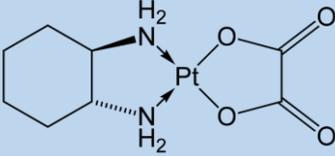
### b. Ethylène-imines :

Composés par les Polyaziridines, famille d'alkylants caractérisée par la présence d'un ou de plusieurs cycles aziridines dans leur structure, les deux principaux représentants sont le thiotépa et l'altrétamine, dont le mécanisme d'action implique la formation d'ions aziridinium comme pour les moutardes à l'azote, sauf que le cycle aziridine n'est pas chargé et donc moins réactif.

DCI	Indications	Formules
<i>Thiotépa</i>	Utilisé dans la prise en charge de : <ul style="list-style-type: none"><li>- Cancers de l'ovaire</li><li>- Cancers de la vessie</li><li>- Cancers du sein<sup>25</sup></li></ul>	
<i>Altrétamine</i>	Utilisé dans la prise en charge de : <ul style="list-style-type: none"><li>- Cancers de l'ovaire</li><li>- Cancers bronchopulmonaires à petites cellules<sup>26</sup></li></ul>	
<i>Mitomycine C</i>	Utilisé dans la prise en charge de : <ul style="list-style-type: none"><li>- Cancers colorectaux</li><li>- Cancers de l'estomac</li><li>- Cancers du pancréas</li><li>- Cancers du sein</li><li>- Cancers de la vessie<sup>27</sup></li></ul>	

## 6. Dérivés du platine :

Apparentés aux alkylants, l'action des platines est homologue à celle des moutardes azotées. Ce sont des petites molécules très réactives, qui agissent en créant des ponts intra ou interbrins au niveau de l'ADN. Ce sont des agents bi-fonctionnels (deux sites alkylants par molécules). Les lésions sur l'ADN ne sont pas réparées et conduisent à l'arrêt de la réplication. Historiquement le Cisplatine est le premier dérivé du platine utilisé. Depuis, d'autres dérivés récents ont vu le jour : Carboplatine et Oxaliplatine.

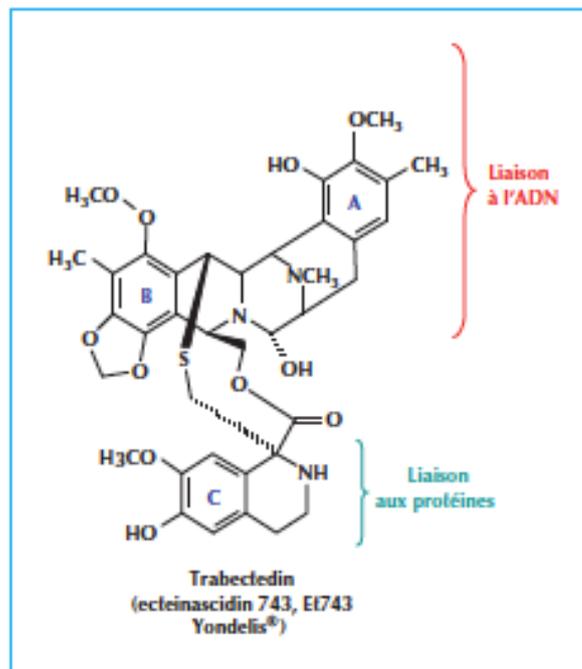
DCI	Indications	Formule
<i>Cisplatine</i>	Utilisé dans la prise en charge de : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cancers de l'endomètre</li> <li>- Cancers de l'œsophage</li> <li>- Cancers de l'ovaire</li> <li>- Cancers de la vessie</li> <li>- Cancers du col de l'utérus</li> <li>- Cancers du testicule</li> <li>- Cancers épidermoïdes</li> <li>- Cancers otorhinolaryngologiques<sup>28</sup></li> </ul>	
<i>Carboplatine</i>	Utilisé dans la prise en charge de : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cancers bronchopulmonaires à petites cellules</li> <li>- Cancers de l'ovaire</li> <li>- Cancers ORL<sup>29</sup></li> </ul>	
<i>Oxaliplatine</i>	Utilisé dans la prise en charge de : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cancers colorectaux<sup>30</sup></li> </ul>	

## 7. Nouvelles familles d'agents alkylants :

Hormis les dérivés du platine qui occupent une large place dans l'arsenal thérapeutique, le nombre d'agents alkylants utilisés actuellement est assez restreint et limité à quelques indications comme les tumeurs cérébrales ou les lymphomes, suggérant un abandon progressif de ces agents au profits de nouvelles thérapies ciblées plus actives et moins toxiques. Cependant, la grande diversité des molécules d'origine naturelle a permis l'identification de nouvelles familles d'alkylants au mécanisme d'action original : il s'agit des dérivés des tétrahydro-isoquinolines et des illudines.

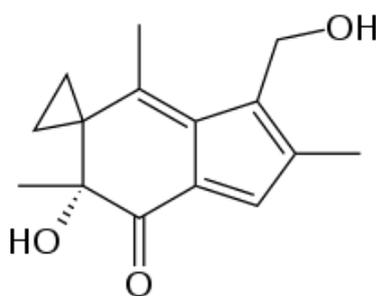
### a. Dérivés de tétrahydro-isoquinolines :

Ces alkylants proviennent d'organismes marins. La trabectedine a été isolée du tunicier *Ecteinascidia turbinata*. Sa structure comporte 3 cycles tétrahydro-isoquinolines A, B responsables de l'interaction avec l'ADN et de la formation d'adduits qui se fait sur l'azote N2 au niveau du petit sillon de l'ADN. Cet adduit à la particularité de courber l'ADN et de positionner le cycle C en dehors du petit sillon, ce qui réduit ses contacts avec l'ADN mais favorise son interaction avec d'autres protéines cellulaires.<sup>31</sup>



### b. Dérivés des illudines :

Ce sont des composés d'origine naturelle isolés dans les années 50 à partir du champignon *Clitocybe illudens*, appelé communément fausse girolle. La substance anticancéreuse, l'irofulvène a été isolée à partir de l'illudine S. Le mécanisme par lequel l'irofulvène agit n'est pas totalement élucidé. Cependant, les chercheurs ont mis en avant l'activité cytotoxique d'un métabolisme secondaire qui pourrait être à l'origine de son potentiel alkylant. La cytotoxicité de l'irofulvène est directement liée à la formation des adduits de l'ADN et aux cassures qu'ils engendrent après la formation de sites abasiques. Des études ont été réalisées dans le cancer de la prostate et du pancréas, les résultats étaient intéressants, cependant les études ont été arrêtées à cause de sévères toxicités.<sup>32</sup>



## ii. Les anti-métabolites :

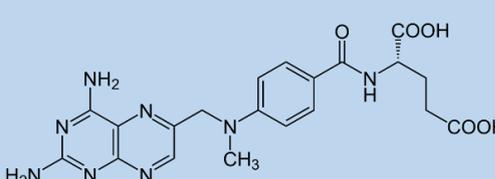
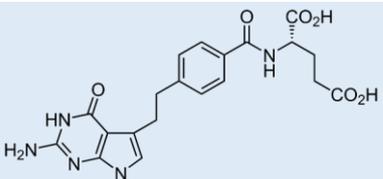
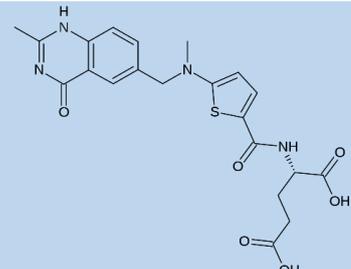
Les anti-métabolites sont des agents cytotoxiques découverts il y a plus de 50 ans, c'est une classe très largement utilisée.

Ils se définissent comme interférant avec la synthèse des constituants de l'ADN, ce sont des analogues structuraux des bases puriques et pyrimidiques d'une part et des coenzymes foliniques d'autre part, car ces derniers interviennent au niveau de multiples étapes de la biosynthèse purique et pyrimidique.

Leur mécanisme premier est d'engendrer une carence en nucléotides provoquant ainsi une inhibition de la réplication. Certains d'entre eux sont capables de s'incorporer dans les acides nucléiques induisant donc des anomalies, comme des cassures des brins d'ADN, qui conduisent à la mort cellulaire.

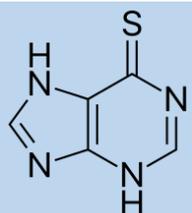
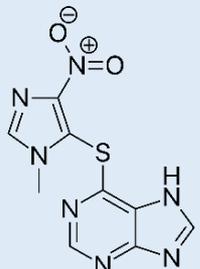
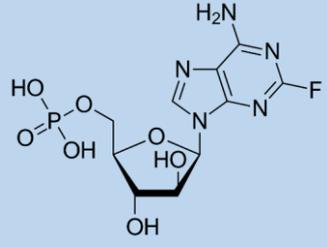
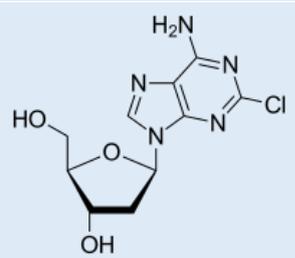
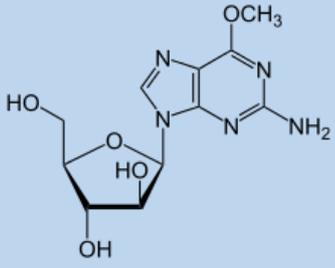
### 1. Anti-folates :

Le premier anti-folate est l'aminoptérine (2,4-diamino-ptéroylglutamate), il a été utilisé avec succès dans certaines leucémies infantiles. Il a ensuite été remplacé par l'améthoptérine ou le méthotrexate, découvert il y a plus de 50 ans.

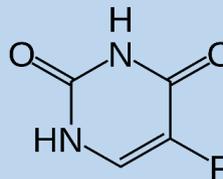
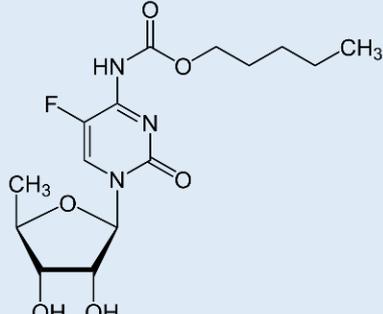
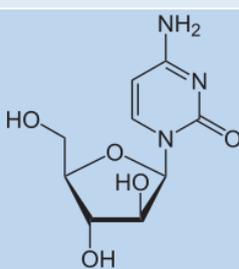
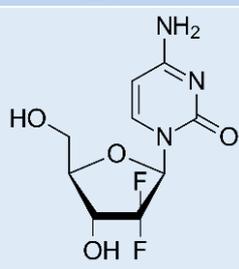
DCI	Indications	Formule
<i>Méthotrexate</i>	Utilisé dans la prise en charge de : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Leucémies aigües lymphoblastiques</li> <li>- Tumeurs méningées</li> <li>- Choriocarcinomes placentaires</li> <li>- Leucémies aigües lymphoblastiques de l'enfant</li> <li>- Ostéosarcomes</li> <li>- Lymphomes malins non hodgkiniens<sup>33</sup></li> </ul>	
<i>Pemetrexed</i>	Utilisé dans la prise en charge de : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mésothéliomes pleuraux malins</li> <li>- Cancers bronchiques non à petites cellules<sup>34</sup></li> </ul>	
<i>Raltitrexed</i>	Utilisé dans la prise en charge de : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cancers colorectaux<sup>35</sup></li> </ul>	

## 2. Anti-purines :

Les analogues des bases puriques à propriétés antinéoplasiques et immunosuppressives sont la 6-mercaptopurine, l'azathioprine, la pentostatine et la cladribine. Ce sont les hémopathies malignes qui ont le plus bénéficiés des analogues des purines.

DCI	Indications	Formule
<i>6-Mercaptopurine</i>	Utilisé dans la prise en charge de : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Leucémies aigües lymphoblastiques et myéloblastiques</li> <li>- Leucémies myéloïdes chroniques<sup>36</sup></li> </ul>	
<i>Aziathioprine</i>	Utilisé dans la prise en charge de : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Maladies auto-immunes</li> <li>- Prévention du rejet d'organes transplantés<sup>37</sup></li> </ul>	
<i>Fludarabine</i>	Utilisé dans la prise en charge de : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Leucémies lymphoïdes chroniques</li> </ul>	
<i>Cladribine</i>	Utilisé dans la prise en charge de : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Leucémies à tricholeucocytes<sup>38</sup></li> </ul>	
<i>Nélarabine</i>	Utilisé dans la prise en charge de : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Leucémies aigües à cellules T</li> <li>- Lymphomes lymphoblastiques à cellules T<sup>39</sup></li> </ul>	

### 3. Anti-pyrimidines :

DCI	Indications	Formules
<i>5-Fluorouracile</i>	Utilisé dans la prise en charge de : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Adénocarcinomes digestifs métastatiques et mammaires</li> <li>- Cancers colorectaux après résection en adjuvant<sup>40</sup></li> </ul>	
<i>Capécitabine</i>	Utilisé dans la prise en charge de : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cancers colorectaux métastatiques</li> <li>- Cancers du colon</li> <li>- Cancers gastriques avancés</li> <li>- Cancers du sein<sup>41</sup></li> </ul>	
<i>Cytarabine</i>	Utilisé dans la prise en charge de : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Leucémies aiguës myéloblastiques de l'adulte et de l'enfant<sup>42</sup></li> </ul>	
<i>Gemcitabine</i>	Utilisé dans la prise en charge de : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cancers de l'ovaire</li> <li>- Cancers de la vessie</li> <li>- Cancers du sein</li> <li>- Cancers bronchiques non à petites cellules<sup>43</sup></li> </ul>	

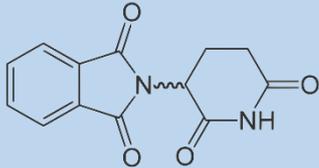
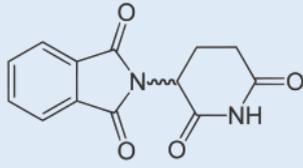
### iii. Immunomodulateurs :

Les cancers du sang et des organes lymphatiques (par exemple lymphomes, leucémie lymphoïde chronique et myélome) sont systémiques, c'est-à-dire qu'ils touchent toujours l'ensemble de l'organisme. Pendant longtemps nous ne disposions d'aucun traitement ou uniquement de chimiothérapies non spécifiques, souvent associées à une greffe de cellules souches autologues ou allogènes, pour parvenir à traiter ces maladies cancéreuses.

Au cours des 20 dernières années, des médicaments de nouvelle génération ont été mis à disposition pour être utilisés en association avec les chimiothérapies classiques ou en association avec des corticostéroïdes, ou bien seuls dans le traitement des hémopathies malignes. Parmi ces nouvelles molécules, on compte notamment les IMiDs :

immunomodulatory drugs ou immunomodulateurs, le terme « immunomodulateur » signifiant « qui influence le système immunitaire ».

Les immunomodulateurs bloquent certains signaux de croissance et/ou des processus métaboliques dans la cellule cancéreuse. En parallèle, les IMiDs activent le système immunitaire du patient. Les immunomodulateurs sont le résultat de modifications pharmacologiques réalisées sur le thalidomide. C'est la raison pour laquelle tous les immunomodulateurs présentent des points communs concernant leur structure et leur action sur les cellules cancéreuses. Ils sont tous délivrés dans le cadre d'un programme de sécurité. En raison de leur similarité chimique avec le thalidomide, on présume qu'ils pourraient eux aussi avoir un effet toxique sur l'embryon. Le lénalidomide est le premier immunomodulateur à avoir reçu, en 2007, l'autorisation de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) pour le traitement des cancers.

DCI	Indications	Formules
<i>Thalidomide</i>	Utilisé dans la prise en charge de : <ul style="list-style-type: none"><li>- Myélomes multiples chez les malades de plus de 65 ans non traités ou présentant une contre-indication à la chimiothérapie à haute dose<sup>44</sup></li></ul>	
<i>Lenalidomide</i>	Utilisé dans la prise en charge de : <ul style="list-style-type: none"><li>- Myélome multiple<sup>45</sup></li></ul>	

#### iv. Les poisons du fuseau :

Les poisons du fuseau sont des molécules connues depuis l'époque de l'empire romain. Le *Taxus baccata* ou If d'Europe était connu comme un arbre toxique et était associé aux dieux de la mort. La simple ingestion d'une feuille était létale pour les chevaux et les bovins. Ces molécules issues de l'If sont les taxanes. Au Brésil en 1510, d'autres molécules de cette famille sont découvertes, issues de la petite pervenche (*Vinca minor*) qui était alors utilisée comme antiseptique. Ce n'est qu'en 1952 que James Collips découvre les propriétés anticancéreuses des alcaloïdes de cette plante.

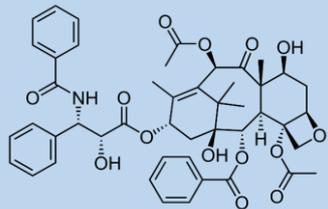
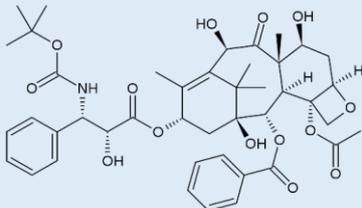
Ce sont donc des molécules d'origine naturelle qui ont la propriété de cibler le fuseau de microtubules. Pour rappel les microtubules permettent aux chromosomes de migrer durant la mitose. Il existe deux familles de poisons du fuseau :

- Les inhibiteurs de la dépolymérisation des microtubules : les taxanes (paclitaxel, docétaxel et le cabazitaxel) ;
- Les inhibiteurs de la polymérisation de la tubuline en microtubules : les vinca-alcaloïdes (vincristine, vinblastine, vindésine et vinorelbine) ;

##### 1. Taxanes

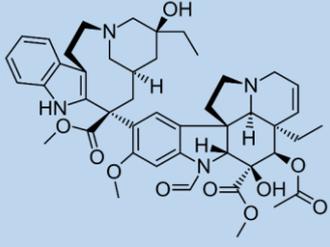
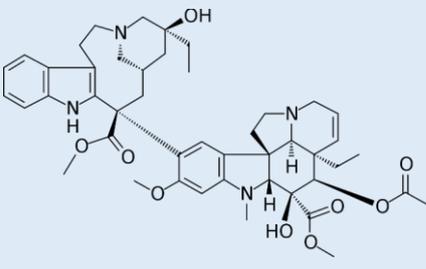
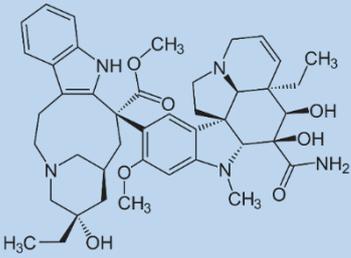
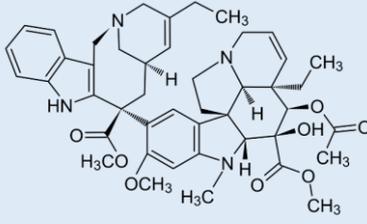
Les taxanes agissent en bloquant la division cellulaire tout comme les vinca-alcaloïdes.

Cependant, les taxanes vont inhiber la dépolymérisation des microtubules, il n'y aura donc plus de division cellulaire.

DCI	Indications	Formule
<i>Paclitaxel</i>	Utilisé dans la prise en charge de : <ul style="list-style-type: none"><li>- Sarcomes de Kaposi</li><li>- Cancers bronchiques non à petites cellules<sup>46</sup>.</li></ul>	
<i>Docétaxel</i>	Utilisé dans la prise en charge de : <ul style="list-style-type: none"><li>- Cancers bronchiques non à petites cellules</li><li>- Cancers de l'estomac</li><li>- Cancers de la prostate<sup>47</sup></li></ul>	

## 2. Vinca-alcaloïdes

Les vinca-alcaloïdes sont des antimétabolites stricts, ils interviennent dans la phase de séparation des chromosomes durant la mitose. De par l'effet de ces molécules, les cellules sont alors bloquées et ne peuvent plus se diviser.

DCI	Indications	Formules
<i>Vincristine</i>	Utilisé dans la prise en charge de : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Maladies de Hodgkin</li> <li>- Leucémies aigües lymphoblastiques</li> <li>- Cancers bronchiques</li> <li>- Cancers du sein</li> <li>- Cancers du col de l'utérus<sup>48</sup></li> </ul>	 <p>The image shows the chemical structure of Vincristine, a complex pentacyclic alkaloid with multiple methyl, hydroxyl, and ester groups.</p>
<i>Vinblastine</i>	Utilisé dans la prise en charge de : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cancers de la vessie</li> <li>- Cancers de l'ovaire</li> <li>- Cancers du sein</li> <li>- Cancers du rein</li> <li>- Lymphomes malins non hodgkiniens</li> <li>- Patients atteints de sarcomes de Kaposi<sup>49</sup></li> </ul>	 <p>The image shows the chemical structure of Vinblastine, a complex pentacyclic alkaloid with a methyl group, a hydroxyl group, and an acetate ester group.</p>
<i>Vindésine</i>	Utilisé dans la prise en charge de : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cancers bronchiques non à petites cellules</li> <li>- Cancers du sein</li> <li>- Cancers de l'œsophage<sup>50</sup></li> </ul>	 <p>The image shows the chemical structure of Vindesine, a complex pentacyclic alkaloid with several methyl groups, hydroxyl groups, and an amide group.</p>
<i>Vinorelbine</i>	Utilisé dans la prise en charge de : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cancers bronchiques non à petites cellules</li> <li>- Cancers du sein<sup>51</sup></li> </ul>	 <p>The image shows the chemical structure of Vinorelbine, a complex pentacyclic alkaloid with multiple methyl groups, hydroxyl groups, and ester groups.</p>

## v. Les inhibiteurs des topoisomérases :

Les ADN topoisomérases appartiennent à une classe d'enzymes impliquées dans la régulation du degré de superenroulement de l'ADN. Ce degré de superenroulement de l'ADN est essentiel lors de la transcription et de la réplication.

Il existe plusieurs types de topoisomérases :

- Les topoisomérases I réduisent le degré de superenroulement en créant des cassures monocaténaires puis ligaturent les fragments d'ADN ;

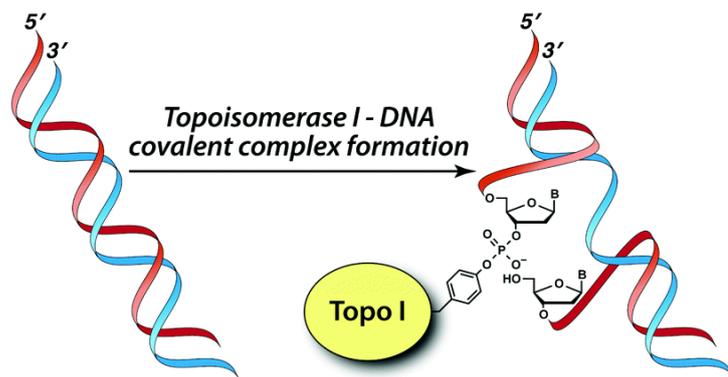
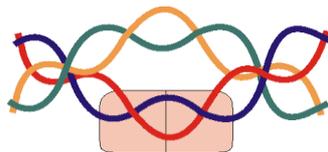


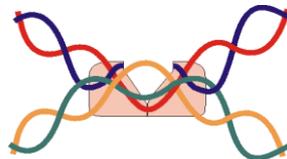
Figure : mécanisme de la topoisomérase I, Royal society of Chemistry

- Les topoisomérases II réduisent le degré de superenroulement en créant des cassures bicaténaires puis la topoisomérase ligature les deux brins ;

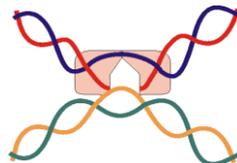
La topoisomérase II se fixe aux 2 brins de l'ADN



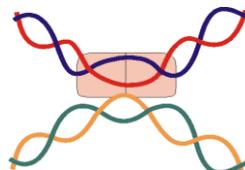
Ouverture des 2 brins liés à la topoisomérase II



Passage des 2 brins à travers la topoisomérase II



La topoisomérase 2 se libère et l'ADN s'est déroulé

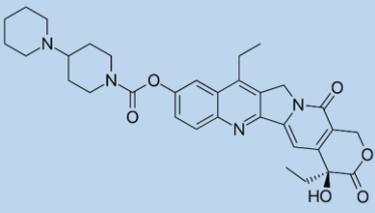


- De nouvelles topoisomérases de type de III et IV ont été découvertes. Certaines seraient impliquées dans la régulation des recombinaisons pour le type III, tandis que les topoisomérases de type IV interviendraient dans la ségrégation des chromosomes qui viennent d'être répliqués.

En cancérologie les topoisomérases sont des cibles intéressantes dans la mesure où certaines molécules, les anti-topoisomérases, induisent ou stabilisent des coupures d'ADN initiées par ces enzymes. Tout comme il existe plusieurs types de topoisomérases, il existe donc plusieurs classe d'inhibiteurs. Seules les topoisomérases I et II sont des cibles aujourd'hui de ces molécules.

### 1. Les anti-topoisomérases de type I

Leur action consiste à empêcher la reconstitution du brin d'ADN après son clivage, ce qui aboutit à l'inhibition de la synthèse normale de l'ADN.

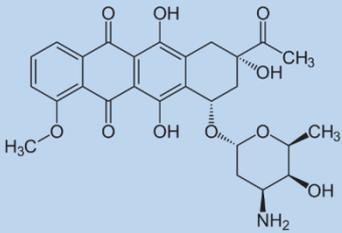
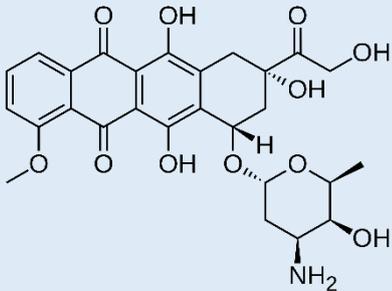
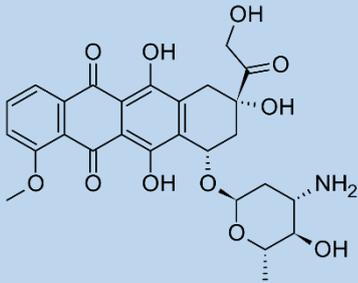
DCI	Indications	Formule
<i>Irinotécan</i>	Utilisé dans la prise en charge de : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cancers colorectaux</li> </ul>	
<i>Topotécan</i>	Utilisé dans la prise en charge de : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cancers bronchopulmonaires à petites cellules</li> <li>- Cancers de l'ovaire métastasés</li> <li>- Cancers du col de l'utérus<sup>52</sup></li> </ul>	

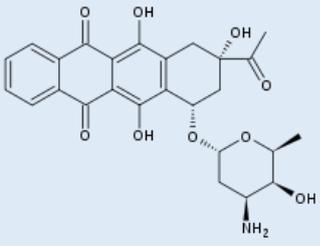
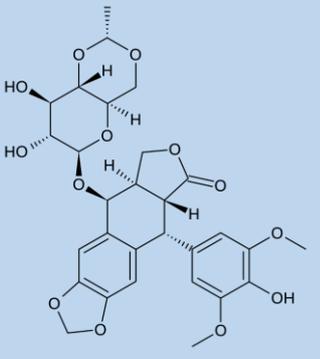
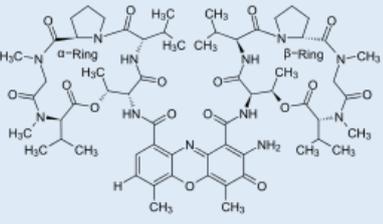
### 2. Les anti-topoisomérases de type II

Leur action aboutit à la rupture des brins d'ADN puisque ceux-ci ne peuvent pas être ressoudés, ce qui bloque la transcription.

Il existe différentes molécules, à commencer par les **anthracyclines de premières génération** issues à la base d'une bactérie du genre *Actinomycetales*.

Le mécanisme des anthracyclines de première génération consiste à bloquer la topoisomérase II, elles sont aussi fortement oxydées dans la mitochondries générant ainsi la production de radicaux libres de l'oxygène, leur conférant leur propriété anticancéreuse ainsi qu'une cardiotoxicité aigüe.

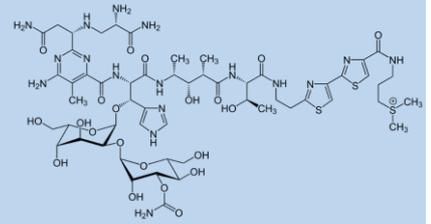
DCI	Indications	Formule
<i>Daunorubicine</i>	Utilisé dans la prise en charge de : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Leucémies aigües</li> <li>- Leucémies myéloïdes chroniques acutisées</li> <li>- Leucémies aigües myéloïde<sup>53</sup></li> </ul>	 <p>The chemical structure of Daunorubicin features a tetracyclic anthracycline core. It has a methoxy group (-OCH<sub>3</sub>) at the 7-position, a methyl group (-CH<sub>3</sub>) at the 14-position, and a 2-deoxy-2-(2-amino-2-deoxy-β-D-ribofuranosyl)ethyl side chain at the 13-position.</p>
<i>Doxorubicine</i>	Utilisé dans la prise en charge de : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cancers bronchopulmonaires</li> <li>- Cancers de l'estomac</li> <li>- Cancers de l'ovaire</li> <li>- Cancers de la vessie</li> <li>- Cancers du sein</li> <li>- Leucémies</li> <li>- Myélomes multiples</li> <li>- Lymphomes malins non hodgkiniens</li> <li>- Maladie de Hodgkin</li> <li>- Sarcomes de Kaposi associé au sida</li> <li>- Sarcomes des os</li> <li>- Sarcomes des tissus mous</li> <li>- Tumeurs solides de l'enfant<sup>54</sup></li> </ul>	 <p>The chemical structure of Doxorubicin features a tetracyclic anthracycline core. It has a methoxy group (-OCH<sub>3</sub>) at the 7-position, a methyl group (-CH<sub>3</sub>) at the 14-position, and a 2-deoxy-2-(2,5-dihydroxyethyl)ethyl side chain at the 13-position.</p>
<i>Epirubicine</i>	Utilisé dans la prise en charge de : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cancers bronchopulmonaires à petites cellules</li> <li>- Cancers de l'estomac</li> <li>- Cancers de la vessie</li> <li>- Cancers de l'œsophage</li> <li>- Cancers de l'ovaire</li> <li>- Cancers du foie</li> <li>- Cancers du pancréas</li> <li>- Cancers du sein</li> <li>- Cancers otorhinolaryngologiques</li> <li>- Lymphomes malins non hodgkiniens</li> <li>- Maladies de Hodgkin</li> <li>- Sarcomes des tissus mous<sup>55</sup></li> </ul>	 <p>The chemical structure of Epirubicin features a tetracyclic anthracycline core. It has a methoxy group (-OCH<sub>3</sub>) at the 7-position, a methyl group (-CH<sub>3</sub>) at the 14-position, and a 2-deoxy-2-(2-amino-2-deoxy-β-D-ribofuranosyl)ethyl side chain at the 13-position. The stereochemistry at the 13-position is the enantiomer of Daunorubicin.</p>

<i>Idarubicine</i>	<p>Utilisé dans la prise en charge de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Leucémies aiguës lymphoblastiques</li> <li>- Leucémies aiguës myéloblastiques<sup>56</sup></li> </ul>	 <p>The image shows the chemical structure of Idarubicin, a tetracyclic anthracycline derivative. It features a central anthraquinone core with a dihydroquinoline ring fused to one of the benzene rings. The structure includes several hydroxyl groups, a carbonyl group, and a side chain with a secondary amine and a hydroxyl group.</p>
<i>Mitoxantrone</i>	<p>Utilisé dans la prise en charge de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cancers de la prostate</li> <li>- Cancers du sein</li> <li>- Leucémies aiguës myéloblastiques</li> <li>- Lymphomes malins non hodgkiniens</li> <li>- Scléroses en plaques<sup>57</sup></li> </ul>	 <p>The image shows the chemical structure of Mitoxantrone, a tetracyclic anthracycline derivative. It features a central anthraquinone core with two dihydroquinoline rings fused to the benzene rings. The structure includes several hydroxyl groups, carbonyl groups, and two side chains, each containing a secondary amine and a hydroxyl group.</p>
<i>Pixantrone</i>	<p>Utilisé dans la prise en charge de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lymphomes malins non hodgkiniens agressifs à cellules B en rechutes multiples ou réfractaires aux autres lignes de traitements<sup>58</sup></li> </ul>	 <p>The image shows the chemical structure of Pixantrone, a tetracyclic anthracycline derivative. It features a central anthraquinone core with a dihydroquinoline ring fused to one of the benzene rings and a pyridine ring fused to the other. The structure includes several carbonyl groups and two side chains, each containing a secondary amine and a primary amine group.</p>
<i>Etoposide</i>	<p>Utilisé dans la prise en charge de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cancers bronchopulmonaires à petites cellules</li> <li>- Cancers bronchopulmonaires non à petites cellules</li> <li>- Cancers du sein</li> <li>- Cancers du testicule</li> <li>- Choriocarcinomes placentaires</li> <li>- Leucémies aiguës lymphoblastiques</li> <li>- Leucémies aiguës myéloblastiques</li> <li>- Lymphomes malins non hodgkiniens</li> <li>- Maladies de Hodgkin<sup>59</sup></li> </ul>	 <p>The image shows the chemical structure of Etoposide, a tetracyclic anthracycline derivative. It features a central anthraquinone core with a dihydroquinoline ring fused to one of the benzene rings and a dihydrobenzofuran ring fused to the other. The structure includes several hydroxyl groups, carbonyl groups, and a side chain with a hydroxyl group and a methoxy group.</p>
<i>Dactinomycine</i>	<p>Utilisé dans la prise en charge de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Néphroblastomes</li> <li>- Carcinomes testiculaires</li> <li>- Sarcomes d'Ewing</li> </ul>	 <p>The image shows the chemical structure of Dactinomycin, a complex polycyclic antibiotic. It features a central anthraquinone core with a dihydroquinoline ring fused to one of the benzene rings and a dihydrobenzofuran ring fused to the other. The structure includes several hydroxyl groups, carbonyl groups, and a side chain with a hydroxyl group and a methoxy group.</p>

## Bléomycine

Utilisé dans la prise en charge de :

- Cancers des organes génitaux externes
- Cancers du col de l'utérus
- Cancers du testicule
- Cancers otorhinolaryngologiques
- Lymphomes malins non hodgkiniens
- Maladies de Hodgkin
- Mésothéliomes pleuraux malins<sup>60</sup>



## B. Hormonothérapie :

Certains cancers sont hormonodépendants: leur croissance est facilitée par les hormones et en particulier les œstrogènes et les androgènes qui agissent comme des facteurs de croissance impliqués dans la prolifération tumorale. Le but des traitements hormonaux sera d'empêcher l'action ou la production de ces hormones. Il y a essentiellement deux cancers hormonodépendants : le cancer du sein et le cancer de la prostate.

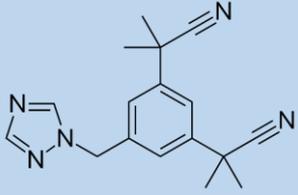
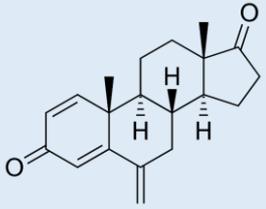
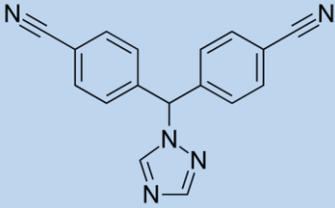
### i. Inhibiteurs de l'aromatase :

Les anti-aromatases (ou inhibiteurs de l'aromatase) sont des médicaments qui entrent en compétition avec l'aromatase, une enzyme qui permet à l'organisme de continuer à produire des œstrogènes par transformation des androgènes chez la femme ménopausée.

Entre la puberté et la ménopause, les œstrogènes sont produits pour leur plus grande partie par les ovaires. Après la ménopause, les ovaires cessent de produire de l'œstrogène, mais l'organisme continue à en fabriquer une petite quantité par le biais d'hormones appelées androgènes, elles-mêmes produites par les glandes surrénales (petites glandes situées au-dessus des reins). Les androgènes sont transformés en œstrogènes par une enzyme appelée aromatase.

L'aromatase est présente dans un certain nombre de cellules de l'organisme, dont les cellules adipeuses. Les anti-aromatases empêchent l'action de l'aromatase, c'est-à-dire que les androgènes ne se transforment plus en œstrogènes, qui ont un rôle sur la croissance de certaines cellules cancéreuses.

Les œstrogènes ont disparu et ne peuvent donc plus se lier aux récepteurs de la cellule tumorale hormonosensible pour stimuler sa croissance. La croissance de cette dernière est donc stoppée.

DCI	Indications	Formule
<i>Anastrozole</i>	Utilisé dans la prise en charge de : - Cancers du sein chez la femme ménopausée <sup>61</sup>	
<i>Exémestane</i>	Utilisé dans la prise en charge de : - Cancers du sein chez la femme ménopausées <sup>62</sup>	
<i>Létrozole</i>	Utilisé dans la prise en charge de : - Cancers du sein chez la femme ménaupausée <sup>63</sup>	

## ii. Anti-œstrogènes :

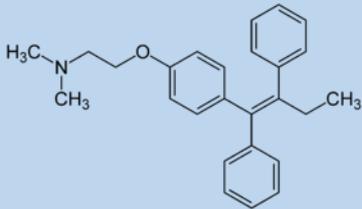
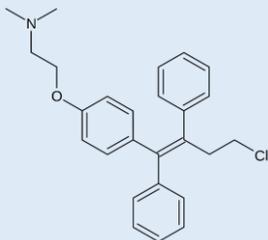
Les anti-œstrogènes sont des médicaments qui entrent en compétition avec les œstrogènes. Ils ne suppriment pas la sécrétion des oestrogènes, mais ils prennent leur place au niveau des récepteurs présents à la surface des cellules et bloquent ainsi leurs effets de stimulation sur les cellules cancéreuses. Ils peuvent être proposés à des femmes non ménopausées ou à des femmes ménopausées. Le plus connu des anti-oestrogènes est le tamoxifène.

Il existe deux types d'anti-œstrogènes :

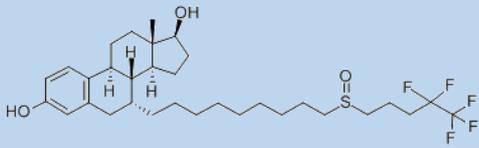
- Les SERM (de l'anglais « Selective Estrogen Receptor Modulators ») entrent en compétition avec les œstrogènes en prenant leur place au niveau des récepteurs hormonaux, les empêchant ainsi d'exercer leur effet sur les cellules cancéreuses. Les SERM utilisés pour le cancer du sein sont le tamoxifène et le torémifène. Ces médicaments se prennent sous forme de comprimés ;

- Les SERD (de l'anglais « Selective Estrogen Receptor Degradation ») agissent sur les récepteurs hormonaux des cellules en les abîmant et empêchent de cette façon les œstrogènes d'exercer leur effet sur les cellules cancéreuses. La molécule commercialisée en France est le fulvestrant. Le fulvestrant est administré sous forme liquide par injection intramusculaire.

### 1. Les SERM :

DCI	Indications	Formule
<i>Tamoxifène</i>	Utilisé dans la prise en charge de : - Cancers du sein <sup>64</sup>	
<i>Torémifène</i>	Utilisé dans la prise en charge de : - Cancers du sein chez la femme ménopausées <sup>65</sup>	

### 2. Les SERD :

DCI	Indications	Formule
<i>Fulvestrant</i>	Utilisé dans la prise en charge de : - Cancers du sein chez la femme ménopausée	

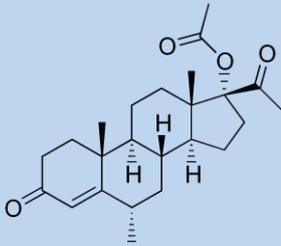
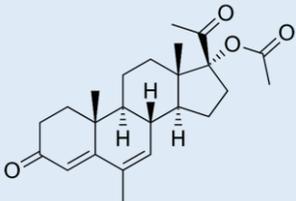
### iii. Les progestatifs :

La présence de récepteurs de progestérone dans les cancers du sein et de l'utérus a conduit à l'utilisation des progestatifs dans les phases avancées ou métastatiques de ces cancers.

Dans le cancer de l'utérus métastatique (80% des cancers sont guéris par le traitement local), on observe un taux de réponse d'environ 30%, chez les malades ayant un récepteur de progestérone et de moins de 10% chez les autres. Le caractère généralement bénin des complications incite à essayer systématiquement ce type de traitement avant toute chimiothérapie (peu efficace).

Dans le cancer du sein, les dérivés progestatifs (acétate de mégestrol) sont utilisés en seconde ligne : ils sont d'autant plus efficaces que la première hormonothérapie (en général, le tamoxifène) a été efficace.

On retiendra également l'effet positif de la progestérone sur l'appétit et l'état général (effet proche de la cortisone et des androgènes), avec cependant une tendance à la rétention hydrique.

DCI	Indications	Formule
<i>Médroxyprogestérone</i>	Utilisé dans la prise en charge de : <ul style="list-style-type: none"><li>- Anorexies chez les patients atteints de cancer</li><li>- Cancers de l'endomètre</li><li>- Cancers du sein.<sup>66</sup></li></ul>	
<i>Mégestrol</i>	Utilisé dans la prise en charge de : <ul style="list-style-type: none"><li>- Cancers du sein<sup>67</sup></li></ul>	

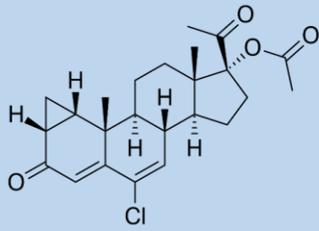
#### iv. Les anti-androgènes :

Les anti-androgènes sont des médicaments agissant au niveau du récepteur des androgènes, ils sont utilisés pour le traitement du cancer de la prostate métastatique.

On distingue deux catégories de molécules :

- Les progestatifs ;
- Les non-stéroïdiens.

##### 1. Progestatif :

DCI	Indications	Formule
<i>Cyprotérone</i>	Utilisé dans la prise en charge de : <ul style="list-style-type: none"><li>- Cancers de la prostate</li><li>- Hirsutismes féminins majeurs non tumoraux</li><li>- Réductions des pulsions sexuelles dans les paraphilies<sup>68</sup></li></ul>	

##### 2. Les non-stéroïdiens :

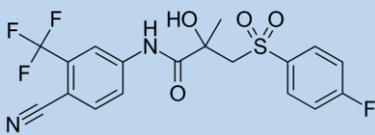
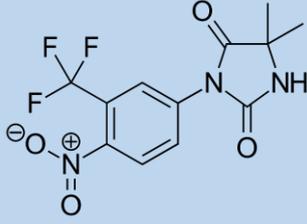
Les antiandrogènes non-stéroïdiens inhibent la translocation du récepteur protéique du cytoplasme vers le noyau après fixation de l'hormone.

Leur action se situe au niveau des récepteurs de la prostate. Ils agissent par compétition avec le métabolite de la testostérone (di-hydro-testostérone - DHT) avec les sites de liaison du récepteur aux androgènes.

La castration simple ne diminue pas la sécrétion d'hormones stéroïdiennes androgéniques au niveau de la surrénale (notamment la dé-hydro-épiandrosterone ou DHEA). Cette hormone a une action androgène au niveau du tissu prostatique, ainsi que le montre la présence de di-hydro-testostérone (DHT) dans le tissu prostatique des animaux castrés.

On retrouve, au sein du tissu prostatique, cancéreux ou non, tous les enzymes permettant la conversion des précurseurs, présents dans le sérum des patients castrés (comme la DHEA) en DHT au niveau de la prostate. Un niveau élevé de DHT a été trouvé au niveau du tissu cancéreux prostatique, même chez des malades ayant bénéficié d'une castration chirurgicale ou biologique (par agoniste de la LH-RH).

Lorsqu'on traite un patient exclusivement avec un anti-androgène, il n'y a pas de diminution du taux de testostérone : pas de bouffées de chaleur, pas ou peu de diminution de la libido et une atteinte variable de la puissance sexuelle.

DCI	Indications	Formule
<i>Bicatulamide</i>	Utilisé dans la prise en charge de : - Cancers de la prostate	
<i>Flutamide</i>	Utilisé dans la prise en charge de : - Cancers de la prostate	
<i>Nilutamide</i>	Utilisé dans la prise en charge de : - Cancers de la prostate	

#### v. Les analogues de la LH-RH :

La possibilité de synthétiser de très nombreux analogues de la LH RH, ainsi que l'apparition de formes galéniques facilement utilisables (formes injectables sous cutanées retard) ont transformé l'hormonothérapie du cancer de la prostate (et à un moindre degré du cancer du sein) .

Ces médicaments ont, en outre, des utilisations non cancérologiques (endométriose, fibromes utérins, maladie polykystique ovarienne, hirsutisme, etc.).

Le mode d'action des agonistes de la LH-RH s'explique par un rétrocontrôle au niveau de l'hypophyse : les récepteurs hypophysaires pour la LH-RH sont totalement saturés et deviennent insensibles à tout autre stimulus. Puis les récepteurs gonadiques pour la LH ou la FSH sont aussi réduits. La poursuite de doses élevées des agonistes de la LH-RH entraîne une inhibition des fonctions pituitaires et gonadiques (privation des stéroïdes sexuels).

Pour détailler le mécanisme il suffit de le diviser en 2 temps :

- Premier temps : les cellules hypophysaires, dans un premier temps, répondent à la stimulation des analogues des hormones hypothalamiques par une augmentation de sécrétion de LH RH, et donc le testicule répond par une augmentation de sécrétion de testostérone.

Cet effet flare up est important, car il peut entraîner, en début de traitement, une aggravation de la symptomatologie douloureuse, voire une aggravation des paralysies. D'où l'importance de ne pas commencer les traitements par agonistes de la LH RH sans avoir au préalable institué un traitement par anti-androgène (ou par anti-œstrogène pour le cancer du sein). On peut commencer le traitement par agoniste de la LH RH après quelques jours de ce traitement. Il est possible qu'il existe un rôle direct de ces agonistes sur les cellules tumorales : rares cas de réponse chez des malades, hommes ou femmes, castré(e)s .

- Second temps : le second temps d'action des agonistes est donc une castration chimique par épuisement de l'hypophyse, avec des bouffées de chaleur plus ou moins marquées, et chez l'homme une impuissance très fréquente (avec la même proportion que la castration physique) avec un hypogonadisme majeur. Une autre contrainte est celle de l'injection mensuelle sous cutanée, et le fait qu'il faille continuer ce traitement de façon indéfinie pour observer l'effet de castration. Il existe maintenant de nombreuses formes retard trimestrielles et même semestrielles. A signaler qu'en cas de doute, il est intéressant de doser la testostéronémie résiduelle qui doit être inférieure à 50 ng/dl pour montrer l'effet de castration recherché). Dans le cancer de la prostate, on observe de 60 à 70% de rémissions par ces traitements, et leur durée moyenne est d'environ une à trois années. Dans le cancer du sein, ce traitement est souvent institué pour obtenir une castration non définitive (avec retour possible de cycles normaux lors de l'arrêt du traitement) chez des femmes jeunes pour lesquelles un traitement hormonal est souhaitable.

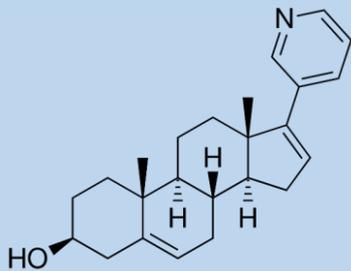
DCI	Indications	Formule
<i>Goséréline</i>	Utilisé dans la prise en charge de : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cancers de la prostate</li> <li>- Cancers du sein<sup>69</sup></li> </ul>	
<i>Leuproréline</i>	Utilisé dans la prise en charge de : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cancers de la prostate</li> <li>- Cancers du sein</li> <li>- Endométrioses</li> <li>- Fibromes utérins</li> <li>- Pubertés précoces<sup>70</sup></li> </ul>	
<i>Triptoréline</i>	Utilisé dans la prise en charge de : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cancers de la prostate</li> <li>- Cancers du sein</li> <li>- Endométrioses</li> <li>- Fibromes utérins</li> <li>- Pubertés précoces</li> </ul>	

#### vi. Les antagonistes de la LH-RH :

Contrairement aux agonistes de LHRH, ils ont l'avantage d'inhiber directement et de façon immédiate le récepteur de la LHRH, évitant le phénomène de flare-up (relargage de LH et FSH), et de conduire à une suppression androgénique rapide.

DCI	Indications	Formule
<i>Dégarelix</i>	Utilisé dans la prise en charge de : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cancers de la prostate avancé hormono</li> </ul>	

## vii. Les inhibiteurs des enzymes de la stéroïdogénèse :

DCI	Indications	Formule
<i>Acétate d'abiratérone</i>	Utilisé dans la prise en charge de : <ul style="list-style-type: none"><li>- Cancer de la prostate</li><li>- Cancer des testicules <sup>71</sup></li></ul>	

### C. Les thérapies ciblées :

Une tumeur résulte d'une prolifération cellulaire excédentaire, dépassant les nécessités du renouvellement cellulaire. Les mécanismes de la prolifération cellulaire sont maintenant bien compris et leurs altérations oncogéniques bien identifiées. Ces altérations permettent en premier lieu d'échapper aux signaux apportés par les facteurs de croissance. En aval de ces signaux s'ouvrent plusieurs voies permettant l'exécution des messages de prolifération. Les premiers acteurs de la prolifération cellulaire sont les récepteurs à activité tyrosine kinase. Avec la venue de la thérapie ciblée il était donc logique de faire surgir en premier lieu l'importance des tyrosine kinases et des possibilités qu'allaient offrir les inhibiteurs de ces enzymes dans le cadre du traitement des cancers.

Deux grandes approches thérapeutiques ont alors été développées contre les récepteurs des facteurs de croissance : des anticorps monoclonaux, très spécifiques et visant la partie extracellulaire des récepteurs, et aussi des molécules de petites taille ciblant l'activité catalytique intracellulaire des récepteurs, capables d'être utilisées contre les tyrosine kinases dépourvues de fonction réceptrice.<sup>72</sup>

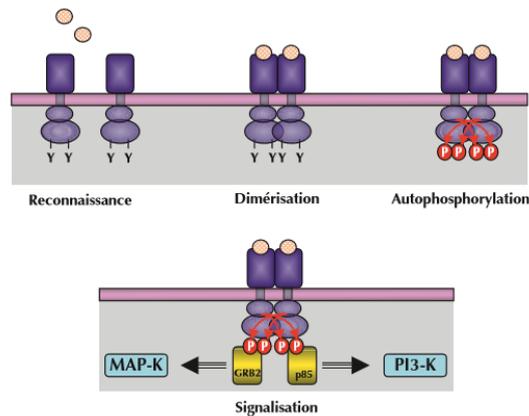
#### Les facteurs de croissance et récepteurs à activité tyrosine kinase :

On appelle de façon générale «facteurs de croissance» des protéines sécrétées dans le milieu extracellulaire et activant la croissance et la multiplication cellulaires.

Nous restreindrons ici cette définition aux facteurs de croissance activant des tyrosine kinases, que celles-ci soient portées par les récepteurs ou simplement couplées à ces derniers. D'autres composés peuvent être appelés facteurs de croissance, comme le TGF $\beta$ , mais ils sont plus impliqués dans la différenciation cellulaire que dans la prolifération.

La frontière entre les facteurs impliqués dans la prolifération et la différenciation est bien sûr artificielle mais elle est utile sur le plan didactique. Nous excluons les facteurs de croissance impliqués dans la prolifération des cellules endothéliales, qui relèvent de l'étude de l'angiogénèse.

Les récepteurs à activité tyrosine kinase, au nombre d'une soixantaine, répartis en 18 familles, reconnaissent une grande variété de facteurs de croissance. Ce sont des protéines transmembranaires exposant du côté extracellulaire un domaine de liaison à un facteur de croissance et possédant au niveau intracellulaire une activité catalytique de phosphorylation de résidus tyrosine de protéines. Leur activation résulte de leur dimérisation, qui permet, par un rapprochement adéquat des deux domaines tyrosine kinase, une autophosphorylation croisée de résidus tyrosine situés du côté C-terminal.



Ces résidus tyrosine phosphate constituent en soi un message : ils sont reconnus par des protéines dotées de domaines spécialisés (SH2) qui activent différentes voies de signalisation. L'activation, par un facteur de croissance, d'un récepteur à activité tyrosine kinase ouvre des voies impliquées dans la survie et la prolifération cellulaire :

- Voie des MAP kinases ;
- Voie de la PI3 kinases ;

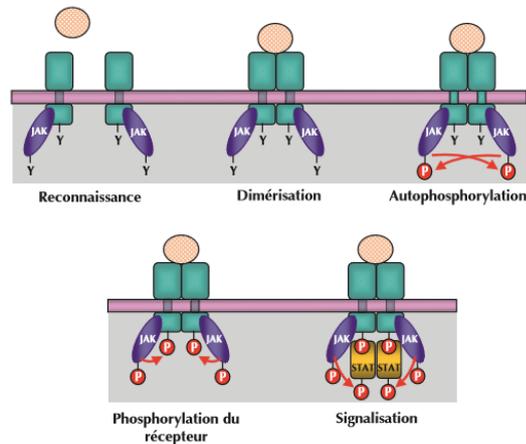
Ces deux voies aboutissent à l'activation de facteurs de la transcription des gènes nécessaires à la croissance et à la multiplication cellulaire. Parmi les facteurs de croissance et les récepteurs impliqués dans la prolifération tumorale on peut citer :

- La famille de l'epidermal growth factor (EGF) qui réunit 11 facteurs de croissance et quatre récepteurs ( EGFR ou ERB 1,2,3 et 4 ) ;
- La famille du fibroblastic growth factor (FGF) qui réunit 18 facteurs de croissance et quatre récepteurs ;
- La famille des platelet-derived growth factors (PDGF) et les facteurs apparentés KIT et FLT3 et leurs récepteurs respectifs ;
- L'insuline et les insulin-like growth factor (IGF) et leurs récepteurs ;
- L'hepactocyte growth factor (HGF) et son récepteur MET ;
- Le glial cell-derived neurotrophic growth factor (GDNF) et son récepteur RET ;
- Le récepteur ALK ;
- Les éphérines et leurs récepteurs ;
- Le vascular endothelial growth factor (VEGF) et ses récepteurs ;<sup>73</sup>

#### **Les cytokines et récepteurs couplés à une activité tyrosine kinase :**

Les cytokines, au nombre d'une quarantaine, contiennent la plupart des interleukines, interférons, les facteurs de croissance des cellules hématopoïétiques et quelques hormones comme l'hormone de croissance et la prolactine. Leurs récepteurs ne possèdent pas de domaine catalytique intracellulaire mais la dimérisation de ces récepteurs permet le recrutement et l'activation de tyrosine kinases cytoplasmiques qui s'autophosphorylent et activent des voies de signalisation en aval.

Dans certains cas, il existe une hétérodimérisation entre un monomère spécifique du ligand appelé récepteur de type  $\alpha$  et un monomère commun pour une sous-famille de ligands (récepteurs de type  $\beta$  ou  $\gamma$ ).<sup>74</sup>



Les molécules de récepteurs sont associées de façon constitutive à des tyrosines kinases de la famille Janus kinase (JAK). Sur le plan de l'oncogenèse, de nombreuses altérations ont été mise en avant au niveau des récepteurs des facteurs de croissance hématopoïétiques ainsi qu'au niveau des kinases JAK. En effet une mutation de JAK2,V617F, se rencontre dans plusieurs syndromes myéloprolifératifs (maladie de Vaquez par exemple).

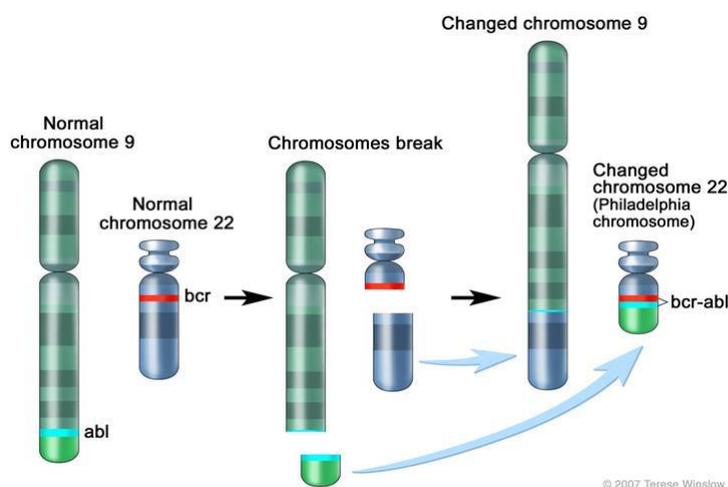
Des mutations de JAK1 ont aussi été décrites dans les syndromes myéloprolifératifs, les leucémies aigües lymphoblastiques (LAL) et les leucémies à mégacaryocytes.

À côté des tyrosine kinases membranaires, servant de récepteurs de facteurs de croissance et des tyrosine kinases cytoplasmiques de la famille JAK, couplées à un récepteur sans activité tyrosine kinase, il existe une trentaine de tyrosine kinases cytoplasmiques, réparties en plusieurs familles, jouant des rôles variés dans la transmission du signal intracellulaire. Les kinases de la famille SRC sont composées de neuf membres chez les mammifères.

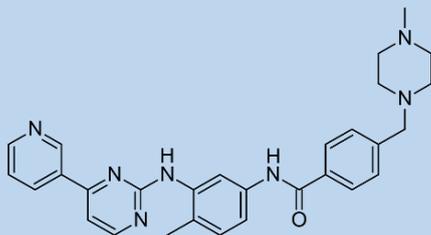
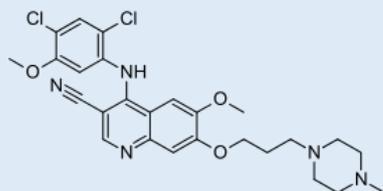
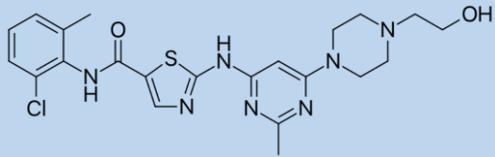
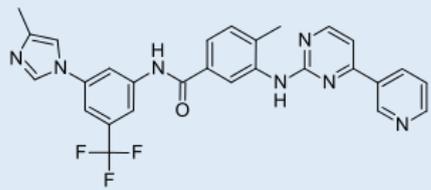
Les kinases SRC, FYN et YES sont ubiquitaires et présentent des fonctions partiellement redondantes. Elles ont une structure modulaire semblable, avec une séquence N-terminale d'adressage membranaire, des domaines SH2 et SH3 d'interaction protéine-protéine et un domaine catalytique SH1. L'activité de SRC est contrôlée par des interactions intramoléculaires qui stabilisent l'enzyme en conformation fermée et inactive.

Le résidu Tyr530 est l'objet d'une phosphorylation inhibitrice importante pour son fonctionnement. Les kinases de la famille SRC servent d'intermédiaire entre des récepteurs membranaires activés (récepteurs à activité tyrosine kinase, récepteurs lymphocytaires, intégrines) et diverses protéines jouant un rôle dans la prolifération, l'adhésion et la motilité cellulaires, comme FAK, PI3K ou RAS ; elles jouent donc un rôle important dans les phénomènes d'oncogenèse et de dissémination métastatique. Comme SRC, la kinase ABL possède des domaines d'homologie SH1, SH2 et SH3. Dans le noyau, ABL contrôle négativement le cycle cellulaire : en G0, ABL forme un complexe avec des protéines inhibitrices du cycle telle que RB1. Lors de la transition G1/S, RB1 est phosphorylée et se dissocie d'ABL, ce qui permet son activation. Au niveau cytoplasmique, ABL intervient dans la prolifération cellulaire, participant à la transduction du signal généré par certains récepteurs des facteurs de croissance.

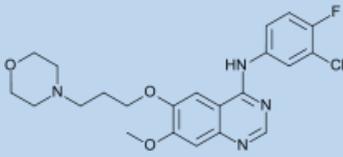
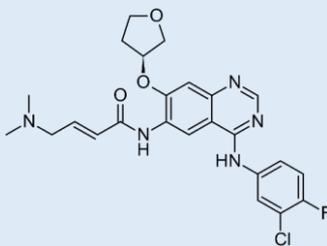
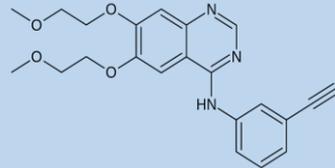
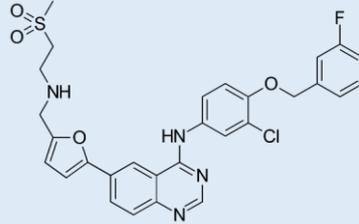
Dans la leucémie myéloïde chronique (LMC), il se produit une translocation (9 ;22) dont la conséquence, visible en cytogénétique et caractérisée par la présence d'un chromosome Philadelphie, est la formation d'un gène de fusion entre la tyrosine kinase ABL et un gène nommé BCR. Cette fusion entraîne la formation d'une protéine hybride BCR-ABL dont l'activité kinase est allumée en permanence en raison du changement de conformation qui ouvre le domaine enzymatique, ce qui conduit à la transformation cellulaire<sup>75</sup>.



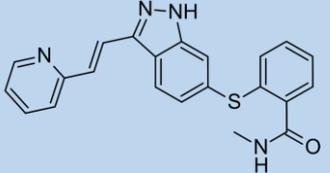
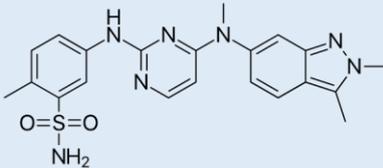
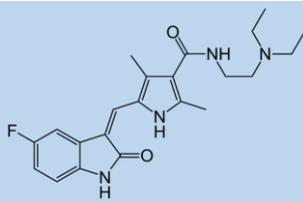
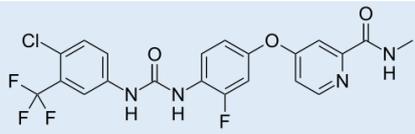
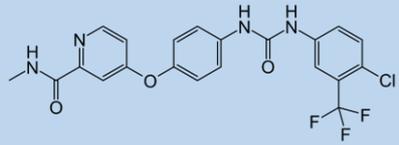
## i. Les inhibiteurs de la Tk BCR-ABL :

DCI	Indications	Formules
<b>Imatinib</b>	Utilisé dans la prise en charge de : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dermatofibrosarcomes protuberans</li> <li>- Leucémies</li> <li>- Syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs</li> <li>- Syndromes hyperéosinophiliques et/ou leucémies chroniques à éosinophiles</li> <li>- Tumeurs stromales gastro-intestinales<sup>76</sup></li> </ul>	
<b>Bosutinib</b>	Utilisé dans la prise en charge de : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Leucémies myéloïdes chroniques à chromosome Philadelphie positif en phase chronique, en phase accélérée et en crise blastique<sup>77</sup></li> </ul>	
<b>Dasatinib</b>	Utilisé dans la prise en charge de : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Leucémies myéloïdes chroniques à chromosome Philadelphie (Ph+) en phase chronique nouvellement diagnostiquée (en première ligne)</li> <li>- LMC en phase chronique, accélérée ou blastique en cas de résistance ou d'intolérance à un traitement antérieur incluant l'Imatinib</li> <li>- Leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) et LMC en phase blastique lymphoïde Ph+ en cas de résistance ou intolérance à un traitement antérieur<sup>78</sup></li> </ul>	
<b>Nilotinib</b>	Utilisé dans la prise en charge de : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Leucémies myéloïdes chroniques<sup>79</sup></li> </ul>	
<b>Ponatinib</b>	Utilisé dans la prise en charge de : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Leucémies myéloïdes chroniques (LMC) en phase chronique, en phase accélérée ou en phase blastique, qui présentent une résistance au dasatinib ou au nilotinib, une intolérance au dasatinib ou au nilotinib</li> <li>- à chromosome Philadelphie (LAL Ph+), qui présentent une résistance au dasatinib, une intolérance au dasatinib<sup>80</sup></li> </ul>	

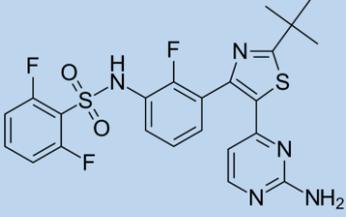
## ii. Les inhibiteurs de la T<sub>k</sub> EGFR :

DCI	Indications	Formules
<b>Gefinitib</b>	Utilisé dans la prise en charge de : - Cancers bronchiques non à petites cellules <sup>81</sup>	
<b>Afatinib</b>	Utilisé dans la prise en charge de : - Cancers bronchiques non à petites cellules <sup>82</sup>	
<b>Erlotinib</b>	Utilisé dans la prise en charge de : - Cancers bronchiques non à petites cellules - Cancers du pancréas <sup>83</sup>	
<b>Lapatinib</b>	Utilisé dans la prise en charge de : - Cancer de l'ovaire - Cancers bronchiques non à petites cellules - Cancer du sein - Cancer ORL de mauvais pronostic <sup>84</sup>	

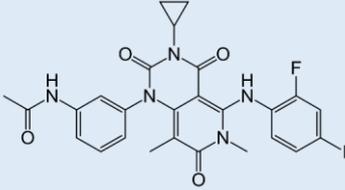
### iii. Les inhibiteurs de la Tk VEGFR :

DCI	Indications	Formule
<i>Axitinib</i>	Utilisé dans la prise en charge de : - Cancers du rein <sup>85</sup>	
<i>Pazopanib</i>	Utilisé dans la prise en charge de : - Cancers du rein - Sarcomes des tissus mous <sup>86</sup>	
<i>Sunitinib</i>	Utilisé dans la prise en charge de : - Cancers du rein - Tumeurs neuroendocrines du pancréas - Tumeurs stromales gastro-intestinales <sup>87</sup>	
<i>Regorafenib</i>	Utilisé dans la prise en charge de : - Cancers colorectaux métastatiques - Tumeurs stromales gastro-intestinales <sup>88</sup>	
<i>Sorafenib</i>	Utilisé dans la prise en charge de : - Cancers du foie, - Cancers du sein <sup>89</sup>	

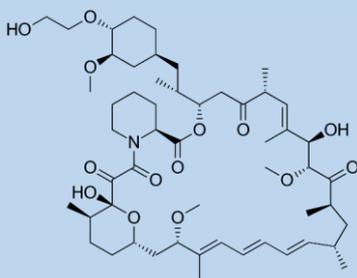
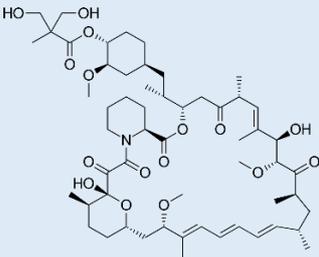
#### iv. Les inhibiteurs de la STk RAF :

DCI	Indications	Formule
<i>Dabrafenib</i>	Utilisé dans la prise en charge de : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mélanomes non résecables ou métastatiques porteurs d'une mutation BRAF V600</li> <li>- Cancers bronchiques non à petites cellules porteurs d'une mutation BRAF V600<sup>90</sup></li> </ul>	
<i>Vémurafenib</i>	Utilisé dans la prise en charge de : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mélanomes malins non résecables ou métastasés avec mutation BRAF V600<sup>91</sup></li> </ul>	

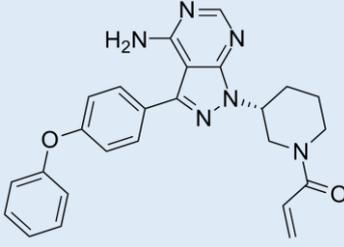
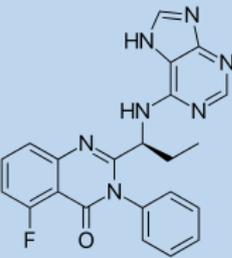
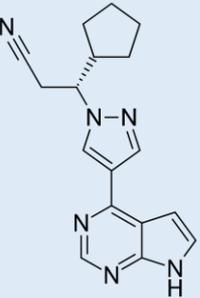
#### v. Les inhibiteurs de la STk MEK :

DCI	Indications	Formule
<i>Cobimétinib</i>	Utilisé dans la prise en charge de : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mélanomes non résecables ou métastatiques porteurs d'une mutation BRAF V600<sup>92</sup></li> </ul>	
<i>Tramétinib</i>	Utilisé dans la prise en charge de : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mélanomes non résecables ou métastatiques porteurs d'une mutation BRAF V600</li> <li>- Cancers bronchiques non à petites cellules porteurs d'une mutation BRAF V600<sup>93</sup></li> </ul>	

## vi. Les inhibiteurs de STk mTor :

DCI	Indications	Formule
<i>Everolimus</i>	Utilisé dans la prise en charge de : <ul style="list-style-type: none"><li>- Cancers du rein</li><li>- Cancers du sein</li><li>- Tumeurs neuroendocrines du pancréas<sup>94</sup></li></ul>	 <p>The chemical structure of Everolimus is a complex, multi-ring system. It features a central piperidine ring connected to a piperazine ring, which is further linked to a complex chain of rings including a cyclohexane ring with a hydroxyl group and a methoxy group, and a cyclopentane ring with a hydroxyl group. The structure is highly substituted with various functional groups, including hydroxyl groups, methoxy groups, and a long, branched side chain.</p>
<i>Temsirolimus</i>	Utilisé dans la prise en charge de : <ul style="list-style-type: none"><li>- Cancers du rein</li><li>- Lymphomes des cellules du manteau<sup>95</sup></li></ul>	 <p>The chemical structure of Temsirolimus is very similar to Everolimus, but it has a distinct difference in the side chain. It features a complex, multi-ring system with a central piperidine ring connected to a piperazine ring, and a cyclohexane ring with a hydroxyl group and a methoxy group. The structure is highly substituted with various functional groups, including hydroxyl groups, methoxy groups, and a long, branched side chain.</p>

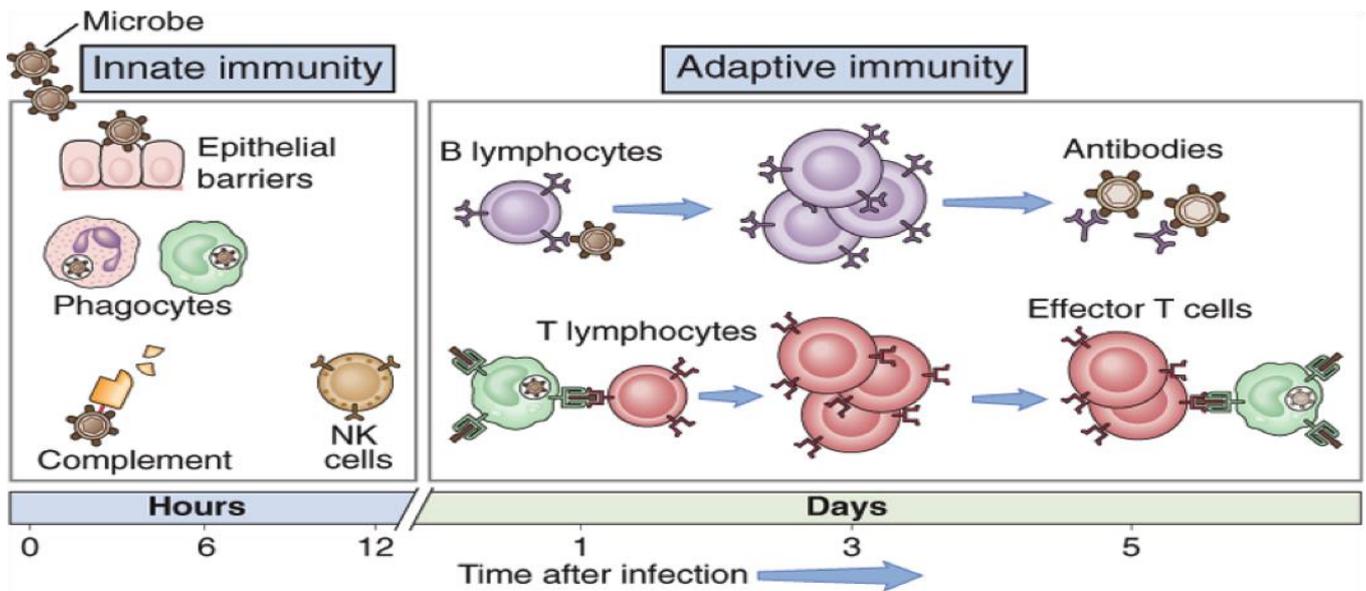
vii. Les autres inhibiteurs :

DCI	Mécanisme	Indications	Formule
<i>Crizotinib</i>	Anti ALK	Utilisé dans la prise en charge de : - Cancers du poumons non à petites cellules <sup>96</sup>	
<i>Ibrutinib</i>	Anti BTK	Utilisé dans la prise en charge de : - Lymphomes à cellules du manteau - Leucémies lymphoïdes chroniques - Macroglobulinémie de Waldenström <sup>97</sup>	
<i>Idelalisib</i>	Anti PI3K $\alpha$	Utilisé dans la prise en charge de : - Leucémies lymphoïdes chroniques chez l'adulte, en association avec rituximab, ayant reçu au moins un traitement antérieur, ou comme traitement de première intention chez les patients présentant une délétion 17p ou une mutation TP53 et pour lesquels une chimio-immunothérapie n'est pas appropriée - Lymphomes folliculaires, si patient réfractaire à deux lignes de traitement antérieures <sup>98</sup>	
<i>Ruxolitinib</i>	Anti JAK 1 et 2	Utilisé dans la prise en charge de : - Myélofibroses - Maladies de Vaquez <sup>99</sup>	

### viii. Les anticorps monoclonaux :

Les anticorps monoclonaux ou immunoglobulines (Ig) font partis des biothérapies ciblées aujourd'hui employées dans le traitement de diverses pathologies.

Les anticorps sont des glycoprotéines produites en réponse à l'agression de l'organisme par un antigène, ils sont alors sécrétés par les plasmocytes dans le cadre de la réponse immunitaire adaptative.



Réponse immunitaire : à droite l'immunité adaptative, source *Abbas & Lichtman : basic immunology 3rd edition*

Un anticorps monoclonal fait partie d'une catégorie particulière d'anticorps, il peut être produit en grande quantité en laboratoire.

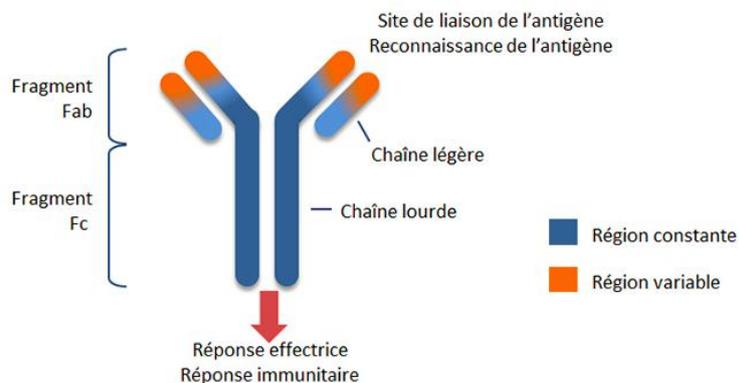


Schéma d'un anticorps, source Innate Pharma

Les premiers anticorps monoclonaux ont été produits dans les années 1970, on savait déjà que les cellules myélomateuses, les lymphocytes B (LB) étaient capables de produire des anticorps monoclonaux dans le myélome multiple. A partir de ces connaissances, la technique d'hybridation a été mise au point par Niels K Jerne, Georges J.F. Köhler et César Milstein en 1984, ce qui leur a valu le Prix Nobel de Médecine.

La technique de l'hybridome se décompose en quatre étapes :

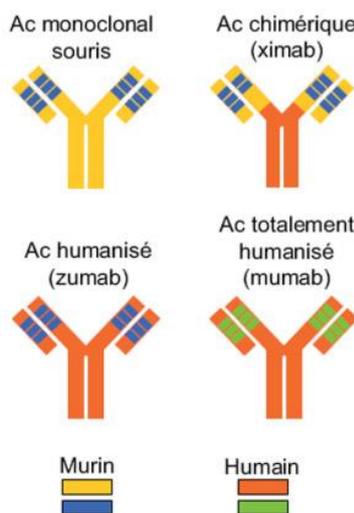
- Première étape : un antigène spécifique est injecté à une souris qui va alors produire un anticorps spécifique par le biais de ses lymphocytes B, on prélève ensuite la rate de la souris pour en isoler les lymphocytes B ;
- Deuxième étape : on fusionne les lymphocytes B à des cellules myélomateuses, soit par méthode chimique en présence de poly-éthylène-glycol, soit par électroporation, c'est l'étape de l'hybridation ;
- Troisième étape : il faut alors sélectionner les hybrides car lors de la fusion des lymphocytes B et des cellules myélomateuses on peut obtenir des hybrides non souhaités du type LB/LB ou myélomateuse/myélomateuse voire pas de fusion du tout. La sélection se réalise sur un milieu qui contient de l'hypoxanthine et de la thymidine (nécessaire à la synthèse de l'ADN par la voie exogène des purines et des pyrimidines) ainsi que de l'aminoptérine qui va inhiber la voie endogène de la synthèse des bases puriques et pyrimidiques. Les cellules myélomateuses sont incapables de survivre dans ce milieu, seules les cellules hybrides LB/myélomateuses survivent grâce à l'hypoxanthine et la thymidine du milieu ;
- Quatrième étape : les hybridomes sélectionnés sont déposés dans des puits par dilution limite afin d'avoir un hybridome par puit. On recherche alors les anticorps dirigés contre l'antigène utilisé pour immuniser la souris. On réplique ensuite les cellules productrices, on isole alors le hybridomes d'intérêt par criblage. On obtient alors des lignées cellulaires à très longue durée de vie capables de produire des anticorps dont la spécificité peut être modulée en fonction des besoins.<sup>100</sup>

Les premiers anticorps monoclonaux développés ont été les anticorps murins. Tous les acides aminés de l'anticorps étaient murins, c'est-à-dire issus d'une souris. Ils ont été utilisés dans le traitement du rejet aigu de greffe d'organe avec l'Orthoclone.

Cependant l'organisme a développé rapidement des anticorps anti-souris (HAMA) qui ont neutralisé l'anticorps monoclonal.

Par la suite les anticorps chimériques ont été développés, ils possèdent une partie murine variable et une partie humaine constante. La fréquence de production des anticorps HAMA est alors diminuée, ce qui permet d'administrer les anticorps monoclonaux de façon répétée. Les anticorps humanisés ont ensuite vu le jour. Toutes les séquences d'acides aminés provenant de la souris ont alors été remplacées par des séquences humaines, à l'exception des CDR (Complementary Determining Region), responsables de la formation de l'antigène pour obtenir une réduction de l'immunogénicité associée aux anticorps chimériques. Cependant ces anticorps monoclonaux induisent la production d'anticorps humains anti-humains (HAHA) dont la fréquence d'apparition est faible par rapport à celle des anticorps chimériques, leur conférant un meilleur profil de tolérance.

Une technique nouvelle d'hybridome est alors utilisée pour obtenir des anticorps monoclonaux totalement humains afin d'en diminuer l'immunogénicité, cette technique repose sur la fusion des lymphocytes humains avec des cellules myéломateuses humaines.<sup>101</sup>



Les différents types d'anticorps monoclonaux, source Journal international de Médecine

<i>Suffixe</i>	Type d'anticorps	Exemple
<i>Oma<b>b</b></i>	Murin	Ibritumomab
<i>Xima<b>b</b></i>	Chimérique	Rituximab
<i>Zuma<b>b</b></i>	Humanisé	Trastuzumab
<i>Uma<b>b</b></i>	Humain	Ofatumumab

Nomenclature des anticorps monoclonaux

<i>DCI</i>	<b>Nom commercial</b>	<b>Indications</b>
<i>Alemtuzumab</i>	<b>Mabcampath</b>	Leucémie lymphoïde chronique (LLC)
<i>Bevacizumab</i>	<b>Herceptin</b>	Cancer du sein métastatique Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) Cancer du rein avancé et/ou métastatique Cancer du colorectal métastatique
<i>Blinatumomab</i>	<b>Blincyto</b>	Leucémie aigüe lymphoblastique (LAL) à précurseurs B Ph+
<i>Brentuximab</i>	<b>Adcetris</b>	Lymphome hodgkinien (LH) CD30+
<i>Cetuximab</i>	<b>Erbitux</b>	Cancer du côlon métastatique Cancer oro-pharynx
<i>Daratumumab</i>	<b>Darzalex</b>	Myélome multiple
<i>Gemtuzumab</i>	<b>Mylortag</b>	Leucémie myéloïde aigüe de novo
<i>Ibritumab tiuxétan</i>	<b>Zevalin</b>	Lymphome Non hodgkinien CD20+
<i>Inotuzumab ozogamicin</i>	<b>Besponsa</b>	LAL à précurseurs B Ph+ après échec d'un ITK
<i>Ipilimumab</i>	<b>Yervoy</b>	Mélanome non résecable ou métastatique
<i>Nivolumab</i>	<b>Opdivo</b>	Mélanome non résecable ou métastatique CBNPC Carcinome à cellules Rénales LH classique Cancer épidermoïde de la tête et du cou Carcinome urothélial
<i>Obinutuzumab</i>	<b>Gazyvaro</b>	LLC Lymphome folliculaire
<i>Panitumumab</i>	<b>Vectibix</b>	Cancer colorectal métastatique
<i>Pembrolizumab</i>	<b>Keytruda</b>	Mélanome non résecable CBNPC LH classique Carcinome urothélial
<i>Pertuzumab</i>	<b>Perjeta</b>	Cancer du sein métastatique
<i>Ramucirumab</i>	<b>Cyramza</b>	Cancer colorectal métastatique Cancer gastrique Adénocarcinome de la jonction gastro-oesophagienne CBNPC
<i>Rituximab</i>	<b>Mabthera</b>	Lymphome folliculaire stade III-IV

### **III. L'oncologie à l'officine :**

#### **A. Les rôles actuels et futurs du pharmacie :**

Les pathologies cancéreuses sont traitées en grande partie en milieu hospitalier. Le processus de traitement et de guérison du patient nécessite l'intervention et la coordination de plusieurs professionnels de santé au sein des hôpitaux : chirurgiens, radiologue, oncologue, psychiatres, diététicien et pharmacien.

Cependant, le patient peut être amené à venir au sein de nos officines après ses séances de chimiothérapies ambulatoires pour plusieurs raisons : présenter une ordonnance de prémédication, ses traitements en prévention de certains effets indésirables (diarrhées, nausées, douleurs).

Ces patients vont aussi venir à l'officine pour leurs ordonnances habituelles, le lien entre le pharmacien et le patient est donc central dans la prise en charge des effets indésirables. En 2018, on compte plus de 70 molécules de chimiothérapies disponibles à l'officine, 25% des traitements anticancéreux initiés se font par voie orale, d'ici 2020 ce chiffre passera à plus de 50% estiment certains oncologues. Le rôle du pharmacien va donc se renforcer dans les années qui viennent :

- Amélioration de la coordination ville-hôpital afin d'assurer un meilleur réseau extrahospitalier ;
- Prise en charge de la vaccination des patients, suivi des vaccinations (ce suivi est primordial en oncologie du fait de l'atteinte immunologique dû à certains traitements) ;
- Formation accrue, le but est de renforcer le rôle du pharmacien en le formant à déceler tout effet anormal d'un traitement ;
- Prendre en charge les effets indésirables de bas grade à l'officine afin de désengorger les services hospitaliers, et savoir quand orienter le patient vers son oncologue ou son généraliste.

L'ensemble de ces missions font que le pharmacien occupera une place privilégiée dans la prise en charge des patients en oncologie.

## B. Les effets indésirables des chimiothérapies conventionnelles :

### i. Toxicité générale

L'asthénie peut être définie comme un état de faiblesse généralisée avec une incapacité majeure à trouver l'énergie nécessaire pour réaliser les activités de la vie quotidienne. Cela regroupe différentes sensations : lassitude, perte de force physique, inefficience intellectuelle et fatigabilité inhabituelle.

C'est un des effets indésirables les plus fréquents des traitements anticancéreux et cela représente souvent un facteur limitant dans la prise en charge de la pathologie.

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Fatigue cédant avec le repos.	Fatigue ne cédant pas avec le repos ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne.	Fatigue ne cédant pas avec le repos, interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne.	x	x

### ii. Toxicité hématologique

La toxicité hématologique est la plus précoce et la plus fréquente des toxicités aiguës des chimiothérapies conventionnelles. Son mécanisme : destructions des cellules souches hématopoïétiques en voie de différenciation alors que les cellules souches auto-renouvelables sont épargnées.

Elle est le plus souvent réversible, non cumulative et dose-dépendante, sauf pour les nitrosourées (carmustine, lomustine et fostémustine), la mytomycine C, le busulfan et le carboplatine qui présentent une toxicité cumulative, retardée et durable.

#### 1. Anémie

Il s'agit de l'atteinte de la lignée érythrocytaire, elle se caractérise par une diminution de la quantité d'hémoglobine dans 100 ml de sang. Les signes et symptômes d'une anémie peuvent comporter une pâleur de la peau et des muqueuses, un essoufflement, des palpitations cardiaques, un murmure systolique, une léthargie et une fatigabilité.

Cette atteinte est cependant inconstante mais doit être prise en charge précocement afin de corriger les conséquences cliniques, notamment la fatigue qui limite rapidement la qualité de vie du patient.

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Hémoglobine (Hb) $\leq 10,0$ g/dL ; $\leq 6,2$ mmol/L ; $\leq 100$ g/L	Hb $< 10,0 - 8,0$ g/dL ; $< 6,2 - 4,9$ mmol/L ; $< 100 - 80$ g/L	Hb $< 8,0 - 6,5$ g/dL ; $< 4,9 - 4,0$ mmol/L ; $< 80 - 65$ g/L ; transfusion indiquée	Mise en jeu du pronostic vital nécessitant une prise en charge en urgence	Décès

## 2. Neutropénie

C'est la première manifestation de la myélosuppression. Sa gravité dépend de sa sévérité et de sa durée. Elle s'accompagne d'accidents infectieux dès que la neutropénie descend en dessous de 1G/l. On surveille donc l'apparition de certains signes d'appels tels que:

- Sueurs, fièvre, frissons ;
- Toux sèche ou productive jaunâtre ;
- Brûlures mictionnelles ;
- Mycoses extensives digestives ;
- Myalgies.

Durée de la neutropénie :

- Courte  $\leq 7$  jours ;
- Longue  $> 7$  jours.

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Taux PNN $\geq 2.10^9/L$	$1,5.10^9/L \leq$ Taux PNN $\leq 1,9.10^9/L$	$1.10^9/L \leq$ Taux PNN $\leq 1,4.10^9/L$	$0,5.10^9/L \leq$ Taux PNN $\leq 0,9.10^9/L$	Taux PNN $<0,5.10^9/L$

## 3. Lymphopénie

Elle peut intervenir parallèlement à la neutropénie, mais elle est quantitativement plus brève et moins sévère. La lymphopénie se caractérise par une diminution du nombre de lymphocytes circulants, elle favorise les infections virales et les mycoses.

Les médicaments les plus fréquemment impliqués sont les alkylants, notamment le cyclophosphamide et les antimétabolites (fludarabine), qui provoquent une lymphopénie persistante nécessitant une surveillance attentive des risques infectieux.

La récupération après arrêt du traitement est lente, 10 à 12 mois pour récupérer une population lymphoïde fonctionnelle.

#### 4. Thrombopénie

La thrombopénie se caractérise par une diminution du nombre de plaquettes circulantes, elle se manifeste par des gingivorragie, des hématuries, du méléna, des épistaxis ou des ecchymoses.

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Taux plaquettes $\geq$ $100.10^9/L$	$75.10^9/L \leq$ Taux plaquettes $\leq 99.10^9/L$	$50.10^9/L \leq$ Taux plaquettes $\leq 74.10^9/L$	$25.10^9/L \leq$ Taux plaquettes $\leq 49.10^9/L$	Taux plaquettes $<25.10^9/L$

#### iii. Toxicité digestive :

##### 1. Nausées, vomissements

Les nausées se caractérisent par une sensation d'écœurement associée ou non à une envie impérieuse de vomir.

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Perte de l'appétit sans modification des habitudes alimentaires.	Diminution des prises alimentaires sans perte significative de poids, déshydratation ou malnutrition.	Apport calorique oral et apport hydrique insuffisants ; nécessitant une sonde de nutrition entérale, une nutrition parentérale totale ou une hospitalisation.	X	X

Les vomissements sont la conséquences des nausées et sont fréquemment rencontrés lors de l'administration de nombreuses chimiothérapies, cependant elles n'ont pas le même potentiel émétisant.

Il existe différents types de vomissements :

- Précoces : apparaissent 1 à quelques heures après le début du traitement ;
- Retardés : apparaissent 4 à 5 jours après le traitement ;
- Par anticipation, ou stress : surviennent avant la prise du traitement.

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
1 - 2 épisodes (espacés de 5 minutes) en 24 h	3 - 5 épisodes (espacés de 5 minutes) en 24 h	≥ 6 épisodes (espacés de 5 minutes) en 24 h ; nécessitant une sonde de nutrition entérale, une nutrition parentérale totale ou une hospitalisation.	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence.	Décès

## 2. Constipation

La constipation est caractérisée par une évacuation intestinale irrégulière et peu fréquente ou difficile voire impossible sans intervention mécanique. Elle peut être rencontrée lors de l'utilisation de chimiothérapie de la famille des alkylants ou chez les inhibiteurs de la topoisomérase I.

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Symptômes occasionnels ou intermittents ; recours occasionnels à des émollients fécaux, laxatifs, adaptations diététiques ou lavements.	Symptômes persistants avec utilisation régulière de laxatifs ou de lavements ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne.	Constipation opiniâtre avec nécessité d'évacuation manuelle ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne.	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence.	Décès

## 3. Diarrhées

Les diarrhées sont elles aussi courantes et se caractérisent par la survenue fréquente de selles liquides. Les diarrhées peuvent être handicapantes dans le quotidien des patients et les exposent au risque de déshydratation, surtout pour les patients recevant des traitements comme l'HYDREA, le XELODA ou l'HYCAMTIN.

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Augmentation de 4 ou moins du nombre de selles par jour par rapport à l'état initial ; légère augmentation des volumes de stomie par rapport à l'état initial.	Augmentation de 4 à 6 du nombre de selles par jour par rapport à l'état initial ; augmentation modérée des volumes de stomie par rapport à l'état initial.	Augmentation de 7 ou plus du nombre de selles par jour par rapport à l'état initial ; incontinence ; hospitalisation requise ; augmentation sévère des volumes de stomie par rapport à l'état initial ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne.	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence.	Décès

#### iv. Aphtes

Les aphtes sont des petites ulcérations douloureuses de la muqueuse buccale, le plus souvent à l'intérieur des joues et des lèvres, sur la langue ou dans la gorge, dus fréquemment à la diminution des défenses locales, favorisant ainsi la prolifération du champignon *Candida Albicans*.

#### v. Mucites

Les mucites sont des inflammations de la muqueuse buccale pouvant aller d'une simple rougeur déplaisante à un œdème douloureux, voire des ulcérations. Elles affectent aussi la muqueuse labiale, le palais et le plancher de la langue.

La principale conséquence est la dysphagie parfois totale, car la gêne rencontrée ainsi que la douleur empêche le patient de se nourrir correctement, ce qui peut nécessiter dans certains cas sévères d'avoir recours à la nutrition parentérale afin d'éviter la dénutrition du patient. Elles sont fréquentes en cas d'utilisation de XELODA, HYDREA ou d'ETOPOSIDE.

#### vi. Gastrite

Ce trouble se caractérise par une inflammation de l'estomac accompagnée de douleur abdominale ainsi qu'une sensation de ballonnement.

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Asymptomatique ; diagnostic à l'examen clinique uniquement ; ne nécessitant aucun traitement.	Symptomatique ; altération de la fonction gastro- intestinale ; nécessitant un traitement médical.	Altération sévère de l'alimentation ou de la fonction gastrique ; nécessitant une nutrition parentérale totale ou une hospitalisation.	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence.	Décès

## vii. Toxicité cutanée

### 1. Syndrome main-pieds

L'Erythrodysesthésie palmoplantaire est un trouble caractérisé par une rougeur, une gêne marquée, un gonflement et des picotements dans les paumes des mains ou la plante des pieds. Cet effet indésirable apparaît habituellement dès la 2<sup>ème</sup> semaine de traitement, on le retrouve dans le cadre de l'utilisation de XELODA notamment mais il est plus fréquent avec les chimiothérapies ciblées.

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Modifications légères de la peau ou dermatite légère (ex : érythème, œdème, ou hyperkératose) sans douleur.	Modifications cutanées (ex : exfoliation, bulles, saignement, œdème ou hyperkératose) avec douleur ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne.	Modifications cutanées sévères (ex : exfoliation, bulles, saignement, œdème ou hyperkératose) avec douleur ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne.	X	X

### 2. Hyperpigmentation

L'hyperpigmentation est un trouble caractérisé par un noircissement de la peau lié à des dépôts excessifs de mélanine. Cet effet méconnu est rencontré lors de l'utilisation de Paclitaxel, de Cytarabine et d'Idarubicine.

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Hyperpigmentation couvrant < 10 % de la surface corporelle ; pas d'impact psychosocial.	Hyperpigmentation couvrant > 10 % de la surface corporelle ; associée à un impact psychosocial.	X	X	X

### 3. Sécheresse

La sécheresse cutanée est caractérisée par une peau squameuse et terne, les pores sont généralement fins et la peau possède une texture comme du papier cigarette.

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Couvrant < 10% de la surface corporelle, sans érythème ni prurit.	Couvrant 10 - 30% de la surface corporelle et associée à un érythème ou un prurit ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne.	Couvrant > 30% de la surface corporelle et associée à un érythème ou un prurit ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne.	X	X

### 4. Alopécie

L'alopécie est l'effet indésirable le plus redouté des patients, elle se caractérise par une diminution de la densité des cheveux par rapport à la normale pour un individu donné à un âge donné et une localisation donnée.

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Perte des cheveux => 50%, non visible à distance mais visible de près ; un changement de coiffure peut s'avérer nécessaire pour masquer la perte de cheveux mais ne nécessite pas de perruque.	Perte de cheveux > 50%, visible ; nécessité d'une perruque pour masquer complètement la perte de cheveux ; associée à un impact psychosocial.	X	X	X

### viii. Toxicité cardiaque

Elle est très spécifique de certains anticancéreux : les anthracyclines, l'étoposide, le cyclophosphamide, les dérivés du 5 fluoro-uracil. La toxicité aiguë survient dans les 48h, elle se manifeste par des ischémies myocardiques entraînant des douleurs angineuses.

Elle se rencontre plus particulièrement avec la capecitabine (XELODA®) et les dérivés du 5FU. La surveillance se porte sur la pratique d'ECG, la mesure des enzymes cardiaques. La toxicité chronique apparaît entre quelques jours et plusieurs mois. Elle se manifeste par une insuffisance cardiaque sévère rebelle aux traitements habituels, très fréquente avec les anthracyclines. On observe également une dyspnée d'effort et un orthostatisme.

### ix. Toxicité neurologique

Elle se manifeste par l'apparition de paresthésies : il s'agit de perturbations des fonctions d'un nerf sensoriel entraînant une sensation cutanée anormale de picotements, engourdissements, pression, froid ou chaud, ressentie en l'absence de stimulus.

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Symptômes légers.	Symptômes modérés ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne.	Symptômes sévères ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne.	X	X

On peut aussi voir apparaître une toxicité centrale très marquée lors de la prise de XELODA se manifestant par une somnolence, dépression, crises convulsives et léthargie chez le patient.

### x. Toxicité pulmonaire

Les symptômes se manifestent par une toux sèche, une dyspnée, une pneumopathie interstitielle qui est le plus souvent réversible spontanément ou sous corticothérapie, mais qui peut aller parfois jusqu'au décès par insuffisance respiratoire terminale. En cas de suspicion, le traitement est stoppé, une radiographie du thorax et un scanner coupe millimétrique sont réalisés.

## **xi. Reprotoxicité**

Les molécules de chimiothérapie orale peuvent entraîner une hypofertilité voir une stérilité, par destruction directe des cellules germinales. Il y a également un risque de malformations ou de foetopathies toxiques lorsque d'une grossesse. C'est pourquoi il est nécessaire d'utiliser une contraception efficace pendant un traitement anticancéreux (stérilet, préservatifs, ...).

### **C. Les effets indésirables spécifiques de l'hormonothérapie :**

#### **i. Toxicité générale**

##### **1. Bouffées de chaleur**

Les traitements utilisés dans le cadre de la prise en charge de cancer hormonaux dépendants peuvent, pour la plupart, engendrer des bouffées de chaleur chez la femme et une transpiration plus importante chez l'homme. On observe un phénomène d'adaptation au fur et à mesure que l'on avance dans le temps, les effets s'atténuent. Afin de limiter les bouffées de chaleur en journée, il est conseillé à la patiente de prendre son traitement le soir. Si elles sont plus marquées durant la nuit, elle pourra le prendre le matin.<sup>102</sup>

Les bouffées de chaleur nocturnes sont présentes chez plus d'un tiers des patientes. Cet effet indésirable est corrélé au déficit d'action des œstrogènes circulants.<sup>103</sup>

##### **2. Prise de poids**

La prise de poids est dû à l'effet orexigène de ces traitements. Il est également lié à la réduction de l'activité qui touche de nombreux patients atteints de cancer. Chez certains patients, on peut aussi observer une diminution de la masse musculaire du fait de la chute du taux de testostérone. Une prise de poids de 5 à 10 kg accompagne souvent l'initiation d'un traitement hormonal.<sup>104</sup>

#### **ii. Douleurs**

Les douleurs peuvent apparaître quelques jours après l'instauration du traitement.

##### **1. Douleurs articulaires**

Les douleurs articulaires sont observés chez 20 à 50% des patients en fonction des molécules utilisées. Dans certains cas, les douleurs sont si importantes qu'elles imposent l'arrêt du traitement pour 5 à 15% des patients. Les symptômes débutent généralement au cours du premier mois de traitement avec des douleurs bilatérales, avec un pic le matin associé à des raideurs.

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Douleur légère.	Douleur modérée ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne.	Douleur sévère ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne.	X	X

## 2. Douleurs musculaires

Des myalgies peuvent aussi toucher les patients dans le premier mois de traitement.

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Douleur légère.	Douleur modérée ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne.	Douleur sévère ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne.	X	X

### iii. Troubles sexuels

#### 1. Sécheresse vaginale

La sécheresse intime est un effet indésirable fréquent chez les patientes traitées par hormonothérapie. L'utilisation d'œstrogènes topiques est à éviter chez ces patientes du fait de l'augmentation des taux sériques d'estradiol. Pour ces patientes, d'autres options existent : l'instillation d'ovules d'acide hyaluroniques ou l'utilisation de gels lubrifiants.<sup>105</sup>

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Sécheresse vaginale légère n'interférant pas avec les fonctions sexuelles.	Sécheresse vaginale modérée interférant avec les fonctions sexuelles ou provoquant une gêne fréquente.	Sécheresse vaginale sévère provoquant une dyspareunie ou une gêne sévère.	X	X

#### 2. Baisse de la libido

La chute des taux d'hormones peut entraîner une baisse voire une perte totale du désir sexuel chez les patients. La baisse de libido est complexe à traiter au cours du traitement, une médication visant à augmenter les taux de testostérone n'est pas efficace même sur 2 ans de traitement. L'absence de libido est réversible à l'arrêt du traitement après quelques mois, le temps de retrouver un taux d'hormone normal.<sup>106</sup>

### 3. Dysfonctions érectiles

La dysfonction érectile est un effet indésirable très courant dans le cadre de traitement initié par hormonothérapie. En fonction du type d'hormonothérapie, la dysfonction peut durer de 3 mois à 1 an après l'arrêt du traitement.

#### iv. Gynécomastie

La gynécomastie chez l'homme est fréquente lors de l'initiation d'un traitement anti-androgénique, notamment avec le bicalutamide utilisé dans le traitement de cancer de la prostate.

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Grossissement asymptomatique de la poitrine	Symptomatique (ex : douleur ou impact psychosocial)	Symptômes sévères ; indication d'une chirurgie élective	X	X

#### v. Ostéoporose

Une diminution de la densité osseuse peut apparaître chez les patientes, il s'agit d'un effet indésirable tardif des médicaments analogues de la LH-RH. Une médication accompagne généralement les patientes : calcium, vitamine D3 et biphosphonates sont les traitements préventif des fractures chez ces patientes.

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Signes radiologiques d'ostéoporose ou de Tscore de densité minérale osseuse (DMI) de - 1 à - 2,5 (ostéopénie)	T-score < - 2,5 ; diminution de la taille < 2 cm ; traitement anti ostéoporotique requis ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Diminution de la taille $\geq 2$ cm ; hospitalisation requise ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	X	X

## D. Les effets indésirables spécifiques des thérapies ciblées :

### i. Toxicité cardiaque

#### 1. Hypertension artérielle

L'HTA est l'effet indésirable le plus fréquent avec les anti-VEGF : le sunitinib, le bévacizumab et le sorafénib par exemple. Contrairement à l'HTA acquise, l'HTA induite par les thérapies ciblées est dose-dépendante et réversible à l'arrêt du traitement. Elle peut avoir des conséquences graves pour le patient :

- HTA maligne ;
- Leuco-encéphalopathie ;
- Accident vasculaire cérébral.

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Pré-hypertension (PA systolique 120 - 139 mm Hg ou PA diastolique 80 - 89 mm Hg)	Hypertension niveau 1 (PA systolique 140 - 159 mm Hg ou PA diastolique 90 - 99 mm Hg) ; nécessitant un traitement médical ; répété ou persistant ( $\geq 24$ h) ; augmentation symptomatique $> 20$ mm Hg (diastolique) ou $> 140/90$ mm Hg si valeurs précédentes dans la normales ; nécessitant une monothérapie	Hypertension niveau 2 (PA systolique $\geq 160$ mm Hg ou PA diastolique $\geq 100$ mm Hg) ; nécessitant un traitement médical ; nécessitant un traitement plus intensif que celui précédemment prescrit	Mise en jeu du pronostic vital (ex : hypertension maligne, déficit neurologique transitoire ou permanent, crise hypertensive) ; nécessitant une prise en charge en urgence	Décès

#### 2. Cardiopathies

Les thérapies ciblées induisent fréquemment des troubles de la fonction cardiaque autre que l'HTA, parmi ces troubles on trouve :

- Diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche ;
- Troubles du rythme :
- Fibrillation auriculaire.<sup>107</sup>

Les thérapies ciblées impliquées sont le bévacicumab, le sorafénib, le sunitinib, le trastuzumab et régorafénib. Des examens cardiaques sont systématiquement prescrits aux patients tout au long du traitement afin d'éviter toute complication cardiovasculaire.

## ii. Toxicité thyroïdienne

Les thérapies ciblées peuvent induire des troubles de la fonction thyroïdienne tout au long du traitement.

### 1. Hypothyroïdie

L'hypothyroïdie induit des troubles cardiaques, des troubles neurologiques (dépression), des troubles intestinaux (constipation) mais aussi des troubles généraux (fatigue, apathie). Les patients sont dans un premier temps fatigués et prennent du poids de façon inhabituelle.

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Asymptomatique ; diagnostique à l'examen clinique uniquement ; ne nécessitant aucun traitement	Symptomatique ; indication de traitement hypothyroïdien ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Symptômes sévères ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne ; nécessitant une hospitalisation	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence	Décès

### 2. Hyperthyroïdie

Par opposition à l'hypothyroïdie, l'hyperthyroïdie se caractérise par une perte de poids rapide involontaire, des troubles intestinaux de type diarrhées, une augmentation du rythme cardiaque, des troubles du sommeil, et une asthénie extrême.

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Asymptomatique ; diagnostique à l'examen clinique uniquement ; ne nécessitant aucun traitement	Symptomatique ; indication de traitement hypothyroïdien ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Symptômes sévères ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne ; nécessitant une hospitalisation	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence	Décès

### iii. Toxicités pulmonaires

Les toxicités pulmonaires sont rares mais peuvent mettre en jeu le pronostic vital. Ces effets indésirables ont des présentations variées : pneumopathie interstitielle, réaction d'hypersensibilité, pneumopathie infectieuse, hémoptysie, pleurésie et embolie pulmonaire. Le gefinitib et l'erlotinib peuvent induire au cours du traitement une maladie pulmonaire interstitielle. D'autres molécules comme le rituximab peuvent induire un syndrome de détresse respiratoire aigu. La plupart des toxicités pulmonaires sont bénignes et sont réversibles à l'arrêt du traitement.<sup>108</sup>

### iv. Toxicité rénale

Les atteintes rénales sont moins fréquentes : protéinurie modérée le plus souvent, réversible, et plus rarement, syndrome néphrotique, insuffisance rénale aiguë, glomérulopathie proliférative, néphrite interstitielle et microangiopathie thrombotique. Les lésions au niveau rénal vont engendrer une diminution du débit de filtration glomérulaire et donc une insuffisance rénale aiguë.

## **Partie 2 : A propos de la micronutrition**

Au fil des années, notre alimentation a connu des transformations importantes. Elle se caractérise aujourd'hui par une augmentation de l'apport calorique au détriment de la qualité. En effet, les aliments consommés de nos jours n'ont pas la densité en micronutriments nécessaire au bon fonctionnement de notre métabolisme basal.

La densité micronutritionnelle d'un aliment dépend de plusieurs facteurs, en fonction de leur culture mais aussi en fonction de leur mode de conservation. L'apport en micronutriments sera donc différent pour un même aliment.

De plus, l'industrialisation massive a mené à la diminution de la qualité nutritionnelle de nos aliments, ce qui confirme l'essor de la « calorie vide » : grasse, sucrée mais surtout inutile pour notre santé. Dans les travaux de Brian Halweil, chercheur au Worldwatch Institute, nous découvrons que l'apport en vitamine C d'une pomme cultivée en 1950 est équivalente à la quantité de vitamine C de 100 pommes cultivées de nos jours, c'est-à-dire 400 mg contre 4 mg aujourd'hui.

Cette diminution de l'apport en micronutriments a une conséquence importante sur notre organisme : les carences. Un certain nombre de pathologies peuvent s'exprimer sur des terrains carencés, telles que les maladies cardio-vasculaires, le stress, la fatigue, ou encore les troubles du transit intestinal.

La micronutrition apparaît dans les années 1990. Il s'agit d'une discipline scientifique qui consiste à satisfaire les besoins en micronutriments de chaque individu et ce de façon personnalisée, par une alimentation diversifiée mais aussi par une supplémentation adéquate. Le but de la micronutrition est d'améliorer l'état de santé des patients en optimisant leurs apports alimentaires et en dépistant leurs facteurs de vulnérabilité et les fragilité de leur organisme.

De nombreuses études ont été menées afin de déterminer les comportements nutritionnels de la population. Il en ressort que les français sont peu nombreux à suivre les conseils et recommandations du Programme National Nutrition Santé. Selon les experts, nous devrions absorber quotidiennement 55 % de nos calories en glucides, 30 % en lipides et 15 % en protéines. Or nous sommes plus proches d'une moyenne de 45 % de glucides, 42 % de lipides, et 13 % de protéines, ce qui représente un excès calorique essentiellement en «mauvaises graisses ».

La consommation de fruits, légumes et de poissons riches en micronutriments sont, en outre, encore trop faibles. Nos habitudes alimentaires ne nous permettent donc pas de couvrir l'ensemble de nos besoins, notamment en micronutriments. Ce déséquilibre peut sur le long terme mettre notre santé en danger.<sup>109</sup>

La micronutrition va donc au-delà des conseils purement alimentaires. En effet, les professionnels de santé formés à la micronutrition peuvent également conseiller des compléments alimentaires lorsque l'alimentation, même si elle est équilibrée et diversifiée, ne permet pas d'équilibrer le terrain de façon optimale. Pour jauger ce « terrain », la micronutrition s'intéresse à 4 « maillons faibles » qui seront abordés plus loin dans cette partie de la thèse. Il s'agit du microbiote intestinal qui occupe un rôle central dans l'interface digestive, de la communication inter cellulaire, de la fonction cérébrale et de la protection cellulaire grâce aux antioxydants.

L'intérêt de la micronutrition est aussi d'accompagner les patients à l'officine : au regard des pathologies qu'ils présentent mais aussi des traitements qui leur sont prescrits, le conseil micronutritionnel peut permettre d'apporter un traitement adjuvant afin de mieux tolérer leur traitement médicamenteux ou d'améliorer l'effet des médicaments.

Ainsi nous allons aborder l'utilisation des micronutriments dans la prise en charge des effets indésirables induits par les chimiothérapies à l'officine. Nous allons voir que ces derniers peuvent améliorer la tolérance vis-à-vis de certains traitements mais peuvent également prévenir l'apparition de certains effets indésirables.

## **IV. La micronutrition, une discipline à part**

Dans le but de situer la place de la micronutrition ainsi que ses origines, un rappel de certaines notions est indispensable notamment au travers des origines de la nutrition et de sa définition.

### **A. De la nutrition à la micronutrition :**

La nutrition est une discipline elle-même issue de la science de l'hygiène alimentaire : la diététique. La diététique apparaît dans des écrits grecs datant du 5<sup>ème</sup> siècle avant J.C. et signifie « art de vivre », « diata » en grec. Elle est à cette époque une des trois branches fondamentales de la thérapeutique médicale avec la chirurgie et la pharmacopée.

Sa finalité est de maintenir « l'équilibre » ou alors l'homéostasie afin de vivre le plus longtemps possible. Elle inspire la diététique médicale et se décline en diète, qui est l'emploi raisonné de l'alimentation en régime alimentaire.

Diète et régime sont d'ailleurs utilisés indifféremment, selon les dates de l'histoire et l'état de santé. Au sens premier du mot, « le régime » ou la « diète » consisterait alors en choix orientés pour organiser son alimentation dans un but précis, en référence à une problématique de santé. L'élaboration du « régime » s'appuie sur des notions théoriques qui vont être puisées dans la science de l'alimentation, encore nommée « la nutrition ».

En tant que pratique personnelle, la diététique est l'un des déterminants du comportement alimentaire. En tant que science, elle est l'un des piliers de la prévention et du traitement de nombreuses maladies chroniques.

La diététique grecque est issue de la rencontre des médecins et de certains philosophes. Deux convictions servent alors de bases à cette discipline :

- On ne peut pas vivre sans manger ;
- Il existe de bons et de mauvais aliments et il convient de discerner les aliments comestibles des autres et de les rendre par la suite digestes au travers de diverses modifications (cuisson, extraction de certains composants...).

Il faut attendre les travaux de Galien, médecin grec, pour voir apparaître le premier classement des aliments et des médicaments. L'échelle des aliments comportait 4 degrés : par exemple, l'amande amère chaude était au 1<sup>er</sup> degré, et au 2<sup>ème</sup> degré lorsqu'elle était sèche, ce qui introduit une notion de modification de l'intérêt diététique d'un aliment en fonction de son mode de préparation.

Au moyen-âge, après les invasions barbares, les figures médicales deviennent rares, mais l'on voit cependant apparaître les premiers catalogues de notices et de recommandations diététiques :

- Le riz était conseillé aux personnes souffrant de dysenterie ;
- Le lait frais, le beurre et les amandes amères étaient conseillés aux personnes maigres<sup>110</sup>.

De l'antiquité au XVIIIe siècle, les maladies de la nutrition ont donné lieu à des descriptions cliniques parfois très réalistes lorsque leurs symptômes étaient apparents.

Mais leur physiopathologie restait du domaine spéculatif et les relations avec l'alimentation teintées de la plus grande obscurité.

Il n'est pas surprenant que les propositions diététiques soient marquées par l'empirisme. Pour en être convaincu, il suffit de relire les conseils alimentaires donnés par les auteurs anciens pour le traitement du diabète dont la cause était inconnue. Il faut attendre la fin du XVIII<sup>e</sup> siècle pour que soit proposé par Rollo un régime riche en protéines et pauvre en sucres mais seulement sur des bases intuitives.

Parfois, malgré l'ignorance des mécanismes responsables, les conseils alimentaires s'avéraient utiles : c'est le cas du goitre endémique pour lequel étaient prescrits depuis l'antiquité des produits d'origine marine sans que l'on ait eu connaissance de l'existence de l'iode et de son rôle dans le fonctionnement de la thyroïde.<sup>111</sup>

Il faut attendre le 20<sup>ème</sup> siècle et Jean Trémolières pour avoir une définition claire de la nutrition : « La nutrition est la science de l'alimentation. Elle comporte la science des aliments, la nutrition cellulaire, la digestion des aliments, la physiologie de la nutrition à l'échelon pluricellulaire et le comportement alimentaire ».

De nos jours, la diététique est définie comme la science du manger sain pour atteindre un certain niveau de bien-être mais aussi pour maintenir le capital santé de chacun.

Les progrès scientifiques des cinquantes dernières années ont contribué à analyser jusqu' à l'échelon moléculaire l'action des nutriments sur les fonctions physiologiques de l'organisme, tout en disséquant les interférences métaboliques et hormonales qui accompagnent ces processus. C'est ainsi que la macronutrition est née dans la deuxième moitié du 19<sup>ème</sup> siècle avec l'émergence de la biochimie et la description des macronutriments : glucides, lipides, protides et leurs interactions au sein de l'organisme. L'apport de ces macronutriments est indispensable en quantité importante, du gramme à la dizaine de grammes par jour.

La composition de ces macronutriments est désormais retrouvée sur les étiquettes de tout produit de consommation afin que le grand public en soit informé. Indépendamment de leur apport énergétique, les protides et les lipides apportent des composés que nous ne pouvons pas synthétiser : les acides aminés essentiels et les acides gras essentiels.

Glucides, lipides et protides constituent la partie « énergétique » de l'assiette dont une bonne assimilation est associée à un apport optimal en micronutriments.

## **B. La genèse de la micronutrition :**

La micronutrition apparaît dans les années 1990, ce qui en fait une discipline récente. Elle est le fruit de la collaboration entre des médecins biologistes et nutritionnistes.

Elle repose sur l'étude des composés actifs dont l'ordre de grandeur va du microgramme au milligramme, c'est-à-dire les vitamines, les acides gras, les oligoéléments et les acides aminés que notre organisme ne peut pas synthétiser lui-même en raison de l'absence de la machinerie cellulaire adéquate.

Le but de la micronutrition est donc d'étudier chaque individu afin de satisfaire leurs besoins en micronutriments, soit par une alimentation diversifiée et équilibrée, soit par l'introduction dans leur quotidien de compléments alimentaires.

Pour faire le parallèle avec la pharmacocinétique, chaque individu possède son propre métabolisme, ce qui signifie que les besoins de chaque être vivant est différent. La micronutrition est là pour adapter l'alimentation d'un individu à son profil qui lui est propre.

A la fin des années 90 commencent à apparaître les premiers laboratoires de micronutrition, notamment le laboratoire Pileje, associé à l'Institut Européen de Diététique et de Micronutrition, qui propose des compléments alimentaires complets que seuls les médecins étaient en capacité de prescrire et de commander pour leurs patients. Il faut attendre les années 2000 pour voir apparaître d'autres laboratoires comme Nutergia, Solgar, Nature plus, Vitall +, ce qui pousse d'ailleurs Pileje à changer son circuit de vente et à s'implanter en pharmacie.

Le pharmacien joue alors un rôle central dans le conseil en micronutrition en ayant à sa disposition de nombreux laboratoires prêts à innover et proposant des gammes complètes.

C'est avec la multiplication des formules et des laboratoires que le rôle du pharmacien devient important. En effet, si le traitement médical allopathique classique tend à corriger une atteinte ou bien à soulager une douleur, la micronutrition est là pour étudier le déséquilibre qui induit une pathologie afin de le corriger, sans s'opposer au traitement médical classique.

## C. Les bases de la micronutrition :

L'étude d'un individu en micronutrition repose sur quatre cibles : les quatre « maillons faibles ». Les micronutritionnistes ont démontré que certaines pathologies chroniques coïncidaient avec un certain nombre de points faibles : le processus de régulation de l'influx nerveux, de la régulation hormonale, le système digestif ainsi que la protection cellulaire.

Ces quatre maillons faibles sont les suivants :

- **L'interface digestive** : c'est une zone d'échanges, véritable filtre sélectif qui permet d'assimiler les micronutriments, d'éliminer les déchets mais aussi une barrière qui permet de présenter certains antigènes aux cellules de l'immunité présentes au niveau de la paroi digestive. Autre acteur présent à ce niveau, le microbiote fait partie intégrante de la paroi digestive dans la mesure où les bactéries présentes sont capables de moduler la réponse immunitaire en synthétisant des cytokines et d'autres messagers. C'est le premier maillon qui est pris en compte. Une perméabilité intestinale augmentée va engendrer :
  - Des troubles fonctionnels aigus ou dégénératifs ;
  - Le passage d'antigènes d'origine bactérienne (LPS), de parasites (amibes) ou bien d'espèces fongiques opportunistes ;
  - Une absorption de toxine accrue (entérotoxines, mycotoxines) ;
  - Une absorption d'aliments ayant résisté à la digestion (lipides complexes, sucres complexes, protéines).

L'augmentation de la perméabilité intestinale a donc pour conséquence des dysfonctionnements du système immunitaire, une inflammation locale, une augmentation des allergies ainsi qu'une augmentation de production des radicaux libres.<sup>112</sup>

- **La protection cellulaire** : les cellules sont victimes d'agressions ayant plusieurs origines : l'environnement avec l'ensemble des xénobiotiques que nous ingérons, mais aussi l'organisme lui-même, avec la surproduction des radicaux libres qui est la première chose à réguler afin de garantir l'intégrité cellulaire et plus précisément celle de l'ADN, la production de radicaux libres engendrant l'oxydation des bases du double brin, ce qui augmente le risque de mutations.

- **La communication cellulaire** : elle passe par la bonne constitution des membranes afin de garantir une certaine fluidité nécessaire à leur bon fonctionnement. Elle passe aussi par le maintien de l'équilibre acido-basique : en effet, chaque enzyme fonctionne à un pH donné. En perturbant cet équilibre, certains cycles métaboliques mettant en jeu une multitude d'enzymes ne peuvent plus fonctionner correctement, rendant impossible le fonctionnement de ces cycles.
- **La fonction cérébrale** : le cerveau est à la fois un organe gourmand et gourmet, notamment en certaines protéines nécessaires à la synthèse des neuromédiateurs indispensables au fonctionnement de notre système nerveux. Les perturbations des neurotransmetteurs peut se situer aussi bien au niveau cérébral qu'intestinal, d'où l'importance de maintenir l'intégrité de la muqueuse intestinale.

La stratégie d'optimisation de l'état de santé passe donc par l'exploration de ces quatre maillons et par le renforcement de ces derniers, c'est pourquoi la supplémentation en micronutriments est primordiale afin de répondre aux besoins de chaque individu pour maintenir une bonne santé et corriger les déséquilibres métaboliques.

#### **D. Les micronutriments :**

Afin de comprendre ce qu'est un micronutriment, il faut connaître la définition d'un nutriment : il s'agit de tout corps organique ou minéral qui est apporté à l'organisme par les aliments ou les boissons, et qui peut être absorbé par les cellules de la muqueuse intestinale, puis passer dans la circulation sanguine et enfin être utilisé par l'organisme pour contribuer à la satisfaction des besoins nutritionnels : besoins énergétiques, besoins en protéines, besoins en minéraux ou en vitamines.<sup>113</sup>

On peut qualifier les micronutriments d'éléments minéraux essentiels pour l'organisme et ce en très petites quantités, de l'ordre du microgramme (pour la vitamine D) au milligramme (pour la vitamine E). Les micronutriments sont pour la grande majorité des éléments « essentiels », c'est-à-dire que notre organisme ne peut pas les synthétiser.

Les micronutriments jouent des rôles importants dans l'organisme, en effet ils sont indispensables au bon déroulement de nombreux processus comme la différenciation cellulaire, la protection des cellules et leur survie, les fonctions de la reproduction, et bien d'autres encore.

Leur étude demeure complexe dans la mesure où ces micronutriments sont nombreux, ce qui fait d'eux des éléments complexes à analyser. En effet, le rôle du spécialiste en micronutrition est de savoir les prescrire dans un but bien précis tout en évitant les interactions possibles avec les traitements déjà suivis par le patient, ou entre les micronutriments eux-mêmes.

Globalement, il existe des règles pour raisonner correctement autour de leur utilisation :

- Il faut éviter d'utiliser des micronutriments incompatibles entre eux mais aussi avec l'état physiopathologique ou avec le traitement du patient, par exemple, il faut éviter de supplémenter en vitamine A chez un patient traité par cycline car il existe un risque d'augmentation de la pression intracrânienne chez ce dernier ;
- Leur administration doit être réfléchie, c'est-à-dire qu'il faut apporter des micronutriments de façon à créer une synergie d'action ;
- Il faut tenir compte du patrimoine génétique de chaque individu ainsi que de leur habitudes alimentaires ;
- Il faut rechercher le rétablissement de l'équilibre biologique de l'organisme en évitant des excès néfastes ;
- Il faut apporter aux cellules les micronutriments nécessaires à leur protection vis-à-vis des xénobiotiques néfastes.<sup>114</sup>

La démarche du pharmacien doit s'appuyer sur plusieurs points afin d'optimiser son conseil.

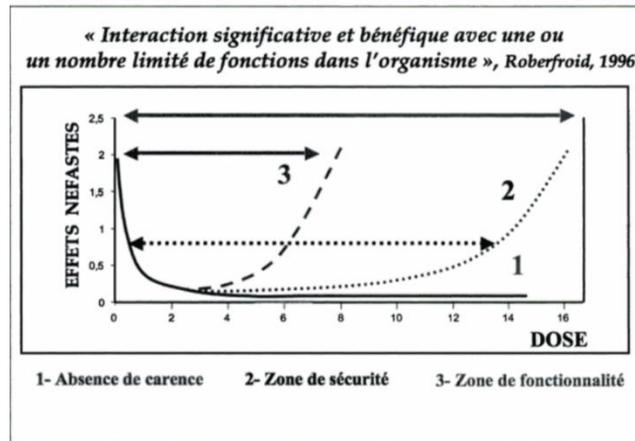
Il faut réfléchir autour de trois principes établis par les micronutritionnistes:

- La fonctionnalité : Roberfroid la définit comme « l'interaction significative et bénéfique d'un nutriment avec une ou plusieurs fonctions dans l'organisme », ce concept va aider à mieux aborder la problématique du besoin individuel.

Il s'agit d'une approche qui envisage un aliment comme un ensemble de molécules indépendantes et capables de produire des effets différents sur les fonctions biologiques.

La figure ci-dessous explique comment au cours du temps, ce concept de fonctionnalité évolue. Nous voyons en abscisse la dose de nutriments proposé, et en ordonnée les effets observés sur la santé en fonction de la dose.

La première courbe en trait plein est constituée de deux parties : la première partie située sur la gauche est incurvée, la seconde partie est linéaire. Cette construction en deux parties décrit l'existence d'effets secondaires néfastes survenant lorsque l'apport en certains nutriments se situent en deçà d'une dose seuil minimale.<sup>115</sup>



- L'assimilation : il s'agit de l'interface digestive elle-même et de son écosystème avec le microbiote intestinal. Le but est de garantir la meilleure absorption et la meilleure digestion des micronutriments en optimisant la fonction de digestion ;
  
- La biodisponibilité : tout comme en pharmacocinétique, la biodisponibilité est un facteur clef dans la réussite de la prise en charge du patient. La définition sera la même qu'en pharmacologie sauf qu'il ne s'agit pas ici de la quantité intacte de médicament qui arrive dans le sang mais plutôt de la quantité de nutriments qui arrivera dans la circulation afin de satisfaire les besoins des différents organes. Il s'agira donc de prendre en compte les possibles modifications que l'on peut apporter lors de la préparations de certains aliments : leur cuisson par exemple peut modifier la structure de certaines molécules, rendant alors les micronutriments moins disponibles voir les dégradant. Les micronutriments peuvent aussi avoir des interactions avec les aliments : par exemple, le fer et le calcium auront une biodisponibilité plus faible lorsqu'ils sont apportés en même temps que des légumes contenant de l'acide phytique. Un autre facteur pouvant impacter la biodisponibilité est l'état physiologique du patient : en effet, une inflammation au niveau digestif va engendrer une diminution de l'absorption des nutriments en impactant la perméabilité sélective intestinale.<sup>116</sup>

## i. Les minéraux

Les minéraux sont des nutriments issus du règne minéral, ils sont apportés par notre alimentation et sont des éléments jouant, pour la plupart, des rôles importants dans notre organisme, d'autres auront des rôles plus limités comme le fluor ou l'iode.

Tous ces minéraux interviennent dans de nombreux processus vitaux et ce à faible concentration. Ils jouent principalement les rôles de cofacteurs enzymatiques, ou entrent dans la constitution de certains enzymes.

On peut différencier deux types de minéraux : les macro-éléments qui sont présents en plus grande quantité (de l'ordre du gramme) dans notre organisme et les oligoéléments qui eux sont présents en quantité plus faible (de l'ordre du milligramme).

### 1. Macro-éléments

Les macroéléments sont des minéraux dont les besoins quantitatifs sont élevés, d'où le préfixe "macro". Leur apport doit être régulier mais variable selon des critères physiologiques (croissance, lactation, activité...). Ils ont généralement plusieurs fonctions et intègrent de nombreuses activités biologiques plus ou moins vitales. Ils possèdent plusieurs rôles :

- Structurant (squelette) ;
- Fonctionnel (contraction musculaire) ;
- Catalytique (hormones, enzymes).

Les macro-éléments sont stockés dans notre corps (os, peau, dents) mais de façon active : ils peuvent passer d'éléments structurants à éléments régulateurs selon les besoins de l'organisme.

#### a. Calcium

Il s'agit de l'élément présent en plus grande quantité dans notre organisme : le corps d'un adulte en renferme plus de 1200 grammes. Le rôle le plus connu du calcium concerne la constitution et les fonctions de l'os, et donc la prévention des maladies osseuses, notamment l'ostéoporose. Cependant, si plus de 99 % du calcium corporel se trouve localisé dans le squelette, il ne faut pas négliger la très faible part (environ 1 %) extra-osseuse dont les innombrables fonctions, exercées par la fraction ionisée libre (environ la moitié du calcium plasmatique), sont vitales.

L'homéostasie du calcium circulant est maintenue en grande partie aux dépens des réserves échangeables osseuses, par une régulation hormonale très fine faisant notamment intervenir l'hormone parathyroïdienne (PTH), la calcitonine et le calcitriol ou dérivé actif hydroxylé en 1-25 de la vitamine D3. Il en est ainsi de la calcémie dont la constance (2,2 à 2,6 mmol/l) est remarquable et indispensable, particulièrement au maintien de l'excitabilité neuromusculaire dont l'augmentation peut aller jusqu'à la tétanie. Le calcium intervient aussi dans la coagulation du sang, l'activation d'enzymes, la libération d'hormones, la perméabilité membranaire, la contraction musculaire, la conduction nerveuse. La concentration intracellulaire de calcium est plus de 1000 fois plus faible que la concentration extracellulaire et ses variations, fortes et rapides, déterminent tous les échanges cellulaires, faisant jouer au calcium le rôle de « second messenger ».<sup>117</sup>

Le calcium joue aussi d'autres rôles, en effet, il participe à la coagulation sanguine en activant le facteur XIII. Il participe également à la contraction musculaire, à la libération de neurotransmetteurs, à la transmission de l'influx nerveux, mais aussi à la sécrétion d'insuline et bien d'autres fonctions :

- Il entre dans la composition des nucléotides, phosphoprotéines, phospholipides membranaires, des rôles importants dans la cohésion cellulaire ;
- Il participe à l'assimilation de la vitamine B12 ;
- Il participe à la synthèse de neuromédiateurs (sérotonine) et de certaines hormones (hormone de croissance, prolactine) ;
- Il permet aussi le passage des certains ions au travers des membranes.

Cependant, pour être absorbé de façon plus efficace, le calcium a besoin d'un micronutriment, la vitamine D3 (ou cholécalférol), qui joue un rôle important dans son transport actif au travers de la paroi des entérocytes.<sup>118</sup>

Toute carence en calcium engendrera :

- Irritabilité, dépression ;
- Crampes musculaires ;
- Ongles cassants ;
- Carries et rachitisme chez l'enfant ;
- Ostéoporose et ostéomalacie, le défaut d'activation de la vitamine D augmentant les risques.

Pour un adulte les ANC sont de 900 mg/j et 1200 mg/j chez la personne âgée ou la femme ménopausée.

### b. Phosphore

Tout comme le calcium, le phosphore est stocké dans le squelette à hauteur de 99% sous forme de cristaux d'hydroxyapatite. Seulement 1% est retrouvé dans la circulation sanguine.

On retrouve le phosphore sous forme de phosphate inorganique (Pi) dans l'organisme, qui joue un rôle important dans le renouvellement cellulaire car il rentre dans la composition des acides nucléiques. Il est aussi un composé important dans la structure des membranes cellulaires : il entre dans la composition des phospholipides, composants importants dans la structure membranaire.

Le phosphore joue aussi un rôle dans la phosphorylation et l'activation de certaines enzymes. Il participe aussi à la régulation du pH du milieu intérieur par le biais du système tampon-phosphate

Enfin, le phosphate inorganique joue un rôle important dans le métabolisme énergétique sous forme d'ATP, l'adénosine triphosphate, forme principale de stockage et de transport de l'énergie dans la cellule.

Pour un adulte, les ANC sont de 750 mg/j.<sup>119</sup>

### c. Sodium

Le sodium est un des trois électrolytes majeurs de l'organisme. On le retrouve principalement dans le sang et le liquide interstitiel, sa concentration est contrôlée par l'aldostérone et l'hormone anti-diurétique.

Le sodium est un électrolyte indispensable à la transmission de l'influx nerveux ainsi que pour la fonction musculaire : il participe à la contraction musculaire.

Pour un adulte, les ANC sont de 8 mg/j pour les hommes et 6,5 g/j chez la femme.<sup>120</sup>

#### d. Potassium

Contrairement au sodium, le potassium est principalement présent dans le compartiment intracellulaire dans lequel on le retrouve à hauteur de 98%.

Le potassium est un ion essentiel dans la régulation de la fonction cardiaque au travers de la  $\text{Na}^+/\text{K}^+$   $\text{ATP}_{\text{ase}}$ . Tout comme le sodium il joue un rôle important dans la contraction musculaire mais aussi dans le maintien de l'équilibre acido-basique et électrolytique en participant à la sécrétion d'aldostérone.

Un déséquilibre en potassium aura des effets néfastes sur la santé, notamment au niveau cardiaque :

- L'hypokaliémie va engendrer des troubles du rythme du type arythmie ventriculaire et majorer le risque de d'insuffisance cardiaque et donc d'infarctus du myocarde en perturbant la période de repolarisation des cardiomyocytes qui se caractérise par un allongement de l'intervalle QT qui sera dit « long » ;
- L'hyperkaliémie engage le pronostic vital en provoquant un arrêt cardio-circulatoire.

Chez l'adulte, les ANC sont de 3,5 g/j.<sup>121</sup>

#### e. Magnésium

Le magnésium se retrouve principalement dans les noyaux cellulaires dans lequel il contribue au maintien de la stabilité de la structure hélicoïdale des brins d'ADN. Notre organisme en contient environ 25 grammes répartis entre le tissu osseuse et le tissu musculaire.

Il est le cofacteur de plus de 300 enzymes : il participe ainsi à la glycolyse, au métabolisme des protéines et des lipides mais aussi à la synthèse de l'ATP et de certains secondes messagers intracellulaires.

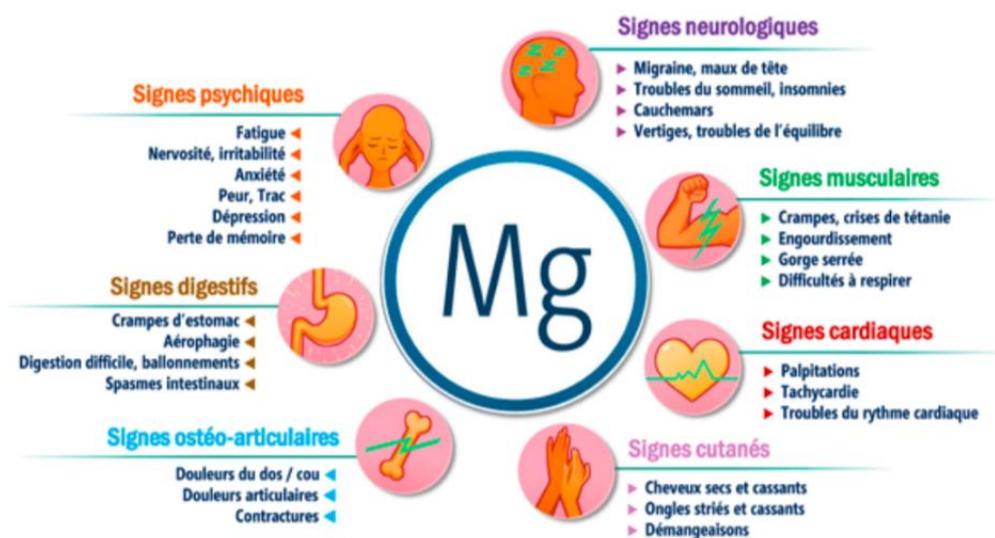
Il possède aussi un rôle structurel important en entrant dans la composition du tissu osseux et dans la membrane cellulaire.

Le magnésium est un élément important dans de nombreux processus physiologiques :

- La contraction musculaire ;
- La régulation du rythme cardiaque ;
- La transmission de l'influx nerveux ;
- La cicatrisation ;

- La signalisation cellulaire, notamment pour la phosphorylation des protéines ;
- Il régule la balance sodium / potassium en luttant contre la rétention hydrosodée et protège contre l'hypertension artérielle en favorisant la vasodilatation<sup>122</sup> ;
- La synthèse de vitamine D<sub>3</sub> ;
- Stimulation de tous les facteurs cellulaires et humoraux de l'immunité ;
- Synthèse du collagène ;
- Lutte contre l'éclampsie.

Toute carence en magnésium induit une fatigue ainsi que des manifestations au niveau musculaires comme des spasmes, des crampes ou des courbatures.



Il existe plusieurs sels de magnésium :

- Les sels inorganiques ou métalliques : oxydes, hydroxyde ou chlorure, ce sont les formes les moins bien assimilées par l'organisme. Ils vont avoir tendance à acidifier l'organisme et augmenter l'élimination des minéraux cationiques comme le potassium ou le calcium ;
- Les sels organiques : citrate, malate, glycérophosphate, taurinate, ce sont les sels qui sont couplés à des substances organiques. Ils ont quant à eux un effet alcalinisant et favorisent la rétention des minéraux cationiques ;
- Les formes chélatées par des acides aminés : les hydrolysats de protéines ou le magnésium bisglycinate, ils sont bien tolérés et assimilés mais n'influent pas sur l'équilibre acido-basique.

Chez l'adulte, les ANC sont de 420 mg/j<sup>123</sup>.

## 2. Oligoéléments

### a. Fer

Le fer est le plus important des oligoéléments, il assure le bon fonctionnement de nombreuses fonctions, tant au niveau systémique en assurant le transport de l'oxygène, que cellulaire en assurant la production d'énergie et la synthèse d'ADN.

La quantité totale de fer dans l'organisme est stable car elle résulte d'un équilibre entre les entrées et les sorties du fer de l'organisme. Les deux tiers sont liés à l'hémoglobine que l'on retrouve dans les érythrocytes.

Le foie contient 20% du fer, il est stocké sous forme de ferritine, une forme facilement mobilisable en fonction des besoins métaboliques. Le reste du fer est présent dans la circulation, il est lié à la transferrine mais ne représente que 0,1% du stock total.

Un adulte absorbe de 1 à 2 mg de fer quotidiennement. En condition physiologique, les érythrocytes immatures de la moelle osseuse ont besoin de 20 à 25 mg de fer par jour pour la biosynthèse de l'hème des globules rouges. Cependant l'excès de fer est nocif.

En trop grande quantité :

- Son potentiel pro-oxydant augmente,
- La croissance microbienne est accrue ce qui augmente le risque infectieux ;
- Risque accru de promotion de cellules cancéreuses notamment au niveau colorectal ;

L'essentiel du fer nécessaire à l'érythropoïèse provient en fait de son propre recyclage : après dégradation des globules rouges sénescents par les macrophages, le fer contenu dans l'hémoglobine est remis en circulation. La plupart du fer présent dans l'organisme est donc en perpétuel échange entre les érythrocytes et les macrophages, l'organisme récupérant en quelque sorte le fer des vieux globules rouges pour faire les nouveaux.

Le fer est impliqué dans de nombreux processus physiologiques en plus des rôles précédemment évoqués : il participe au développement cognitif, au soutien du système immunitaire ainsi qu'au déroulement de la division cellulaire.<sup>124</sup>

Chez adulte, les ANC sont de 9 mg/j pour un homme et de 16 mg/j pour une femme.

### b. Zinc

Le zinc est un oligoélément important. C'est un stabilisateur de membranes qui intervient dans la modulation de la fonction de certaines protéines membranaires. C'est aussi un cofacteur impliqué dans l'activité de plus de 200 enzymes dont font partie de nombreuses métalloprotéases.

Il intervient dans la synthèse des protéines en activant des enzymes comme l'ADN polymérase, il est indispensable à la multiplication cellulaire et aussi à l'activité de la tubuline.

Au niveau métabolique, il est impliqué dans la synthèse des prostaglandines, il possède des effets insulino-mimétiques et favorise la déformabilité des hématies.

Mais il s'agit avant tout d'un antioxydant, son activité antioxydante passant par différents mécanismes. Il est indispensable à l'activité de la Superoxyde Dismutase (SOD) et il entre en compétition avec le fer et le cuivre dans des réactions génératrices de radicaux libres.

Le zinc est donc un élément protecteur primordial, notamment au niveau du derme dans lequel il participe à la synthèse du collagène et de l'élastine. Il favorise aussi le renouvellement cutané et possède une activité anti-inflammatoire en inhibant la synthèse de cytokines pro-inflammatoires synthétisées par les kératinocytes.<sup>125</sup>

Enfin, le dernier effet primordial du zinc se situe au niveau de l'intestin : il participe au maintien de l'intégrité de la muqueuse en influençant le transport des électrolytes mais aussi en régulant la perméabilité intestinale grâce à ses propriétés anti-inflammatoires.<sup>126</sup>

Chez l'adulte, les ANC sont de 12 mg/j pour l'homme et 10 mg/j chez la femme.

### c. Chrome

Le chrome joue un rôle clef dans l'homéostasie glucidique en augmentant le nombre de récepteurs cellulaires mais aussi en augmentant son internalisation. Il est donc un élément potentialisateur de l'insuline.

Le chrome joue également un rôle dans le métabolisme des lipides, il intervient dans l'activation de la lipogénèse et la dégradation des LDL dans certains tissus, il augmente aussi le nombre de récepteurs aux LDL. Ces rôles confèrent au chrome un réel intérêt dans la prévention de pathologies cardiovasculaires notamment en prévenant le phénomène d'athérosclérose.<sup>127</sup>

Chez l'adulte, les ANC sont de 50 µg/j pour éviter le risque de carence mais tolèrent une supplémentation de 200 µg/j.

#### d. Sélénium

Le sélénium est, comme le zinc, un puissant antioxydant. Il exerce une activité antiradicalaire dans le cytoplasme mais aussi au niveau des mitochondries en entrant la composition des sélénoprotéines : les glutathions peroxydases. Les glutathions peroxydases agissent en tant que coenzyme et participent à la défense de l'organisme contre les agressions des radicaux libres, leur activité est donc proportionnelle à l'apport de sélénium.

Le sélénium possède aussi un effet immunostimulant et modulateur de la réponse inflammatoire.

Le sélénium agit également au niveau thyroïdien en activant l'hormone thyroïdienne T4 en T3 dans les tissus périphériques. Il possède aussi une activité immunostimulante à faible dose.

Une carence en sélénium engendrera :

- Des dystrophies musculaires,
- De l'arthrose ;
- Une diminution de l'efficacité du système immunitaire ;
- Des troubles au niveau des phanères : ongles mous, cheveux ternes ;
- Des troubles de la reproduction.

Chez l'adulte les ANC sont de 55 µg/j.

#### e. Manganèse

Le manganèse est un oligoélément qui présente de nombreuses propriétés. Il est le cofacteur de nombreuses enzymes notamment la SOD 2 qui permet l'élimination des espèces réactives de l'oxygène (ROS), il rentre dans la régulation du métabolisme des glucides ainsi que dans le maintien du tissu osseux, et il participe à la synthèse des érythrocytes. Le manganèse est donc un oligoélément important aux propriétés antioxydantes mais aussi immunostimulantes. Ces propriétés expliquent qu'on le retrouve dans le traitement et la prévention des allergies mais aussi dans la lutte contre les radicaux libres.

Le manganèse aurait pour effet de favoriser l'oxydation de la dopamine, ce qui engendrerait des troubles extrapyramidaux, ou pourrait les aggraver chez les personnes atteintes de la maladie de Parkinson.<sup>128</sup>

Les ANC pour le manganèse sont de 2 mg/j.

#### f. Cuivre

Tout comme les autres oligoéléments, le cuivre intervient dans de nombreux cycles métaboliques. Le cuivre rentre dans la composition :

- Des sites actifs des oxydases (NADPH-oxydase, Cytochrome C oxydase) ;
- Des Superoxydes dismutases ;
- Dans la structure de protéines et de pigments comme la kératine ;
- Du collagène et l'élastine.

Il joue aussi de multiples rôles en tant que cofacteur enzymatique, notamment pour la Cu-ZnSOD cytosolique et les Delta-9 et Delta-6 désaturases qui activent la conversion des acides gras poly-insaturés :

- La delta-6 désaturase transforme l'acide stéarique en acide oléique ;
- La delta-9 désaturase transforme l'acide alpha Linoléique en acide gras poly-insaturés à chaînes longues.

Le cuivre participe aussi à la régulation du taux de fer circulant ainsi que son incorporation dans la porphyrine. Il participe également à la synthèse de l'hémoglobine et possède aussi un rôle antiradicalaire en neutralisant l'anion superoxyde.

Une carence en cuivre se manifeste par :

- Une atteinte du système nerveux central ;
- Une dépigmentation des phanères ;
- Un retard de croissance chez l'enfant ;
- Une neutropénie ;
- Une anémie microcytaire hypochrome résistante à la supplémentation en fer ;
- Une hypothermie ainsi qu'une hypotonie ;
- Une hypercholestérolémie.<sup>129</sup>

Les ANC en cuivre sont de 2 mg/j.

## ii. Les vitamines

Les vitamines, d'un point de vue étymologique, sont des « amines nécessaire à la vie ». Ce sont des substances organiques sans valeur énergétique et que nous ne pouvons synthétiser en quantité suffisante pour subvenir à nos besoins. Les vitamines sont donc des molécules organiques agissant à faible dose et qui sont indispensables au fonctionnement de notre organisme.

Elles sont au nombre de 13 et sont très hétérogènes structurellement.

A la différence de certains nutriments, les besoins en vitamines varient de l'ordre du microgramme au milligramme, ceci s'explique par leur implication dans de nombreuses réactions en tant que cofacteur enzymatique.

On distingue les vitamines hydrosolubles qui doivent être apportées quotidiennement, et les vitamines liposolubles qui ont comme propriété d'être stockées au niveau du foie et des tissus adipeux.

### 1. Les vitamines liposolubles

Elles sont au nombre de 4, et sont stockées et absorbées en même temps lors de l'ingestion de graisses dans notre alimentation. Du fait de leur capacité à être stockées, ces vitamines présentent un risque potentiel de toxicité en cas de surdosage.

#### a. Vitamine A ou rétinol

La vitamine A existe sous différents dérivés présents dans l'organisme :

- Le rétinol, forme de transport et produit métabolique intermédiaire ;
- L'acide rétinoïque, qui possède un effet important dans la prolifération et la différenciation des tissus :
  - Au niveau de la muqueuse respiratoire ;
  - Au niveau de la muqueuse intestinale : l'acide rétinoïque participe à la régulation de l'expression des protéines constitutives des jonctions serrées (claudine et occludine) qui participent à la perméabilité sélective au niveau de la muqueuse intestinale ;
  - Au niveau de la peau ;
  - Mais aussi pour certaines cellules tumorales et embryonnaires.

L'acide rétinoïque joue un rôle important dans le maintien de l'intégrité des barrières cutanées et intestinales mais participe aussi à la régulation de plus de 500 gènes et inhibe certains promoteurs tumoraux ;

- Le rétinol, molécule indispensable à la vision, qui participe à améliorer l'acuité visuelle et permet la perception des couleurs, mais aussi améliore la vision nocturne.

La vitamine A participe aussi au bon fonctionnement du système immunitaire en intervenant dans la différenciation des cellules de l'immunité, elle participe aussi à la médiation des cytokines et à la réponse antigène/anticorps.

La carence en vitamine A engendre des problèmes au niveau oculaire avec une perte de la vision nocturne associée à une sécheresse puis une atrophie de la cornée, qui conduit à la cécité irréversible.

Les ANC chez l'adulte sont de 800 µg/j chez l'homme et de 600 µg/j chez la femme.

Concernant la femme enceinte, un apport de vitamine A est possible mais sans dépasser les 700 µg/j, la seule contre-indication concernant l'apport de rétinol et en acide rétinoïque (compléments alimentaires et traitements médicamenteux).

Une hypervitaminose A se caractérise par des vomissements, une hypertension intracrânienne, des vertiges ainsi qu'une desquamation cutanée et des troubles hépatiques sévères.<sup>130</sup>

#### b. Vitamine D ou Calciférol

La vitamine D est une exception dans la famille des vitamines. En effet, nous sommes capables de la synthétiser par voie endogène en quantité suffisante dans les conditions favorables d'exposition au soleil pour aboutir à la production de la vitamine D<sub>3</sub> ou cholécalciférol (1,25-dihydroxycholécalciférol), métabolite principal.

Cependant, d'après une étude réalisée sur la population française de l'HAS : 36% des hommes et 49% des femmes présentent un déficit modéré avec un taux < à 50 nmol/L, le taux normal étant > à 75 nmol/L.

La vitamine D<sub>3</sub> est essentielle au fonctionnement du métabolisme osseux : elle stimule l'action des ostéoblastes et participe à l'homéostasie du calcium et du phosphate via les reins et l'intestin en augmentant l'absorption de ce dernier.

Elle participe aussi à améliorer la fonction musculaire en favorisant le stockage du calcium au niveau des muscles.

La vitamine D<sub>3</sub> participe aussi au fonctionnement du système immunitaire : elle possède un effet immunomodulateur, elle est notamment utilisée dans la prévention de maladies auto-immunes comme la polyarthrite rhumatoïde, ou encore le diabète de type 2. Selon une autre étude de l'HAS, des concentrations basses en vitamine D sont associées à l'augmentation de la prévalence de certains cancers : colorectal, prostate, poumons ou pancréas. La vitamine D<sub>3</sub> participerait donc à la régulation de gènes impliqués dans la prolifération de cellules tumorales.<sup>131</sup>

La vitamine D est aussi impliquée dans :

- La coagulation ;
- La transmission de l'influx nerveux ;
- La régulation hormonale : insuline, hormones hypophysaires ;
- La différenciation des kératinocytes.

Une carence en vitamine D augmente le risque d'ostéoporose, qui expose les patientes à des risques de fracture importants. La carence en vitamine D expose aussi à une hypocalcémie qui se caractérise par des convulsions, des crises tétaniques, des paresthésies, des troubles du rythme et une hyperexcitabilité neuromusculaire.

Les ANC sont de 13 µg/j ce qui représente une exposition solaire des bras et des jambes de 10 minutes entre 10 et 15h.

### c. Vitamine E ou tocophérol

La vitamine E est en fait un terme regroupant 8 molécules apparentées, formées d'une chaîne latérale insaturée (tocotriénols) ou saturée (tocophérols) ainsi que d'un cycle chromanol tri-, di- ou monométhylé, ce qui donne donc les 8 molécules suivantes : α-, β-, γ-, δ-tocophérols et α-, β-, γ-, δ tocotriénols.

Le principal rôle de la vitamine E réside dans son effet majeur d'antioxydant. Elle est présente dans toutes les membranes biologiques et piège les radicaux libres formés à partir des acides gras polyinsaturés et limite leur propagation.

La vitamine E joue aussi un rôle dans l'inflammation et dans le phénomène d'agrégation des plaquettes.

Elle intervient dans la cascade de l'acide arachidonique en inhibant la formation du thromboxane A2 et des prostaglandines, ce qui a pour effet de diminuer l'agrégabilité plaquettaire et donc d'avoir un effet antithrombotique.<sup>132</sup>

Elle possède également une action antiathérogène dans la mesure où elle inhibe l'oxydation des LDL du fait de son pouvoir antioxydant. Les LDL n'étant pas oxydés, ils sont reconnus par leurs récepteurs et ne se retrouvent plus dans la circulation générale où ils exercent leur potentiel athérogène.<sup>133</sup>

Du fait de son implication dans la lutte contre les radicaux libres, la vitamine E est aussi impliquée dans la prévention du développement de maladies cardiovasculaires, cancéreuses et neurologiques.

Elle est aussi impliquée dans le vieillissement cellulaire et donc dans des maladies dégénératives comme la maladie d'Alzheimer : une étude montre que l'association de  $\gamma$ -tocophérol et d' $\alpha$ -tocophérol possède un effet protecteur au niveau neuronal et permet aussi de diminuer les dépôts de protéine  $\beta$ -amyloïde.<sup>134</sup>

La vitamine E est aussi impliquée dans l'apparition de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA).<sup>135</sup>

Une carence en vitamine E se caractérise par des signes d'atteintes neuromusculaires, hématologiques et ophtalmiques ainsi que des troubles du système immunitaire.

Les ANC sont de 12 mg/j. Chez les patients sous antivitamin K ou sous anticoagulants oraux ou des antiagrégants plaquettaires, il faudra veiller à ne pas dépasser 40 mg/j sous risque d'augmenter les effets de ces médicaments. Prudence aussi avec des compléments alimentaires contenant de l'ail ou du ginkgo.

#### d. Vitamine K

La vitamine K existe sous deux formes :

- La vitamine K<sub>1</sub> ou phylloquinone d'origine végétale ;
- La vitamine K<sub>2</sub> ou ménaquinone qui est issue du métabolisme de notre propre microbiote intestinal.

La vitamine K intervient dans la cascade de la coagulation, elle est un composant indispensable à l'activation des facteurs II, VII, IX et X qui sont dits vitamine K dépendants.

Elle intervient aussi dans la formation de l'ostéocalcine synthétisée par les ostéoblastes matures au niveau de l'os.

Une carence en vitamine K est due à des pathologies de malabsorption des graisses (diarrhées chroniques, hyperperméabilité intestinale, mucoviscidose, parasitose intestinale...) mais aussi à une atteinte du microbiote (dûe aux antibiotiques, antiépileptiques, aspirine, ...).

Les ANC sont de 45 µg/j chez l'homme et 35 µg/j chez la femme.

## 2. Vitamines hydrosolubles

Les vitamines hydrosolubles sont des vitamines qui ne sont pas stockées dans l'organisme de manière prolongée, hormis la vitamine B<sub>12</sub> qui elle est stockée au niveau hépatique pour établir une réserve suffisante pour plusieurs mois. Elles sont au nombre de 9, et 8 d'entre elles appartiennent au groupe des vitamines B et doivent être activées pour jouer leurs rôles.

### a. Vitamines B

#### i. Vitamine B<sub>1</sub> ou thiamine

La vitamine B<sub>1</sub> est une vitamine jouant un rôle majeur dans le métabolisme du glucose en permettant l'entrée du pyruvate dans le cycle de Krebs, première étape vers la glycolyse. La thiamine occupe une place primordiale dans la consommation du glucose au niveau du cerveau dont il permet son utilisation, ce qui fait du cerveau l'organe le plus gourmand en thiamine tout comme le cervelet. La thiamine participe aussi à la production de l'influx nerveux et à la synthèse de l'acétylcholine.<sup>136</sup>

Une carence en thiamine se caractérise globalement par une asthénie et une atrophie musculaire ainsi qu'une insuffisance cardiaque dans les cas de carences profondes.

Les ANC sont de 1,2 mg/j chez la femme (1,8 mg chez la femme enceinte) et 1,3 mg/j chez l'homme adulte.

#### ii. Vitamine B<sub>2</sub> ou riboflavine

La vitamine B<sub>2</sub> est le cofacteur de nombreuses enzymes dont la flavine adénine dinucléotide et mononucléotide qui sont impliquées dans de nombreuses réaction d'oxydoréduction au sein de la chaîne respiratoire mitochondriale. Elle est également le cofacteur de la glutathion réductase, enzyme permettant de régénérer les stocks de glutathion, acteur primordial dans la résistance contre le stress oxydant du fait de son action anti-radicalaire mais aussi dans le maintien du pH intracellulaire.

La vitamine B<sub>2</sub> possède également une multitude de rôles :

- Elle participe au maintien de l'intégrité de la paroi cutanée et des muqueuses ;
- Elle participe au soutien de la vision ;
- Elle permet la conversion sous forme active des vitamines B<sub>6</sub> et B<sub>9</sub> ;
- Elle participe à la synthèse de l'hémoglobine et facilite l'assimilation du fer ;
- Elle joue un rôle important dans le bon fonctionnement du système nerveux central.

Une carence en vitamine B<sub>2</sub> se caractérise par des troubles au niveau de la peau et des muqueuses du type perlèche, dermatite mais aussi au niveau oculaire avec des conjonctivites plus fréquentes.<sup>137</sup>

Les ANC sont de 1,6 mg/j chez l'adulte.

### iii. Vitamine B<sub>3</sub> ou niacine ou PP

La vitamine B<sub>3</sub> est une vitamine particulière dans la mesure où elle peut être synthétisée dans l'organisme à partir du tryptophane, cependant sa synthèse n'est pas suffisante pour couvrir nos besoins.

La vitamine B<sub>3</sub> est le précurseur de déshydrogénases qui participent à faire fonctionner la chaîne respiratoire, cette vitamine agit aussi en limitant la production de radicaux libres lors des différentes réactions et échanges d'électrons.

Elle a aussi d'autres rôles tels que la réduction de la fatigue en contribuant au métabolisme énergétique, elle permet de maintenir l'intégrité de la paroi intestinale et des autres muqueuses et joue aussi un rôle important dans le bon fonctionnement du système nerveux central.

En cas de carence, on peut noter l'apparition d'une inflammation des muqueuses, des troubles digestifs du type diarrhées et vomissements, mais aussi des troubles psychologiques associés à des délires ou une dépression.<sup>138</sup>

Les ANC sont de 14 mg/j.

### iv. Vitamine B<sub>5</sub> ou Acide pantothénique

La vitamine B<sub>5</sub> est impliquée dans de nombreuses réactions au sein de l'organisme, notamment lorsqu'elle est sous sa forme activée : le coenzyme A, élément indispensable au fonctionnement du cycle de Krebs, fournisseur d'énergie.

Outre son rôle dans la production énergétique, la vitamine B<sub>5</sub> contribue à réduire la fatigue et est impliquée dans différents processus biologiques :

- La synthèse du cholestérol ;
- La synthèse des hormones stéroïdiennes, de neurotransmetteurs ainsi que la synthèse de la vitamine D<sub>3</sub> ;
- Le renouvellement des cellules du derme.

Du fait de sa présence importante dans notre alimentation, la carence est rare et très peu rencontrée. Elle se caractérise cependant par une asthénie importante, des maux de tête, des fourmillements ainsi qu'une insomnie.

Les ANS sont de 5 mg/j.

#### v. Vitamine B<sub>6</sub> ou Pyridoxine

La vitamine B<sub>6</sub> est le précurseur du phosphate de pyridoxal, composé de haute importance qui participe au métabolisme des acides aminés et plus spécifiquement aux réactions de transamination, réactions indispensables à la formation du radical aminé.

Outre ce rôle dans la synthèse des acides aminés, la vitamine B<sub>6</sub> est aussi impliquée dans la prévention des maladies cardio-vasculaires, de maladies neuro-dégénératives ainsi que dans la prolifération de cellules tumorales, en transformant l'homocystéine en cystéine.<sup>139</sup>

Elle intervient aussi au niveau du système nerveux central en participant à la synthèse des neurotransmetteurs : dopamine, sérotonine et l'acide gama-amino butyrique (GABA). De ce fait, la vitamine B<sub>6</sub> joue un rôle important dans la régulation de la fatigue.

La vitamine B<sub>6</sub> participe également à la synthèse de l'hème de l'hémoglobine en intervenant dans l'étape responsable de la production de l'acide aminolévulinique, une étape limitante.

Les signes d'une carence sont principalement, une dépression, des lésions cutanées de type acnéique mais aussi une anémie.

Une supplémentation en vitamine B<sub>6</sub> chez le sujet parkinsonien à des doses supérieures à 5 mg/j est à éviter car la vitamine B<sub>6</sub> limite l'efficacité du traitement.

Les ANC sont de 1,8 mg/j chez l'homme et de 1,5 mg/j chez la femme.

## vi. Vitamine B<sub>8</sub> ou Biotine

La vitamine B<sub>8</sub> est un coenzyme impliqué dans de nombreuses voies métaboliques, notamment dans la néoglucogenèse mais aussi dans la synthèse du glucose. Elle permettrait aussi d'améliorer le métabolisme du glucose en stimulant la sécrétion insulinique mais aussi en stimulant la glycolyse hépatique.

Elle joue aussi un rôle important dans la santé des phanères, de la peau et des muqueuses.

Les carences sont rares mais peuvent se caractériser par des gerçures au niveau des commissures labiales, des troubles psychiques du type dépression mais aussi des douleurs musculaires.

Les ANC sont de 50 à 60 µg/j.

## vii. Vitamine B<sub>9</sub> ou Folates

La vitamine B<sub>9</sub> est une des vitamines les plus importantes car elle est impliquée dans la synthèse d'un des quatre chaînons de l'ADN, mais aussi du noyau purique ainsi que des acides nucléiques. Elle intervient aussi dans la synthèse des acides aminés, la croissance et la multiplication cellulaire.

Elle intervient dans la synthèse de certains neurotransmetteurs, notamment la sérotonine qui intervient dans la régulation de l'humeur. Une étude montre qu'une supplémentation de 500 µg/j associée à 20 mg/j de fluoxétine améliore de façon efficace les symptômes dépressifs par rapport au traitement basé uniquement sur la prise de l'antidépresseur.<sup>140</sup>

Hormis ces rôles, la vitamine B<sub>9</sub> est aussi impliquée dans la réduction de la fatigue, l'hématopoïèse, la régulation de l'homocystéinémie mais aussi la croissance des cellules lors de la grossesse.

Une supplémentation chez les patients traités par antiépileptique de 1<sup>ère</sup> génération (phénobarbital, phénytoïne et primidone) peut être à l'origine d'une réduction des effets du traitement par augmentation du métabolisme hépatique.

Une carence se traduit par une fatigue importante, une anémie mégalo-blastique, des troubles psychiques (anxiété, dépression, démence), des troubles digestifs, une hyperhomocystéinémie mais aussi une anomalie de fermeture du tube neural chez le fœtus se caractérisant par une spina bifida chez le nouveau-né.

Les ANC sont de 300 µg/j et 400 µg/j chez la femme enceinte.

### viii. Vitamine B<sub>12</sub> ou Cobalamine

La vitamine B<sub>12</sub> est synthétisée en grande partie au niveau de notre microbiote intestinal, elle participe principalement à la maturation des hématies mais aussi au renouvellement des cellules de la peau et des neurones. Elle participe aussi au fonctionnement du système immunitaire et à la réduction de l'homocystéinémie.

Une carence est complexe à diagnostiquer car la vitamine B<sub>12</sub> est prise en charge par une glycoprotéine : le facteur intrinsèque, de ce fait il est difficile de distinguer la carence vitaminique ou le défaut de synthèse dudit facteur.

Les ANC sont de 2,4 µg/j.

### ix. Vitamine C ou acide ascorbique

La vitamine C ou acide ascorbique intervient à différents niveaux dans l'organisme. En effet, elle joue le rôle de cofacteur enzymatique dans différentes synthèses biologiques :

- La synthèse du collagène, protéine indispensable à la formation des ligaments et des cartilages mais aussi importante dans le soutien du tissu osseux et dans la composition de la peau. La vitamine C intervient dans l'hydroxylation de la lysine et de la proline, étape importante dans la synthèse du collagène ;
- La synthèse des catécholamines (Noradrénaline et DOPA), qui interviennent dans la régulation de l'humeur ;
- La synthèse de la carnitine, intervenant dans le métabolisme lipidique ;

La vitamine C participe aussi à la régulation de la production de radicaux libres grâce à son action antioxydante très efficace, elle protège les protéines, les lipides, les glucides et les acides nucléiques des effets néfastes de ces radicaux libres.<sup>141</sup>

La vitamine C possède une multitudes de propriétés au niveau biologique :

- Elle participe au bon fonctionnement du métabolisme énergétique et contribue à réduire et prévenir les états de fatigue ;
- Elle participe à la cicatrisation normale des plaies du fait de son implication dans la synthèse du collagène ;
- Elle contribue à la régénération de la vitamine E dans sa forme réduite ;
- Elle soutient le système immunitaire notamment pendant et après un effort intense, mais à des doses supérieures à 300 mg ;

- Elle contribue à l'absorption du fer, de ce fait, elle doit être utilisée avec précaution chez les patients atteints d'hémochromatose.<sup>142</sup>

Des taux bas de vitamine C sérique ont été associés à différentes pathologies comme l'hypertension artérielle<sup>143</sup> mais aussi certains cancers.<sup>144</sup>

La carence en vitamine C est due à la fois aux apports insuffisants mais aussi à l'augmentation des besoins, notamment chez les sujets fumeurs ou chez la femme enceinte. Comme évoqué ci-dessus, la carence en vitamine C favorise l'apparition de cancers oropharyngés et digestifs.

Les formes de carence les plus sévères aboutissent à l'apparition du scorbut, qui se caractérise notamment par le déchaussement des dents, des hémorragies, des infections souvent respiratoires et une atteinte cardiaque avec mort subite pour la phase terminale.

Aujourd'hui la vitamine C se retrouve sous différentes formes dans nos compléments alimentaires : vitamine C de synthèse ou naturelle avec l'acérola (cerise des Antilles) mais aussi sous une nouvelle forme hautement biodisponible, la vitamine C liposomale. La vitamine C liposomale est une forme permettant des apports supérieurs à 200 mg/j sans avoir d'effets néfastes au niveau digestifs (diarrhées, ballonnements, crampes et flatulence) mais surtout sans perte de principe actif au niveau digestif et urinaire.

Les ANC sont de 110 mg/j chez le sujet normal, à augmenter de 20 % au-delà de 10 cigarettes par jour, et de 300 mg/j chez le sujet sportif à haute dépense énergétique.

### iii. Les acides aminés

Les acides aminés sont des composés biologiques indispensables. Ils jouent des rôles cruciaux dans la structure des cellules mais aussi au niveau du métabolisme et sont les constituants principaux des peptides et des protéines.

Il existe 22 acides aminés protéinogènes, c'est-à-dire des acides aminés impliqués dans la synthèse protéique. Au sein de ces acides aminés protéinogènes, 9 sont dit essentiels pour notre organisme car notre propre machinerie cellulaire n'est pas en mesure de les synthétiser.

Les acides aminés protéinogènes sont donc l'unité de base dans la formation des protéines. Lors de la biosynthèse des protéines, ils vont former des polypeptides par polymérisation au niveau des ribosomes suite à la traduction de l'ARN. Outre les rôles de constituants des protéines, ces acides aminés peuvent être des métabolites précurseurs de composés variés tels que les neurotransmetteurs :

- Le glutamate est le précurseur de l'acide gamma aminobutyrique (GABA) ;
- Le tryptophane est le précurseur de la sérotonine ;
- La phénylalanine est le précurseur de la tyrosine qui est elle-même précurseur de la dopamine et la noradrénaline.

Ces acides aminés peuvent aussi être le précurseur de l'hème, comme la glycine ou bien des nucléotides comme la glutamine.

En dehors de ces acides aminés protéinogènes, nous retrouvons les non protéinogènes, ce sont les acides aminés que nous ne rencontrons pas dans la structure des protéines, comme la L-Carnitine ou l'acide gamma aminobutyrique (GABA) ou bien des acides aminés protéinogènes ayant subi des modifications post-traductionnelles ayant pour conséquence de leur conférer des rôles importants dans la régulation des protéines ou pour assurer leur fonctionnalité (la carboxylation de la proline est essentielle à la cohésion des tissus conjonctif).

### 1. Les acides aminés essentiels

Ils sont au nombre de 9, ce sont les acides aminés que nous ne sommes pas en mesure de synthétiser ou qui sont synthétisés à une vitesse insuffisamment élevée et qui doivent donc être apportés par l'alimentation pour contribuer au fonctionnement biologique normal de l'organisme.

#### a. Histidine

L'histidine est un acide aminé partiellement essentiel chez l'homme du fait de sa synthèse endogène partielle mais totalement essentiel chez l'enfant. L'histidine participe :

- A la synthèse protéique, notamment des globules blancs et rouges ;
- A la synthèse du collagène ;
- Au processus de cicatrisation ;
- A l'augmentation de la libido ;
- A la détoxification des métaux lourds.

Ces principaux effets thérapeutiques sont :

- Son effet hypotenseur, des expériences ont démontré que les pressions artérielles systolique et diastolique sont dépendantes de l'apport en acides aminés au quotidien. L'alanine et la méthionine sont hypertenseurs mais cet effet a été contrebalancé par l'apport d'histidine ; <sup>145</sup>
- La protection contre les maladies dégénératives par le biais de mécanismes antioxydants et anti-inflammatoires. Certaines études ont démontré que les patients souffrant d'inflammation chronique, d'atrophie musculaire ou de maladies dégénératives, mais surtout des patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde, étaient carencés en histidine ; <sup>146</sup>

D'autres effets ont été reportés chez les patients souffrant d'allergies ou d'anémie.

Les apports thérapeutiques recommandés en histidine varient entre 500 et 3000 mg/j pour des patients atteints d'hypertension artérielle, pour les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde les doses peuvent aller jusqu'à 4500 mg/j à répartir en 3 prises. Afin d'améliorer la biodisponibilité de l'histidine, l'apport de 10 mg de zinc pour 1000 mg d'histidine permet d'améliorer son absorption et de décupler son action.

#### b. Thréonine

La thréonine est un acide aminé essentiel, il est impliqué dans la synthèse protéique notamment dans la formation du collagène, d'élastine et des anticorps. Il possède aussi une action au niveau du foie en agissant comme un lipotrope hépatique, il joue aussi un rôle, tout comme l'histidine, dans la prévention de l'hypertension artérielle.

Les apports thérapeutiques conseillés varient de 500 à 1500 mg/j.

#### c. Leucine

La leucine est un des acides aminés ramifiés, ce sont les 3 acides aminés strictement essentiels car nous ne sommes pas capables de les synthétiser, ils sont donc apportés uniquement par l'alimentation, notamment par les aliments riches en protéines.

La leucine assure de nombreuses fonctions biologiques au sein de notre organisme :

- Production endogène de protéines ;
- Amélioration de la réutilisation des acides aminés lors de la protéolyse musculaire ;
- Synthèse de l'hémoglobine ;

- Activation de mTOR : il s'agit d'une enzyme de la famille des serine/thréonine kinases responsable de la survie et la prolifération cellulaire ;
- Cicatrisation cutanée ;
- Synthèse des protéines ;
- Maintien et réparation du tissu musculaire et osseux ;
- Production d'hormone de croissance.

La leucine est souvent employée dans le maintien de la masse musculaire chez la personne âgée afin de prévenir le phénomène de sarcopénie grâce à sa capacité à reconstituer la masse musculaire et à la protéger vis-à-vis du stress oxydatif responsable de sa dégradation.

Elle est aussi employée chez les sportifs ayant le désir d'accroître leur masse musculaire afin d'améliorer leur capacité physique. Comparée aux deux autres acides aminés ramifiés (BCAA), la leucine fait l'objet de plus nombreuses études en raison de ses propriétés plus intéressantes : augmentation de la résistance physique à la fatigue et prise de masse.<sup>147</sup>

La leucine améliore aussi la sensibilité à l'insuline en stimulant sa sécrétion au niveau des cellules bêta des îlots de Langerhans mais aussi en augmentant le nombre de récepteurs au niveau des cellules musculaires et hépatiques.

L'apport recommandé journalier ne doit pas dépasser 500mg/kg.

#### d. Isoleucine

Tout comme la leucine, l'isoleucine fait partie des acides aminés ramifiés ou BCAA.

L'isoleucine possède des propriétés proches de la leucine, cependant elle présente une capacité inférieure dans l'induction de la synthèse protéique et possède donc un effet anabolisant moindre au niveau de la masse musculaire. L'isoleucine est d'avantage reconnue pour ses effets sur l'utilisation du glucose par l'organisme : augmentation de son absorption au niveau des cellules musculaires sans favoriser la synthèse de glycogène, ce qui rend le glucose disponible à 100% par le muscle lors de l'effort.<sup>148</sup>

L'isoleucine participe aussi à d'autres processus physiologiques :

- Cicatrisation des plaies ;
- Soutien de l'immunité ;
- Régulation de la glycémie en diminuant la résistance à l'insuline ;
- Amélioration de l'absorption des autres acides aminés ;
- Intervention dans la synthèse de l'hémoglobine ;

- Amélioration de l'élimination des déchets azotés ;
- Soulagement des symptômes de la ménopause, en particulier les bouffées de chaleur ;
- Traitement adjuvant des antibiotiques, notamment dans les cas de diarrhées infectieuses d'origine bactérienne à raison de 2g par jour.

Des études réalisées chez les souris atteintes de cancer de l'appareil vésical ont montré que l'utilisation d'isoleucine et de leucine sur le long terme, associée à une alimentation pauvre en polyphénols pouvait exercer une activité potentialisatrice sur la carcinogenèse. Il n'est donc pas recommandé à l'heure actuelle d'utiliser les BCAA sur le long terme.<sup>149</sup>

Dans le cadre d'un entraînement intensif, les apports conseillés sont de 500 à 2 g/j.

#### e. Valine

Dernier représentants des acides aminés ramifiés, la valine possède des effets similaires aux deux autres BCAA, notamment au niveau musculaire en stimulant la croissance des muscles ainsi que leur réparation après l'effort.

La valine possède d'autres effets au niveau biologique :

- Participe aux cycles métaboliques fournissant l'énergie ;
- Réparation tissulaire ;
- Stimulant du système nerveux central.

La valine peut être apportée à des doses allant de 1 à 20g maximum.

#### f. Lysine

La lysine est un acide aminé essentiel limitant, nous ne pouvons pas la synthétiser et elle est en plus présente en très faible quantité dans notre alimentation. La lysine possède de nombreuses propriétés importantes :

- Dans la réparation tissulaire : elle favorise la restructuration des édifices du derme et des muscles ;
- Elle est le précurseur du collagène ;
- Dans l'absorption du calcium en améliorant son assimilation et en réduisant son élimination ;
- Elle participe à la différenciation cellulaire ;
- Elle joue un rôle dans la chélation des métaux lourds ;
- Effet bruleur de graisse en participant à la synthèse de la carnitine ;
- Effet immunostimulant : synthèse d'anticorps.<sup>150</sup>

La lysine possède aussi des effets bien établis et reconnus, notamment dans la lutte contre l'infection au virus de l'herpès simplex (HSV) 1 et 2 . Dans une étude, les patients atteints ont reçu une dose de 1000mg/j de cet acide aminé pendant 6 mois. Au terme de cette étude, les scientifiques ont observé un effet inhibiteur de la réplication du virus induit par la lysine. Il est donc recommandé chez ces patients de se supplémenter en Lysine à raison de 3 000 mg/j pour éviter les récurrences durant les périodes à risque (fatigue intense, entraînement physique intensif, stress important, immunodépression).

D'autres effets ont été mis en avant, notamment les effets sur les troubles de type angoisse, nervosité, irritabilité, palpitation et stress chez de nombreux patients. L'apport de lysine a été bénéfique dans la gestion de ces différents troubles en réduisant les différents signes somatiques : diminution des diarrhées, diminution du rythme cardiaque et diminution des tremblements des membres. Comme évoqué précédemment, la lysine potentialise aussi l'absorption du calcium qui participe au bon fonctionnement du système nerveux central ainsi qu'au processus de transmission de l'influx nerveux.<sup>151</sup>

La lysine participe à la réduction de l'activité pro-inflammatoire de certaines cytokines notamment en inhibant l'activité de l'interleukine 6 (IL-6) et agit aussi en tant qu'antioxydant en protégeant les cellules des dommages induits par une inflammation chronique. Dans le cadre de récurrences d'ulcères aphteux, la posologie recommandée est de 500 mg à 1 000 mg/j.

Des études en oncologie ont aussi montré que la lysine possède un effet sur la prolifération des cellules tumorales à condition d'être apportée à des doses non toxiques pour les cellules saines. La lysine possède aussi un effet bénéfique chez les personnes atteintes de tumeurs résistantes au traitement.<sup>152153</sup>

#### g. Méthionine

La méthionine est un acide aminé isolé pour la première fois en 1921 aux USA, elle est donc observée depuis et ses propriétés sont bien connues par le corps scientifique :

- Intervention dans la biosynthèse des protéines, la méthionine est à la base de la structure de toutes les protéines ;
- Synthèse des phospholipides ;
- Synthèse des neurotransmetteurs : DOPA et dopamine ;
- Précurseur de la taurine et de la cystéine ;
- Potentialisation de l'effet des folates ;
- Métabolisme des lipides ;

- Intervention dans la différenciation cellulaire ;
- Stimulation de la synthèse de la lécithine au niveau hépatique ;
- Antioxydant ;
- Chélateur des métaux lourds.

Autre rôle bien établi de la méthionine : la protection des cheveux, plus précisément de leur couleur. Des études ont montré qu'une carence en méthionine engendre un processus de vieillissement capillaire plus rapide par accumulation de peroxyde d'hydrogène dans les follicules pileux.<sup>154</sup>

Autre effet au niveau capillaire de la méthionine, la diminution de la chute : lors d'une étude, les patients ayant reçu une supplémentation en méthionine ont présenté une croissance capillaire supérieure de 10% aux patients ayant reçu un placebo. La chute était elle aussi réduite de manière significative grâce à des cheveux présentant des tiges renforcées.<sup>155</sup>

La méthionine est aussi utilisée en tant qu'adjuvant des corticostéroïdes dans la traitement des poussées de douleurs arthrosiques en renforçant l'activité anti-inflammatoire et en stimulant la formation du cartilage sous sa forme active (s-adenosylmethionine).<sup>156</sup>

Les doses recommandées sont de 500 à 3000 mg/j.

#### h. Phénylalanine

La phénylalanine est un acide aminé neurotrope participant à la synthèse de certains neurotransmetteurs :

- Dopamine et L-dopa ;
- Adrénaline et noradrénaline.

Elle possède une action analgésique et antidépressive. Elle contribue à la réduction de l'appétit.

Les doses recommandées sont de 200 à 1000 mg/j.

#### i. Tryptophane

Tout comme la phénylalanine, le tryptophane est un acide aminé neurotrope possédant des effets au niveau du système nerveux central, il joue un rôle important dans la synthèse de la sérotonine dont il est le précurseur et possède un effet apaisant. Il participe aussi à la synthèse de l'hormone de croissance et est le précurseur de la vitamine PP.

Les doses recommandées sont de 500 à 2000 mg/j.

## 2. Les acides aminés non essentiels

Les acides aminés non essentiels sont ceux que l'organisme peut synthétiser par opposition aux acides aminés essentiels. Ce sont cependant des composés qu'il ne faut pas négliger en terme d'activité biologique.

### a. Acide aspartique

L'acide aspartique ou l'aspartate est un acide aminé neurotrope produit en grande quantité par notre organisme et qui est très largement utilisé comme édulcorant non calorique dans l'industrie alimentaire. L'aspartate participe à de nombreux mécanismes biologiques :

- Il joue un rôle important dans la néoglucogenèse ;
- Il participe au cycle de Krebs en jouant le rôle de précurseur de l'oxaloacétate qui permet de mettre en route tout le cycle ;
- Il rentre en jeu dans la synthèse des bases pyrimidiques de l'ADN et de l'ARN ;
- Il intervient en tant que neurotransmetteur sous la forme d'acide N-acétylaspartique qui active les récepteurs NMDA et stimule la production de la GnRH ;
- Il permet d'augmenter la résistance à la fatigue et améliore l'endurance physique<sup>157</sup> ;

Un des rôles intéressants de l'aspartate réside dans sa présence naturelle au niveau du système nerveux central : il contribue à l'amélioration des capacités cognitives. L'apport de D-aspartate de sodium permet d'améliorer la mémoire et améliore les capacités d'apprentissage chez le rat à raison de 60mg/j, ce qui correspond à une dose de 0,20 mg/kg.<sup>158</sup>

Une autre étude, cette fois chez l'homme, montre que l'aspartate possède un effet sur l'appareil reproducteur masculin. En effet, un apport de 2,6 g/j pendant 90 jours chez des hommes atteints d'oligo-asthénospermie (spermatozoïdes moins nombreux et ayant une motilité plus faible que la normale) permet d'augmenter à la fois la quantité de spermatozoïdes ainsi que leur motilité au terme des 90 jours.<sup>159</sup>

### b. Acide glutamique

L'acide glutamique ou glutamate est un acide aminé neurotrope jouant le rôle de précurseur du GABA mais aussi possédant un effet psychostimulant. Depuis quelques années, le glutamate est au cœur de recherche mettant en relation la transmission glutamatergique et le stress chronique, cependant aucune étude n'a permis de mettre en exergue le rôle du glutamate dans le stress.

### c. Glutamine

La glutamine est elle aussi un acide aminé neurotrope converti en glutamate dans le cerveau. Il s'agit d'un acide aminé qui participe au métabolisme énergétique des entérocytes : il couvre 35% des besoins énergétiques de l'intestin grêle. Paradoxalement, l'entérocyte est très pauvre en terme de réserve en glutamine, et dépend donc de l'apport exogène pour couvrir ses besoins. Les réserves et l'utilisation de la glutamine dépendent de plusieurs facteurs, l'inflammation en est le plus important, car elle augmente les dépenses en glutamine. Cette augmentation des dépenses en glutamine va engendrer une altération de la barrière intestinale, phénomène à la base de l'augmentation du risque de développer des infections bactériennes, virales ou fongiques du fait de la perte de la perméabilité sélective.

La glutamine ne participe pas uniquement au maintien de l'intégrité de la barrière intestinale, elle possède en plus de cet effet nutritif, des effets stimulants au niveau de l'immunité autant au niveau intestinal qu'au niveau général en jouant le rôle de carburant principal pour les lymphocytes et des macrophages.<sup>160</sup>

La glutamine augmente aussi la synthèse des protéines et participe au phénomène de cicatrisation des ulcères et des tissus.<sup>161</sup>

Au niveau du système nerveux, la glutamine aurait un effet bénéfique dans la prise en charge de dépendance, notamment la dépendance alcoolique et les envies de sucre.

Enfin, la glutamine participe au maintien de l'équilibre acido-basique en participant à la régénération des sels de bicarbonate au niveau rénal.

L'apport journalier recommandé est de 500 à 5000 mg/j en fonction de l'état physiopathologique du patient.

### d. Alanine

L'alanine est un acide aminé intervenant à différents niveaux, il participe notamment au fonctionnement du cycle de Cahill qui a lieu dans le foie et les muscles afin de produire de l'énergie. Ce cycle est une série de réaction qui aboutit au transport des acides aminés dégradés dans la muscle au foie, ce qui génère la production de pyruvate (qui participera à la néoglucogenèse) et de L-glutamate qui sera transformé en alanine par l'alanine transaminase.

L'alanine possède un effet régulateur sur la glycémie en stimulant la sécrétion d'insuline en présence de glucose, ce qui limite les risques d'hypoglycémie causant des dommages au niveau des cellules nerveuses. En participant à l'homéostasie du glucose, l'alanine participe aussi à réduire les symptômes du diabète.<sup>162</sup>

L'alanine participe aussi à la protection rénale en limitant le risque d'apparition des lithiases rénales par le biais de la stimulation de la production de glucagon qui possède la capacité d'augmenter l'excrétion du sodium et du phosphate ainsi qu'en améliorant le débit de filtration glomérulaire.<sup>163</sup>

La dose journalière recommandée est de 500 à 2000 mg.

#### e. Arginine

L'arginine intervient dans plusieurs phénomènes biologiques.

Elle est le précurseur direct d'un composé rentrant en jeu dans la vasodilatation, dans la régulation de l'apoptose et dans la relaxation des fibres musculaires : le monoxyde d'azote. Cette propriété est intéressante dans la prise en charge des dysfonctions érectiles ainsi que dans la baisse de la libido.<sup>164</sup>

Elle intervient dans la synthèse de la créatine que l'on trouve au niveau cérébral et musculaire où elle assure des fonctions importantes comme la contraction musculaire et le transport d'énergie au niveau cellulaire. Autre effet au niveau musculaire, l'arginine possède un effet anabolisant en stimulant la prise de masse ainsi qu'en améliorant la perfusion.<sup>165</sup>

Elle participe à la cicatrisation des plaies, la production hormonale et la différenciation cellulaire. Elle possède un effet immunostimulant en participant au développement du thymus mais aussi en boostant l'activité des lymphocytes T en agissant comme immunomodulateur.<sup>166</sup>

La dose journalière recommandée varie de 500 à 6 000 mg/j.

#### f. Asparagine

L'asparagine est un acide aminé neurotrope qui participe essentiellement au fonctionnement du système nerveux central, notamment au développement du cortex cérébral et participe à la synthèse de la myéline protégeant les synapses et participant à leur isolation afin de permettre la transmission de l'influx nerveux. Elle participe aussi à maintenir un équilibre au niveau de l'humeur entre surexcitation et apathie.<sup>167</sup>

L'asparagine possède d'autres propriétés physiologiques : elle participe à renforcer la résistance de l'organisme vis-à-vis de la fatigue physique en améliorant l'endurance des sujets du fait de son implication dans la production énergétique. D'après une étude, l'amélioration de l'endurance s'expliquerait aussi par le fait que l'asparagine retarderait l'épuisement du stock hépatique de glycogène au cours de l'effort, ce qui permettrait à un sportif de tenir 20 minutes de plus environ en terme d'endurance.<sup>168</sup>

Autre propriété intéressante de l'asparagine : l'amélioration de la sensibilité à l'insuline notamment au niveau musculaire, mais aussi en augmentant la vitesse de transport du glucose au niveau musculaire tout en maintenant un taux d'insuline minimal.<sup>169</sup>

La dose journalière recommandée en asparagine est de 400 à 1500 mg/j.

#### g. Cystéine

La cystéine est un acide aminé soufré limitant, elle participe à la synthèse de la mélanine, du collagène mais aussi de la kératine notamment. Elle participe aussi à la production de l'énergie en rentrant dans le cycle de krebs au niveau de la mitochondrie, elle possède aussi un potentiel redox important en participant à la synthèse du glutathion (condensation de glycine, cystéine et glutamate).

La cystéine possède aussi des effets bénéfiques sur les personnes souffrant d'hypertension artérielle en augmentant les taux de monoxyde d'azote, puissant vasodilatateur et protecteur de l'endothélium.<sup>170</sup>

Elle participe également à la prévention de l'alopecie du fait de son implication dans la croissance capillaire. Une supplémentation en cystéine permet d'augmenter la masse capillaire de façon significative, plus de 50% de masse en 50 semaines.<sup>171</sup>

La dose journalière recommandée est de 500 à 3000 mg.

#### h. Glycine

La glycine est un acide aminé neurotrope impliqué dans différents processus biologiques dont la synthèse du collagène, ce qui en fait un acteur important dans la cicatrisation des plaies. Elle participe aussi au maintien de l'intégrité du tissu conjonctif, notamment des articulations et du tissu osseux.

Un des rôles biologiques importants de la glycine réside dans le fait qu'elle participe de façon efficace à la réduction du taux d'homocystéine dans le sang qui est responsable de nombreuses pathologies chroniques : troubles du rythme, thrombose veineuse, hypertension artérielle, et athérosclérose. Une supplémentation en glycine permettrait donc de contrecarrer les effets de l'homocystéine en réduisant son taux circulant dans le sang.<sup>172</sup>

La glycine participe aussi au renforcement musculaire en augmentant la prise de masse mais aussi en assurant le renouvellement du tissu conjonctif ce qui permettrait aux sportifs de préserver leur capital articulaire lors d'efforts intensifs. La glycine permet aussi d'améliorer la récupération après un effort.<sup>173</sup>

La glycine possède également un effet régulateur de la synthèse du glucagon aussi bien sur les sujets sains que les patients atteints de diabète de type 2. Elle posséderait aussi un effet hypolipémiant en régulant les taux circulants de glucose ainsi que le taux de triglycérides sanguins.<sup>174</sup>

La dose journalière recommandée est de 500 à 2000mg.

#### i. Proline

La proline est un acide aminé important dans le maintien du tissu conjonctif notamment en participant à la synthèse du collagène, ce qui lui confère un rôle important dans la cicatrisation des plaies et participe aussi à la tonification du muscle cardiaque.

La dose journalière recommandée est de 500 à 3000 mg.

#### j. Sérine

La sérine est un acide aminé neurotrope et participe aussi à la synthèse protéique notamment de la créatine, des immunoglobulines et des anticorps ce qui lui confère des propriétés immunostimulantes. Elle possède aussi un rôle dans la synthèse des phospholipides membranaires, composants importants dans le maintien de la structure membranaire.

La dose journalière recommandée est de 200 à 1000 mg.

#### k. Tyrosine

La tyrosine est un acide aminé neurotrope important dans la synthèse des neurotransmetteurs tels que la dopamine (dont il est le précurseur), la noradrénaline et l'adrénaline, ce qui confère à la tyrosine un rôle important dans la réduction de la fatigue.

La dose journalière recommandée est de 200 à 1000mg.

#### iv. Les acides gras polyinsaturés

Dans notre alimentation, les lipides doivent représenter 35 à 45% des apports énergétiques journaliers, on les retrouve principalement sous deux formes :

- Les triglycérides : 98% des lipides alimentaires que nous ingérons chaque jour, il s'agit de la forme de stockage dans le tissu adipeux ;
- Les phospholipides : 2% des lipides alimentaires, ce sont des lipides dits de « structure », on les retrouve dans la constitution des membranes cellulaires.

Ces triglycérides et phospholipides sont composés d'acides gras qui proviennent donc de l'alimentation ou du métabolisme énergétique. Les acides gras sont composés d'un squelette hydrocarboné de 12 à 22 atomes de carbone, ils sont classés en trois classes en fonction du nombre de doubles liaisons (insaturation) :

- Acides gras saturés : aucune double liaison ;
- Acides gras monoinsaturés : une double liaison ;
- Acide gras polyinsaturés : au moins deux doubles liaisons.

On distingue, au sein des acides gras polyinsaturés (AGPI), deux familles principales, la série des oméga-3 ayant pour précurseur l'acide alpha-linolénique (ALA) et la série des oméga-6 ayant pour précurseur l'acide linoléique (LA). Les deux précurseurs sont des éléments essentiels car nous ne possédons pas dans notre machinerie cellulaire le moyen de les synthétiser.

Ces deux AGPI sont indispensables, ce sont des composants essentiels dans la constitution des membranes cellulaires, ils contrôlent leur perméabilité ainsi que leur fluidité.

##### 1. Oméga-3

Les deux principaux représentants de cette série sont :

- L'acide eicosapentaénoïque (EPA) : précurseur des leucotriènes de la série 5 et des prostanoïdes de la série 3 ;
- L'acide docosahexaénoïque (DHA) : lipide de structure dans le système nerveux central.

Ces deux acides gras sont impliqués dans de nombreuses fonctions biologiques, ils sont nécessaires au bon fonctionnement de l'organisme en participant à l'activité du cerveau, du système cardiovasculaire et de la rétine.

Au niveau cardiovasculaire, les effets des acides gras oméga-3 à faibles doses sont très modestes, il faut un apport de 2 à 4 g par jour d'EPA et de DHA pour pouvoir obtenir les effets suivants :

- Diminution du taux de triglycérides plasmatiques, pour diminuer la pression artérielle et pour augmenter le HDL-Cho (en plus d'une diminution du LDL-Cho) ;
- Certaines études ont montré un effet bénéfique au niveau de l'inflammation : diminution de la protéine C réactive et des cytokines pro-inflammatoires ;
- Réduction de la survenue des épisodes de tachycardies et des fibrillations ventriculaires ;
- Chez des sujets insuffisants cardiaques recevant 1g/j, les hospitalisations pour décompensation cardiaque ont diminué de 60% ;
- Diminution du risque d'accident vasculaire cérébral chez les patients ischémiques ou présentant des facteurs de risques ;
- Prévention et diminution des événements coronariens chez les patients présentant des antécédent d'infarctus du myocarde ainsi que diminution des complications fatales des infarctus du myocarde.<sup>175</sup>

Le rôle des acides gras oméga-3 dans le développement du cerveau et le fonctionnement neuronal a été découvert dans les années 1970. De nombreuses études expérimentales mettent en évidence qu'une déficience alimentaire en AGPI n-3 a des conséquences sur les teneurs cérébrales en DHA, qui diminuent dans l'ensemble des structures cérébrales. Or, en France, si la quantité totale des AGPI consommés est proche des recommandations, la répartition entre les 2 familles est déséquilibrée car le rapport LA/ALA est de l'ordre de 10, soit plus du double des recommandations.

Ce déséquilibre résulte d'un apport insuffisant en ALA (moins de 1 g/j) et d'une consommation élevée en LA (10 g/j), sans compter le faible apport de DHA préformé. Cette consommation insuffisante en population générale a des conséquences sur le fonctionnement cérébral et rend vulnérable au développement de pathologies neuropsychiatriques et/ou neurodégénératives. Ainsi, de nombreuses études épidémiologiques mettent en relation des apports nutritionnels et/ou un niveau circulant d'oméga 3 insuffisants et l'augmentation de l'incidence de dépression majeure ou de déclin cognitif lié à l'âge.

Ces données épidémiologiques sont renforcées par des données expérimentales qui révèlent que des rongeurs ou des singes nourris avec des diètes carencées en oméga 3 développent des altérations du comportement de type dépressif et anxieux et des troubles de la mémoire, en particulier spatiale. Certaines de ces altérations comportementales peuvent être corrigées lorsque les animaux carencés reçoivent des oméga 3, ces données étant encourageantes pour l'homme.

Mais à ce jour, les essais cliniques apportant une supplémentation en oméga 3 à des patients dépressifs ou atteints de la maladie d'Alzheimer n'ont donné que des résultats décevants avec peu de rémission ou d'amélioration des symptômes étudiés. Pourquoi aussi peu de résultats positifs ? Probablement parce que la pathologie est déjà installée et que si certaines données chez l'animal montrent que le DHA a des effets bénéfiques sur certains processus neuropathologiques comme la formation des plaques amyloïdes ou l'altération de la biosynthèse des monoamines (sérotonine et dopamine), il reste à comprendre si la voie alimentaire est la plus efficace pour permettre au DHA d'agir rapidement et si cette forme d'oméga 3 est la plus efficace. De plus, sa courte demi-vie dans le cerveau ne permet pas de maintenir des taux suffisants dans des situations pathologiques où la demande est élevée.

La piste de la prévention est privilégiée : des essais cliniques menés sur des sujets à risque (stress, âge, surpoids, inflammation,...) montrent une moindre amplitude de symptômes neuropsychiatriques ou cognitifs après supplémentation avec des oméga 3 à chaîne longue.

Pourquoi la prévention ? Parce que les oméga 3/6 sont essentiels et sont des constituants des membranes de toutes les cellules cérébrales. Ils s'incorporent dans les phospholipides et confèrent à la membrane ses propriétés biophysiques nécessaires à la dynamique des protéines membranaires (récepteurs, canaux) et à l'activation des voies de signalisation.

D'autre part, les oméga 3 et 6 sont des précurseurs de nombreux dérivés lipidiques impliqués dans la physiologie neuronale et gliale. Par exemple, la diminution du DHA déstabilise le système endocannabinoïde qui contrôle au niveau synaptique la libération des neurotransmetteurs, perturbant ainsi la plasticité synaptique.

Mais ils jouent aussi sur d'autres processus comme la neurogénèse. Enfin, les dérivés issus des oméga 3, les neuroprotectines et les résolvines, ont des activités anti-inflammatoires et pro-résolutives et protègent des effets neurotoxiques de l'inflammation cérébrale, alors que les prostanoïdes issus des oméga 6 ont des activités inflammatoires.

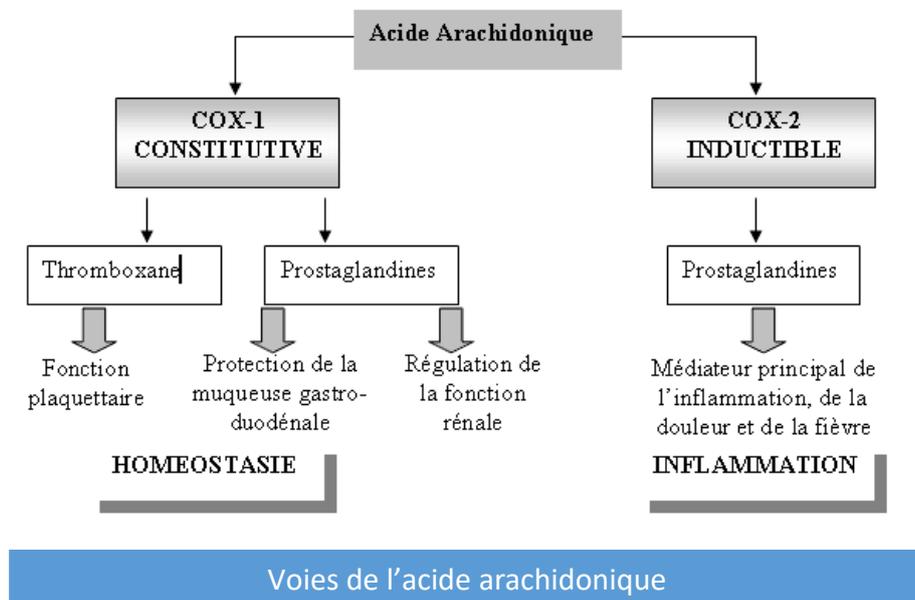
L'équilibre entre les oméga 3 et 6 est la clé pour l'activité des cellules de l'immunité cérébrale, les cellules microgliales, au cours du développement cérébral, période pendant laquelle elles phagocytent activement les nombreux neurones qui meurent par apoptose. Outre leurs effets cellulaires et moléculaires, les oméga 3 ont des effets systémiques et sont de puissants modérateurs du stress chronique et de ses effets délétères. Les omégas sont donc indispensables au maintien des fonctions neurobiologiques.<sup>176</sup>

Les acides gras oméga-3 possèdent d'autres effets bénéfiques, notamment au niveau rénal chez le diabétique, une étude démontre qu'un apport de 4 g/j durant 6 semaines améliore la fonction rénale des patients. Ils jouent également un rôle important dans le diabète de type 2 en améliorant la sensibilité des récepteurs à l'insuline.<sup>177</sup>

## 2. Oméga-6

Les acides gras oméga-6 sont souvent associés aux oméga-3 pour leurs effets bénéfiques au niveau cardiovasculaire en particulier, et ce malgré une controverse à leur sujet. Les acides gras oméga-6 sont parfois associés à des effets délétères, notamment à des réactions pro-inflammatoires. Pour rappel, l'inflammation est un processus normal qui fait partie de la défense immunitaire et la guérison des tissus. Cependant une inflammation excessive ou non résolue peut entraîner des lésions tissulaires, des pathologies inflammatoires ou des maladies incontrôlables (résistance à l'insuline accrue chez les diabétiques de type 2 par exemple). Notre régime alimentaire occidental est responsable de l'excès d'apport d'acide arachidonique (ARA), un AGPI oméga-6. Il est un constituant important des membranes mais il est aussi le précurseur de nombreux médiateurs pro-inflammatoires puissants : prostaglandines et leucotriènes.

Les anti-inflammatoires de synthèse ont pour cible la voie de l'acide arachidonique pour contrôler efficacement l'inflammation. Des études chez l'adulte ont montré qu'une consommation accrue d'ARA ou de LA n'augmente pas les concentrations de nombreux marqueurs de l'inflammation. Certaines études épidémiologiques ont même suggéré que ces deux AGPI pourraient être liés une inflammation réduite. En revanche, il est également prouvé qu'un régime riche en acides gras oméga-6 inhibe l'effet anti-inflammatoire des acides gras oméga-3. Ainsi, l'interaction des acides gras oméga-3 et oméga-6 et de leurs médiateurs lipidiques dans le contexte de l'inflammation est complexe et encore mal comprise.<sup>178</sup>



Néanmoins, de plus récentes publications à ce propos semblent indiquer des résultats contradictoires. En effet, une équipe de chercheurs a observé que la concentration totale d'AGPI n-6 est inversement associée avec des concentrations sériques de composés pro-inflammatoires, soit la PCR, IL-6, FCT-alpha11. À partir d'échantillons de l'étude de la Health professionals Follow-up menée sur plus de 400 hommes, ainsi que sur l'étude Nurses' Health incluant plus de 450 femmes, les résultats démontrent que ce sont les groupes qui consommaient le plus de gras insaturés n-6 et n-3 chez qui on observait le plus bas niveau d'inflammation.

L'ensemble des données scientifiques disponibles jusqu'à présent indique qu'un apport alimentaire en AGPI n-6 respectant les recommandations, c'est-à-dire un apport se situant dans la fourchette de 4 à 10% de l'énergie par jour, ne semble pas associé à des effets pro-inflammatoires, ni à une plus grande incidence des maladies cardiovasculaires.

Toutefois, très peu d'études ont évalué l'effet des apports en n-6 au-delà des recommandations actuelles sur les marqueurs de l'inflammation. En sommes, l'équilibre des bénéfices versus risques des AGPI n-6 en lien avec les facteurs de risque de MCV est le point névralgique. L'apport recommandé par l'IOM, soit de 5 à 10% de l'énergie est basé sur la recherche de cet équilibre et l'importance de fixer une limite maximale. Selon certaines données, remplacer les acides gras saturés de la diète par des acides gras insaturés, notamment par des AGPI n-6, serait associé à une diminution du risque de développer des MCV.<sup>179</sup>

### 3. Oméga-7

Les acides gras oméga-7 sont peu représentés dans les formulations de compléments en micronutrition, le seul qui se révèle être intéressant pour la santé est l'acide palmitoléique. On le retrouve à ce jour chez très peu de laboratoire (symphonat presque uniquement). L'acide palmitoléique possède de nombreuses propriétés :

- Hydratation des muqueuses et de la peau : il est indiqué en cas de sécheresse cutanée, buccale, oculaire et vaginale, il est aussi indiqué dans la cicatrisation ;
- Il contribue au fonctionnement du foie : il augmente la vitesse de sensation de satiété ;
- Il limite le taux de LDL et augmente le taux de HDL-cholestérol ;
- Il participe à réduire le taux de Protéine C réactive, marqueur de l'inflammation ;
- Il réduit le risque de développer un diabète de type 2.

De façon plus générale, les acides gras Omégas-7 contribuent donc à réduire le syndrome métabolique, c'est-à-dire les problèmes de santé liés à un trouble du métabolisme. De nombreuses maladies rentrent dans le cadre de ce syndrome : diabète de type 2, troubles cardiovasculaires ou cancers (du côlon notamment), etc.<sup>180</sup>

### v. Les autres micronutriments

Hormis les micronutriments principaux, on trouve des composés actifs présentant des effets bénéfiques à de nombreux niveaux de notre organisme. Ces composés sont utilisés depuis des milliers d'années pour certains et d'autres ont révélé leurs propriétés que bien plus récemment, grâce à de nombreuses études. Nous ne pouvons pas les synthétiser car certaines proviennent uniquement du règne végétal, ou parce que notre mode de vie ou les traitements que nous prenons appauvrissent leur stock au sein de notre organisme. Par exemple, le coenzyme Q10 dont les réserves s'effondrent lors de la prise d'une statine.

## 1. Le pycnogénol

Le pycnogénol appartient à la famille des polyphénols. Les polyphénols sont des métabolites secondaires chez les plantes possédant un cycle aromatique commun portant un ou plusieurs groupes hydroxyle. Plus de 8000 composés phénoliques naturels ont été identifiés à ce jour. Ces composés peuvent être classés dans différentes sous-classes en fonction du nombre de cycles aromatiques dans leur structure, des éléments qui lient les cycles et des substituants liés aux cycles.

Les polyphénols sont des composés qui ont été caractérisés et étudiés pour leurs propriétés bénéfiques au niveau de notre santé : ils possèdent des capacités antioxydantes. Ils possèdent d'autres propriétés et sont notamment des chélateurs de métaux efficaces. Ils préviennent le phénomène de Fenton et de Haber-Weiss : lorsque une molécule de  $H_2O_2$  est libérée suite à un stress oxydatif, des ions métalliques actifs tel que le  $Fe^{2+}$  ou le  $Cu^{2+}$  vont former un complexe avec la molécule de peroxyde d'hydrogène et va engendrer des lésions au niveau des brins d'ADN. Les polyphénols agissent comme des composants déprotonant formants des complexes très stables au pH physiologique, ils sont aussi capables de se lier aux ions  $Fe^{2+}$ . Les polyphénols sont donc de puissants agents de piégeage des espèces réactives de l'oxygène, de l'azote et d'excellents chélateurs de métaux lourds.<sup>181</sup>

La consommation d'aliments riches en polyphénols pourrait permettre de limiter la neurodégénération et de prévenir ou inverser les détériorations cognitives associées au vieillissement cérébral. Cependant, la plupart des données obtenues jusqu'à présent proviennent d'études à court terme menées *in vitro* ou *in vivo* et avec des doses largement supérieures à celles obtenues au cours d'une alimentation normale. Des études supplémentaires sont donc nécessaires afin de prouver que cette classe de composés est susceptible d'avoir des effets sur notre santé et de déterminer leurs effets bénéfiques sur le développement de maladies neurodégénératives.

Compte tenu de leurs activités biologiques multiples, la consommation d'aliments riches en polyphénols tout au long de la vie est susceptible de limiter la neurodégénérescence. Cependant, le potentiel pharmacologique des polyphénols reste encore à démontrer chez l'homme dans des conditions cliniques. Il faut donc faire preuve de prudence jusqu'à ce que des essais cliniques rigoureux et randomisés aient été entrepris afin de déterminer empiriquement si les polyphénols et/ou leurs métabolites *in vivo* ont une efficacité chez les personnes atteintes de démence.<sup>182</sup>

Un des polyphénol intéressants est le pycnogénol. Le terme pycnogenol a été inventé pour décrire toute une classe de flavonoïdes composés de dérivés de la flavan-3-ol (du puknos en grec ancien, qui signifie condensé, et de génos, qui signifie classe, famille). Ce terme était à l'origine destiné à servir de nom scientifique à cette classe de polyphénols, mais il fait maintenant essentiellement référence à un mélange spécifique de procyanidines extraites de l'écorce du pin (*Pinus pinaster*, anciennement connu sous le nom de *Pinus maritima*, Aiton, sous-espèce *Atlantica* des Villar), qui est breveté sous le nom commercial de Pycnogenol.

Le Pycnogénol possède la capacité de se lier spécifiquement à des protéines, affectant ainsi les caractéristiques des protéines structurelles et fonctionnelles. Il est aussi capable de lutter contre les ROS, de réguler l'équilibre rédox et de réguler l'expression de certains gènes. Outre son activité antioxydante, l'extrait de pycnogenol a montré une inhibition de l'expression du gène dépendant de NF- $\kappa$ B et une diminution de l'activité de diverses enzymes. D'autres études ont révélé des actions anti-inflammatoires et des propriétés protectrices vis-à-vis du système cardiovasculaire : la supplémentation en extrait d'écorce de pin maritime réduit l'agrégation plaquettaire et améliore la microcirculation. De plus, des effets anti-inflammatoires de l'extrait d'écorce de pin maritime ont été observés dans une maladie inflammatoire chronique de l'intestin chez l'animal.

Le pycnogénol possède aussi d'autres propriétés :

- Antibactériennes et antivirales : grâce à la présence d'acide gallique, caféique et férulique ;
- Antiasthmatiques : le pycnogénol permet de réduire l'utilisation des bronchodilatateurs de courte durée d'action et augmente la capacité respiratoire ;
- Prévention de l'insuffisance veineuse chronique : réduction de la sensation de jambes lourdes, réduction des œdèmes;
- Adjuvant d'un traitement hypoglycémiant chez le diabétique de type 2 : améliorations significatives au niveau de la microcirculation et diminution de l'hémoglobine glyquée après 12 semaines de supplémentation ;
- Diminution de la pression artérielle ;
- Diminution du taux de LDL-Cho et des triglycérides ;
- Diminution de la fréquence et de l'intensité des crises de migraine ;
- Réduction de la gravité de brûlures.<sup>183</sup>

## 2. Nutriments azotés

### a. Ornithine

L'ornithine est un acide aminé endogène synthétisé à partir de l'arginine, il est donc non essentiel et non protéinogène. L'ornithine joue un rôle important dans le cycle de l'urée qui permet la détoxification hépatique et l'élimination des déchets azotés.

L'ornithine possède de nombreuses propriétés au niveau biologique :

- Dans la synthèse protéique : synthèse de l'hormone de croissance, processus de cicatrisation et stimulation du système immunitaire ;
- Dans la régulation des lipides sanguin en synergie avec la carnitine et l'arginine ;
- Dans la détoxification de l'organisme : des études ont montré qu'un apport en ornithine permet chez les patients ayant un foie grandement sollicité du fait de la prise de médicaments, d'une mauvaise alimentation ou de la prise d'alcool, d'améliorer leur qualité de sommeil. Autre argument en faveur de cet effet, l'ornithine permet l'élimination de l'ammoniac, fortement toxique pour le cerveau ;
- Dans la régénération des cellules hépatiques et les troubles de l'érection.<sup>184</sup>

La dose journalière recommandée varie de 500 à 3000 mg.

### b. Taurine

La taurine est un acide aminé soufré neurotrope et hépatotrope, il est synthétisé à partir de la cystéine et est de ce fait non essentiel.

La taurine est un acide aminé impliqué dans de nombreux processus lors du développement chez le nourrisson et notamment au niveau cérébral lors des premiers mois de vie.

Elle est aussi impliquée chez l'adulte dans des processus de régularisation du système nerveux central notamment chez les personnes présentant un déficit de dopamine : un apport de taurine permet d'augmenter les concentrations synaptiques de dopamine et aurait des effets bénéfiques chez les patients souffrant de trouble de l'attention/ hyperactivité (TDAH).<sup>185</sup>

Elle est aussi impliquée dans la protection des membranes cellulaires grâce à son potentiel antioxydant et dans la réduction du cholestérol sanguin lui conférant un intérêt important dans la prévention des aggravations des pathologies cardiovasculaires. De plus, au niveau du myocarde (la taurine représente 50% des acides aminés au sein de ce dernier), la taurine exerce un effet antiarythmique et régule la pression artérielle.<sup>186</sup>

La dose journalière recommandée est de 500 à 5000 mg.

### c. 5-hydroxytryptophane (5-HTP)

Le 5-HTP est un acide aminé neurotrope précurseur de la sérotonine (5-hydroxytryptamine), il n'est pas essentiel du fait de sa synthèse endogène à partir du tryptophane.

Il est utilisé dans la prise en charge des dépressions légères à modérées. D'après une étude parue en 2013, des patients ayant reçu entre 150 et 450 mg/j de 5-HTP ont présenté une amélioration significative du score HAM-D (échelle Hamilton) à l'issue des 8 semaines de complémentation. En parallèle, d'autres patients ont reçu un traitement classique : 20mg/j de fluoxétine. Au bout de 8 semaines, les deux traitements ont montré une efficacité équivalente.<sup>187</sup>

Hormis son intérêt dans la prise en charge des épisodes dépressifs, le 5-HTP possède aussi des propriétés de réducteur d'appétit et stimule la perte de poids.

La dose journalière recommandée est de 200 à 1000 mg.

### d. Acide $\alpha$ -lipoïque

L'acide  $\alpha$ -lipoïque est un acide soufré hépatotrope synthétisé à partir de la cystéine. Il participe au métabolisme énergétique dans lequel il intervient en métabolisant le glucose en augmentant la production d'ATP, il intervient donc dans la régulation de la glycémie.

Il est aussi un puissant antioxydant, il possède la capacité de protéger l'endothélium vasculaire en régulant les états rédox intra et extracellulaires : de très nombreux travaux ont démontré, au cours de ces dernières années, que des pathologies aussi diverses que le diabète, l'athérosclérose et l'hypertension étaient accompagnées d'une dysfonction endothéliale validée dans de nombreux cas par une réduction de la disponibilité du monoxyde d'azote (NO). L'acide lipoïque et son métabolite l'acide dihydrolipoïque étant capables de neutraliser certaines formes radicalaires, préservent alors les mécanismes impliquant le NO. Dans le cadre des études cardiovasculaires, il a été également démontré que l'AL était capable de posséder des effets vasodilatateurs directs qui pouvaient être abolis en présence d'un inhibiteur de NO synthases. De plus il possède un potentiel chélateur des métaux de transition inducteurs de la production radicalaire.

La dose journalière recommandée est de 150 à 600 mg/j.

## e. Coenzyme Q10 ou ubiquinone

Le Coenzyme Q10 (CoQ10) a été découvert en 1955. Il est appelé ubiquinone pour «ubiquitous quinone» en référence à son omniprésence dans l'organisme. Dès le début des années 1960, l'essentialité du CoQ10 a été mise en évidence chez les personnes souffrant d'insuffisance cardiaque congestive qui en présentent de faibles taux.

De nombreuses publications sur l'intérêt du Coenzyme Q10 dans les maladies cardiovasculaires ont été publiées en 2014. Les études se déroulant sur moins de deux mois montrent l'absence d'effet bénéfique. Si la supplémentation est prolongée, en particulier plus de 6 mois, on découvre alors des effets positifs certains. L'hypertension artérielle est améliorée permettant de réduire la quantité de médicaments antihypertenseurs. Le rythme cardiaque trop rapide est ralenti. La qualité des contractions ventriculaires est améliorée. Le cholestérol HDL augmente. On retrouve plus de vitamine C et de vitamine E dans le sang, c'est-à-dire une amélioration des capacités antioxydantes. L'agrégation des plaquettes est aussi diminuée ce qui limite les capacités de former des caillots.

Les doses utilisées dans les différentes études vont de 30mg 1 à 3 fois par jour à 800mg par jour. Il est difficile de déterminer la meilleure dose journalière. L'auteur remarque que l'on peut s'accorder sur le fait que la quantité absorbée chaque jour doit permettre d'atteindre au minimum un taux sanguin de 2.5mg/ml. Cette valeur ne correspond pas à la zone de normalité habituelle.

Il semble que chez les personnes présentant une infection chronique digestive par le candida albicans, il faille augmenter la dose car le candida albicans est un grand consommateur de Coenzyme Q10.

Les effets secondaires sont très peu fréquents et n'ont jamais de caractère grave. Ils ont été évalués à environ 5 cas pour 1000. Ce sont principalement des troubles digestifs.

Le Coenzyme Q10 est contre-indiqué pendant les chimiothérapies avec adriamycine, mais il peut être utilisé entre les cures pour prévenir l'insuffisance cardiaque provoquée par l'adriamycine.

## vi. Mycothérapie

La mycothérapie est une discipline en pleine expansion depuis quelques années, elle donne régulièrement lieu à de nombreux congrès au niveau international. Les champignons ont démontré leurs bienfaits pour la santé. En effet, parmi les 15000 espèces de champignons identifiées à ce jour, plus de 650 ont un intérêt thérapeutique connu. Certains de ces champignons sont intégrés depuis des centaines d'années dans la médecine traditionnelle chinoise, mais à ce jour très peu de thérapeutes conventionnels utilisent la mycothérapie en adjuvant des traitements « classiques ».

Les champignons sont étudiés dans de nombreux essais cliniques pour leurs remarquables qualités :

- Haute teneur en acides aminés essentiels ;
- Présence de SOD ;
- Teneur en stérols végétaux ;
- Teneur en composés de haute valeur micronutritionnelle :  $\alpha$  et  $\beta$ -glucanes, substances capables de stimuler le système immunitaire.

Globalement, les champignons évoqués ci-dessous sont bien tolérés, cependant des précautions d'emploi sont à prendre lorsque le patient est traité par anticoagulant ou par immunosuppresseur. Pour être efficace, un traitement de ce type doit être maintenu pendant minimum 45 à 60 jours, des améliorations sont constatés dès 14 à 21 jours après le début du traitement.

### 1. *Ganoderma lucidum* ou Reishi

Le reishi est un champignon de haut intérêt scientifique, son utilisation est documentée et remonte à plusieurs siècles avant Jésus-Christ. A cette époque, le reishi était surnommé le « champignon de l'immortalité » ou « champignon de la jeunesse éternelle ».

Le reishi possède un tropisme pour différents systèmes biologiques : nerveux, cardiovasculaire et cognitif.

L'activité biologique du reishi provient de sa richesse en divers composés : des polysaccharides avec les acides hétéroglycanes PL-1 et PL-2 et des  $\beta$ -glucanes.

On retrouve aussi des dérivés terpéniques, des protéines, des lectines qui lui confèrent ses propriétés antivirales et des dérivés analogues de l'adénosine.

Ce champignon est traditionnellement utilisé dans le traitement de cancers grâce à ses différentes propriétés :

- Au niveau immunitaire et tumoral : il possède la capacité d'induire une augmentation significative de l'activité des cellules NK ainsi que des concentrations des cytokines IL-2 et IL-6 et de l'interféron- $\gamma$  chez les patients atteints de cancer. Dans les maladies auto-immunes comme la polyarthrite rhumatoïde, il a démontré une action analgésique et une capacité à améliorer l'état général du patient. Il possède aussi une activité anti-inflammatoire<sup>188</sup> ;
- Au niveau des cellules tumorales : il est capable d'induire l'apoptose, et possède également des propriétés immunomodulatrices. Chez certaines patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules, une réponse positive a été observée grâce à la combinaison du reishi et de la chimiothérapie<sup>189</sup> ;
- Au niveau cardiovasculaire : il présente la capacité de réduire la douleur thoracique, les palpitations, les anomalies de l'ECG, la pression artérielle et le taux de cholestérol sérique chez les patients atteints de maladies coronaires. De plus, le reishi présente des propriétés préventives vis-à-vis des complications liées à l'athérosclérose du fait qu'il contient un triterpène, l'acide ganodérique S aux propriétés anti-agrégantes plaquettaires<sup>190</sup> ;
- Au niveau métabolique : le reishi est capable d'améliorer le contrôle de la sécrétion insulinaire, ainsi, il contribue à réduire le phénomène d'insulinorésistance qui peut s'installer chez certains patients . Il participe aussi à réduire le taux de LDL-cholestérol et à augmenter le taux de HDL-cholestérol chez les patients présentant des taux élevés de cholestérol sérique ainsi qu'une hypertension artérielle<sup>191</sup>;
- Au niveau du système nerveux central : le reishi permet d'améliorer les états neurologiques de patients présentant des troubles du système nerveux central, notamment les patients souffrant de migraines. Le reishi est aussi impliqué dans la réduction du temps d'endormissement.<sup>192</sup>

La dose journalière recommandée est de 390 mg.

## 2. *Grifola frondosa* ou Maitake

Le maitake est un champignon saprophyte qui pousse sur des arbres feuillus. Il développe un sporophore poreux et ramifié aux tons bruns à gris, ce qui lui vaut le surnom de « poule des bois » dans les pays anglosaxons.

Son nom japonais vient de la contraction de Mai (danse) et Take (champignon), car le maitake est surnommé le « champignon qui danse » au pays du soleil levant. Ce surnom vient du fait que son prix astronomique faisait danser de joie la personne qui le trouvait.

Le maitake possède un tropisme purement immunitaire, il est recommandé dans la prise en charge des effets secondaires des chimiothérapies mais aussi dans l'hypertension artérielle, l'obésité et d'autres maladies métaboliques. Les composés qui lui confère son activité biologique sont les  $\beta$ -glucanes, les vitamines B<sub>1</sub> et B<sub>2</sub>, l'ergostérol précurseur de la vitamine D, des acides aminés (glutamine, alanine, thréonine, etc...) et des minéraux.

Au niveau immunitaire, le maitake présente une fraction de polysaccharides ayant une structure unique avec une action anti-tumorale et immunomodulatrice significative : il ralentit la progression des cellules malignes. Il stimule aussi l'activité des macrophages, des cellules NK et des lymphocytes T, il augmente aussi le niveau d'interleukines 1 et 2<sup>193</sup>.

Outre son action au niveau immunitaire, le maitake est impliqué dans la diminution des taux de cholestérol plasmatique et aide au contrôle de la pression artérielle.

Le maitake participe également à réduire la myélosuppression et la néphrotoxicité du cisplatine et augmente son effet thérapeutique.

Chez les patients traités par doxorubicine, le maitake réduit la toxicité et améliore la formation de précurseurs de la lignée hématopoétique au niveau de la moëlle osseuse.<sup>194</sup>

La dose journalière recommandée est de 495 mg.

### 3. *Lentinula edodes* ou Shiitake

Le shiitake est un champignon réputé au Japon pour ses propriétés aphrodisiaques et pour son goût : il est connu sous le nom « champignon parfumé » ou « l'élixir de vie ». On le retrouve sur le Shii, une variété de châtaignier.

Il possède un tropisme immunitaire, cardiovasculaire et hépatique. Le shiitake est traditionnellement utilisé dans l'hypercholestérolémie, l'athérosclérose, l'hyperuricémie, les pathologies tumorales et les altérations des structures tendineuses et cartilagineuses.

Le shiitake contient de nombreux composés à la base de ses propriétés : des  $\beta$ -glucanes, de l'éritadénine (anti-agrégant), de la vitamine B<sub>12</sub> et de D, de l'acide linoléique, des acides aminés et des minéraux.

Le shiitake possède de nombreuses propriétés :

- Au niveau métabolique : il induit une réduction du taux de cholestérol total tout en augmentant le taux de HDL, améliorant ainsi le profil lipidique<sup>195</sup> ;
- Au niveau tumoral et immunitaire : le shiitake possède un effet immunomodulateur en agissant sur l'activité des macrophages, et au niveau de la sécrétion des interleukines. Il est intéressant chez les patients immunodéprimés sous chimiothérapies du fait de son activité immunostimulante<sup>196</sup> ;
- Autres propriétés : le shiitake présente un effet hépatoprotecteur avec une amélioration de l'activité hépatique. Il présente aussi un effet antihypertensif et réduit la plaque d'athérome et les résistances périphériques. D'autres études ont aussi montré une inhibition du VIH, et une action préventive dans la formation des caries par inhibition de la formation de la plaque dentaire. Le shiitake est aussi utilisé dans la prise en charge de l'hyperuricémie et la cachexie des patients cancéreux.

La dose journalière recommandée est de 495 mg.

#### 4. *Agaricus blazei* ou Champignon du soleil

Ce champignon provient des régions montagneuses de la forêt atlantique du sud de Sao Paulo. Son intérêt scientifique a été reconnu dans les années 60 par un groupe de scientifique ayant découvert que les habitants de la région présentaient un taux anormalement bas de patients malades.

L'*agaricus* possède un tropisme immunitaire, hépatique et un tropisme pour le système réticuloendothélial. Il est utilisé dans la prise en charge des déficits immunitaires, des maladies auto-immunes, des infections récidivantes, des allergies au pollen, de l'asthme. Il est aussi utilisé en tant que traitement adjuvant de certains cancer et en tant que fongicide.

Ses propriétés biologiques proviennent de sa haute teneur en  $\beta$ -glucanes, vitamines du groupe B (1,3,5,6,8 et 9), en minéraux (Na,Ca,Fe,Mn,Mg,Zn,Cu et Se) et en Coenzyme Q10.

L'*agaricus* possède de nombreuses propriétés :

- Au niveau immunitaire et anti-tumoral : du fait de sa capacité immunorégulatrice, il occupe une place importante dans la prise en charge du cancer. En effet, il présente la capacité de favoriser la prolifération des lymphocytes T et d'augmenter l'activité des cellules NK, la phagocytose (macrophages et monocytes) et la prolifération de cytokines pro-inflammatoires IL-1b,IL-6 et interféron- $\gamma$ .

- De plus, l'agaricus est capable de réduire les niveaux plasmatiques d'IgE totales, lui conférant ses propriétés anti-allergiques<sup>197</sup> ;
- Au niveau des cellules tumorales : l'agaricus induit au sein des cellules tumorales la stimulation des voies apoptotiques. Pour cette raison, il possède des propriétés anti-prolifératives sur les cellules tumorales et sur la vascularisation provoquée par ces dernières<sup>198</sup> ;
- Au niveau allergique : l'agaricus participe à rééquilibrer la balance Th1/Th2 à travers l'activation des macrophages et la différenciation des lymphocytes T<sup>199</sup> ;
- L'agaricus possède d'autres effets : il aide à lutter contre les infections à *Candida albicans* en augmentant la production de peroxyde d'hydrogène par les macrophages, il améliore l'utilisation du glucose chez les patients diabétiques de type 2, et réduit les niveaux de transaminases au niveau hépatique<sup>200</sup>.

La dose journalière recommandée est de 618 mg.

### 5. *Cordyceps sinensis* ou *Cordyceps*

Le cordyceps est une espèce parasitaire d'un lépidoptère originaire du Tibet que l'on trouve à 5000 m d'altitude. Il s'agit d'une espèce menacée d'extinction car dans la tradition tibétaine, le cordyceps est un puissant tonique rénal (siège de l'énergie vitale) et un puissant anti-fatigue, et un aphrodisiaque.

Le cordyceps possède un tropisme cardiorespiratoire et urogénital. Il est utilisé dans la prise en charge des états de convalescence, d'asthénie, de dépression, d'insomnie, d'insuffisance rénale, des problèmes de fertilité, des troubles menstruels. Le cordyceps est aussi utilisé chez le sportif dans la prise de masse musculaire et l'amélioration des performances sportives. Ces propriétés proviennent de sa teneur en  $\beta$ -glucanes, en acide cordycépine, en galactomannane, ergostérol, adénosine, cordycépine, vitamines B (1,2,12), vitamine K, vitamine E et de nombreux minéraux.

Le cordyceps possède diverses propriétés :

- Au niveau hépatique : grâce à sa teneur en cordycépine, il freine le phénomène de fibrose tissulaire en diminuant l'inflammation et en améliorant la fonction hépatocellulaire. Il est utilisé dans la prise en charge des hépatopathies chroniques avec nécrose comme la cirrhose, grâce à l'effet protecteur de la cordycépine contre les effets nocifs de l'alcool<sup>201</sup> ;

- Au niveau génito-urinaire : le cordyceps augmente la production de testostérone et la libido (masculine et féminine)<sup>202</sup> ;
- Au niveau métabolique : il augmente la capacité de concentration, il est aussi utile en cas d'asthénie et de dépression, grâce à sa capacité à améliorer la qualité du sommeil. Il possède aussi la capacité d'augmenter la production énergétique en potentialisant l'utilisation de l'ATP et de l'oxygène au niveau cellulaire, il favorise aussi le développement musculaire et favorise l'élimination de l'acide lactique, réduisant ainsi les crampes post-effort. Le cordyceps augmente aussi la capacité aérobie et la fonction respiratoire, ce qui permet d'améliorer la VO2 max des sportifs<sup>203</sup> ;
- Au niveau immunitaire : le cordyceps possède une action anti-virale en inhibant la réplication virale grâce à la cordycépine (nucléoside d'adénine) qui inhibe la transcriptase inverse.

## 6. Polyporus umbellatus ou Polyporus

Le polyporus est une espèce qui pousse autour des zones boisées d'Europe et d'Asie, il se compose d'un corps fructifère duquel dérivent de nombreuses ramifications dorées. En Chine, il est traditionnellement utilisé comme diurétique dans la prise en charge des œdèmes.

Il possède un tropisme immunitaire, lymphatique et génito-urinaire, et est donc employé comme draineur lymphatique, dans les infections urinaires, et dans la prise en charge de l'HTA du fait de son action au niveau de la volémie.

Ses propriétés lui sont conférées par sa haute concentration en  $\beta$ -glucanes, en biotine, vitamine D, et en métabolites secondaires comme l'ergone et l'acide  $\alpha$ -hydroxytétracosanoïque.

Le polyporus possède donc de nombreuses propriétés notamment :

- Au niveau génito-urinaire : il est utilisé en cas de dysfonctionnement des voies urinaires et dans la prévention des récurrences d'épisodes d'infections urinaires grâce à son action diurétique. Cependant il n'influe pas sur l'équilibre entre le sodium et le potassium, et favorise l'élimination des bactéries favorisant les infections urinaires<sup>204</sup> ;
- Au niveau lymphatique et tumoral : le polyporus mobilise la lymphe en aidant à l'élimination des œdèmes, il améliore la stase lymphatique en réduisant la pression artérielle diastolique. Le polyporus est indiqué dans les cancers avec métastases à tendance lymphatique, dans les maladies lymphoprolifératives, les lymphœdèmes

post-chirurgicaux, et il est utilisé comme draineur lymphatique après les cycles de chimiothérapie<sup>205</sup> ;

- Au niveau immunitaire : il augmente la synthèse de certaines interleukines et favorise la maturation des cellules dendritiques ;

La dose journalière recommandée est de 495 mg.

### 7. *Hericium erinaceus* ou Crinière du lion

La crinière du lion est une espèce commune dans les zones tempérées. Son sporophore possède un pied différencié qui est composé de nombreux piquants blancs formant un pompon ou une grande chevelure, d'où son nom évocateur.

Il est traditionnellement utilisé dans la prise en charge des pertes de mémoires, des altérations cognitives, des démences séniles, dans la maladie d'Alzheimer et de Parkinson, dans certains cas de sclérose en plaque. L'*Hericium* est aussi indiqué dans des pathologies digestives comme les gastrites, les RGO, l'hyperperméabilité intestinale, les allergies alimentaires, la maladie de Crohn et les colites ulcéreuses. Ses propriétés proviennent de sa teneur en héricénones, érinacines et en acide aminés.

L'*Hericium* possède des propriétés au niveau :

- Du système nerveux : notamment dans la prise en charge des maladies neurodégénératives grâce à ses mécanismes de régénération de la myéline et des neurones grâce à l'érinacine. Il renforce la capacité de mémorisation en réduisant les altérations cognitives, il présente aussi un intérêt dans les démences séniles ou la maladie d'Alzheimer<sup>206207</sup> ;
- Gastro-intestinal : il agit en induisant la régénération des muqueuses gastriques et intestinales endommagées. Autre point intéressant, il présente un effet inhibiteur sur la colonisation par *Helicobacter pylori*.

La dose journalière recommandée est de 495 mg.

## 8. Coprinus comatus ou Coprinus

Le coprinus est une espèce caractérisée par son chapeau blanc laineux, c'est pourquoi il est surnommé le « champignon barbu ». Le coprinus est un champignon possédant un haut potentiel micronutritionnel du fait de la présence de vanadium, élément très rare.

Le coprinus possède un tropisme pour le système endocrinien, il est surtout utilisé dans le cadre de la prise en charge des diabètes de type 1 et 2 ainsi que dans le contrôle de la prise de poids du fait de ses diverses propriétés au niveau métabolique : le vanadium, présent en quantité élevée dans le coprinus, possède des propriétés hypoglycémiantes mais sans les effets secondaires caractéristiques des hypoglycémiantes oraux :

- L'extrait de coprinus diminue la glycémie et l'hémoglobine glyquée chez les patients diabétiques ;
- Les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans ne présentent aucune lésion contrairement aux sulfamides hypoglycémiantes qui induisent des lésions;
- Le vanadium permet de freiner la lipogenèse stimulée par l'insuline<sup>208</sup>.

La dose journalière recommandée est de 81,5 mg, associée au maitake et à l'agaricus blazei.

## V. Relation entre statut micronutritionnel et la maladie :

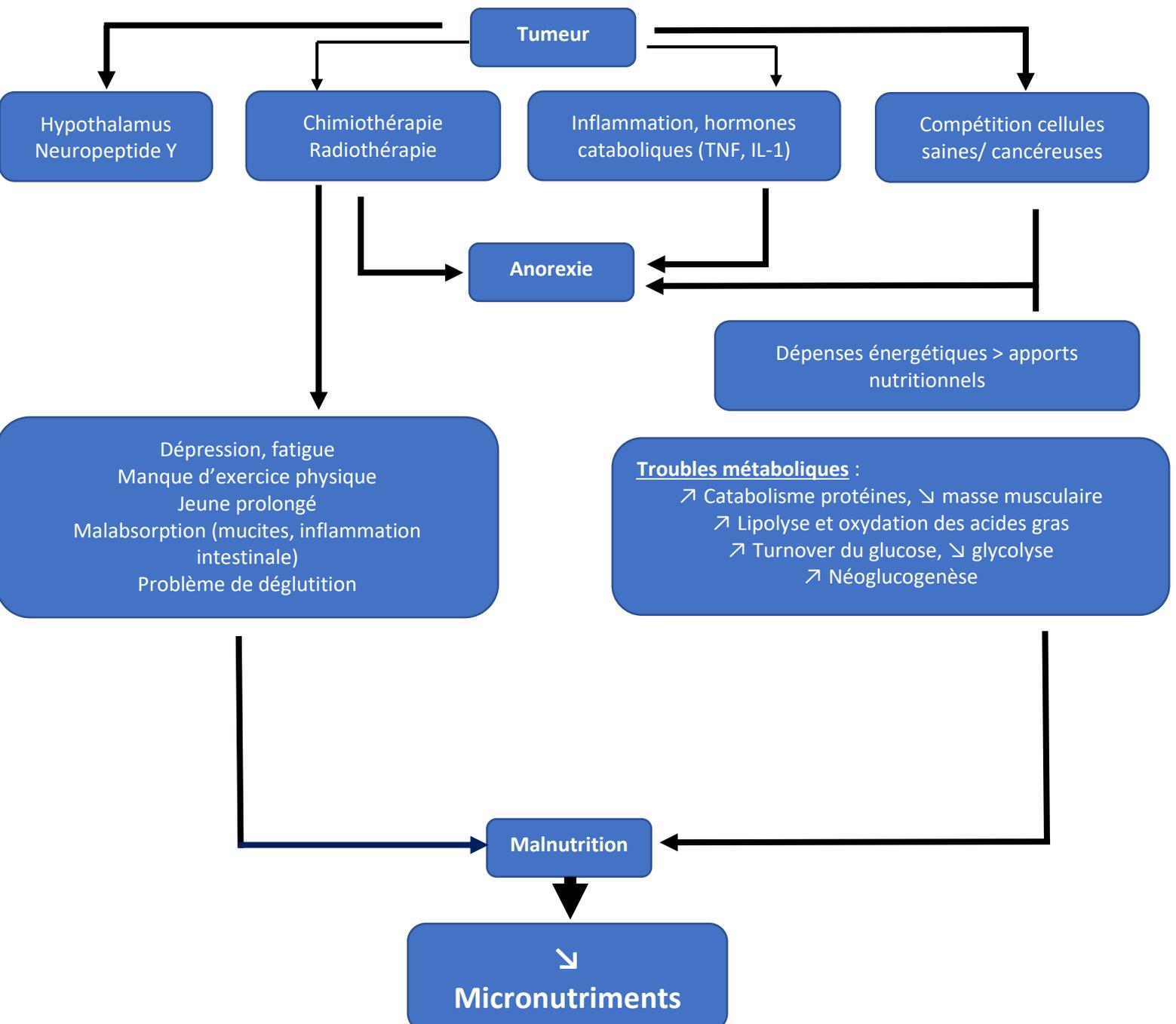
Le statut micronutritionnel du patient traité par chimiothérapie est un paramètre important à suivre, dans la mesure où les réserves en micronutriments sont à la fois impactées par le manque d'appétit du patient engendré par certains traitements mais aussi par le traitement lui-même.

On observe, dans la plupart des cas de patients atteints de cancer, un régime alimentaire inapproprié du fait de leur maladie et aussi à cause des effets indésirables induits par le traitement, rendant difficile de s'alimenter autant sur le plan mécanique (avec les affections de la sphère oro-pharyngée telles que les mucites et les aphtes), mais aussi sur le plan mental, l'asthénie, le manque d'envie qui rendent l'élaboration de repas structurés plus compliqués.

Ces troubles de l'alimentation ont pour conséquence de rendre le système immunitaire moins efficace, et de réduire la tolérance du traitement en affaiblissant les fonctions métaboliques.

La tolérance au traitement est donc impactée par le statut micronutritionnel du patient, tout comme l'efficacité du traitement. En effet, les patients ayant des carences sévères en micronutriments ont un taux de morbidité et de mortalité supérieur de 30% par rapport aux autres patients.

50% des patients développent une atrophie progressive des tissus adipeux et osseux que l'on appelle cachexie. En résulte une perte de poids, une réduction de la qualité de vie et une durée de survie plus faible. L'anorexie accompagne souvent la cachexie, ce qui aggrave la perte de masse musculaire en particulier.



En plus de cela s'ajoute la consommation des cellules tumorales, la sécrétion de médiateurs cellulaires pro-anorexigènes tels que le GLP-1 et certaines interleukines. On observe aussi une synthèse plus importante d'hormones cataboliques (glucagon et cortisol), de cytokines pro-inflammatoires (TNF alpha, IL-1 et IL-6). Ce déséquilibre de la balance métabolique induit une diminution importante de la masse musculaire.

De plus, certaines molécules ont pour effet de diminuer les réserves de certains micronutriments essentiels au fonctionnement cellulaire, ce qui induit ou aggrave les effets indésirables.<sup>209</sup>

Molécule	Micronutriment	Mécanisme	Conséquences
<b>Cisplatine</b>	L-carnitine Magnesium Potassium	Augmentation de l'élimination au niveau rénal	L-carnitine : augmentation du risque d'asthénie Hypomagnésémie et hypokaliémie induisant des troubles du métabolisme des lipides, intolérance au glucose, augmentation de la néphrotoxicité
<b>Cyclophosphamide</b>	Vitamine D3	Hydroxylation	Troubles au niveau du tissu osseux, immunodéficience
<b>Capécitabine</b>	Vitamine B1	Inactivation de la phosphorylation de la thiamine	Augmentation du risque de trouble au niveau cardiaque, acidose lactique, neurotoxicité
<b>Ifosfamide</b>	L-carnitine	Augmentation élimination au niveau rénal	Augmentation du risque d'asthénie
<b>Méthotrexate</b>	Vitamine B9	Antagonisme	Carence en vitamine B9, mucites
<b>Paclitaxel</b>	Vitamine D3	Hydroxylation	Troubles au niveau du tissu osseux, immunodéficience
<b>Permetrexed</b>	Vitamine B9	Antagonisme	Mucites, diarrhées, neutropénie

Le statut micronutritionnel est un indicateur de risques de complications et de tolérance. En effet, dans une étude chez des patients traités par cyclophosphamide dans le cadre de cancer ovarien, un cocktail en micronutriments été apporté aux patients : 200 µg de sélénium, 800mg de vitamine C, 144mg de vitamine E, 60mg de bêta-carotène, 18mg de vitamine B2 et 180mg de vitamine B3 divisés en 4 doses journalières pendant 3 mois. Dans cette étude, on observe une amélioration de la tolérance au traitement avec la diminution de l'apparition de certains effets indésirables comme le manque d'appétit, les nausées, les douleurs neuropathiques.

Une autre étude réalisée chez 1129 patients atteints de cancer pulmonaire montre que la mortalité a été réduite de 26% chez les patients supplémentés en micronutriments. Leur survie a été allongée de 4,3 ans en comparaison des patients non supplémentés en vitamines A,B6,C,E et D ainsi qu'en sélénium et bêta-carotène.

Durant cette étude, une augmentation du taux de leucocytes circulants a été noté, notamment des granulocytes et des polynucléaires neutrophiles, augmentation significative en comparaison des taux de leucocytes chez les patients non supplémentés. De plus, une réduction de l'incidence de certains effets indésirables a été observée : les nausées, vomissements, le manque d'appétit, les stomatites, la chute de cheveux, les douleurs abdominales, la fatigue et les neuropathies périphériques.

L'utilisation des micronutriments est sujet à controverse : en septembre 2005, A Cancer Journal for Clinicians a publié un avertissement contre l'utilisation concomitante d'antioxydants et de la radiothérapie et la chimiothérapie. Cependant l'auteur avait omis des études importantes qui contredisent sa conclusion. L'article surestimait le degré de divergence des données de laboratoire en ce qui concerne l'innocuité et l'efficacité du traitement antioxydant: en effet, la majorité des données suggèrent un effet synergique ou au moins sans danger pour la plupart des antioxydants et des chimiothérapies à forte dose. Les recommandations pratiques formulées dans l'article pour éviter l'utilisation d'antioxydants pendant la chimiothérapie sont incohérentes : si les antioxydants étaient réellement une menace pour l'efficacité du traitement standard, les aliments riches en antioxydants, en particulier les fruits et légumes, devraient également être proscrits pendant le traitement. Pourtant, aucune recommandation de ce type n'est faite.<sup>210</sup>

De plus, l'utilisation à grande échelle par les médecins et les radio-oncologues d'antioxydants synthétiques (par exemple, l'amifostine) pour contrôler les effets indésirables des traitements cytotoxiques est également négligée.

En somme, l'article est incomplet: il y a beaucoup plus d'informations disponibles sur les suppléments d'antioxydants en tant que traitement anticancéreux approprié que ce qui est reconnu.

Les patients seraient bien avisés de demander l'avis de médecins suffisamment formés et expérimentés, à savoir, les médecin ayant des connaissances étendues sur la chimiothérapie et l'oncologie nutritionnelle.

Un rejet général de l'utilisation concomitante d'antioxydants par la chimiothérapie n'est pas justifié à ce jour et ne sert ni la communauté scientifique ni les patients atteints de cancer.

De plus, d'après d'autres essais randomisés on conclut que l'utilisation des antioxydants chez le patients sous chimiothérapie n'est pas délétère vis-à-vis du traitement, au contraire, la balance bénéfices/ risques penche du côté des bénéfices dans la mesure où l'on observe dans ces études que les patients ont une meilleure tolérance avec une diminution du nombre d'effets indésirables.

L'institut Américain de recherche contre le cancer recommande chez les patients atteints de cancer traité par chimiothérapie et/ou par radiothérapie de se supplémenter en micronutriments, notamment en antioxydants, à la dose maximale pour chaque micronutriments, par exemple :

- Vitamine C : 2000 mg/j ;
- Vitamine E : 250mg/j ;

La supplémentation en micronutriments semble être la base de l'accompagnement du patient sous chimiothérapie, c'est pourquoi leur utilisation et le conseil du pharmacien est une pierre angulaire dans l'approche du patient atteint de cancer en officine.

## **Partie 3 : Gestion des effets indésirables à l'officine**

### **VI. La gestion des effets indésirables**

Cette partie traite des effets indésirables que le pharmacien pourra prendre en charge à l'officine. Pour la majorité, seuls les grades 1 et 2 seront du ressort du pharmacien, les grades plus avancés resteront à la charge du médecin généraliste pour les plus courants (aphtes, mucites) et de l'oncologue pour des effets plus spécifiques comme la neutropénie.

Les solutions qui vont être abordées dans cette partie sont issues de recherche dans un grand nombre d'études scientifiques menées sur des patients en oncologie, d'autres sur des patients présentant les effets indésirables mais qui ne sont pas sous chimiothérapie. Très peu d'études citées sont réalisées en laboratoire sur des sujets murins.

Du fait du nombre limité d'études dans ce domaine, le travail se concentre sur des micronutriments dont les propriétés sont bien établies et présentant un profil de tolérance optimal. Les micronutriments abordés ci-dessus pourront être employés, cependant tous n'ont pas fait le fruit de recherches scientifiques. Cependant le pharmacien pourra, selon son expérience, les utiliser afin de compléter les données qui existent actuellement.

Il est important d'adapter le conseil au patient en fonction de son état de santé, de la gravité de sa maladie, de la gravité des effets indésirables, mais aussi en fonction de ses moyens. Nous allons proposer des solutions micronutritionnelles adaptées à tous les budgets, il est évident que les minéraux proposés seront moins chers que les composés tels que le coenzyme Q10 ou le pycnogénol.

A l'heure actuelle avec le nombre grandissant de laboratoires qui se spécialisent dans la micronutrition, il est important de garder à l'esprit la qualité des principes actifs. Il faudra privilégier les laboratoires revendiquant une certaine qualité pour ses principes actifs :

- Pour les omégas, la norme Qualitysilver et le label EPAX garantissent un cahier des charges 10 à 20 fois plus strictes sur les traces de pesticides et de métaux lourds, en comparaison avec des produits ne présentant pas ces labels ;
- Pour les principes actifs issus de la nature, la norme LUCIE garantit le respect de l'environnement et des ressources afin de favoriser un développement durable ;
- Pour le reste des actifs, comme les acides aminés ou les minéraux, les formulations seront bien sûr très importantes.

## A. Effets indésirables hématologiques

Les effets indésirables affectant les lignées hématopoïétiques sont très fréquents avec les chimiothérapies, ils sont aussi redoutés par les oncologues.

### i. Anémie

Il est reconnu depuis longtemps qu'il existe des différences de métabolisme du fer dans la cellule néoplasique par rapport à la cellule normale. Les cellules malignes montrent un besoin fortement accru en fer en raison de leur division cellulaire rapide. L'augmentation des besoins en synthèse d'ADN s'accompagne d'une expression accrue de l'enzyme dépendante du fer, la ribonucléotide réductase (RR).

#### Controverse sur l'utilisation du fer :

Pour répondre à ces besoins en fer augmentés, les cellules néoplasiques augmentent l'absorption de fer par le microenvironnement. Cela se fait principalement par la régulation à la hausse de TfR1, avec pour conséquence une expression accrue de TfR1 à la surface des cellules. Cependant, il a également été suggéré que les cellules tumorales pourraient emprunter d'autres voies d'absorption du fer, ces voies pourraient être essentielles pour augmenter les niveaux de fer intracellulaire dans des conditions de saturation de TfR1. La pinocytose non médiée par les récepteurs a été suggérée comme un mécanisme important d'absorption du fer dans les lignées cellulaires d'hépatomes et de mélanomes humains après la saturation de TfR1.

Tous ces mécanismes appauvrissent les réserves disponibles en fer pour la synthèse de l'ATP notamment, et engendrent une anémie mégalo-blastique responsable de fatigue. Cependant, des études démontrent que la privation en fer permet de limiter la prolifération des cellules tumorales.

L'épuisement du fer a un effet antiprolifératif, et l'utilisation de chélateurs du fer dans le traitement du cancer a suscité un vif intérêt. Un certain nombre de chélateurs du fer ont été mis au point et testés dans le but d'utiliser la chélation du fer comme thérapie d'appoint. Les résultats *in vitro* ont été prometteurs, avec des effets anti-proliférants et différenciants observés dans les leucémies myéloïdes et des effets antiprolifératifs dans les lymphomes non hodgkiniens. Les essais *in vitro* ont également été encourageants concernant les tumeurs solides, notamment le neuroblastome, le cancer de la prostate, le cancer du sein et le carcinome du côlon.<sup>211</sup>

La supplémentation en fer peut paraître évidente de prime abord, mais les études évoquées ci-dessus montrent que le fer ne doit pas être utilisé à la légère et doit être réservé à quelques cas.

#### Utilisation de la vitamine C :

Pour lutter contre l'anémie, il existe d'autres solutions : dans le cadre de la prise en charge de l'anémie, les prescripteurs préconisent l'érythropoïétine (EPO). Cependant, certains patients présentent une résistance à l'EPO.

La supplémentation en vitamine C chez ces patients permet d'améliorer la synthèse d'hémoglobine : avec une dose quotidienne d'1g de vitamine C durant 7 mois en intraveineuse, les doses reçues d'EPO sont passées de 265UI/kg/semaine à 172UI/kg/semaine. Les doses de supplémentation en fer sont aussi diminuées de 215mg/semaine à 80mg/semaine pour obtenir une hémoglobinémie stable et dans les valeurs normales. Seul inconvénient : l'utilisation de la vitamine C en intraveineuse.

##### ➤ Forme galénique et dosage :

Pour contourner le problème d'une injection intraveineuse, l'utilisation d'une vitamine C sous forme liposomale permet d'obtenir une biodisponibilité de 98%, une dose de 1000mg/j par voie orale permettra donc d'obtenir un effet très proche de la vitamine C intraveineuse.<sup>212</sup>

Il existe des formes gélules ou des sachets contenant la vitamine C sous forme liquide.

##### ➤ Conseil associé :

La forme liquide sera intéressante chez les patients atteints d'aphoses ou de mucites en raison des difficultés à avaler les gélules. De plus, la forme sachet permet de réduire le nombre de comprimé à prendre par le patient, ce qui permet d'assurer une bonne observance de la supplémentation.

## **ii. Neutropénie**

La survenue d'une neutropénie chez le patient oncologique et onco-hématologique en particulier est fréquente. Dans la majorité des cas, elle est secondaire aux traitements chimiothérapeutiques, voire à une invasion médullaire par des cellules leucémiques.

Les chimiothérapies conventionnelles et les thérapies ciblées sont impliquées dans l'apparition des neutropénies.

Les risques liés à cette cytopénie sont surtout dus aux infections (bactériennes essentiellement) lors de la survenue d'une agranulocytose (définie par une valeur absolue de neutrophiles inférieure à 0,5 g/l).

D'un point de vue infectiologique, la durée de l'agranulocytose devrait être la plus courte possible afin de limiter les infections. Après deux semaines d'agranulocytose, le risque d'infection fongique est notamment nettement augmenté.

La prise en charge de la neutropénie relève le plus souvent du ressort de l'hématologue.

#### Controverse et solution apportée :

Cependant, il est possible d'agir en soutenant l'immunité innée notamment en potentialisant l'action des macrophages et des cellules NK. Le but est d'améliorer la réponse immunitaire chez ces patients sans stimuler la réplication des cellules tumorales et sans impacter sur l'efficacité du traitement.

Tout effet sur l'immunité innée va engendrer indirectement une réduction de la fréquence d'apparition d'infections telles que les mucites, les aphtoses, les candidoses oro-pharyngées et les infections respiratoires.

#### Utilisation du Sélénium :

Le sélénium permet de stimuler la phagocytose en rétablissant les fonctions des macrophages dans les pathologies inflammatoires et cancéreuses. Le sélénium permet aussi de stimuler l'activité des cellules NK et permet aussi d'augmenter le nombre de cellules NK circulantes.<sup>213</sup>

##### ➤ Forme galénique et dosage :

Un apport de 300 µg/j sous forme de comprimé au cours du repas à répartir en 3 prises, soit 1 comprimé 3 fois par jour.

#### Utilisation du Reishi :

Le reishi permet de stimuler la production et l'activité des cellules NK, il est aussi capable de stimuler la phagocytose induite par les macrophages. Il possède aussi des propriétés anti-inflammatoires permettant d'améliorer la réponse aux traitements.

Il permet également, grâce à ses propriétés antivirales, de limiter le risque de développement d'herpès et de zona chez les personnes à l'immunité fortement réduite.

➤ Forme galénique et dosage :

Un apport de 390 mg/j sous forme de gélule est recommandé sur au moins une période de 2 mois. Très peu de laboratoires sont aujourd'hui capable de fournir des extraits standardisés, c'est pourquoi ici nous recommanderons uniquement le laboratoire Hifas da Terra qui propose des extraits purs et exempts de métaux lourds.

Utilisation du Maitake :

Le Maitake permet tout comme le reishi de stimuler l'activité des cellules NK et des lymphocytes T, tout en augmentant la production de macrophages.

➤ Forme galénique et dosage :

Un apport de 495 mg/j sous forme de gélule est recommandé sur au moins une période de 2 mois.

Conseils associés :

Compte tenu du risque de développer des pathologies infectieuses, il faudra recommander au patient :

- D'éviter les lieux fortement fréquentés, surtout en période à risque : pic d'épidémie par exemple ;
- Se laver systématiquement les mains après chaque sortie ;
- Ne jamais utiliser deux fois le même mouchoir ;

### **iii. Thrombopénie**

La thrombopénie est elle aussi un effet indésirable fréquent avec les chimiothérapies conventionnelles et les thérapies ciblées.

La diminution du taux de plaquettes circulantes peut cependant être compensée de manière spécifique en apportant du coenzyme Q10 à raison de 3mg/kg/j. Comme les plaquettes sanguines contiennent des mitochondries, elles constituent une cible cellulaire appropriée pour évaluer les concentrations intracellulaires de CoQ10, en particulier chez les patients atteints de cancer ou de pathologies mitochondriales.

Les concentrations de CoQ10 dans les plaquettes augmentaient en parallèle avec le taux de plaquette au cours de la supplémentation.

Cette augmentation s'est accompagnée d'un changement de statut redox en faveur de la partie réduite. De plus, il y a eu un retard dans la diminution du taux de plaquettes après l'arrêt de la supplémentation.<sup>214</sup>

#### Utilisation du Coenzyme Q10 :

Le coenzyme Q10 permet de relancer la synthèse des plaquettes au niveau médullaire dans le cas de l'absence d'une invasion médullaire par les cellules cancéreuses.

##### ➤ Forme galénique et dosage :

Un apport de 3mg/kg/j (soit 30 mg/10kg afin de simplifier le calcul), sous forme de gélule est conseillé. La plupart des gélules sont ouvrables et la poudre peut être dispersée dans un aliment semi-solide froid ou tiède.

On conseillera la forme UBIQUINOL qui est plus rapidement active au niveau cellulaire mais plus onéreuse.

#### Conseils associés :

On conseillera au patient de se munir de ouate hémostatique afin de pouvoir stopper toute hémorragie au niveau cutané ou nasal. Tout saignement qui dure plus de 10 minutes devra conduire la personne à consulter en urgence.

## **B. Effets indésirables digestifs**

Les troubles digestifs sont eux aussi très fréquents et peuvent être très handicapants pour les patients : peur de sortir de chez eux, certains ne peuvent plus s'alimenter correctement. Or il a été dit plus haut que les carences en micronutriments engendrées par le défaut en apport pouvait diminuer la tolérance au traitement ainsi que son efficacité. Il est donc important de palier à ces effets secondaires ainsi que de les prévenir.

## i. Diarrhées

Les épisodes de diarrhées sont fréquents chez les patients traités par chimiothérapie du fait de la destruction des entérocytes et de l'inflammation générée au niveau de l'appareil digestif. Les diarrhées sont très handicapantes chez les patients, leur survenue est le plus souvent soudaine et incontrôlée. Les effets sur l'organisme peuvent être graves et engager le pronostic vital, ce qui en fait un effet indésirable important à prévenir et à traiter.

Nous n'aborderons par ici l'utilisation des probiotiques. En effet, le statut immunitaire des patients en oncologie est un terrain délicat, nous ne possédons actuellement pas assez de recul à ce sujet pour les introduire ici. De plus, les probiotiques sont contre-indiqués en cas de présence d'une chambre implantable chez les patients.

### Utilisation du Zinc :

Le zinc permet de réduire l'inflammation au niveau intestinale responsable de la survenue des diarrhées. Le zinc permet aussi de renforcer les jonctions serrées au niveau des entérocytes. Ce renforcement des jonctions serrées permet de rétablir la perméabilité sélective et donc de réduire le passage de germes. Le zinc présente donc un double intérêt car les patients fragilisés au niveau du système immunitaire présenteront moins de risque de développer des pathologies infectieuses intestinales.

#### ➤ Forme galénique et dosage :

La supplémentation en zinc se fera uniquement durant les périodes où le patient ne répond pas totalement aux traitements antidiarrhéiques, ou si le risque d'avoir développé une diarrhée infectieuse est important.<sup>215</sup>

Un apport de 30 mg/j lorsque les diarrhées sont plus importantes permet un meilleur résultat que l'utilisation seule des topiques intestinaux tels que le SMECTA, mais aussi un meilleur effet que le RACECADOTRIL seul. Ainsi le risque de développer des diarrhées chute de près de 40% lors de la prise de zinc.

La forme comprimé ou gélule permet de pulvériser le zinc afin de l'intégrer aux boissons.

### Controverse autour de la glutamine :

De nombreuses études de pharmacologie ont pour cible la glutamine qui est utilisée par les cellules tumorales. Cependant, des études menées sur des patients privés de glutamine et d'autres acides aminés montrent que la privation totale en glutamine n'a pas d'incidence sur le développement des tumeurs. Les chercheurs supposent que la voie d'entrée de la glutamine dans la cellule tumorale pourrait permettre de développer de nouvelles molécules plus spécifiques de ces dernières. La glutamine ne présente apparemment pas de risque lorsqu'elle est apportée sur des périodes inférieures à 6 mois comme le suggère les études prises en compte dans cette thèse.

De plus, un phénomène de compétition se met en route lors de la supplémentation en glutamine, compétition qui est gagnée par l'hôte et non par la tumeur d'après cette étude.<sup>216</sup>

### Utilisation de la glutamine :

La glutamine permet de réduire l'inflammation au niveau de la paroi intestinale et permet de cicatriser cette dernière en stimulant le renouvellement des entérocytes fortement impactés par le traitement.

L'hyperperméabilité intestinale est due à la fois à l'inflammation causée par la maladie elle-même mais aussi par les traitements cytotoxiques qui détruisent les entérocytes, cellules à renouvellement rapide donc très sensibles aux agents alkylants notamment. L'inflammation engendre une dérégulation de la croissance des entérocytes et donc de la paroi intestinale. De ce fait, on observe un passage de macromolécules tels que des bactéries, des virus, des métaux lourds et autres xénobiotiques engendrant des infections et une dérégulation de l'immunité Th2. En parallèle, les micronutriments indispensables au fonctionnement des cellules ne passent plus, la perméabilité sélective étant rompue.

Dans ces cas particuliers, un apport de 30 à 40g/j de glutamine durant les jours de chimiothérapie (cisplatine et 5-FU) et poursuivi 28 jours plus tard semble être nécessaire pour stopper l'inflammation et rétablir la perméabilité sélective.<sup>217</sup>

➤ Forme galénique et dosage :

Afin de simplifier la prise de la glutamine, la forme poudre sera la plus indiquée. Elle pourra être ajoutée aux boissons et aux aliments réduits sous forme de purée.

La supplémentation en glutamine est aussi pertinente dans la prise en charge des diarrhées induites par les traitements en oncologie. L'apport de 18 g/j permet de réduire l'intensité de l'effet indésirable en passant d'un grade 3 ou 4 à un grade 2. Malgré la dose élevée de glutamine, aucun effet indésirable n'a été observé.<sup>218</sup>

Conseils associés :

La synergie Glutamine-Zinc permet de rétablir plus rapidement la perméabilité intestinale chez les patients, renforçant donc les défenses au niveau intestinal.

Au niveau de l'alimentation, il faudra conseiller au patient :

- De s'hydrater avec une eau minérale à raison de 1,5L/j par petites gorgées afin de ne pas stimuler le péristaltisme intestinal ;
- De favoriser les fruits et légumes cuits réduits en purée, de préférence les carottes, les bananes, les coings... ;
- De limiter les aliments riches en fibres (pain complet, céréales, légumineuses), les aliments gras (huiles, fritures), les aliments épicés et les viandes rouges au profit des viandes blanches ;
- D'éviter la consommation de produits laitiers ;
- De consommer du thé vert ou du thé rouge, et éviter le thé noir, fortement acidifiant.

## ii. Œsophagite

Les œsophagites sont fréquentes dans le cadre du traitement des cancers bronchiques, l'œsophage est exposé à des radiations considérables du fait de son emplacement dans le thorax.

L'œsophagite va engendrer des reflux gastro-œsophagien, une sensation de goût anormal, des brûlures importantes après les repas. Tous ces symptômes vont engendrer une diminution de la prise alimentaire chez le patient, ce qui va entretenir les carences en micronutriments et aggraver l'état du patient.

### Utilisation de la glutamine :

La glutamine est un agent radioprotecteur important, il est donc intéressant de l'utiliser dans la prévention de l'apparition des effets indésirables liés à la radiothérapie.

#### ➤ Forme galénique et dosage :

Un apport de 30 mg en 3 prises par jour permet de limiter les effets indésirables des irradiations au niveau de l'œsophage. Idéalement, le patient devra commencer la supplémentation 7 jours avant les séances de radiothérapie. Ainsi, l'apport de glutamine permet de réduire l'œsophagite d'un grade 3 à un grade 1 ou 2 en fonction des patients<sup>219</sup>.

La forme poudre sera aussi recommandée aux vues des doses préconisées.

### Conseils associés :

Le patient devra limiter sa consommation d'aliments acides ainsi que les aliments épicés. Afin de limiter les remontées acides favorisant l'inflammation, il faudra conseiller au patient d'attendre au moins 2 heures après le dîner avant de se coucher afin de limiter les RGO.

Les sodas et boissons pétillantes seront aussi à éviter durant les séances de radiothérapie.

## **C. Effets indésirables cutanés**

### **i. Erythrodysesthésie palmoplantaire (syndrome main-pied)**

Le syndrome main-pied (SMP), également connu sous le nom d'Erythrodysesthésie palmoplantaire (EPP), érythème palmoplantaire, érythème acral et réaction de Burgdorf, est une réaction toxique dermatologique relativement fréquente à certaines chimiothérapies anticancéreuses. Des cas de SMP ont été rapportés chez 6 à 42% des patients traités par des agents chimiothérapeutiques anticancéreux, tels que le 5-fluorouracile (5-FU), la doxorubicine, la cytarabine, la cyclophosphamide, la vinorelbine, le docétaxel, le sorafenib et le sunitinib.

Les principaux symptômes cliniques sont généralement décrits comme une réaction dermatologique comprenant un érythème, un gonflement, des fourmillements dans les paumes des mains et la plante des pieds.

Le syndrome est généralement bénin, mais peut évoluer vers un état de détresse qui limite la fonction et affecte la qualité de vie. Bien qu'il ne s'agisse pas d'une toxicité menaçant le pronostic vital, le SMP peut être assez grave et peut entraîner une réduction de la dose, de la durée ou de l'intensité du traitement.

#### Controverse autour de la vitamine B<sub>6</sub> :

La supplémentation en vitamines B<sub>6</sub> est controversée en oncologie. Cependant, des études menées sur des populations ayant reçu des doses journalières normales en vitamine B<sub>6,9,12</sub> montrent que les patients n'ont pas développé plus de cancers colorectaux ni de cancers du sein que les patients n'ayant pas été supplémentés.<sup>220</sup>

#### Utilisation de la vitamine B<sub>6</sub> :

La prise en charge du SMP passe par la supplémentation en vitamine B<sub>6</sub> qui agit en accélérant la réparation du tissu cutané et en prévenant l'hyperplasie épithéliale.

##### ➤ Forme galénique et dosage :

Prévention : un apport de 150 mg de vitamine B<sub>6</sub> permet de retarder et de réduire la gravité d'un SMP induit par le 5-FU.

Curatif : Une dose de 800 mg/j pourrait permettre de traiter un SMP chez les patients traités par Sorafénib ou doxorubicine.<sup>221</sup>

Vitamine B <sub>6</sub>	Posologie
Prévention	150 mg/j durant le traitement en 3 prises
Curatif	800 mg/j durant le traitement en 4 prises

#### Conseils associés :

Afin de limiter la gravité d'un SMP, des règles d'hygiène doivent être respectées :

- Eviter les sources de chaleur lors du séchage des mains et des pieds. Il faut conseiller le séchage par tapotement avec une serviette en fibre organique (coton, lin, bambou) ;
- Hydrater les mains et les pieds matin et soir avec une crème à base d'urée (10% minimum) afin de limiter l'hyperkératose ;
- Pour les pieds, des chaussettes épaisses en coton sont fortement préconisées, ainsi que des baskets larges afin d'éviter les frottements favorisant l'hyperkératose ;

- Un gommage doit être réalisé au moins une fois toutes les deux semaines, avec une pierre ponce et non pas un appareil électrique ;

## ii. Radiodermite

De nombreuses réactions cutanées telles qu'un érythème et une desquamation humide peuvent être induites par la radiothérapie à haute dose par faisceau externe. Dans la plupart des cas, les réactions cutanées sont légères, telles que l'érythème, mais chez certains patients des réactions plus graves, telles qu'une desquamation sèche et / ou humide, se développent.

Intérêt de prendre en charge la radiodermite :

Même s'il ne s'agit pas d'un effet indésirable directement lié à la prise de thérapies orales, la radiodermite doit être abordée afin de limiter un maximum son impact sur la réussite du traitement. Toute intolérance d'un traitement peut engendrer une diminution de son intensité/posologie et obliger le praticien à diminuer les doses, ce qui rend le traitement moins efficace.

Les radiations entraînent une diminution des cellules épithéliales basales et une augmentation de l'index mitotique, associée à un œdème, une inflammation et une dilatation vasculaire. L'érythème cutané est visible à doses élevées (plus de 20 à 40 Gy) lors de la radiothérapie fractionnée. Une hyperpigmentation et une desquamation peuvent apparaître à partir de 45 Gy. Enfin, à des doses supérieures à 45 Gy, une desquamation humide peut survenir chez certains patients. Les réactions cutanées sont douloureuses et ont un impact sur la qualité de vie des patients.

Utilisation de la glutamine :

Comme évoqué plus haut, la glutamine est un puissant agent radioprotecteur. C'est un stimulateur bien connu de l'hormone de croissance et de la sécrétion d'insuline. La glutamine favorise l'anabolisme, diminue la dégradation des protéines et améliore la formation de la matrice de la plaie chez les patients brûlés massivement. L'hormone de croissance stimule l'épiderme et le derme pour la production de protéines structurelles et d'autres composants nécessaires à la reconstruction des structures jonctionnelles, ce qui permet d'améliorer la cicatrisation des plaies et la réparation des tissus.

➤ Forme galénique et dosage :

Les patients ayant reçu une dose de 6 g/j répartie en 3 prises, une semaine avant la radiothérapie, ont présenté des lésions cutanées moins importantes que les patients non supplémentés. Dans le groupe non supplémenté, les patients présentaient une toxicité aigüe de grade 2 contrairement aux patients ayant reçu la glutamine, qui présentaient quant à eux une toxicité de grade 1.<sup>222</sup>

La forme poudre est fortement recommandée.

Utilisation du sélénium :

La supplémentation en sélénium est de plus en plus reconnue par les groupes d'experts en radio-oncologie comme une option de traitement adjuvant prometteuse. Des activités préventives contre le cancer et cytoprotectrices du sélénium supplémentaire ont été rapportées dans un certain nombre de modèles de cancer et d'essais cliniques chez l'animal. Un apport en sélénium suffisamment élevé est nécessaire pour soutenir la biosynthèse régulière des sélénoprotéines, qui sont impliquées de manière centrale dans la régulation redox et les fonctions antioxydantes. Grâce à ces mécanismes et à d'autres mécanismes supplémentaires, les sélénoprotéines protègent l'intégrité de la membrane, contribuent au métabolisme énergétique régulier et empêchent les dommages de l'ADN.

➤ Forme galénique et dosage :

Une supplémentation en sélénium permet de réduire l'impact de la radiothérapie sur les conditions de vie des patients, notamment au niveau cutané, en réduisant le temps de cicatrisation sans réduire l'efficacité du traitement et sans effets indésirables.

Préventif : une dose de 1,6 mg/kg (soit 16mg pour 10kg de poids) est recommandée 24 heures avant l'irradiation afin de prévenir des effets indésirables du type radiodermite.

Post irradiation : le sélénium permet également de réduire la gravité des diarrhées induites par la radiothérapie.<sup>223</sup>

	Glutamine	Sélénium
Radiodermite	2 g 3 fois par jour à commencer à J-7	1,6 mg/kg à commencer à J-1
Autre EI induits par radiothérapie	Mucite : 14g /j	Diarrhées : 1,6 mg/kg à commencer à J-1

#### Conseils associés :

Suite aux irradiations, une protection solaire doit être systématiquement utilisée, on recommande l'utilisation d'écrans minéraux qui présentent la meilleure tolérance pour les patients.

L'hydratation est aussi fortement recommandée, l'application de crème non photosensibilisante est obligatoire. La gamme VEA propose un lipogel ultra réparateur à base de vitamine E, elle est utilisée dans de nombreux centres de prise en charge des cancers et présente une tolérance optimale. Elle peut être appliquée avant les séances et après afin d'avoir le meilleur effet possible.

## **D. Effets indésirables affectant les muqueuses**

### **i. Aphtes**

L'apparition d'aphtes est un effet indésirable très fréquent en oncologie car la bouche est particulièrement fragile. La muqueuse de la bouche est très sensible à l'action de la chimiothérapie et de la radiothérapie car les cellules des muqueuses digestives sont parmi celles qui se divisent le plus vite des tissus de l'organisme.

Lorsque le nombre de globules blancs diminue lors d'une chimiothérapie, la muqueuse a moins de défense contre les germes qui sont présents naturellement dans la bouche et, de ce fait, elle est plus sensible aux infections.

Afin de limiter l'apparition d'aphtes, le paragraphe sur la prise en charge de la neutropénie permettra de mettre à disposition des pharmaciens des solutions.

La neutropénie n'est pas suffisante pour expliquer la survenue de la mucite, et d'autres causes peuvent provoquer des aphtes, comme les infections, la déshydratation, les soins de bouche insuffisants, l'oxygénothérapie, l'abus d'alcool et/ou de tabac ou, enfin, une alimentation pauvre en protéines.

#### Utilisation des vitamines B<sub>12</sub> :

Très peu d'études relatent l'utilisation de la micronutrition dans la prise en charge des aphtoses, mais une étude portant sur l'utilisation de vitamine B<sub>9</sub>, B<sub>12</sub>, de fer, de calcium, de magnésium et de phosphore, a montré l'intérêt de la vitamine B<sub>12</sub> dans la prise en charge des aphtes.<sup>224</sup>

#### ➤ Forme galénique et dosage :

La vitamine B<sub>12</sub> sous forme de méthylcobalamine en comprimé devra être apportée à hauteur de 4µg/kg/j durant la phase d'apparition des aphtes en complément des bains de bouches et des conseils hygiéno-diététiques.

#### Conseils associés :

Il faudra recommander au patient de limiter la consommation de :

- Noix de cajou, cacahuètes, amandes et autres oléagineux ;
- sodas ;
- Aliments acides ;
- Fromages à pâte dure et persillée ;
- Aliments trop chauds ;
- Chocolat, thé et café.

## ii. Mucites orales et intestinales

La mucite comprend quatre phases :

- Phases initiales inflammatoire / vasculaire ;
- Dégradation épithéliale ;
- Ulcéreuses / bactériologiques ;
- Cicatrisantes.

Durant la phase ulcéreuse de la mucite, certaines complications surviennent, telles que la douleur, la dysphagie et des difficultés à manger, avaler et parler. Par conséquent, les patients doivent recevoir des analgésiques et un soutien nutritionnel. Les autres complications de la mucite sont l'arrêt du traitement et la perte de poids. En outre, les soins d'hygiène bucco-dentaire, les rendez-vous chez le médecin et les professionnels de la santé et les hospitalisations peuvent augmenter en raison d'une mucite.

Dans une étude sur des patients hématologiques malins (leucémie aiguë et lymphome non hodgkinien), 21,9% des épisodes d'hospitalisation étaient liés à une mucite. De plus, la qualité de vie des patients cancéreux était significativement affectée par la mucite. Les patients cancéreux atteints de mucite subissent des douleurs, des limitations physiques et un inconfort psychologique.

### Utilisation du zinc :

Dans le cadre de la prise en charge des mucites orales, le sulfate de zinc est une solution à la fois de prévention et d'adjuvant aux traitements classiques, il ne présente que peu d'effets indésirables aux doses thérapeutiques et peut être utilisé chez les personnes recevant des traitements par voie orale ou les patients traités par radiothérapie.<sup>225</sup>

#### ➤ Forme galénique et dosage :

Un apport de 50 mg de sulfate de zinc 3 fois par jour pendant la durée de la radiothérapie ou de la chimiothérapie et 6 semaines après a permis de réduire de manière significative la sévérité des mucites et a également permis de retarder leurs apparitions.

La dose toxique de 2 g/j n'est pas atteinte, cependant des nausées peuvent apparaître chez les patients sensibles, mais cela reste rare.<sup>226</sup>

La mucite peut aussi se développer au niveau intestinal mais engendre des effets différents : on va observer une altération de la perméabilité intestinale (développée dans le chapitre fatigue/asthénie) dûe à l'inflammation induite au niveau de la paroi. La glutamine peut être utilisée en prévention de l'apparition des mucites intestinales. Un apport de 14g de glutamine permet de réduire l'atteinte intestinale durant la phase aigüe de la mucite et induit une amélioration de la cicatrisation de la paroi intestinale.<sup>227</sup>

Conseils associés : ils sont identiques à ceux proposés pour la prise en charge des aphtes.

## **E. Effets indésirables généraux**

### **i. Fatigue/asthénie**

La fatigue liée au cancer se définit comme une sensation de fatigue inhabituelle et persistante pouvant survenir au cours de plusieurs semaines de traitement, affectant la capacité physique, et non soulagée par le repos. La fatigue chez le patient atteint de cancer peut être multifactorielle : afin de déterminer l'origine de cette fatigue, un examen du patient est nécessaire : le patient peut être atteint d'anémie ou bien subir des pertes d'électrolytes suite à des vomissements ou des diarrhées.

Après évaluation du patient, plusieurs options s'offrent au praticien afin de répondre au mieux aux demandes du patients. L'évaluation peut être étoffée par une analyse des taux des micronutriments évoqués ci-après.

Les solutions apportées ci-dessous sont tirées d'études portant sur une fatigue non induite par une anémie.

#### Utilisation de la L-carnitine :

Des études ont démontré qu'une supplémentation en L-carnitine au cours de chimiothérapie était bénéfique dans la réduction de l'état de fatigue du patient.

Dans une étude portant sur deux cohortes de patients non anémiés, au bout de 7 jours de supplémentation on note une réduction de la fatigue avec amélioration de la qualité du sommeil et de l'humeur chez les patients supplémentés tandis que les patients n'ayant pas reçu de carnitine sont atteints d'une fatigue modérée à sévère.<sup>228</sup>

➤ Forme galénique et dosage :

Un apport de 4g/j, sous forme de gélule, de préférence le matin au cours du petit déjeuner permet d'avoir un effet booster ou starter. La carnitine est donc recommandée aux patients présentant des difficultés à commencer une activité normale le matin. La carnitine est à conseiller aux patients dès les premières prises du traitement afin d'avoir un effet optimal.

Utilisation du CoQ10 :

Autre micronutriment impliqué dans la prise en charge des états de fatigue : le coenzyme Q10. Le coenzyme Q10 permet d'améliorer la capacité de récupération physique des sujets ainsi qu'une augmentation de la vigueur après repos.<sup>229</sup>

Il est donc intéressant chez les patients présentant en plus de la fatigue, des difficultés à retrouver une forme physique normale malgré le repos.

➤ Forme galénique et dosage :

Un apport de 300 mg/j sous forme de gélule est conseillé le matin.

Utilisation de la glutamine :

L'apport de glutamine peut être intéressant lorsque l'on prend en considération son rôle dans la synthèse endogène de la citrulline et de l'arginine, qui participent au métabolisme énergétique.

➤ Forme galénique et dosage :

Afin de pallier à la sensation de fatigue, un apport de 10 g/j de glutamine permet de réduire la sensation de fatigue et d'améliorer les capacités de récupération des patients.<sup>230</sup>

La forme poudre est donc la plus adaptée.

Utilisation du Cordyceps sinensis :

Le cordyceps sinensis pourra lui aussi être employé, il améliore la qualité du sommeil et réduit les symptômes de la fatigue en raison de sa capacité à augmenter l'utilisation de l'oxygène et la production d'ATP.

➤ Forme galénique et dosage :

La posologie recommandée est de 426 mg/j durant au moins 2 mois, les premiers effets apparaissant en général après le premier mois de cure.<sup>231</sup>

**ii. Douleurs périphériques**

Les douleurs périphériques induites par les traitements constituent un effet indésirable qui limite l'efficacité des traitements : en effet, ces douleurs sont le plus souvent doses-dépendantes, leur apparition contraint donc à réduire les doses et donc à réduire l'efficacité du traitement.

Ces douleurs sont liées à l'atteinte des nerfs périphériques, résultant des modifications dégénératives des fibres nerveuses périphériques motrices et sensorielles entraînant une perception anormale du froid, de la chaleur et des stimuli douloureux.

Les fibres sensorielles sont plus sensibles que les fibres motrices, ce qui explique la fréquence plus élevée des douleurs par rapport aux troubles de l'équilibre et de la motricité.

Bien que les neurones soient des cellules hautement organisées, ils n'ont pas la capacité de se diviser davantage et sont donc incapables de s'auto-renouveler. Pour cette raison, les patients se plaignent souvent d'engourdissements, de picotements ou de sensations de brûlure.

Un patient peut également percevoir des stimuli de la douleur connus sous le nom d'allodynie. Par exemple, après l'administration de cisplatine, certaines personnes perçoivent le contact avec les surfaces froides comme douloureux.

En outre, les patients présentent parfois une perception réduite des vibrations et des réflexes réduits ou absents. Les symptômes sensoriels commencent souvent au bout des doigts ou des orteils et peuvent se propager de manière proximale dans un motif de bas ou de gant; plus rarement, certains patients développent un sentiment de faiblesse.<sup>232</sup>

Contrairement aux effets indésirables gastro-intestinaux ou hématologiques de la chimiothérapie, il n'existe pas de stratégie de traitement protecteur vis-à-vis de la polyneuropathie<sup>233</sup>.

### Utilisation de la vitamine D<sub>3</sub> :

La supplémentation en vitamine D<sub>3</sub> avant la chimiothérapie permet de réduire les douleurs périphériques.

Des études montrent qu'une association vitamine D/ sulfate de morphine permet de réduire la dose de morphine de 133 mg/j à 70 mg/j, réduisant ainsi les effets indésirables induits par les morphiniques.

#### ➤ Forme galénique et dosage :

Une dose de 2000 UI/j sous forme de gouttes buvables, possède un effet neuroprotecteur, cependant, son action n'est pas totalement élucidée.<sup>234</sup>

#### ➤ Autre intérêt de la vitamine D<sub>3</sub>:

La vitamine D peut aussi être utilisée chez les patients sous anti-aromatases et présentant des douleurs articulaires. La supplémentation permet de réduire la douleur, et si elle est prescrite simultanément à l'introduction du traitement, elle permet aussi de réduire l'augmentation progressive de la douleur dans les 3 premiers mois de traitement.<sup>235</sup>

### Utilisation de l'association AGPI oméga-3 et 7 :

Autres composés intéressants dans la prise en charge des douleurs périphériques : les acides gras oméga-7, notamment l'acide palmitoléique associé aux acides gras oméga-3. Ils ont la capacité de diminuer la production de cytokines et d'interférons inflammatoires et sont des antagonistes du complexe récepteur 2/ protéine auxiliaire de liaison aux lipides MD2 impliqué dans la production de stimuli douloureux.<sup>236</sup>

## F. Effets indésirables cardiovasculaires

### i. Cardiopathies

La cardiotoxicité induite par les traitements en oncologie représentent un réel problème dans la prise en charge des patients. La prévalence est plus importante chez les patients traités par Sunitinib et Sorafénib : 9,3%.

Les effets indésirables les plus fréquents sont :

- Les dysfonctions ventriculaires : 7%
  - o Diminution de la fraction d'éjection ;
  - o Insuffisance cardiaque ;
- La fibrose cardiaque 5,8% ;
- Les troubles du rythme : 4%<sup>237</sup> ;

D'autres traitements peuvent engendrer des effets indésirables au niveau cardiaque : les anthracyclines, les anti-HER2 (trastuzumab et lapatinib), le Bevacizumab, les agents alkylants (cyclophosphamide), les antimétabolites, le Docétaxel, les inhibiteurs de la protéine de fusion BCR-ABL (Dasatinib, Imatinib et Nilotinib), et le Tamoxifène.

#### Utilisation de la L-carnitine :

La L-carnitine permet de prévenir le phénomène de fibrose cardiaque et le processus inflammatoire induit pendant la durée du traitement.

La L-carnitine possède des effets cardioprotecteurs par action d'inhibition de l'expression d'ARNm de cytokines pro-inflammatoires (IL-1 $\beta$  et IL-6), cytokines anti-inflammatoires (IL-10), NF-KB, TGF- $\beta$ 1, CTGF, collagène de type I, NOX2 (NADPH oxydase catalytique).

#### ➤ Forme galénique et dosage :

Un apport de 400mg/kg/j de L-carnitine 2 semaines avant l'instauration du traitement et poursuivi pendant le traitement a permis de normaliser la tension artérielle chez les sujets traités par sunitinib.

Le processus de fibrose est aussi ralenti, les marqueurs de l'inflammation sont en quantité inférieure chez les sujets supplémentés en L-carnitine ce qui renforce l'intérêt de l'utilisation de la carnitine du fait de son potentiel cardioprotecteur.

Le phénomène d'insuffisance cardiaque induit par les traitements génère une augmentation des besoins en ATP des cardiomyocytes. Dans des conditions physiologiques normales, le métabolisme énergétique du cœur repose principalement sur les acides gras en tant que substrats de la bêta-oxydation, qui représentent 60% à 70% de la production totale d'ATP, les 30% à 40% restants étant fournis par l'oxydation du glucose et du lactate.

#### Utilisation du cordyceps sinensis :

Le cordyceps sinensis permet de stimuler la production d'ATP qui permet d'augmenter l'apport énergétique aux cardiomyocytes. L'intérêt est de prévenir l'apparition d'une insuffisance cardiaque par défaut de fonctionnement des cellules du myocarde.

##### ➤ Forme galénique et dosage :

La posologie recommandée est de 426 mg/j durant au moins 2 mois, les premiers effets apparaissant en général après le premier mois de cure.<sup>238</sup>

#### Utilisation d'autres micronutriments :

Afin de soutenir la fonction cardiaque, en plus de la L-carnitine, un apport en L-lysine, taurine, thiamine et coenzyme Q10 permet de relancer le métabolisme énergétique :

- La taurine permet de réguler l'homéostasie du calcium, une dose de 1,5 à 6 g par jour permet de réduire l'impact toxique du calcium sur les myocytes ;
- La L-lysine à une dose de 6 g/j permet de réguler le transport des acides gras dans les mitochondries ce qui permet d'améliorer le couplage entre la glycolyse et l'oxydation du glucose, améliorant ainsi l'utilisation du pyruvate dans le cycle de Krebs ;
- Un apport de 60 à 300 mg/j de CoQ10 permet d'augmenter la fraction d'éjection et le débit cardiaque ;
- La vitamine B1 permet d'augmenter elle aussi la fraction d'éjection, la dose journalière recommandée est de 300 mg ;

Comme évoqué ci-dessus, une supplémentation en CoQ10 permet de limiter l'inflammation induite par les anthracyclines et la doxorubicine par inhibition de la production du TGF- $\beta$ 1 et de l'IL-6 dans les tissus.<sup>239</sup>

## ii. Hypertension artérielle

Les thérapies ciblées permettent d'améliorer la survie globale et la survie sans progression de patients atteints de cancers avancés, mais de nombreux effets indésirables ont été rapportés. Parmi ces effets indésirables, l'hypertension artérielle est un effet indésirable fréquent et sous-estimé.

L'HTA est habituellement définie par une élévation de la pression artérielle diastolique supérieure à 20mmHg ou une pression artérielle supérieure à 150/100 mmHg mesurée de manière conventionnelle (classification NCI-CTC, v2.0). D'après [1].	
Médicament anti-angiogénique	Incidence de l'HTA (%)
Bevacizumab	Faible dose : 2-32 % Forte dose : 21-30 %
Sunitinib	20-26 %
Sorafenib	16-33 %
Pazopanib (GW786034)	40 %
Axitinib (AG013736)	58 %
Cediranib	30 %

L'hypertension induite par les anti-angiogéniques présente des caractéristiques globalement constantes :

- L'élévation de la tension survient dès les premières semaines de traitement chez tous les patients, hypertendus ou normo-tendus ;
- Cette élévation atteint fréquemment le stade d'HTA chez les patients à l'origine normo-tendu et rend plus difficile le contrôle tensionnel chez les patients hypertendus ;
- De plus, l'hypertension artérielle est dose-dépendante.<sup>240</sup>

### Utilisation du potassium :

Pour prévenir ce phénomène d'hypertension induite par les traitements, un apport en potassium de 750 à 1000 mg/j permet d'abaisser la TA de manière significative, et la pression systolique et la pression diastolique de 5,9 mmHg et 3,4 mmHg respectivement chez des patients hypertendus.

La réponse à la supplémentation de potassium était supérieure chez les patients hypertendus que chez les patients normo-tendus dans une autre étude, avec une diminution de 3,5 mmHg / 2,5mmHg vs 0,97 mmHg/ 0,34 mmHg.

Nous pouvons conclure que la supplémentation en potassium est intéressante dans le cadre de la prévention de l'HTA induite par les thérapies ciblées, dans la mesure où ses effets sont en quelque sorte proportionnels à la TA de base des patients. D'autres études ont révélé une relation dose-effet entre l'abaissement de la TA et la supplémentation en potassium, avec des doses allant de 1900 à 4700 mg permettant de diminuer la TA systolique de 6mmHg et de 4 mmHg la TA diastolique. Il est intéressant de moduler la dose en potassium afin d'affiner la TA de chaque patient pour revenir dans des valeurs normales.

➤ Précautions d'emploi :

Il est important de rappeler les signes cliniques d'une hyperkaliémie :

- Au niveau cardiaque : on note l'apparition d'une bradycardie accompagnée de palpitations ;
- Au niveau musculaire : on voit apparaître des paresthésies péri-buccales et une paralysie ascendante ;
- Des nausées et des vomissements peuvent aussi être signe l'hyperkaliémie.<sup>241</sup>

Second oligoélément intéressant pouvant être utilisé chez les patients sous inhibiteurs de l'enzyme de conversion, sous SARTAN, ou sous épargneurs potassiques (spironolactone, éplérénone) : le calcium. Un apport de 400 mg/j permet de réduire de 23% le risque de développer une HTA. L'association calcium/potassium est donc intéressante pour à la fois prévenir et abaisser la tension artérielle chez les patients recevant une thérapie ciblée.<sup>242</sup>

Utilisation du CoQ10 :

Chez les patients présentant des facteurs de risques cardiovasculaires, notamment les patients présentant une augmentation des résistances périphériques et présentant des lésions au niveau du myocarde liées au phénomène d'ischémie-reperfusion, l'utilisation de coenzyme Q10 semble bénéfique. De plus, les patients souffrant d'HTA présentent des concentrations abaissées de coenzyme Q10, dues au stress oxydant.

➤ Forme galénique et dosage :

Un apport de 120-150 mg/j sous forme de gélule permet de réduire la TA chez ces patients.

Chez les patients ayant reçu une dose de 225 mg/j, la TA était réduite de 15/10 mmHg, cependant l'effet antihypertenseur disparaît deux semaines après l'arrêt de la supplémentation.

Utilisation du pycnogéol :

Le pycnogéol peut aussi être utilisé dans ce cas, il limite la production de LDL-Cho et permet de diminuer la TA systolique de 7 mmHg (l'effet sur la TA diastolique n'est pas significative) en 8 semaines.

➤ Forme galénique et dosage :

Un apport de 100 mg/j sous forme de gélule est recommandé.

Utilisation de l'arginine :

L'arginine est une des amorces à la synthèse de l'oxyde nitrique (NO), puissant vasodilatateur. Cet effet vasodilatateur permet de réduire les résistances périphériques et donc de diminuer la tension artérielle.

➤ Forme galénique et dosage :

Un apport journalier de 10g permet de réduire la TA chez les patients hypertendus et normotendus de 6,8 mmHg/6,2 mmHg. De plus, une utilisation sur le long terme ne semble pas avoir d'effet délétère et permet même de limiter l'évolution de l'athérosclérose et des lésions de l'endothélium vasculaire. Dans le cadre d'une athérosclérose, la L-carnitine peut être associée à l'arginine du fait de sa propriété à limiter l'oxydation du LDL-Cho.

Utilisation de la taurine:

La taurine, dernier acide aminé abordé, est une solution intéressante chez les patients recevant de fortes doses de corticoïdes du fait de sa capacité à augmenter l'élimination rénale du sodium, diminuant ainsi la volémie.

Les corticoïdes sont souvent utilisés dans les protocoles en onco-hématologie afin de réduire le volume des ganglions lymphatiques envahis par les cellules tumorales. Ils sont aussi utilisés lors d'un traitement initié par capécitabine.

➤ Forme galénique et dosage :

La taurine permet de 15 mmHg/ 9 mmHg, à raison de 6g/j du fait de son action sur la volémie et sur la sécrétion de norepinéphrine.<sup>243</sup>

Utilisation du reishi :

Le reishi peut également être utilisé : il participe aussi à réduire la tension artérielle, une posologie de 390 mg/j est recommandée sur au moins deux mois. L'effet anti-hypertenseur du reishi est comparable à celui du losartan dosé à 50mg. Le reishi possède aussi des propriétés hypocholestérolémiantes qui seront abordées dans le chapitre suivant.

Résumé de l'utilisation des micronutriments :

<i>Micronutriment</i>	<b>Diminution de la TA (systolique/diastolique)</b>	<b>Modalités d'utilisation</b>
<i>Potassium</i>	<b>6 mmHg / 4 mmHg</b>	<b>1900 à 4700 mg/j (attention aux traitements hyperkaliémiantes) plus efficace chez patients hypertendus</b>
<i>Calcium</i>	<b>↘ risque HTA de 23%</b>	<b>400 mg/j</b>
<i>Coenzyme Q10</i>	<b>15 mmHg/ 10 mmHg</b>	<b>225 mg/j chez le patient avec facteurs de risque CV</b>
<i>Pycnogénol</i>	<b>7 mmHg/ 1 mmHg</b>	<b>200 mg/j chez patient avec LDL-Cho élevé</b>
<i>L-Arginine</i>	<b>6,8 mmHg/ 6,2 mmHg</b>	<b>10g/j chez patient atteint de cachexie</b>
<i>L-Carnitine</i>	<b>↘ LDL-Cho</b>	<b>3g/j chez patient avec LDL-Cho élevé</b>
<i>Taurine</i>	<b>15 mmHg/ 9 mmHg</b>	<b>6g/j chez le patient sous corticoïdes et avec HTA avec composante adrénérgique +++</b>

Conseils associés :

Afin de réguler la hausse de tension chez les patients, des règles hygiéno-diététiques peuvent être conseillées :

- Limiter l'apport de sel à 3g/j, et préférer l'utilisation de condiments tels que les épices afin de relever le goût des plats ;
- Limiter la consommation de café et de thé ;
- Pratiquer une activité sportive adaptée à la condition physique du patient ;

- Prendre la tension 3 fois par jour à 5 minutes d'intervalles 3 jours avant un rendez-vous avec un spécialiste ou le médecin généraliste, afin d'assurer un suivi tensionnel.

## **G. Effets indésirables métaboliques**

### **i. Dyslipidémie**

L'apparition de dyslipidémie est fréquente chez les patients traités par everolimus ou par temsirolimus, elle apparaît chez 26% des patients. La plupart du temps, les dyslipidémies sont réversibles à l'arrêt du traitement et réagissent aux statines. Dès le grade 1, les patients seront donc traités par une statine, le conseil reposera sur une supplémentation en CoQ10 à raison de 100 mg/j afin d'éviter les risques de développer des douleurs musculaires.

#### Utilisation du reishi:

Pour lutter contre la hausse du taux de cholestérol total et de triglycérides, l'apport de Reishi sera intéressant. Le reishi permet de réduire le taux de LDL-Cho de façon efficace chez les personnes non traitées par statine. En moyenne, on observe une réduction de 0,65 g/L concernant le taux de LDL-Cho circulant. Concernant le taux de triglycérides, on observe une réduction de 0,60 g/L. De plus, le reishi permet d'augmenter le taux de HDL-Cho de 0,30 g/L en moyenne. En moyenne, le taux de cholestérol total des patients a été diminué de 0,59 g/L, aucun patient dans l'étude n'a atteint un taux de cholestérol total supérieur à 2,32 g/L.<sup>244</sup>

#### ➤ Forme galénique et dosage :

Un apport de 390 mg/j durant toute la durée du traitement ou jusqu'à retour des valeurs normales des taux de triglycérides et des LDL/HDL-cholestérol.

## ii. Trouble de l'homéostasie du glucose

L'hyperglycémie induite par l'everolimus et le temsirolimus est fréquente, elle apparaît chez 26% des patients traités. L'hyperglycémie de grade 1 se caractérise par une glycémie à jeun supérieure à 1,6 g/L. Il peut s'agir d'une hyperglycémie de novo ou bien un dérèglement de la glycémie chez le patient diabétique.

### Utilisation du chrome:

Afin de mieux réguler la glycémie chez ces patients, une supplémentation en chrome peut être bénéfique. En effet, le chrome joue un rôle clé dans l'homéostasie du glucose du fait de son action potentialisatrice de l'insuline :

- Augmentation du nombre de récepteurs à l'insuline ;
- Amélioration de l'internalisation de l'insuline ;
- Augmentation de l'affinité de la liaison entre l'insuline et son récepteur.<sup>245</sup>

### ➤ Forme galénique et dosage :

Un apport de 500 µg/j sous forme de comprimés permet de réduire la glycémie à jeun et post-prandiale chez les patients traités par thérapie ciblée ou bien chez les patients diabétiques.

Cette même dose permet aussi de réduire l'hémoglobine glyquée après 3 mois de supplémentation. Malgré la dose élevée, aucun effet indésirable n'a été rapporté dans l'étude.<sup>246</sup>

Lors d'une autre étude, les patients ont été supplémentés à hauteur de 1000 µg/j et ont présenté un allongement de l'intervalle Qt.

### Utilisation du coprinus comatus :

Autre complément intéressant, le champignon Coprinus comatus. Le Coprinus contient du vanadium, élément possédant des effets sur la glycémie et très difficile à retrouver dans les compléments alimentaires : à ce jour, on le retrouve seulement dans le coprinus et dans l'algue Klamath ou aphanizomenon flos aquae, retrouvée uniquement dans un lac situé dans l'Oregon aux USA.

Le vanadium contenu dans le coprinus possède la capacité de mimer l'action de l'insuline, ainsi que de réduire la sécrétion d'adrénaline qui induit la libération de glucose via l'activation de la glycogénolyse.

➤ Forme galénique et dosage :

L'apport de 81,5 mg de coprinus permet de réduire de façon significative la glycémie à jeun et post-prandiale chez les patients diabétiques, et permet également de réduire l'hémoglobine glyquée après 3 mois d'utilisation.<sup>247</sup>

## **H. Effets indésirables neurologiques**

La neurotoxicité des traitements anticancéreux est un problème pour les oncologues. Ils induisent des neuropathies périphériques handicapantes pour les patients et ont pour conséquence de limiter la dose que les patients peuvent recevoir afin de conserver une certaine qualité de vie.

Utilisation du sélénium :

La supplémentation en sélénium permet de réduire les effets indésirables neurologiques. En effet, le sélénium est un oligo-élément qui joue un rôle majeur dans la régulation de l'état d'oxydo-réduction cellulaire et est essentiel au fonctionnement de la glutathion peroxydase, car c'est un composant structural du site actif du sélénoenzyme, qui joue un rôle essentiel dans la protection des composants cellulaires contre les dommages oxydatifs comme expliqué précédemment.

Des études montrent que le sélénium est capable de protéger le système nerveux central et périphérique contre la neurotoxicité induite par des agents alkylants tels que le cisplatine par exemple.

Le sélénium permet de réduire la formation de radicaux libres et l'activité d'enzymes oxydantes au niveau du système nerveux central dans le tissu sain. Par ailleurs, le sélénium protège les cellules des effets néfastes des radicaux libres et fait partie du site actif de la glutathion peroxydase (GPx). La GPx est une sélénoenzyme capable d'éliminer les ions peroxydes en les réduisant en H<sub>2</sub>O ou en alcool.

➤ Forme galénique et dosage :

Dans les études, la dose de 3 mg/kg/j pendant 11 jours, commencée 5 jours avant l'administration du cisplatine a permis de prévenir les lésions au niveau du nerf sciatique pour des doses de 120mg/m<sup>2</sup> de cisplatine, ou bien chez les patients traités par thalidomide<sup>248</sup>.

### Utilisation de la vitamine E:

Plus récemment, l'effet protecteur positif de fortes doses de vitamine E a été étudié dans le cadre d'un petit essai randomisé portant sur 26 patients sous chimiothérapie par cisplatine.

#### ➤ Forme galénique et dosage :

Les résultats de l'utilisation de fortes doses de vitamine E (600 mg par jour) ont montré des effets significatifs dans la prévention de la neuropathie induite par le cisplatine ou le paclitaxel. Cet effet a été confirmé plus récemment par un deuxième essai randomisé à petite échelle sur 31 patients<sup>249</sup>.

### Utilisation de l'acétyl-L-carnitine :

L'acétyl-L-carnitine (ALC) est un ester synthétisé dans le cerveau, le foie et les reins. Son utilisation permet de limiter la neurotoxicité des dérivés du platine et du paclitaxel.

#### ➤ Forme galénique et dosage :

Une supplémentation de 1 g/j pendant 8 semaines sous forme de gélule est conseillée . Les patients de l'étude n'ont présenté aucun effet indésirable lié à la supplémentation en ALC malgré la dose élevée.<sup>250</sup>

## **I. Effets indésirables rénaux**

La néphrotoxicité est un effet secondaire bien connu des traitements en oncologie, notamment le cisplatine. Bien que cela ne limite pas nécessairement la dose, la toxicité rénale affecte une grande majorité des patients et engendre une diminution significative du débit de filtration glomérulaire pendant le traitement.

L'intérêt de lutter contre la néphrotoxicité des chimiothérapie est de permettre aux oncologues de rester à des doses thérapeutiques adéquate afin d'avoir un traitement optimal. Souvent, l'atteinte rénale oblige à réduire les doses et à travailler avec des doses sub-efficaces et donc diminue les chances de guérison du patient.

### Utilisation du sélénium:

La supplémentation en sélénium permet de réduire la toxicité rénale du cisplatine. Les lésions rénales sont courantes après le traitement par cisplatine et après le traitement par méthotrexate.

Le sélénium atténue les lésions rénales associées au stress oxydatif en réduisant les radicaux libres en oxygène et la peroxydation des lipides.

➤ Forme galénique et dosage :

Une supplémentation de l'ordre de 80 mg/j à commencer 24 heures avant la cure de cisplatine ou de méthotrexate et poursuivie 7 jours plus tard permet d'améliorer la fonction rénale : augmentation du débit de filtration glomérulaire et diminution du phénomène de nécrose rénale.<sup>251</sup>

De grandes anomalies électrolytiques sont souvent apparues après des défauts de réabsorption tubulaire. L'une d'elles est l'hypomagnésémie, décrite initialement par Schilsky et Anderson en 1979.

La toxicité tubulaire rénale fournit une explication mécanistique. Sobrero et ses collègues ont suggéré que le mécanisme de transport actif puisse devenir saturé, entraînant une surconcentration de cisplatine dans les cellules tubulaires, suivie d'une nécrose cellulaire.

Le magnésium et le calcium sont impliqués dans le système de transport actif du cisplatine, et une diminution de leurs concentrations peut contribuer à l'intensification des effets de toxicité du cisplatine vis-à-vis de la cellule tubulaire rénale.

Utilisation du magnésium:

Une étude récente a suggéré que la supplémentation en sels organiques de magnésium est un facteur crucial de protection contre les actions néphrotoxiques de la cyclosporine A (CsA) dans des lignées cellulaires isolées à partir des tubules proximaux du rat.

➤ Forme galénique et dosage :

Une supplémentation en magnésium à raison de 500 mg 3 fois par jour entre les cycles et poursuivie 3 semaines après le dernier cycle de traitement permet de prévenir les lésions au niveau des tubules rénaux et permet d'améliorer le débit de filtration glomérulaire chez les patients traités par cisplatine.<sup>252</sup>

Les sels organiques sont à favoriser : glycérophosphate, bisglycinate, citrate et malate. Ils ont la propriété d'alcaliniser le terrain du patient sans engendrer d'effets indésirables liés à des troubles de l'absorption.

## J. Effets indésirables affectant les phanères

### i. Lésions unguéales

Les lésions de l'ongle sont fréquentes en oncologie, notamment lors des thérapies ciblées et la radiothérapie. Les ongles deviennent fins et cassants, transparents et striés.

La supplémentation en vitamine B<sub>8</sub> est intéressante, elle permet de relancer la production d'énergie dans les cellules ainsi que la synthèse d'acides gras et d'acides aminés, notamment la méthionine, acide aminé indispensable à la croissance des ongles. Un apport de 0,3 mg permet de réduire l'impact au niveau des ongles.

L'apport direct de soufre sous forme de méthylsulfonyle méthane (MSM), en association avec le zinc, le sélénium et la cystine permet aussi de maintenir les ongles en bonne santé.

### ii. Alopécie

L'alopécie est un effet indésirable fréquent des chimiothérapies et reste une des conséquences les plus redoutées par les patients. De nouvelles méthodes ont vu le jour récemment, comme l'application d'une source de froid sur le cuir chevelu par casque ou par système de froid continu afin de limiter la chute des cheveux pour certains protocoles. L'approche micronutritionnelle permet, en complément des moyens déjà mis en place, de limiter de façon plus efficace la perte de cheveux.

#### Utilisation du zinc :

Le zinc permet de limiter la perte de cheveux grâce à son implication dans le cycle de renouvellement du cheveu. Des études ont démontré son implication dans l'alopécie.

#### ➤ Forme galénique et dosage :

Une dose de 50 mg/j pendant 12 semaines a permis une repousse capillaire chez 70% des patients.

#### Utilisation de la vitamine D<sub>3</sub> :

La supplémentation en vitamine D<sub>3</sub> présente aussi un intérêt dans la prise en charge de l'alopécie, du fait de l'expression du récepteur à la vitamine D à la surface des cellules retrouvées dans le follicule, plus exactement, au niveau des cellules mésodermes.

Une diminution de la stimulation agoniste des récepteurs à la vitamine D engendre une diminution de l'activité des follicules et engendre donc un ralentissement de la pousse du cheveux.

➤ Forme galénique et dosage :

Une supplémentation de 2000 UI/j sous forme de gouttes buvables a donc des effets bénéfiques sur les patients atteints d'alopécie, notamment les patientes traitées par paclitaxel et cyclophosphamide d'après des études menées en oncologie.<sup>253</sup>

Utilisation de la vitamine C:

La vitamine C permet aussi de limiter la perte de cheveux. De plus, les besoins en vitamine C sont augmentés dans le cadre de cancer du fait de l'inflammation générale. La vitamine C permet de réduire la chute des cheveux grâce à l'augmentation de la production de l'IGF1 (Insulin Growth Factor 1) impliqué dans la production des cellules du derme papillaire. Il existe une seule contre-indication absolue connue à ce jour en oncologie : l'administration de vitamine C au cours d'un traitement à base de Bortezomib (Velcade)<sup>254</sup>

➤ Forme galénique et dosage :

Un apport de 1000 mg de vitamine C liposomale par voie orale pendant 1 mois.

Utilisation de la vitamine A :

Dernier micronutriment que l'on ne trouve pas dans les compléments classiques, la vitamine A : elle est impliquée dans le contrôle du cycle capillaire.

➤ Forme galénique et dosage :

Une déplétion en vitamine A peut aggraver l'alopécie ou bien en être à l'origine. Une dose de 0,5 mg/kg/j durant le traitement ou une dose de 200 000 UI tous les 4 à 6 mois permet de réduire la chute des cheveux et permet de relancer le cycle capillaire en stimulant la pousse.<sup>255</sup>

## **K. Cas du méthotrexate :**

Le méthotrexate est une des molécules les plus délivrées à l'officine. Il est utilisé dans de nombreux protocoles à hautes doses.

Il présente de nombreux effets indésirables : toxicité hématologique, toxicité rénale, nausées, diarrhées et troubles moteurs.

Il a été démontré que la glutamine administrée par voie orale diminuait la toxicité intestinale observée avec MTX, tout en renforçant son effet tumoricide.

Les études sur les rats de laboratoire et sur le cancer du sein indiquent une multiplication par trois du MTX total dans la tumeur du groupe recevant la glutamine par rapport au groupe témoin, et cette augmentation a été observée à la fois chez le MTX diglutamé et chez le pentaglutamé.

Il y avait aussi une diminution significative du MTX total polyglutamé dans l'intestin du groupe de la glutamine. Dans un essai de phase I, des patientes chez lesquelles un cancer du sein inflammatoire a été diagnostiqué ont reçu de la glutamine au cours du traitement néoadjuvant au MTX à des doses croissantes pendant 3 semaines, suivies d'un traitement à base de doxorubicine.

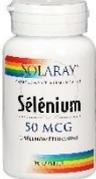
Aucune toxicité de la glutamine par voie orale n'a été détectée. Aucun patient n'a montré de signe de toxicité liée à la chimiothérapie et tous les patients ont répondu au traitement de chimiothérapie, suggérant que la supplémentation en glutamine est sans danger et peut augmenter la réponse des schémas thérapeutiques à base de MTX. Ainsi, la glutamine, en augmentant de manière sélective la rétention de MTX dans la tumeur par rapport au tissu hôte normal, augmente la fenêtre thérapeutique des médicaments chimiothérapeutiques.

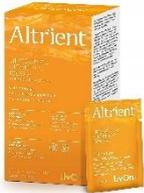
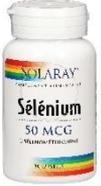
Une dose de 0,5 g/kg/j chez les patients traités par MTX permet donc de limiter voire d'empêcher l'apparition de tout signe de toxicité induite par le MTX.<sup>256</sup>

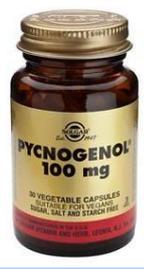
## **VII. Tableau conseils à l'officine :**

Le tableau ci-dessous regroupe l'ensemble des informations traitées dans la partie « gestion des effets indésirables ». Il permet d'avoir une vue d'ensemble des effets indésirables ainsi que des micronutriments à conseiller.

Afin d'éviter tout risque de surdosage, dans le cas où un patient présenterait deux effets indésirables dont le traitement sera identique, il conviendra de lui conseiller la dose la plus appropriée au traitement de l'effet indésirable qui nécessite la dose la plus importante. Quant à la durée de traitement, elle sera celle de l'effet indésirable ayant besoin de la posologie la plus longue possible pour être traitée.

<i>Effets indésirables</i>	Chimiothérapie	Micronutriments	Posologies	Intérêts	Exemple
<b>Anémie</b>	Chimiothérapies conventionnelles Thérapies ciblées	Vitamine C liposomale	1g/j durant toute la chimiothérapie	Diminution des doses d'EPO et augmentation de l'hémoglobine	
<b>Thrombopénie</b>	Chimiothérapies conventionnelles Thérapies ciblées	Coenzyme Q10 sous forme ubiquinol	3mg/kg/j durant toute la chimiothérapie	Stimulation de la synthèse	
<b>Diarrhées</b>	Chimiothérapies conventionnelles Hormonothérapie Thérapies ciblées	Zinc	30 mg/j en cas de diarrhées persistantes Le soir au coucher ou après un repas	Action anti-inflammatoire Renforce jonctions serrées	
		Glutamine	18g/j systématiquement dès le début du traitement en plusieurs prises	Synergie avec le zinc par action anti-inflammatoire et cicatrisante	
<b>Oesophagite et radiodermite</b>	Radiothérapie associée aux : - Chimiothérapies conventionnelles - Thérapies ciblées	Glutamine 6g/j : radiodermite	30g/j : oesophagite A commencer 7 jours avant les séances	Effet radio protecteur	
		Sélénium	1,6 µg/kg/j : à commencer la veille de l'irradiation	Effet radio protecteur	
<b>Syndrome main-pied</b>	Thérapies ciblées 5-FU Capécitabine	Vitamine B6	Prévention : 150mg/j en 3 prises Curatif : 800 mg/j en 4 prises	Puissant stimulant de la réparation du derme	

<b>Mucites</b>	<b>Chimiothérapies conventionnelles Thérapies ciblées</b>	<b>Sulfate de Zinc</b>	<b>150 mg/j en 3 prises à commencer avant le traitement et poursuivre 6 semaine après l'arrêt</b>	<b>Effet préventif Possibilité d'augmenter la dose à 170 mg/j si diarrhées persistantes</b>	
		<b>Glutamine</b>	<b>En cas de mucite intestinale : 14g/j (ne pas cumuler les doses en cas d'EI traités par glutamine pour éviter les lésions rénales)</b>	<b>Cicatrisation intestinale</b>	
<b>Alopécie</b>	<b>Chimiothérapies conventionnelles Hormonothérapie Thérapies ciblées</b>	<b>Zinc</b>	<b>50 mg/j</b>	<b>Repousse effective dans 70% des cas</b>	
		<b>Vitamine A</b>	<b>0,5 mg/kg/j ou 200000 UI tous les 6 mois</b>	<b>Stimulation du cycle capillaire</b>	
		<b>Vitamine D3</b>	<b>2000 UI/j</b>	<b>Réduction de la chute avec des traitements fortement alopeciant</b>	
		<b>Vitamine C liposomale</b>	<b>1000 mg</b>	<b>Attention contre-indiquée en cas de traitement par Bortezomib</b>	
<b>Douleurs périphériques</b>	<b>Chimiothérapies conventionnelles Thérapies ciblées</b>	<b>Vitamine D3</b>	<b>2000 UI/j</b>	<b>Réduction des doses de morphiniques de 50%</b>	
<b>Neurotoxicité</b>	<b>Thérapies ciblées Dérivés du platine Paclitaxel</b>	<b>Sélénium</b>	<b>3 µg/kg/j</b>	<b>Diminution des lésions nerveuses</b>	

		Acetyl-L-carnitine	1 g/j	Prévention des effets neurologiques des dérivés du platine et du paclitaxel	
		Vitamine E	600 mg/j	Prévention des effets neurologiques des dérivés du platine	
HTA	Thérapies ciblées	Potassium	De 1,9g à 4,7 g/j Attention aux SARTAN, IEC, HBPM, Amphotéricine B en perfusion rapide	Réduction de 6 mmHg de la TA systolique	
		Calcium	400 mg/j	Réduction du risque de développer une HTA de 23%	
		Coenzyme Q10	225 mg/j Chez le patient ayant une pathologie cardiaque et présentant une asthénie modérée	Réduction de 15 mmHg de la TA systolique	
		Pycnogénol	200 mg/j Chez le patient présentant des troubles athérosclérotiques	Réduction de 7 mmHg de la TA systolique	
		L-taurine	6 g/j	Réduction de 15 mmHg de la TA systolique Réduit les EI induits par les corticoïdes Plus puissant	

		L-carnitine	3 g/j	Diminution taux LDL A utiliser en synergie avec le micronutriment adapté à l'élévation de la TA	
		Reishi	390 mg/j	Effet = 50 mg de losartan	
Pathologies cardiaques	Thérapies ciblées Chimiothérapies conventionnelles	L-taurine	6g/j	Protection des cardiomyocytes	
		L-carnitine	6g/j	Meilleure utilisation des substrats énergétiques par les cardiomyocytes	
		Coenzyme Q10	300 mg/j	Augmentation débit cardiaque	
		Vitamine B1	300 mg/j	Augmentation de la fraction d'éjection ventriculaire	
Insuffisance rénale	Dérivés du platine Méthotrexate Thérapies ciblées	Magnésium (bisglycinate, glycérophosphate, citrate)	1500 mg/j en 3 prises Entre les cycles et 3 semaines après l'arrêt du traitement	Augmentation du débit de filtration glomérulaire	
Fatigue	Chimiothérapies conventionnelles Hormonothérapie Thérapies ciblées	L-carnitine	4 g/j pour un effet starter après les premières prise de chimiothérapies	Récupération rapide du patient en 7 j	

		<b>Coenzyme Q10</b>	<b>300 mg/j pour les états de fatigue importante</b>	<b>Diminution importante de la fatigue</b>	
		<b>Glutamine</b>	<b>10 g/j</b>	<b>Réduction de l'hyperméabilité intestinale</b>	
		<b>Cordyceps</b>	<b>426 mg/j</b>	<b>Amélioration des capacités de récupération</b>	
<b>Hyperglycémie</b>	<b>Everolimus et temsirolimus</b>	<b>Coprinus</b>	<b>81,5 mg/j</b>	<b>Réduction de la glycémie par inhibition de la glycogénolyse lors de la libération d'adrénaline</b>	
		<b>Chrome</b>	<b>500 µg/j</b>	<b>Réduction de l'Hb1AC Diminution de la glycémie à jeun et post prandiale glucose dépendante</b>	

## VIII. Les limites

Les études sur l'utilisation de micronutriments chez les patients atteints de cancer sont peu nombreuses ou peu détaillées. Les données d'utilisation des compléments micronutritionnels avancées dans cette thèse sont issues d'études menées sur des patients en oncologie.

Cependant, elles ne permettent pas d'établir un profil d'efficacité sur le long terme des actifs, les effets des micronutriments pourraient donc s'atténuer au fil du temps.

De plus, les données recueillies ne permettent pas de prendre en charge l'intégralité des effets indésirables, un travail complémentaire au quotidien permettrait de mettre à jour ce travail.

La micronutrition étant une discipline récente, il faudra encore du temps et de la pratique pour établir des protocoles de prise en charge des effets indésirables et ce, de façon personnalisée.

Le pharmacien d'officine peut travailler en coopération avec le pharmacien biologiste afin d'analyser les besoins précis de chaque patient en établissant:

- Son statut micronutritionnel ;
- La cartographie de sa flore intestinale ;

Un questionnaire peut aussi venir compléter la démarche, par exemple, le laboratoire Nutergia propose le questionnaire IOMET disponible pour tous les professionnels de santé sur leur site : <https://www.nutergia.com/fr/nutergia-votre-expert-conseil/nutrition-cellulaire-active-nca/iomet.php>. D'autres questionnaires sont disponibles notamment celui du laboratoire Pileje, ou celui du laboratoire Effinov qui est très complet et qui permet de définir des axes de suppléments chez les patients sans qu'ils n'aient recours à des examens biologiques.

Le coût des compléments alimentaires peut aussi représenter une limite, certains actifs peuvent être très onéreux comme le pyncogénol ou le coenzyme Q10. Il est donc important pour le pharmacien de pouvoir proposer l'actif le plus adapté au patient mais aussi à ses moyens.

## IX. Conclusion

La micronutrition permet de prévenir ou bien de réduire l'incidence des effets indésirables induits par les chimiothérapies. Cependant, les études qui nous ont servi à établir des protocoles de prise en charge des effets indésirables n'ont été réalisées que sur des durées relativement courtes. En effet, les protocoles en oncologie sont longs, les patients sont souvent traités durant des mois ou des années.

Les solutions suggérées sont donc à aborder avec prudence à l'officine, les effets bénéfiques de la supplémentation peuvent s'estomper après une longue utilisation voire s'estomper en fonction du terrain et la pathologie du patient.

La collaboration avec les prescripteurs est essentielle dans la prise en charge des effets indésirables, une communication entre pharmacie et oncologue est indispensable afin d'avoir un suivi du patient et des manifestations des effets indésirables.

Le but de cette thèse est de suggérer l'utilisation de micronutriments bien connus des pharmaciens mais aussi de proposer de nouvelles solutions avec la micothérapie. La micothérapie est à ce jour très peu utilisée en France par les pharmaciens et encore moins par les prescripteurs, cependant, les champignons recèlent un potentiel préventif et curatif d'une richesse insondable à l'heure actuelle. Il en est de même avec certains micronutriments comme les acides aminés dont l'utilisation est encore aujourd'hui quasiment réservée aux sportifs. Comme nous l'avons énoncé tout au long de cette thèse, la glutamine est un acide aminé aux propriétés innombrables. D'autres acides aminés évoqués possèdent eux aussi des propriétés intéressantes, cependant il n'existe à ce jour aucun référentiel, et très peu d'études ont été menées à leur sujet.

Avec l'ouverture de la pharmacie vers le monde médical grâce aux nouvelles missions du pharmacien, nous pouvons espérer travailler en étroite collaboration avec les praticiens. Cette collaboration pourrait permettre de lever le voile sur l'intérêt de la micronutrition même dans les domaines complexes que sont l'oncologie ou la génétique.

L'intérêt de la micronutrition ne va cesser de grandir au fur et à mesure que grandit le métier de pharmacien, ses applications seront de plus en plus nombreuses et un jour peut être que le pharmacien aura sa place non seulement dans le choix des molécules dans l'arsenal thérapeutique mais aussi dans le choix des traitements adjuvants d'ordre micronutritionnel.

## X. Bibliographie

- 
- <sup>1</sup> « Les chiffres clés du cancer en France », Ligue contre le cancer, consulté le 6 janvier 2019, /article/26089\_les-chiffres-cles-des-cancers.
- <sup>2</sup> « Définition classification TNM », consulté le 6 janvier 2019, <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/C/classification-TNM>.
- <sup>3</sup> « Cancer : les facteurs de risque | Fondation ARC pour la recherche sur le cancer », consulté le 6 janvier 2019, /cancer/facteurs-risque-cancer.
- <sup>4</sup> « Cancer ».
- <sup>5</sup> « Définition classification TNM ».
- <sup>6</sup> Fondation québécoise du cancer, « Classification », Fondation québécoise du cancer, consulté le 6 janvier 2019, <https://fqc.qc.ca/fr/information/le-cancer/classification-cancer>.
- <sup>7</sup> « Les chiffres clés du cancer en France ».
- <sup>8</sup> « Epidémiologie des cancers - Les chiffres du cancer en France ».
- <sup>9</sup> « Cancer : prévention et dépistage », Ligue contre le cancer, consulté le 6 janvier 2019, /article/25638\_prevention-les-mecanismes-daction.
- <sup>10</sup> « CHUPS - Pharmacologie - DCEM1 », consulté le 6 janvier 2019, <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/POLY.Chp.22.2.3.html>.
- <sup>11</sup> « VIDAL - Chlorambucil », consulté le 6 janvier 2019, <https://www.vidal.fr/substances/918/chlorambucil/>.
- <sup>12</sup> « VIDAL - Melphalan », consulté le 6 janvier 2019, <https://www.vidal.fr/substances/2274/melphalan/>.
- <sup>13</sup> « VIDAL - Estramustine », consulté le 6 janvier 2019, <https://www.vidal.fr/substances/1399/estramustine/>.
- <sup>14</sup> « VIDAL - Cyclophosphamide », consulté le 6 janvier 2019, <https://www.vidal.fr/substances/1145/cyclophosphamide/>.
- <sup>15</sup> « VIDAL - Ifosfamide », consulté le 6 janvier 2019, <https://www.vidal.fr/substances/1850/ifosfamide/>.
- <sup>16</sup> « VIDAL - Carmustine », consulté le 6 janvier 2019, <https://www.vidal.fr/substances/817/carmustine/>.
- <sup>17</sup> « VIDAL - Lomustine », consulté le 6 janvier 2019, <https://www.vidal.fr/substances/3867/lomustine/>.
- <sup>18</sup> « VIDAL - Fotémustine », consulté le 6 janvier 2019, <https://www.vidal.fr/substances/1548/fotemustine/>.
- <sup>19</sup> « VIDAL - LYSODREN 500 mg cp - Pharmacodynamie », consulté le 6 janvier 2019, <https://www.vidal.fr/Medicament/lysodren-65408-pharmacodynamie.htm>.
- <sup>20</sup> « VIDAL - Busulfan », consulté le 6 janvier 2019, <https://www.vidal.fr/substances/5548/busulfan/>.
- <sup>21</sup> « VIDAL - Pipobroman », consulté le 6 janvier 2019, <https://www.vidal.fr/substances/3764/pipobroman/>.
- <sup>22</sup> « VIDAL - Procarbazine », consulté le 6 janvier 2019, <https://www.vidal.fr/substances/4152/procarbazine/>.
- <sup>23</sup> « VIDAL - Dacarbazine », consulté le 6 janvier 2019, <https://www.vidal.fr/substances/3873/dacarbazine/>.
- <sup>24</sup> « VIDAL - Témzolomide », consulté le 6 janvier 2019, <https://www.vidal.fr/substances/18580/temozolomide/>.
- <sup>25</sup> « VIDAL - Thiotépa », consulté le 6 janvier 2019, <https://www.vidal.fr/substances/3498/thiotepa/>.
- <sup>26</sup> « VIDAL - Altrétamine », consulté le 6 janvier 2019, <https://www.vidal.fr/substances/3876/altretamine/>.
- <sup>27</sup> « VIDAL - Mitomycine », consulté le 6 janvier 2019, <https://www.vidal.fr/substances/2400/mitomycine/>.
- <sup>28</sup> « VIDAL - Cisplatine », consulté le 6 janvier 2019, <https://www.vidal.fr/substances/989/cisplatine/>.
- <sup>29</sup> « VIDAL - Carboplatine », consulté le 6 janvier 2019, <https://www.vidal.fr/substances/810/carboplatine/>.
- <sup>30</sup> « VIDAL - Oxaliplatine », consulté le 6 janvier 2019, <https://www.vidal.fr/substances/16665/oxaliplatine/>.
- <sup>31</sup> « ASCO 2018 - Validation de l'efficacité de la trabectedine dans les sarcomes des tissus mous métastatiques », Gustave Roussy, consulté le 8 janvier 2019, <https://www.gustaveroussy.fr/fr/asco-2018-validation-de-lefficacite-de-la-trabectedine-dans-les-sarcomes-des-tissus-mous>.
- <sup>32</sup> Russell J. Schilder et al., « A phase II evaluation of Irofulven (IND#55804, NSC#683863) as second-line treatment of recurrent or persistent intermediately platinum-sensitive ovarian or primary peritoneal cancer: A Gynecologic Oncology Group trial », *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society* 20, n° 7 (octobre 2010): 1137-41.
- <sup>33</sup> « VIDAL - Méthotrexate », consulté le 6 janvier 2019, <https://www.vidal.fr/substances/2347/methotrexate/>.
- <sup>34</sup> « VIDAL - Pémétréxed », consulté le 6 janvier 2019, <https://www.vidal.fr/substances/22628/pemetrexed/>.
- <sup>35</sup> « VIDAL - Raltitréxed », consulté le 6 janvier 2019, <https://www.vidal.fr/substances/15742/raltitréxed/>.
- <sup>36</sup> « VIDAL - Mercaptopurine », consulté le 6 janvier 2019, <https://www.vidal.fr/substances/2321/mercaptopurine/>.

- <sup>37</sup> « VIDAL - Azathioprine », consulté le 6 janvier 2019, <https://www.vidal.fr/substances/469/azathioprine/>.
- <sup>38</sup> « VIDAL - Cladribine », consulté le 6 janvier 2019, <https://www.vidal.fr/substances/6990/cladribine/>.
- <sup>39</sup> « VIDAL - Nélarabine », consulté le 6 janvier 2019, <https://www.vidal.fr/substances/22917/nelarabine/>.
- <sup>40</sup> « VIDAL - Fluorouracil », consulté le 6 janvier 2019, <https://www.vidal.fr/substances/4138/fluorouracil/>.
- <sup>41</sup> « VIDAL - Capécitabine », consulté le 6 janvier 2019, <https://www.vidal.fr/substances/18983/capecitabine/>.
- <sup>42</sup> « VIDAL - Cytarabine », consulté le 6 janvier 2019, <https://www.vidal.fr/substances/1167/cytarabine/>.
- <sup>43</sup> « VIDAL - Gemcitabine », consulté le 6 janvier 2019, <https://www.vidal.fr/substances/16506/gemcitabine/>.
- <sup>44</sup> « VIDAL - Thalidomide », consulté le 6 janvier 2019, <https://www.vidal.fr/substances/5518/thalidomide/>.
- <sup>45</sup> « VIDAL - Lénalidomide », consulté le 6 janvier 2019, <https://www.vidal.fr/substances/22889/lenalidomide/>.
- <sup>46</sup> « VIDAL - Paclitaxel », consulté le 9 janvier 2019, <https://www.vidal.fr/substances/4403/paclitaxel/>.
- <sup>47</sup> « VIDAL - Docétaxel », consulté le 9 janvier 2019, <https://www.vidal.fr/substances/7050/docetaxel/>.
- <sup>48</sup> « VIDAL - Vincristine », consulté le 9 janvier 2019, <https://www.vidal.fr/substances/6902/vincristine/>.
- <sup>49</sup> « VIDAL - Vinblastine », consulté le 9 janvier 2019, <https://www.vidal.fr/substances/6901/vinblastine/>.
- <sup>50</sup> « VIDAL - Vindésine », consulté le 9 janvier 2019, <https://www.vidal.fr/substances/6903/vindesine/>.
- <sup>51</sup> « VIDAL - Vinorelbine », consulté le 9 janvier 2019, <https://www.vidal.fr/substances/6904/vinorelbine/>.
- <sup>52</sup> « VIDAL - Topotécane », consulté le 6 janvier 2019, <https://www.vidal.fr/substances/17464/topotecane/>.
- <sup>53</sup> « VIDAL - Daunorubicine », consulté le 6 janvier 2019, <https://www.vidal.fr/substances/3869/daunorubicine/>.
- <sup>54</sup> « VIDAL - Doxorubicine », consulté le 6 janvier 2019, <https://www.vidal.fr/substances/6769/doxorubicine/>.
- <sup>55</sup> « VIDAL - épirubicine », consulté le 6 janvier 2019, <https://www.vidal.fr/substances/6773/epirubicine/>.
- <sup>56</sup> « VIDAL - Idarubicine », consulté le 6 janvier 2019, <https://www.vidal.fr/substances/15586/idarubicine/>.
- <sup>57</sup> « VIDAL - Mitoxantrone », consulté le 6 janvier 2019, <https://www.vidal.fr/substances/6986/mitoxantrone/>.
- <sup>58</sup> « VIDAL - Pixantrone », consulté le 6 janvier 2019, <https://www.vidal.fr/substances/23800/pixantrone/>.
- <sup>59</sup> « VIDAL - étoposide », consulté le 6 janvier 2019, <https://www.vidal.fr/substances/1433/etoposide/>.
- <sup>60</sup> « VIDAL - Bléomycine », consulté le 6 janvier 2019, <https://www.vidal.fr/substances/6692/bleomycine/>.
- <sup>61</sup> « VIDAL - Anastrozole », consulté le 6 janvier 2019, <https://www.vidal.fr/substances/17467/anastrozole/>.
- <sup>62</sup> « VIDAL - Exémestane », consulté le 6 janvier 2019, <https://www.vidal.fr/substances/18823/exemestane/>.
- <sup>63</sup> « VIDAL - Létrozole », consulté le 6 janvier 2019, <https://www.vidal.fr/substances/16954/letrozole/>.
- <sup>64</sup> « VIDAL - Tamoxifène », consulté le 6 janvier 2019, <https://www.vidal.fr/substances/3887/tamoxifene/>.
- <sup>65</sup> « VIDAL - Torémifène », consulté le 6 janvier 2019, <https://www.vidal.fr/substances/18836/toremifene/>.
- <sup>66</sup> « VIDAL - Médroxyprogestérone », consulté le 6 janvier 2019, <https://www.vidal.fr/substances/6825/medroxyprogesterone/>.
- <sup>67</sup> « VIDAL - Mégésterol », consulté le 6 janvier 2019, <https://www.vidal.fr/substances/11600/megestrol/>.
- <sup>68</sup> « VIDAL - Cyprotérone », consulté le 7 janvier 2019, <https://www.vidal.fr/substances/6753/cyproterone/>.
- <sup>69</sup> « VIDAL - Goséreléline », consulté le 6 janvier 2019, <https://www.vidal.fr/substances/6791/gosereline/>.
- <sup>70</sup> « VIDAL - Leuproréline », consulté le 6 janvier 2019, <https://www.vidal.fr/substances/2080/leuproreline/>.
- <sup>71</sup> Mariana Reza et al., « Bone Scan Index as an Imaging Biomarker in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: A Multicentre Study Based on Patients Treated with Abiraterone Acetate (Zytiga) in Clinical Practice », *European Urology Focus* 2, n° 5 (1 décembre 2016): 540-46, <https://doi.org/10.1016/j.euf.2016.02.013>.
- <sup>72</sup> « Thérapies ciblées », Institut Curie, consulté le 7 janvier 2019, <https://curie.fr/page/therapies-ciblees>.
- <sup>73</sup> J L Merlin, « Les inhibiteurs de tyrosine kinase en oncologie – Tyrosine kinase inhibitors in oncology » 22 (2008): 12.
- <sup>74</sup> C. Jubert et al., « Thérapies ciblées en oncologie pédiatrique : nouvelle approche thérapeutique », *Archives de Pédiatrie* 13, n° 2 (1 février 2006): 189-94, <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2005.10.007>.
- <sup>75</sup> Sylvie Dansereau et Danielle Ferron, « La thérapie ciblée en oncologie et la pointe de l'Iceberg Première partie : le récepteur épidermique humain HER/ErbB », *Pharmactuel* 39, n° 3 (2006), <https://pharmactuel.com/index.php/pharmactuel/article/view/585>.
- <sup>76</sup> « VIDAL - Imatinib », consulté le 6 janvier 2019, <https://www.vidal.fr/substances/21810/imatinib/>.
- <sup>77</sup> « VIDAL - Bosutinib », consulté le 6 janvier 2019, <https://www.vidal.fr/substances/23721/bosutinib/>.
- <sup>78</sup> « VIDAL - Dasatinib », consulté le 6 janvier 2019, <https://www.vidal.fr/substances/22872/dasatinib/>.
- <sup>79</sup> « VIDAL - Nilotinib », consulté le 6 janvier 2019, <https://www.vidal.fr/substances/22953/nilotinib/>.
- <sup>80</sup> « VIDAL - Ponatinib », consulté le 6 janvier 2019, <https://www.vidal.fr/substances/23899/ponatinib/>.
- <sup>81</sup> « VIDAL - Géfitinib », consulté le 6 janvier 2019, <https://www.vidal.fr/substances/22947/gefitinib/>.
- <sup>82</sup> « VIDAL - Afatinib », consulté le 6 janvier 2019, <https://www.vidal.fr/substances/23909/afatinib/>.
- <sup>83</sup> « VIDAL - Erlotinib », consulté le 6 janvier 2019, <https://www.vidal.fr/substances/22703/erlotinib/>.

- 
- <sup>84</sup> « VIDAL - Lapatinib », consulté le 6 janvier 2019, <https://www.vidal.fr/substances/22886/lapatinib/>.
- <sup>85</sup> « VIDAL - Axitinib », consulté le 6 janvier 2019, <https://www.vidal.fr/substances/23589/axitinib/>.
- <sup>86</sup> « VIDAL - Pazopanib », consulté le 6 janvier 2019, <https://www.vidal.fr/substances/23316/pazopanib/>.
- <sup>87</sup> « VIDAL - Sunitinib », consulté le 6 janvier 2019, <https://www.vidal.fr/substances/22814/sunitinib/>.
- <sup>88</sup> « VIDAL - Régorafénib », consulté le 6 janvier 2019, <https://www.vidal.fr/substances/23591/regorafenib/>.
- <sup>89</sup> « VIDAL - Sorafénib », consulté le 6 janvier 2019, <https://www.vidal.fr/substances/22816/sorafenib/>.
- <sup>90</sup> « VIDAL - Dabrafénib », consulté le 6 janvier 2019, <https://www.vidal.fr/substances/23860/dabrafenib/>.
- <sup>91</sup> « VIDAL - Vémurafénib », consulté le 6 janvier 2019, <https://www.vidal.fr/substances/23404/vemurafenib/>.
- <sup>92</sup> « VIDAL - Cobimétinib », consulté le 6 janvier 2019, <https://www.vidal.fr/substances/24412/cobimetinib/>.
- <sup>93</sup> « VIDAL - Tramétinib », consulté le 6 janvier 2019, <https://www.vidal.fr/substances/24323/trametinib/>.
- <sup>94</sup> « VIDAL - évérolimus », consulté le 6 janvier 2019, <https://www.vidal.fr/substances/22714/everolimus/>.
- <sup>95</sup> « VIDAL - Temozolomide », consulté le 6 janvier 2019, <https://www.vidal.fr/substances/22939/temozolomide/>.
- <sup>96</sup> « VIDAL - Crizotinib », consulté le 6 janvier 2019, <https://www.vidal.fr/substances/23471/crizotinib/>.
- <sup>97</sup> « VIDAL - Ibrutinib », consulté le 6 janvier 2019, <https://www.vidal.fr/substances/24218/ibrutinib/>.
- <sup>98</sup> « ZYDELIG (idélalisib) : nouveau principe actif dans la leucémie lymphoïde chronique et le lymphome folliculaire », VIDAL, consulté le 6 janvier 2019, [https://www.vidal.fr/actualites/14284/zydelig\\_idelalisib\\_nouveau\\_principe\\_actif\\_dans\\_la\\_leucemie\\_lymphoide\\_chronique\\_et\\_le\\_lymphome\\_folliculaire/](https://www.vidal.fr/actualites/14284/zydelig_idelalisib_nouveau_principe_actif_dans_la_leucemie_lymphoide_chronique_et_le_lymphome_folliculaire/).
- <sup>99</sup> « VIDAL - Ruxolitinib », consulté le 6 janvier 2019, <https://www.vidal.fr/substances/23487/ruxolitinib/>.
- <sup>100</sup> Patrick Pouchet et Jean Costentin, « Biothérapie et anticorps monoclonaux », in *Pharmacologie à l'officine (Deuxième Édition)*, éd. par Patrick Pouchet et Jean Costentin (Paris: Content Repository Only!, 2017), 230-33, <https://doi.org/10.1016/B978-2-294-75039-7.00040-2>.
- <sup>101</sup> Y. Donazzolo, T. Bejan-Angoulvant, et D. Ternant, « Chapitre 25 - Anticorps monoclonaux », in *Pharmacologie Cardio-Vasculaire et Respiratoire* (Paris: Elsevier Masson, 2016), 211-18, <https://doi.org/10.1016/B978-2-294-75159-2.00025-7>.
- <sup>102</sup> « Effets secondaires de l'hormonothérapie - Société canadienne du cancer », [www.cancer.ca](http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/diagnosis-and-treatment/chemotherapy-and-other-drug-therapies/hormonal-therapy/side-effects-of-hormonal-therapy/?region=qc), consulté le 11 janvier 2019, <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/diagnosis-and-treatment/chemotherapy-and-other-drug-therapies/hormonal-therapy/side-effects-of-hormonal-therapy/?region=qc>.
- <sup>103</sup> Netgen, « Hormonothérapie dans le cancer du sein : efficacité et effets adverses », *Revue Médicale Suisse*, consulté le 11 janvier 2019, <https://www.revmed.ch/RMS/2013/RMS-387/Hormonotherapie-dans-le-cancer-du-sein-efficacite-et-effets-adverses>.
- <sup>104</sup> « Hormonothérapie et prise de poids non souhaitée: pourquoi et on fait quoi? - PROCURE : PROCURE », consulté le 11 janvier 2019, <http://www.procuere.ca/2018/04/13/hormonotherapie-et-prise-de-poids-non-souhaitee-pourquoi-et-fait-quoi/>.
- <sup>105</sup> Netgen, « Hormonothérapie dans le cancer du sein ».
- <sup>106</sup> « L'hormonothérapie - Cancer de la prostate : PROCURE », consulté le 15 janvier 2019, <http://www.procuere.ca/cancer-de-la-prostate/options-de-traitements/hormonotherapie/>.
- <sup>107</sup> Didier S Kamioner, « Principales toxicités des thérapeutiques ciblées », 2013, 6.
- <sup>108</sup> Kamioner.
- <sup>109</sup> « Qu'est-ce que la Micronutrition ? - IEDM », consulté le 7 janvier 2019, <http://www.iedm.asso.fr/Qu-est-ce-que-la-Micronutrition>.
- <sup>110</sup> « Histoire de la diététique (partie 1) La diététique ancienne au service des humeurs - EM | consulte », consulté le 7 janvier 2019, <https://www.em-consulte.com/en/article/874779>.
- <sup>111</sup> « JAFFIOL2011.pdf », consulté le 10 octobre 2018, [https://www.ac-sciences-lettres-montpellier.fr/academie\\_edition/fichiers\\_conf/JAFFIOL2011.pdf](https://www.ac-sciences-lettres-montpellier.fr/academie_edition/fichiers_conf/JAFFIOL2011.pdf).
- <sup>112</sup> Philippe Marteau et Joël Doré, « Le microbiote intestinal : Un organe à part entière », consulté le 7 janvier 2019, [http://www.jle.com/fr/ouvrages/e-docs/le\\_microbiote\\_intestinal\\_308828/ouvrage.phtml](http://www.jle.com/fr/ouvrages/e-docs/le_microbiote_intestinal_308828/ouvrage.phtml).
- <sup>113</sup> « Henri Dupin (1923-2002) », [data.bnf.fr](https://data.bnf.fr/fr/11901177/henri_dupin/), consulté le 7 janvier 2019, [https://data.bnf.fr/fr/11901177/henri\\_dupin/](https://data.bnf.fr/fr/11901177/henri_dupin/).
- <sup>114</sup> « echos-43-07-2016.pdf », consulté le 7 janvier 2019, <http://www.iedm.asso.fr/IMG/pdf/echos-43-07-2016.pdf>.
- <sup>115</sup> « Denis Riché Conseil – Nutrition, Micronutrition, Exercice et Santé », consulté le 7 janvier 2019, <http://denisricheconseil.com/>.
- <sup>116</sup> Mr Denis Riché, *Micronutrition, santé et performance: Comprendre ce qu'est vraiment la micronutrition* (De Boeck Supérieur, 2008).

- <sup>117</sup> L. Guéguen, « Le calcium du lait : fonctions, intérêts, besoins, biodisponibilité », *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, Lait et Santé, 40 (1 septembre 2005): 5-11, [https://doi.org/10.1016/S0007-9960\(05\)80201-9](https://doi.org/10.1016/S0007-9960(05)80201-9).
- <sup>118</sup> MARIE C. CHAPUY et al., « Vitamin D3 and Calcium to Prevent Hip Fractures in Elderly Women », *Obstetrical & Gynecological Survey* 48 (1 mai 1993): 352-53, <https://doi.org/10.1097/00006254-199305000-00026>.
- <sup>119</sup> « Les minéraux | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail », consulté le 7 janvier 2019, <https://www.anses.fr/fr/content/les-min%C3%A9raux>.
- <sup>120</sup> « Le sel | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail », consulté le 7 janvier 2019, <https://www.anses.fr/fr/content/le-sel>.
- <sup>121</sup> Bruno Moulin et Hélène Francois, « Bilan du potassium et comportement rénal du potassium », s. d., 19.
- <sup>122</sup> S. H. Jee et al., « The Effect of Magnesium Supplementation on Blood Pressure: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials », *American Journal of Hypertension* 15, n° 8 (1 août 2002): 691-96, [https://doi.org/10.1016/S0895-7061\(02\)02964-3](https://doi.org/10.1016/S0895-7061(02)02964-3).
- <sup>123</sup> « echos-37-07-2016.pdf », consulté le 7 janvier 2019, <http://www.iedm.asso.fr/IMG/pdf/echos-37-07-2016.pdf>.
- <sup>124</sup> Gaëtan Gavazzi, « Iron metabolism: pathophysiology and biomarkers in elderly population », *Gériatrie et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillessement*, n° S2 (juin 2014): 5–10, <https://doi.org/10.1684/pnv.2014.0462>.
- <sup>125</sup> Taiho Kambe et al., « The Physiological, Biochemical, and Molecular Roles of Zinc Transporters in Zinc Homeostasis and Metabolism », *Physiological Reviews* 95, n° 3 (juillet 2015): 749-84, <https://doi.org/10.1152/physrev.00035.2014>.
- <sup>126</sup> « Microbiota-host interplay at the gut epithelial level, health and nutrition », consulté le 20 octobre 2018, [https://explore.openaire.eu/search/publication?articleId=dedup\\_wf\\_001::cc7a110badf17e820dee38ac9498f555](https://explore.openaire.eu/search/publication?articleId=dedup_wf_001::cc7a110badf17e820dee38ac9498f555).
- <sup>127</sup> Haim Rabinovitz et al., « Effect of Chromium Supplementation on Blood Glucose and Lipid Levels in Type 2 Diabetes Mellitus Elderly Patients », *International Journal for Vitamin and Nutrition Research. Internationale Zeitschrift Fur Vitamin- Und Ernährungsforschung. Journal International De Vitaminologie Et De Nutrition* 74, n° 3 (mai 2004): 178-82, <https://doi.org/10.1024/0300-9831.74.3.178>.
- <sup>128</sup> A. Barbeau, « Manganese and Extrapyraximal Disorders (a Critical Review and Tribute to Dr. George C. Cotzias) », *Neurotoxicology* 5, n° 1 (1984): 13-35.
- <sup>129</sup> « Anomalies du métabolisme du cuivre chez l'adulte - ScienceDirect », consulté le 7 janvier 2019, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0248866310005333>.
- <sup>130</sup> Makoto Osanai et al., « Cellular Retinoic Acid Bioavailability Determines Epithelial Integrity: Role of Retinoic Acid Receptor Alpha Agonists in Colitis », *Molecular Pharmacology* 71, n° 1 (janvier 2007): 250-58, <https://doi.org/10.1124/mol.106.029579>.
- <sup>131</sup> « Vitamine D\_Note de cadrage », 2013, 42.
- <sup>132</sup> P Duriez, « Aspects physiopathologiques du lien entre antioxydants et athérosclérose », 2000, 6.
- <sup>133</sup> Duriez.
- <sup>134</sup><sup>134</sup> « Brain Tocopherols Related to Alzheimer's Disease Neuropathology in Humans », *Alzheimer's & Dementia* 11, n° 1 (1 janvier 2015): 32-39, <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2013.12.015>.
- <sup>135</sup> « tem 127 (iltem 60) : Dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) », s. d., 9.
- <sup>136</sup> F. A. Robinson, « CHAPTER II - THIAMINE (ANEURINE) », in *The Vitamin Co-Factors of Enzyme Systems*, éd. par F. A. Robinson (Pergamon, 1966), 6-142, <https://doi.org/10.1016/B978-1-4831-6823-4.50005-7>.
- <sup>137</sup> Robinson.
- <sup>138</sup> « Vitamine B3 - PP (niacine) », IRBMS, 30 septembre 2008, <https://www.irbms.com/vitamine-b3-pp-niacine-sport/>.
- <sup>139</sup> « L'homocystéinémie, facteur de risque de thromboses : relation avec les folates, la vitamine B12 et la vitamine B6 - ScienceDirect », consulté le 12 novembre 2018, <https://www.sciencedirect-com.lama.univ-amu.fr/science/article/pii/S0985056296800513>.
- <sup>140</sup> A. Coppen et J. Bailey, « Enhancement of the Antidepressant Action of Fluoxetine by Folic Acid: A Randomised, Placebo Controlled Trial », *Journal of Affective Disorders* 60, n° 2 (novembre 2000): 121-30.
- <sup>141</sup> « Carences En Vitamine C », *La Revue de Médecine Interne* 25, n° 12 (1 décembre 2004): 872-80, <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2004.03.009>.
- <sup>142</sup> « Vitamine C et cancer », *Option/Bio* 20, n° 420 (1 juin 2009): 9, [https://doi.org/10.1016/S0992-5945\(09\)70166-7](https://doi.org/10.1016/S0992-5945(09)70166-7).

- 
- <sup>143</sup> « Alimentation et Statut En Deux Micronutriments Antioxydants (Zinc et Vitamine C) de Quelques Patients Camerounais Hypertendus », *Nutrition Clinique et Métabolisme* 22, n° 1 (1 mars 2008): 4-9, <https://doi.org/10.1016/j.nupar.2008.03.010>.
- <sup>144</sup> « Vitamin C intake attenuates the degree of experimental atherosclerosis induced by periodontitis in the rat by decreasing oxidative stress », *Archives of Oral Biology* 54, n° 5 (1 mai 2009): 495-502, <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2009.02.006>.
- <sup>145</sup> « Effect of histidine on sorafenib-induced vascular damage: Analysis using novel medaka fish model », *Biochemical and Biophysical Research Communications* 496, n° 2 (5 février 2018): 556-61, <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.01.057>.
- <sup>146</sup> Hidenori Wake et al., « Histidine-Rich Glycoprotein Prevents Septic Lethality through Regulation of Immunothrombosis and Inflammation », *EBioMedicine* 9 (juillet 2016): 180-94, <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.06.003>.
- <sup>147</sup> N.H. Alam et al., « L-isoleucine-supplemented Oral Rehydration Solution in the Treatment of Acute Diarrhoea in Children: A Randomized Controlled Trial », *Journal of Health, Population, and Nutrition* 29, n° 3 (juin 2011): 183-90.
- <sup>148</sup> « Vitamins and regulation of angiogenesis: [A, B1, B2, B3, B6, B9, B12, C, D, E, K] », *Journal of Functional Foods* 38 (1 novembre 2017): 180-96, <https://doi.org/10.1016/j.jff.2017.09.005>.
- <sup>149</sup> Xiao-Li Xie et al., « Long-Term Treatment with L-Isoleucine or L-Leucine in AIN-93G Diet Has Promoting Effects on Rat Bladder Carcinogenesis », *Food and Chemical Toxicology* 50, n° 11 (novembre 2012): 3934-40, <https://doi.org/10.1016/j.fct.2012.07.063>.
- <sup>150</sup> Paula Trumbo et al., « Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein and Amino Acids », *Journal of the American Dietetic Association* 102, n° 11 (novembre 2002): 1621-30.
- <sup>151</sup> Abdulrahman L. Al-Malki, « Suppression of acute pancreatitis by L-lysine in mice », *BMC Complementary and Alternative Medicine* 15 (23 juin 2015), <https://doi.org/10.1186/s12906-015-0729-x>.
- <sup>152</sup> Vadim S. Pokrovsky et al., « Enzymatic Properties and Anticancer Activity of L-Lysine  $\alpha$ -Oxidase from *Trichoderma Cf. Aureoviride Rifai BKMf-4268D* », *Anti-Cancer Drugs* 24, n° 8 (septembre 2013): 846-51, <https://doi.org/10.1097/CAD.0b013e328362fbc2>.
- <sup>153</sup> Conceição Aparecida Dornelas et al., « Potential Chemoprotective Effects of Green Propolis, L-Lysine and Celecoxib on Bone Marrow Cells and Peripheral Blood Lymphocytes of Wistar Rats Subjected to Bladder Chemical Carcinogenesis », *Acta Cirurgica Brasileira* 29, n° 7 (juillet 2014): 423-28.
- <sup>154</sup> J. M. Wood et al., « Senile Hair Graying: H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Mediated Oxidative Stress Affects Human Hair Color by Blunting Methionine Sulfoxide Repair », *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 23, n° 7 (juillet 2009): 2065-75, <https://doi.org/10.1096/fj.08-125435>.
- <sup>155</sup> Laura Alonso et Elaine Fuchs, « The Hair Cycle », *Journal of Cell Science* 119, n° 3 (1 février 2006): 391-93, <https://doi.org/10.1242/jcs.02793>.
- <sup>156</sup> Karen L. Soeken et al., « Safety and Efficacy of S-Adenosylmethionine (SAME) for Osteoarthritis », *The Journal of Family Practice* 51, n° 5 (mai 2002): 425-30.
- <sup>157</sup> E. M. Widdowson, E. A. McCANCE, et C. M. Spray, « The chemical composition of the human body. », *Clinical Science* 10 (1951): 113-25.
- <sup>158</sup> Enza Topo et al., « Evidence for the Involvement of D-Aspartic Acid in Learning and Memory of Rat », *Amino Acids* 38, n° 5 (mai 2010): 1561-69, <https://doi.org/10.1007/s00726-009-0369-x>.
- <sup>159</sup> « D-Aspartate, un élément clé pour l'amélioration de la qualité du sperme », consulté le 1 novembre 2018, <https://www.scrip.org/journal/PaperInformation.aspx?paperID=24016>.
- <sup>160</sup> Av Thiès, « La prise en charge micronutritionnelle des intolérances aux aliments et aux souches de la flore intestinale », s. d., 4.
- <sup>161</sup> Av Thiès, « La prise en charge nutritionnelle du syndrome de fragilité », s. d., 8.
- <sup>162</sup> Lorraine Brennan et al., « A Nuclear Magnetic Resonance-Based Demonstration of Substantial Oxidative L-Alanine Metabolism and L-Alanine-Enhanced Glucose Metabolism in a Clonal Pancreatic  $\beta$ -Cell Line : Metabolism of L-Alanine Is Important to the Regulation of Insulin Secretion », *Diabetes* 51, n° 6 (1 juin 2002): 1714-21, <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.6.1714>.
- <sup>163</sup> Walter A. Müller, Gerald R. Faloon, et Roger H. Unger, « The effect of alanine on glucagon secretion », *Journal of Clinical Investigation* 50, n° 10 (octobre 1971): 2215-18.

- <sup>164</sup> J. Chen et al., « Effect of Oral Administration of High-Dose Nitric Oxide Donor L-Arginine in Men with Organic Erectile Dysfunction: Results of a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study », *BJU International* 83, n° 3 (février 1999): 269-73.
- <sup>165</sup> Oliver Fricke et al., « The Effect of L-Arginine Administration on Muscle Force and Power in Postmenopausal Women », *Clinical Physiology and Functional Imaging* 28, n° 5 (septembre 2008): 307-11, <https://doi.org/10.1111/j.1475-097X.2008.00809.x>.
- <sup>166</sup> Kai Kang et al., « Effect of L-Arginine on Immune Function: A Meta-Analysis », *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition* 23, n° 3 (2014): 351-59, <https://doi.org/10.6133/apjcn.2014.23.3.09>.
- <sup>167</sup> Elizabeth K. Ruzzo et al., « Deficiency of Asparagine Synthetase Causes Congenital Microcephaly and a Progressive Form of Encephalopathy », *Neuron* 80, n° 2 (16 octobre 2013): 429-41, <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.08.013>.
- <sup>168</sup> Antonio H. Lancha, Jacques R. Poortmans, et Luciana O. Pereira, « The Effect of 5 Days of Aspartate and Asparagine Supplementation on Glucose Transport Activity in Rat Muscle », *Cell Biochemistry and Function* 27, n° 8 (décembre 2009): 552-57, <https://doi.org/10.1002/cbf.1606>.
- <sup>169</sup> Lancha, Poortmans, et Pereira.
- <sup>170</sup> Vivencio Barrios et al., « N-Acetylcysteine Potentiates the Antihypertensive Effect of ACE Inhibitors in Hypertensive Patients », *Blood Pressure* 11, n° 4 (2002): 235-39.
- <sup>171</sup> P Morganti et al., « EFFECT OF GELATIN-CYSTINE ANO SERENOA REPENS EXTRACT ON FREE RAOICALS LEVEL ANO HAIR GROWTH », s. d., 8.
- <sup>172</sup> Shin-ichiro Fukada et al., « Suppression of Methionine-Induced Hyperhomocysteinemia by Glycine and Serine in Rats », *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry* 70, n° 10 (octobre 2006): 2403-9, <https://doi.org/10.1271/bbb.60130>.
- <sup>173</sup> « THE EFFECT OF GLYCOCOLL (GLYCINE) INGESTION UPON THE GROWTH, STRENGTH AND CREATININE-CREATINE EXCRETION IN MAN | American Journal of Physiology-Legacy Content », consulté le 11 novembre 2018, <https://www.physiology.org/doi/abs/10.1152/ajplegacy.1941.132.3.578?journalCode=ajplegacy>.
- <sup>174</sup> Changhong Li et al., « Regulation of Glucagon Secretion in Normal and Diabetic Human Islets by  $\gamma$ -Hydroxybutyrate and Glycine », *The Journal of Biological Chemistry* 288, n° 6 (8 février 2013): 3938-51, <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.385682>.
- <sup>175</sup> « Acides Gras Oméga-3 et Risque Cardiovasculaire: Omega-3 Fatty Acids and Cardiovascular Risk », *Médecine Des Maladies Métaboliques* 3, n° 5 (1 novembre 2009): 491-95, [https://doi.org/10.1016/S1957-2557\(09\)73296-1](https://doi.org/10.1016/S1957-2557(09)73296-1).
- <sup>176</sup> « Les Oméga 3, Ces Acides Gras Indispensables Au Cerveau », *Cahiers de Nutrition et de Diététique* 50, n° 2 (1 avril 2015): 61-62, <https://doi.org/10.1016/j.cnd.2015.03.006>.
- <sup>177</sup> « Acides Gras Omégas 3 et Néphropathie Diabétique », *Médecine Des Maladies Métaboliques* 7, n° 4 (1 septembre 2013): 360, [https://doi.org/10.1016/S1957-2557\(13\)70595-9](https://doi.org/10.1016/S1957-2557(13)70595-9).
- <sup>178</sup> « Omega-6 Fatty Acids and Inflammation », *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 132 (1 mai 2018): 41-48, <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2018.03.004>.
- <sup>179</sup> Tobias Pischon et al., « Habitual Dietary Intake of N-3 and n-6 Fatty Acids in Relation to Inflammatory Markers among US Men and Women », *Circulation* 108, n° 2 (15 juillet 2003): 155-60, <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000079224.46084.C2>.
- <sup>180</sup> « Hydra7® - Synphonat - Valeurs Nature - Création et Diffusion de Compléments Alimentaires », consulté le 7 janvier 2019, <https://www.synphonat.fr/hydra7.html>.
- <sup>181</sup> Mariana Araújo Vieira do Carmo et al., « Polyphenols as potential antiproliferative agents: scientific trends », *Current Opinion in Food Science, Food Toxicology \* Food Safety*, 24 (1 décembre 2018): 26-35, <https://doi.org/10.1016/j.cofs.2018.10.013>.
- <sup>182</sup> Ying-Yong Zhao et al., « Bioactivity-Directed Isolation, Identification of Diuretic Compounds from *Polyporus Umbellatus* », *Journal of Ethnopharmacology* 126, n° 1 (29 octobre 2009): 184-87, <https://doi.org/10.1016/j.jep.2009.07.033>.
- <sup>183</sup> Gabriele D'Andrea, « Pycnogenol: A blend of procyanidins with multifaceted therapeutic applications? », *Fitoterapia* 81, n° 7 (1 octobre 2010): 724-36, <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2010.06.011>.
- <sup>184</sup> « Plasma levels of nitric oxide and L-arginine in sleep apnea patients: effects of nCPAP treatment. - PubMed - NCBI », consulté le 13 décembre 2018, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14500996>.
- <sup>185</sup> Vincent Chin-Hung Chen et al., « Effects of taurine on striatal dopamine transporter expression and dopamine uptake in SHR rats », *Behavioural Brain Research* 348 (1 août 2018): 219-26, <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2018.04.031>.

- 
- <sup>186</sup> R. A. Chapman, M.-S. Suleiman, et Y. E. Earm, « Taurine and the heart », *Cardiovascular Research* 27, n° 3 (1 mars 1993): 358-63, <https://doi.org/10.1093/cvr/27.3.358>.
- <sup>187</sup> Purushottam Jangid et al., « Comparative Study of Efficacy of L-5-Hydroxytryptophan and Fluoxetine in Patients Presenting with First Depressive Episode », *Asian Journal of Psychiatry* 6, n° 1 (février 2013): 29-34, <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2012.05.011>.
- <sup>188</sup> Yihuai Gao et al., « Effects of Ganopoly (a Ganoderma Lucidum Polysaccharide Extract) on the Immune Functions in Advanced-Stage Cancer Patients », *Immunological Investigations* 32, n° 3 (août 2003): 201-15.
- <sup>189</sup> Yihuai Gao et al., « Effects of Water-Soluble Ganoderma Lucidum Polysaccharides on the Immune Functions of Patients with Advanced Lung Cancer », *Journal of Medicinal Food* 8, n° 2 (2005): 159-68, <https://doi.org/10.1089/jmf.2005.8.159>.
- <sup>190</sup> « Predominant Inhibition of Ganoderic Acid S on the Thromboxane A2-Dependent Pathway in Human Platelets Response to Collagen », ResearchGate, consulté le 11 décembre 2018, [http://dx.doi.org/10.1016/S1388-1981\(98\)00012-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1388-1981(98)00012-2).
- <sup>191</sup> Gao et al., « Effects of Water-Soluble Ganoderma Lucidum Polysaccharides on the Immune Functions of Patients with Advanced Lung Cancer ».
- <sup>192</sup> Xiang-Yu Cui et al., « Extract of Ganoderma Lucidum Prolongs Sleep Time in Rats », *Journal of Ethnopharmacology* 139, n° 3 (15 février 2012): 796-800, <https://doi.org/10.1016/j.jep.2011.12.020>.
- <sup>193</sup> Kohei Shomori et al., « Antitumor Effects of a Water-Soluble Extract from Maitake (Grifola Frondosa) on Human Gastric Cancer Cell Lines », *Oncology Reports* 22, n° 3 (septembre 2009): 615-20.
- <sup>194</sup> Shomori et al.
- <sup>195</sup> M. Fukushima et al., « Cholesterol-Lowering Effects of Maitake (Grifola Frondosa) Fiber, Shiitake (Lentinus Edodes) Fiber, and Enokitake (Flammulina Velutipes) Fiber in Rats », *Experimental Biology and Medicine (Maywood, N.J.)* 226, n° 8 (septembre 2001): 758-65.
- <sup>196</sup> Y. Kabir, M. Yamaguchi, et S. Kimura, « Effect of Shiitake (Lentinus Edodes) and Maitake (Grifola Frondosa) Mushrooms on Blood Pressure and Plasma Lipids of Spontaneously Hypertensive Rats », *Journal of Nutritional Science and Vitaminology* 33, n° 5 (octobre 1987): 341-46.
- <sup>197</sup> Jaung-Geng Lin et al., « An Extract of Agaricus Blazei Murill Administered Orally Promotes Immune Responses in Murine Leukemia BALB/c Mice in Vivo », *Integrative Cancer Therapies* 11, n° 1 (mars 2012): 29-36, <https://doi.org/10.1177/1534735411400314>.
- <sup>198</sup> Lin et al.
- <sup>199</sup> Linda K Ellertsen et Geir Hetland, « An extract of the medicinal mushroom Agaricus blazei Murill can protect against allergy », *Clinical and Molecular Allergy : CMA* 7 (5 mai 2009): 6, <https://doi.org/10.1186/1476-7961-7-6>.
- <sup>200</sup> Ellertsen et Hetland.
- <sup>201</sup> Yu-Kan Liu et Wei Shen, « Inhibitive effect of cordyceps sinensis on experimental hepatic fibrosis and its possible mechanism », *World Journal of Gastroenterology* 9, n° 3 (15 mars 2003): 529-33, <https://doi.org/10.3748/wjg.v9.i3.529>.
- <sup>202</sup> Chih Chao Hsu et al., « In Vivo and in Vitro Stimulatory Effects of Cordyceps Sinensis on Testosterone Production in Mouse Leydig Cells », *Life Sciences* 73, n° 16 (5 septembre 2003): 2127-36.
- <sup>203</sup> Zhenzhen Hu et al., « Cordycepin Increases Nonrapid Eye Movement Sleep via Adenosine Receptors in Rats », Research article, Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2013, <https://doi.org/10.1155/2013/840134>.
- <sup>204</sup> Zhao et al., « Bioactivity-Directed Isolation, Identification of Diuretic Compounds from Polyporus Umbellatus ».
- <sup>205</sup> Xinqun Li, Wen Xu, et Jun Chen, « Polysaccharide Purified from Polyporus Umbellatus (Per) Fr Induces the Activation and Maturation of Murine Bone-Derived Dendritic Cells via Toll-like Receptor 4 », *Cellular Immunology* 265, n° 1 (2010): 50-56, <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2010.07.002>.
- <sup>206</sup> Koichiro Mori et al., « Nerve Growth Factor-Inducing Activity of Hericium Erinaceus in 1321N1 Human Astrocytoma Cells », *Biological & Pharmaceutical Bulletin* 31, n° 9 (septembre 2008): 1727-32.
- <sup>207</sup> Koichiro Mori et al., « Effects of Hericium Erinaceus on Amyloid  $\beta$ (25-35) Peptide-Induced Learning and Memory Deficits in Mice », *Biomedical Research (Tokyo, Japan)* 32, n° 1 (février 2011): 67-72.
- <sup>208</sup> Chunchao Han et al., « Hypoglycemic activity of fermented mushroom of Coprinus comatus rich in vanadium », *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 20, n° 3 (26 septembre 2006): 191-96, <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2006.06.003>.

- 
- <sup>209</sup> Ströhle, « Nutrition in Oncology: The Case of Micronutrients (Review) », *Oncology Reports*, 2 septembre 2010, [https://doi.org/10.3892/or\\_00000925](https://doi.org/10.3892/or_00000925).
- <sup>210</sup> Ströhle.
- <sup>211</sup> Jessica L. Heath et al., « Iron Deprivation in Cancer—Potential Therapeutic Implications », *Nutrients* 5, n° 8 (24 juillet 2013): 2836-59, <https://doi.org/10.3390/nu5082836>.
- <sup>212</sup> T. Lamy et al., « Intérêt d'une supplémentation en vitamine C chez les patients hémodialysés résistants à l'érythropoïétine », *Néphrologie & Thérapeutique* 13, n° 5 (septembre 2017): 335-36, <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2017.08.159>.
- <sup>213</sup> Kent L. Erickson, Edward A. Medina, et Neil E. Hubbard, « Micronutrients and Innate Immunity », *The Journal of Infectious Diseases* 182, n° Supplement\_1 (1 septembre 2000): S5-10, <https://doi.org/10.1086/315922>.
- <sup>214</sup> Petra Niklowitz et al., « Enrichment of coenzyme Q10 in plasma and blood cells: defense against oxidative damage », *International Journal of Biological Sciences* 3, n° 4 (5 avril 2007): 257-62.
- <sup>215</sup> Christa L. Fischer Walker et Robert E. Black, « Micronutrients and Diarrheal Disease », *Clinical Infectious Diseases* 45, n° Supplement\_1 (15 juillet 2007): S73-77, <https://doi.org/10.1086/518152>.
- <sup>216</sup> L. Cynober, « Rôle des acides aminés dans la relation hôte-tumeur », */data/revues/00034509/0058SUP6/452/*, 20 février 2008, <https://www.em-consulte.com/en/article/87595>.
- <sup>217</sup> Marcus Schlemmer et al., « Is glutamine deficiency the link between inflammation, malnutrition, and fatigue in cancer patients? », *Clinical Nutrition* 34, n° 6 (1 décembre 2015): 1258-65, <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2014.12.021>.
- <sup>218</sup> B Daniele et al., « Oral glutamine in the prevention of fluorouracil induced intestinal toxicity: a double blind, placebo controlled, randomised trial », *Gut* 48, n° 1 (janvier 2001): 28-33, <https://doi.org/10.1136/gut.48.1.28>.
- <sup>219</sup> Ozgur Donmez Tutanc et al., « The Efficacy of Oral Glutamine in Prevention of Acute Radiotherapy-Induced Esophagitis in Patients with Lung Cancer », *Contemporary Oncology (Poznan, Poland)* 17, n° 6 (2013): 520-24, <https://doi.org/10.5114/wo.2013.38912>.
- <sup>220</sup> Martin Lajous et al., « Folate, Vitamin B6, and Vitamin B12 Intake and the Risk of Breast Cancer Among Mexican Women », *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers* 15, n° 3 (1 mars 2006): 443-48, <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-05-0532>.
- <sup>221</sup> Min Chen et al., « Pyridoxine for Prevention of Hand-Foot Syndrome Caused by Chemotherapy: A Systematic Review », *PLoS ONE* 8, n° 8 (20 août 2013), <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0072245>.
- <sup>222</sup> Kucuktulu Eda et al., « The effects of enteral glutamine on radiotherapy induced dermatitis in breast cancer », *Clinical Nutrition* 35, n° 2 (1 avril 2016): 436-39, <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2015.03.009>.
- <sup>223</sup> Ralph Muecke et al., « Selenium in Radiation Oncology—15 Years of Experiences in Germany », *Nutrients* 10, n° 4 (13 avril 2018), <https://doi.org/10.3390/nu10040483>.
- <sup>224</sup> Serap Koybasi et al., « Recurrent aphthous stomatitis: investigation of possible etiologic factors », *American Journal of Otolaryngology* 27, n° 4 (1 juillet 2006): 229-32, <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2005.09.022>.
- <sup>225</sup> Masoume Rambod, Nilofar Pasyar, et Mani Ramzi, « The effect of zinc sulfate on prevention, incidence, and severity of mucositis in leukemia patients undergoing chemotherapy », *European Journal of Oncology Nursing* 33 (1 avril 2018): 14-21, <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2018.01.007>.
- <sup>226</sup> Mustafa Vecdi Ertekin et al., « Zinc sulfate in the prevention of radiation-induced oropharyngeal mucositis: a prospective, placebo-controlled, randomized study », *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics\*Physics* 58, n° 1 (1 janvier 2004): 167-74, [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(03\)01562-1](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(03)01562-1).
- <sup>227</sup> N. Boukhettala et al., « P.194 Un régime nutritionnel spécifique contenant des protéines de lactosérum, de la glutamine et du TGF-beta module le métabolisme protéique intestinal au cours d'une mucite chimio-induite chez le rat », *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, Hépatogastroentérologie et Oncologie Digestive. JFHOD 2009. Palais des Congrès-Paris, France. 19-22 mars 2009, 33, n° 3, Supplement 1 (1 mars 2009): A115, [https://doi.org/10.1016/S0399-8320\(09\)72825-8](https://doi.org/10.1016/S0399-8320(09)72825-8).
- <sup>228</sup> F. Graziano et al., « Potential Role of Levocarnitine Supplementation for the Treatment of Chemotherapy-Induced Fatigue in Non-Anaemic Cancer Patients », *British Journal of Cancer* 86, n° 12 (17 juin 2002): 1854-57, <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6600413>.
- <sup>229</sup> D. A. Porter et al., « The Effect of Oral Coenzyme Q10 on the Exercise Tolerance of Middle-Aged, Untrained Men », *International Journal of Sports Medicine* 16, n° 7 (octobre 1995): 421-27, <https://doi.org/10.1055/s-2007-973031>.
- <sup>230</sup> G. Hardy et J. Watkins, « Can oral glutamine ameliorate chronic fatigue syndrome? A pilot study », *Nutrition* 24, n° 5 (1 mai 2008): 506, <https://doi.org/10.1016/j.nut.2008.01.035>.

- 
- <sup>231</sup> Carlos Illana Esteban, « [Cordyceps sinensis, a fungi used in the Chinese traditional medicine] », *Revista Iberoamericana De Micologia* 24, n° 4 (31 décembre 2007): 259-62.
- <sup>232</sup> Xiao Yi, Huang Xi-zhen, et Zhu Jia-shi, « Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Clinical Trial and Assessment of Fermentation Product of Cordyceps Sinensis (Cs-4) in Enhancing Aerobic Capacity and Respiratory Function of the Healthy Elderly Volunteers », *Chinese Journal of Integrative Medicine* 10, n° 3 (1 septembre 2004): 187-92, <https://doi.org/10.1007/BF02836405>.
- <sup>233</sup> Zohreh Ghoreishi et al., « Omega-3 Fatty Acids Are Protective against Paclitaxel-Induced Peripheral Neuropathy: A Randomized Double-Blind Placebo Controlled Trial », *BMC Cancer* 12 (15 août 2012): 355, <https://doi.org/10.1186/1471-2407-12-355>.
- <sup>234</sup> Michael K. Turner et al., « Prevalence and Clinical Correlates of Vitamin D Inadequacy among Patients with Chronic Pain », *Pain Medicine (Malden, Mass.)* 9, n° 8 (novembre 2008): 979-84, <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2008.00415.x>.
- <sup>235</sup> « Vitamin D threshold to prevent aromatase inhibitor-induced arthralgia: a prospective cohort study. - PubMed - NCBI », consulté le 30 décembre 2018, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20665105>.
- <sup>236</sup> Jiri Grim et al., « Selected Risk Nutritional Factors for Chemotherapy-Induced Polyneuropathy », *Nutrients* 9, n° 6 (25 mai 2017), <https://doi.org/10.3390/nu9060535>.
- <sup>237</sup> « Cardiac toxicity of sunitinib and sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. - PubMed - NCBI », consulté le 26 décembre 2018, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18838713>.
- <sup>238</sup> Illana Esteban, « [Cordyceps sinensis, a fungi used in the Chinese traditional medicine] ».
- <sup>239</sup> Ang-Peng Wong, Aleksandra Niedzwiecki, et Matthias Rath, « Myocardial Energetics and the Role of Micronutrients in Heart Failure: A Critical Review », s. d., 12; Ahmed M. Kabel et Abeer A. Elkhoely, « Targeting proinflammatory cytokines, oxidative stress, TGF- $\beta$ 1 and STAT-3 by rosuvastatin and ubiquinone to ameliorate trastuzumab cardiotoxicity », *Biomedicine & Pharmacotherapy* 93 (1 septembre 2017): 17-26, <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.06.033>.
- <sup>240</sup> L. Belaid et al., « Incidence de l'hypertension artérielle chez les patients traités par thérapies ciblées par voie orale en pratique quotidienne », *Néphrologie & Thérapeutique*, Premier congrès de la Société francophone de néphrologie dialyse et transplantation (SFNDT), 12, n° 5 (1 septembre 2016): 409-10, <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2016.07.136>.
- <sup>241</sup> Mark C. Houston et Karen J. Harper, « Potassium, Magnesium, and Calcium: Their Role in Both the Cause and Treatment of Hypertension », *The Journal of Clinical Hypertension* 10, n° 7 (2008): 3-11, <https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2008.08575.x>.
- <sup>242</sup> Houston et Harper.
- <sup>243</sup> Mark C. Houston, « Le Rôle de l'analyse Des Micronutriments Cellulaires, Des Nutraceutiques, Des Vitamines, Des Antioxydants et Des Minéraux Dans La Prévention et Le Traitement de l'hypertension et Des Maladies Cardiovasculaires », *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease* 4, n° 3 (1 juin 2010): 165-83, <https://doi.org/10.1177/1753944710368205>.
- <sup>244</sup> Tanya T. W. Chu et al., « Study of Potential Cardioprotective Effects of Ganoderma Lucidum (Lingzhi): Results of a Controlled Human Intervention Trial », *The British Journal of Nutrition* 107, n° 7 (avril 2012): 1017-27, <https://doi.org/10.1017/S0007114511003795>.
- <sup>245</sup> A. -M. Roussel, « Chrome et syndrome métabolique: Chromium and the metabolic syndrome », *Médecine des Maladies Métaboliques* 3, n° 5 (1 novembre 2009): 483-85, [https://doi.org/10.1016/S1957-2557\(09\)73294-8](https://doi.org/10.1016/S1957-2557(09)73294-8).
- <sup>246</sup> Rabinovitz et al., « Effect of Chromium Supplementation on Blood Glucose and Lipid Levels in Type 2 Diabetes Mellitus Elderly Patients ».
- <sup>247</sup> Han et al., « Hypoglycemic activity of fermented mushroom of Coprinus comatus rich in vanadium ».
- <sup>248</sup> Haydar Ali Erken et al., « Selenium partially prevents cisplatin-induced neurotoxicity: A preliminary study », *NeuroToxicology* 42 (1 mai 2014): 71-75, <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2014.04.002>.
- <sup>249</sup> Andrea Pace et al., « Neuroprotective Effect of Vitamin E Supplementation in Patients Treated with Cisplatin Chemotherapy », *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 21, n° 5 (1 mars 2003): 927-31, <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.05.139>.
- <sup>250</sup> Giulia Bianchi et al., « Symptomatic and neurophysiological responses of paclitaxel- or cisplatin-induced neuropathy to oral acetyl-L-carnitine », *European Journal of Cancer* 41, n° 12 (1 août 2005): 1746-50, <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2005.04.028>.

- 
- <sup>251</sup> Heloísa Della Coletta Francescato et al., « Effect of oral selenium administration on cisplatin-induced nephrotoxicity in rats », *Pharmacological Research* 43, n° 1 (1 janvier 2001): 77-82, <https://doi.org/10.1006/phrs.2000.0754>.
- <sup>252</sup> Lubomir Bodnar et al., « Renal protection with magnesium subcarbonate and magnesium sulphate in patients with epithelial ovarian cancer after cisplatin and paclitaxel chemotherapy: A randomised phase II study », *European Journal of Cancer* 44, n° 17 (1 novembre 2008): 2608-14, <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.08.005>.
- <sup>253</sup> Karrie T. Amor, Rashid M. Rashid, et Paradi Mirmirani, « Does D Matter? The Role of Vitamin D in Hair Disorders and Hair Follicle Cycling », *Dermatology Online Journal* 16, n° 2 (15 février 2010): 3.
- <sup>254</sup> « Why bortezomib cannot go with 'green'? », consulté le 28 décembre 2018, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3860349/>.
- <sup>255</sup> Susana A. Ruiz-Tagle et al., « Micronutrients in Hair Loss », *Our Dermatology Online* 9, n° 3 (1 juillet 2018): 320-28, <https://doi.org/10.7241/ourd.20183.25>.
- <sup>256</sup> I. T. Rubio et al., « Effect of Glutamine on Methotrexate Efficacy and Toxicity », *Annals of Surgery* 227, n° 5 (mai 1998): 772-78; discussion 778-780.

---

## SERMENT DE GALIEN

*Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :*

- ❖ *D'honorer ceux qui m'ont instruit 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, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ *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 d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.*

---

<p style="text-align: center;"><b>PRISE EN CHARGE DES EFFETS INDESIRABLES DES CHIMIOETHERAPIES ORALES A L'OFFICINE PAR LA MICRONUTRITION</b></p>
--

## Résumé

Les cas de cancers sont de plus en plus nombreux dans l'hexagone. Avec un nombre grandissant de cas, de nouvelles molécules voient le jour ainsi que de nouveaux protocoles qui s'accompagnent d'effets indésirables souvent mal connus par le pharmacien d'officine. La prise en charge des patients atteints de cancer est donc un enjeu important pour les pharmaciens d'officine. D'ici 2020, les thérapies orales représenteront plus de 50% des protocoles de prise en charge des pathologies cancéreuses, ce qui engendra une augmentation du nombre de molécules qui seront disponibles dans le réseau des pharmacies de ville.

Avec les nouvelles missions proposées aux pharmaciens : la participation au réseau de vaccination et leur suivi, la télémédecine, les futures prescriptions pharmaceutiques, ainsi que la genèse de groupements spécialisés dans la pharmacie clinique, le pharmacien aura une place stratégique dans le réseau extrahospitalier. L'avenir de la profession repose sur la capacité du pharmacien à évoluer et à assimiler ces nouvelles connaissances.

En ce sens, le rôle du pharmacien dans la prise en charge des effets indésirables des chimiothérapies est important : il est en première ligne lors de la sortie du patient, il est donc indispensable qu'il puisse répondre aux interrogations de celui-ci. A l'heure actuelle, les ordonnances comportant des chimiothérapies sont les plus complexes à analyser pour les pharmaciens. Au-delà de la simple analyse d'ordonnance, le pharmacien a pour rôle d'accompagner le patient durant sa maladie, et de limiter l'impact du traitement sur sa qualité de vie.

La prise en charge des effets indésirables à l'officine se résume actuellement à une approche symptomatique.

La micronutrition permet, grâce à des connaissances récentes, de prévenir et de traiter certains de ces effets indésirables, ou de réduire leur gravité. Elle permet une approche personnalisée du patient grâce à une démarche globale.

Les solutions micronutritionnelles apportées permettent d'améliorer la qualité de vie des patients. La réduction de l'impact des effets indésirables sur le patient présente un double intérêt : elle améliorera la tolérance au traitement, et ainsi l'observance et l'efficacité du traitement.

Mots clés :

ONCOLOGIE, MICRONUTRITION, PHARMACIEN, OFFICINE, CHIMIOETHERAPIES, EFFETS INDESIRABLES, prévention.