



**HAL**  
open science

# Recours à la phytothérapie dans le cancer du sein métastatique : quel impact sur la sécurité d'emploi des traitements anticancéreux et la qualité de vie des patientes ?

Julie Ducray

## ► To cite this version:

Julie Ducray. Recours à la phytothérapie dans le cancer du sein métastatique : quel impact sur la sécurité d'emploi des traitements anticancéreux et la qualité de vie des patientes ?. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-02963999

**HAL Id: dumas-02963999**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02963999>**

Submitted on 12 Oct 2020

**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.

MÉMOIRE  
DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPECIALISÉES  
DE PHARMACIE

Soutenu le 9 octobre 2020

Par Mme Julie DUCRAY  
Née le 6 avril 1992

Conformément aux dispositions de l'Arrêté du 04 octobre 1988  
tenant lieu de

THÈSE  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN  
PHARMACIE

----oOo----

**TITRE :**

**Recours à la phytothérapie dans le cancer du sein métastatique : quel  
impact sur la sécurité d'emploi des traitements anticancéreux et la qualité  
de vie des patientes ?**

----oOo----

**JURY :**

Président : Pr Benjamin GUILLET

Directeur : Dr Bertrand POURROY

Membres : Dr Florian CORREARD,

Dr Wakil AZOUZA,

Dr Hélène PEYRIERE

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 POITEVIN
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 CRYPTOGRAMIE, 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-LEDDET 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 DESMARCHELIER
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

**CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE**

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

## Remerciements

A mon président du jury, Pr Benjamin GUILLET, pour me faire l'honneur de présider cette thèse. Mais avant tout, merci Benjamin pour ce super stage de radiopharmacie à Marseille, qui a été très enrichissant. Merci d'avoir été à l'écoute, et très présent. Merci pour tout votre soutien et vos conseils pour la bonne réalisation de mon parcours professionnel.

A mon directeur de thèse, Dr Bertrand POURROY, d'avoir accepté d'encadrer ce travail et de m'avoir accompagné tout au long de sa réalisation. Merci d'avoir choisi avec moi un sujet qui me tient à cœur, le cancer du sein. Surtout, merci de m'avoir fait adorer le métier de pharmacien, dès mon externat. J'ai beaucoup de respect et d'admiration pour vous. Que ce soit mon externat ou mon stage d'interne, j'ai passé des moments extras à vos côtés, vous m'avez appris beaucoup de choses (même l'alphabet Russe), on a beaucoup plaisanté aussi, et quelques larmes également car « il faut bosser bordel !! ». Vous avez toujours su me conseiller tout au long de mon internat, pour le choix des différents stages, et je vous remercie, grâce à vous j'ai pu travailler avec une super team de chefs ! Merci également pour votre soutien dans des sujets plus personnels.

Aux membres du jury, Dr Florian CORREARD, Dr Wakil AZOUZA, Dr Hélène PEYRIERE, d'avoir très gentiment accepté d'être membre du jury de ma thèse.

Florian, merci pour ces 6 mois durant lesquels tu as été un chef génial. Tu m'as tellement appris, tu as été plus que disponible. L'ambiance était folle, j'ai adoré ce stage. Tu as également été d'un très grand soutien, et d'une grande patience (on reparle de l'arrivé au congrès à Nantes, avec les valises, dans le hall, par terre avec l'ordi dans les mains pour vite m'aider à soumettre mon résumé avant la deadline ?). Je n'oublierai jamais ces moments incroyables.

Wakil, un grand merci pour ce stage si parfait à Mougins. Tu t'es toujours soucié de me transmettre le plus de connaissances possibles, j'ai appris énormément de choses à tes côtés, 6 mois c'était trop court, j'aurais très volontiers prolongé si cela était possible. Tu m'as donné des rêves et de l'ambition et je t'en remercie beaucoup. Tu as toujours été bienveillant, un grand merci. On a, bien sûr, également trouvé le temps de bien rire et de raconter beaucoup de bêtises ! J'ai adoré tous ces moments, merci.



Au Dr Raphaëlle FANCIULLINO, pour m'avoir encadré durant mon stage d'oncohémat. C'était un stage vraiment très intéressant. Tu as réussi à créer une super relation avec le service d'oncohémat de la Conception, ce qui rend ce stage encore plus enrichissant. Tu es tellement dynamique, merci pour tout ce que tu m'as appris.

Au Dr Philippe GARRIGUE, pour m'avoir appris beaucoup de choses à Cerimed. C'était très formateur et toujours dans la bonne humeur, merci.

Au Dr Isabelle BENARD-THIERY, pour ton soutien et ton accompagnement durant tout mon internat. J'ai fait mon premier, et mes deux derniers stages dans ta pharmacie, et c'était à chaque fois très intéressant et un réel plaisir de venir travailler. Je te dois beaucoup, et je ne te remercierai jamais assez de me faire confiance et de me permettre de rester à Lacassagne en tant qu'assistante, tu sais combien cet établissement me tient à cœur. Une pensée aussi pour notre petit Oréo, quelle aventure avec cette petite boule de poil, un vrai battant, qu'on n'oubliera pas.

Au Dr Nathalie DUBOUE, Dr Emmanuelle BESREST, Dr Caroline Maurel, pour m'avoir fait passer de supers stages à Lacassagne. J'ai fait mon 1<sup>er</sup> semestre à Lacassagne, j'avais tout à apprendre, vous avez été très présentes et patientes, merci pour toute votre bienveillance. Vous avez été, et vous êtes toujours, à l'écoute et disponibles pour m'apprendre des choses, un très grand merci. Merci à toutes les trois, de continuer à bien me former, et d'avoir épongé plus de travail pour me libérer du temps pour l'écriture de cette thèse, cela m'a bien aidé. Je suis ravie de pouvoir faire mon assistanat à vos côtés.

Au Dr Nadine SAPIN, pour m'avoir appris plein de chose durant ces 7 mois (c'est quand même exceptionnel, mais c'est malgré tout passé beaucoup trop vite). J'ai beaucoup aimé ce stage. Un grand merci pour ta gentillesse, pour tout ce que tu m'as transmis durant ce stage. Merci également d'avoir accepté que je fasse mon assistanat dans ta radiopharmacie.

A toute l'équipe de la pharmacie du Centre Antoine Lacassagne, pour votre gentillesse, vos sourires, c'est un plaisir de travailler avec vous.

A tous les oncologues de sénologie du Centre Antoine Lacassagne pour m'avoir laissé libre accès à leurs dossiers médicaux.

A l'équipe de statistique du CAL, plus particulièrement Renaud SCHIAPPA, Brice THAMPHYA, et au Dr Emmanuel CHAMOREY, pour votre très grande aide dans l'analyse des résultats de cette thèse. Vous avez été très réactifs, ultra disponibles, très patients, un grand merci. En plus de ça vous être toujours de très bonne humeur et souriants c'est un plaisir de travailler avec vous.

Sur le plan personnel,

A mon chéri, pour tout ce que tu es. Merci d'être présent pour moi chaque jour, de m'avoir soutenu dans mes études, et ce malgré la distance Nice – Marseille au début. Merci pour ces supers souvenirs en garde, notamment la Saint-Valentin à la Conception, c'était tellement insolite et tellement bien ! Merci pour ton aide dans la réalisation de cette thèse. Je te remercie aussi pour les super vacances que l'on passe ensemble, et notamment les dernières, dans le maquis Corse, en pleine préparation de la thèse sur la phytothérapie, pour être au plus près des immortelles, du thym et de la marjolaine. Tout simplement merci pour notre vie à deux. Je t'aime de tout mon cœur.

A ma maman, pour ta présence chaque jour de ma vie. Tu es la meilleure maman, une femme belle, brillante, rigolote. Je suis fière d'être ta fille. Merci de m'avoir permis de faire ces études de pharmacie, de m'avoir toujours redonné le sourire. Merci aussi pour tout ce que tu fais pour mes sœurs et moi. Ton aide a aussi été précieuse dans la réalisation de cette thèse. Le cancer du sein... ce n'est pas pour rien... tu es un modèle pour moi. Je t'aime

A ma petite Sarah, d'être ma sœur. Tu es une perle ! Tu es si mature pour ton âge, et tu as su être d'un si grand soutien dans la préparation de mon concours de l'internat, merci ma puce. Un poisson pilote en or !

A Camille et Maxime, ma sœur et mon beau-frère. Je vous souhaite beaucoup de bonheur tous les deux.

A Daddy et Gagou, les meilleurs grands-parents qui puissent exister. Vous avez toujours tout fait pour nous, et je ne sais comment vous remercier. Gagou, dès notre plus jeune âge tu nous as appris des choses, à lire, à écrire, par la suite l'histoire, le français, la philosophie. Daddy, un grand médecin, tu as également toujours accompagné mes études, avec toi c'était plutôt maths, physiques et SVT. Vous avez été d'un très grand soutien durant toutes mes études, merci. Merci aussi de m'avoir permis d'avoir une enfance des plus heureuses. Je vous aime.

A mon papa, merci pour les bons souvenirs qu'on garde en tête. Tu me manques trop souvent. Je t'aime.

A Alex, pour m'avoir supportée jusqu'à maintenant. Je te souhaite d'être heureux !

A Gillou, Violaine, Pauline, Mathilde, et Lucie. Je vous embrasse.

A mes sœurs Margaux et Iris. Je pense à vous.

A mon parrain, Eric. Je t'embrasse.

A mes beaux-parents, Angèle et Georges, pour m'avoir accueilli à bras ouvert dans votre famille. Merci pour votre gentillesse, je vous embrasse.

A mes amis qui ont toujours été là pour moi, et avec qui je garde de merveilleux souvenirs, Elodie et Edouard, Vanina, Morgane et Julien, Elodie, Agnès, Cécilia.

***« 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. »***

# Table des matières

<b>LISTE DES FIGURES .....</b>	<b>14</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX .....</b>	<b>15</b>
<b>LISTE DES ANNEXES .....</b>	<b>16</b>
<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS .....</b>	<b>17</b>
<b>1. INTRODUCTION.....</b>	<b>18</b>
<b>2. LE CANCER DU SEIN.....</b>	<b>18</b>
2.1. LE CANCER DU SEIN .....	18
2.1.1. Définition.....	18
2.1.2. Épidémiologie.....	19
2.1.3. Diagnostic .....	19
2.1.4. Classification .....	20
2.2. LE CANCER DU SEIN METASTATIQUE .....	20
2.3. PRISE EN CHARGE MEDICAMENTEUSE DU CANCER DU SEIN.....	21
2.3.1. Généralités.....	21
2.3.2. Choix du traitement médicamenteux.....	22
2.3.3. Les traitements du cancer du sein métastatique disponibles .....	23
2.3.3.1. Hormonothérapie.....	23
2.3.3.1.1. Femme en pré-ménopause .....	23
2.3.3.1.2. Femme en post-ménopause .....	23
2.3.3.2. Chimiothérapie.....	24
2.3.3.2.1. Tumeurs HER2 -.....	24
2.3.3.2.2. Tumeurs HER2 +++ .....	24
2.3.3.3. Tumeurs RH-/HER2- (triple négatives).....	24
2.3.3.4. Tumeurs BRCA mutées .....	25
2.3.4. Tolérance de la thérapie anticancéreuse .....	25
<b>3. LA PHYTOTHERAPIE ET LES MEDECINES COMPLEMENTAIRES.....</b>	<b>26</b>
3.1. DEFINITION .....	26
3.2. GENERALITES .....	27
3.3. PROFIL DES PATIENTES .....	28
3.4. ACCES A LA PHYTOTHERAPIE EN FRANCE .....	28
3.5. UN REGAIN D'INTERET POUR LA PHYTOTHERAPIE .....	29
3.6. ÉTAT DES LIEUX DANS LE CANCER DU SEIN METASTATIQUE .....	30
3.7. RISQUES LIES A L'UTILISATION DE PHYTOTHERAPIE .....	31
<b>4. PHYTOTHERAPIE ET PATIENTES ATTEINTES DE CANCER DU SEIN METASTATIQUE : RETOUR D'EXPERIENCE .....</b>	<b>33</b>
4.1. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE .....	33
4.1.1. Objectif principal.....	33
4.1.2. Objectifs secondaires : .....	33
4.2. MATERIELS ET METHODES .....	33
4.2.1. Durée de l'étude.....	34
4.2.2. Recrutement des patientes .....	34
4.2.2.1. Population étudiée .....	34
4.2.2.2. Critères d'inclusion .....	34
4.2.2.3. Critères de non-inclusion :.....	35
4.2.3. Informations recueillies dans le dossier médical.....	35

4.2.4.	<i>Organisation des entretiens avec les patientes</i> .....	36
4.2.5.	<i>Déroulement de l'entretien</i> .....	36
4.2.5.1.	Informations personnelles et présentation de l'étude .....	36
4.2.5.2.	La phytothérapie consommée .....	36
4.2.5.3.	Tolérance à la 1 <sup>ère</sup> ligne métastatique anticancéreuse .....	37
4.2.5.4.	Adhésion thérapeutique et qualité de vie .....	37
4.2.6.	<i>Présentation du questionnaire ACCEPT®</i> .....	38
4.2.7.	<i>Présentation du questionnaire QLQC30-BR23</i> .....	38
4.2.8.	<i>Analyse des interactions potentielles entre phytothérapie et thérapie anticancéreuses</i> .....	40
4.2.8.1.	Présentation de About Herbs .....	41
4.2.8.2.	Présentation de Drugs.com .....	41
4.2.8.3.	Présentation de HEDRINE .....	42
4.2.9.	<i>Analyse statistique des résultats de l'étude</i> .....	43
4.3.	RESULTATS .....	43
4.3.1.	<i>Effectif de la population de l'étude</i> .....	43
4.3.2.	<i>Description générale de la population de l'étude</i> .....	44
4.3.2.1.	Sexe et moyenne d'âge .....	44
4.3.2.2.	Statut HER2 et récepteurs hormonaux .....	44
4.3.2.3.	Ligne de traitement au moment de l'entretien pharmaceutique .....	45
4.3.2.4.	Traitements 1 <sup>ère</sup> ligne métastatique .....	45
4.3.2.5.	Recours à la phytothérapie .....	46
4.3.2.5.1.	Période d'initiation de la phytothérapie .....	46
4.3.2.5.2.	Plantes consommées .....	46
4.3.2.5.3.	Lieux d'achat de la phytothérapie .....	46
4.3.2.5.4.	Influences quant à la prise de phytothérapie .....	47
4.3.2.6.	Interactions plantes / traitements anticancéreux conventionnels .....	48
4.3.2.6.1.	Nombre d'interactions plantes / médicaments anticancéreux .....	48
4.3.2.6.2.	Intérêt des outils d'analyse utilisés .....	48
4.3.2.6.3.	Exemples d'interaction plante / thérapie anticancéreuse .....	49
4.3.2.7.	Étude de comparabilité des 2 sous-populations de notre étude .....	50
4.3.2.7.1.	Age .....	50
4.3.2.7.2.	Statut HER2 .....	50
4.3.2.7.3.	Récepteurs hormonaux .....	51
4.3.2.7.4.	Ligne de traitement métastatique au moment de l'entretien pharmaceutique .....	51
4.3.2.7.5.	Traitements 1 <sup>ère</sup> ligne métastatique .....	52
4.3.2.7.6.	Traitements antérieurs à la 1 <sup>ère</sup> ligne métastatique .....	52
4.3.2.8.	Impact de la phytothérapie sur l'efficacité du traitement anticancéreux de 1 <sup>ère</sup> ligne métastatique .....	53
4.3.2.8.1.	Durée de traitement .....	53
4.3.2.8.2.	Réponse au traitement .....	53
4.3.2.9.	Tolérance au traitement .....	55
4.3.2.9.1.	Report de traitement .....	55
4.3.2.9.2.	Diminution de posologie .....	55
4.3.2.9.3.	Effets indésirables .....	55
4.3.2.9.4.	Tolérance globale à la thérapie anticancéreuse conventionnelle .....	59
4.3.2.10.	Impact de la phytothérapie sur l'adhésion au traitement des patientes en 1 <sup>ère</sup> ligne thérapeutique métastatique .....	59
4.3.2.11.	Impact de la phytothérapie sur la qualité de vie des patientes en 1 <sup>ère</sup> ligne thérapeutique métastatique	
	62	
4.4.	CONCLUSION .....	64
<b>5.</b>	<b>DISCUSSION ET PERSPECTIVES</b> .....	<b>65</b>
5.1.	LIEN ENTRE PHYTOTHERAPIE ET TRAITEMENT ANTERIEUR A LA 1 <sup>ERE</sup> LIGNE METASTATIQUE .....	66
5.2.	DES RESULTATS CONTRADICTOIRES CONCERNANT LA SURVENUE D'EFFETS INDESIRABLES .....	66
5.3.	LIMITES DE L'ETUDE .....	67

5.3.1.	<i>Notion de dose de phytothérapie consommées.....</i>	67
5.3.2.	<i>Phytothérapie, une définition vaste.....</i>	68
5.3.3.	<i>Étude rétrospective.....</i>	68
5.3.4.	<i>Exhaustivité des outils d'analyse des interactions plantes / médicaments conventionnels .....</i>	69
5.3.5.	<i>Entretiens pharmaceutiques réalisés par téléphone.....</i>	69
5.4.	PRISE DE CONSCIENCE PAR LES PROFESSIONNELS DE SANTE.....	70
5.5.	APPLICATION EN ROUTINE .....	70
5.6.	LIEN VILLE HOPITAL .....	71
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>		<b>72</b>
<b>ANNEXES.....</b>		<b>77</b>
<b>SERMENT DE GALIEN.....</b>		<b>93</b>

## Liste des figures

FIGURE 1 : REPRESENTATION GRAPHIQUE DU NOMBRE DE PATIENTES EN FONCTION DU LIEU D'ACHAT DE LA PHYTOTHERAPIE. ....	47
FIGURE 2 : REPRESENTATION GRAPHIQUE DU NOMBRE DE PATIENTES EN FONCTION DES DIFFERENTES INFLUENCES CONCERNANT LA PRISE DE PHYTOTHERAPIE. ....	47
FIGURE 3 : PARTICIPATION DE CHAQUE OUTIL A LA MISE EN EVIDENCE D'AU MOINS UNE INTERACTION PLANTE / MEDICAMENT PAR PATIENTE. ....	48
FIGURE 4 : TRAITEMENTS REÇU PAR NOS PATIENTES AVANT LA PREMIERE LIGNE METASTATIQUE. ....	52
FIGURE 5 : REPOSE AU TRAITEMENT DE 1 <sup>ERE</sup> LIGNE METASTATIQUE EN FONCTION DE LA PRISE OU NON DE PHYTOTHERAPIE, EN VALEUR ABSOLUE.....	54
FIGURE 6 : REPOSE AU TRAITEMENT DE 1 <sup>ERE</sup> LIGNE METASTATIQUE EN FONCTION DE LA PRISE OU NON DE PHYTOTHERAPIE, EN VALEUR RELATIVE.....	54
FIGURE 7 : NOMBRE DE PATIENTES AYANT PRESENTE AU MOINS UNE FOIS CHAQUE TYPE D'EFFET INDESIRABLE, D'APRES LE DOSSIER PATIENT INFORMATIQUE. ....	56
FIGURE 8 : CONSEQUENCES DES EFFETS INDESIRABLES DU TRAITEMENT DE 1 <sup>ERE</sup> LIGNE METASTATIQUE.....	57
FIGURE 9 : NOMBRE DE PATIENTES AYANT PRESENTE AU MOINS UNE FOIS CHAQUE TYPE D'EFFET INDESIRABLE, D'APRES L'ENTRETIEN PHARMACEUTIQUE AVEC LES PATIENTES. ....	58
FIGURE 10 : ADHESION GLOBALE DES PATIENTES AU TRAITEMENT DE 1 <sup>ERE</sup> LIGNE METASTATIQUE : MOYENNE DES 6 PREMIERES DIMENSIONS DU QUESTIONNAIRE ACCEPT©. ....	61
FIGURE 11 : ADHESION DES PATIENTES AU TRAITEMENT DE 1 <sup>ERE</sup> LIGNE METASTATIQUE : DETAIL DES RESULTATS DES 6 PREMIERES DIMENSIONS DU QUESTIONNAIRE ACCEPT©. ....	61
FIGURE 12 : RESULTATS DE L'ECHELLE DE L'ETAT DE SANTE GLOBALE / QUALITE DE VIE GLOBALE DU QLQC30.....	62
FIGURE 13 : RESULTAT DES ECHELLES FONCTIONNELLES DU QUESTIONNAIRE QLQC30-BR23.....	63
FIGURE 14 : RESULTAT DES ECHELLES DE SYMPTOMES DU QUESTIONNAIRE QLQC30-BR23.....	64

## Liste des tableaux

TABLEAU 1 : ÉCHELLE D'INTENSITE DE L'INTERACTION PLANTE / MEDICAMENT OU MEDICAMENT / MEDICAMENT, CODE COULEUR ASSOCIE, ET INTERPRETATION, UTILISES SUR DRUGS.COM.....	42
TABLEAU 2 : ECHELLE D'INTENSITE DE L'INTERACTION PLANTE / MEDICAMENT ET CODE COULEUR ASSOCIE, UTILISEE SUR HEDRINE .	43
TABLEAU 3 : DETAIL DE LA SELECTION DES PATIENTES INCLUABLES DANS L'ÉTUDE.....	44
TABLEAU 4 : COMPARAISON DES STATUTS HER2 ET RH, DANS NOS DEUX SOUS-POPULATIONS : AVEC ET SANS PHYTOTHERAPIE DURANT LA 1 <sup>ERE</sup> LIGNE METASTATIQUE. ....	51
TABLEAU 5 : TRAITEMENT DE 1 <sup>ERE</sup> LIGNE METASTATIQUE REÇU PAR LES PATIENTES DE L'ÉTUDE.....	52
TABLEAU 6 : TOLERANCE GLOBALE A LA THERAPIE ANTICANCEREUSE SELON LE RESENTI PERSONNELS DES PATIENTES.....	59



## Liste des annexes

ANNEXE 1 : CLASSIFICATION TNM DU CANCER DU SEIN, 7E EDITION 2010, ET STADE UICC.....	77
ANNEXE 2 : QUESTIONNAIRE DESTINE AUX PATIENTES ATTEINTE D'UN CANCER DU SEIN EN COURS DE TRAITEMENT DE 2 <sup>EME</sup> LIGNE METASTATIQUE .....	80
ANNEXE 3 : QUESTIONNAIRE DESTINE AUX PATIENTES ATTEINTE D'UN CANCER DU SEIN EN COURS DE TRAITEMENT DE 3 <sup>EME</sup> LIGNE METASTATIQUE OU PLUS .....	88
ANNEXE 4 : LISTE DES PLANTES CONSOMMEES PAR LES PATIENTES DE NOTRE ETUDE ET FREQUENCE D'UTILISATION DE CHAQUE PLANTE. .....	89
ANNEXE 5 : REGROUPEMENT DES EFFETS INDESIRABLES RELEVES DANS LES DOSSIERS PATIENTS INFORMATIQUES PAR TYPE D'EFFET INDESIRABLE EN SUIVANT LA CLASSIFICATION DU CTCAE VERSION 4.0 DU NCI .....	91
ANNEXE 6 : REGROUPEMENT DES EFFETS INDESIRABLES RAPPORTES PAR LES PATIENTES, PAR TYPE D'EFFET INDESIRABLE, EN SUIVANT LA CLASSIFICATION DU CTCAE VERSION 4.0 DU NCI .....	92

## Liste des abréviations

ACCEPT : ACCEptance by the Patients of their Treatment

AJCC : American Joint Committee on Cancer

BEC : Bureau d'Etude Clinique

CAL : Centre Antoine Lacassagne

CLCC : Centre de Lutte Contre le Cancer

CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events

EORTC : European Organisation for Research and Treatment of Cancer

HDJ : Hôpital De Jour

HEDRINE : HERb DRug INteraction databasE

HER2 : Human Epidermal growth factor Receptor 2

INDS : Institut National des Données de Santé

MSK : Memorial Sloan Kettering

NCCIH : National Center for Complementary and Integrative Health

NCI : National Cancer Institute

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

QLQ : Quality of Life Questionnaire

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

RH : Récepteurs Hormonaux

SFPO : Société Française de Pharmacie Oncologique

TNM : Tumor, Nodes, Metastasis

UICC : Union Internationale Contre le Cancer

# 1. INTRODUCTION

Face à un regain d'intérêt des patients atteints d'un cancer pour la phytothérapie, ce sujet est devenu incontournable dans leur prise en charge, notamment dans le cancer du sein. Cette pratique concomitante aux traitements anticancéreux conventionnels n'est pas dénuée de risque, « naturel » ne rimant pas avec inoffensif.

Le peu de données relative à l'impact de la phytothérapie sur la tolérance et l'efficacité des thérapies anticancéreuses dans le cancer du sein métastatique, ainsi que les recommandations récentes de la Société Française de Pharmacie Oncologique (SFPO) au sujet de la phytothérapie dans la prise en charge des patients atteints de cancer, nous ont conduits à mettre en place cette étude (1).

Nous vous exposerons brièvement dans la première partie des généralités sur le cancer du sein, avant de faire un focus sur le cancer du sein métastatique, et son traitement.

Dans un second temps, nous ferons un état des lieux sur la phytothérapie et les médecines complémentaires.

Ensuite, dans une troisième partie nous vous présenterons les résultats obtenus au cours de l'étude d'impact de la phytothérapie sur le traitement anticancéreux conventionnel de 1<sup>ère</sup> ligne métastatique du cancer du sein, au Centre Antoine Lacassagne (CLCC).

Enfin, nous discuterons des difficultés rencontrées, et des perspectives d'avenir.

## 2. LE CANCER DU SEIN

### 2.1. Le cancer du sein

#### 2.1.1. Définition

Le cancer résulte d'un déséquilibre dans les mécanismes de croissance entraînant une multiplication cellulaire anarchique. De nombreux facteurs peuvent intervenir dans la cancérogénèse : substances chimiques, radiations, virus, hérédité, stress, environnement, alimentation, mode de vie (2).

Cette pathologie complexe nécessite une prise en charge pluridisciplinaires, réunissant plusieurs professionnels de santé tels que chirurgiens, oncologues, radiothérapeutes, pathologistes, biologistes, médecins nucléaires, médecins traitants, pharmaciens hospitaliers et d'officine. Ils établissent ensemble un programme de soin personnalisé pour le patient.

Le cancer du sein bénéficie d'un pronostic à long terme favorable, d'autant plus qu'il est diagnostiqué et pris en charge précocement. La survie moyenne à 5 ans est estimée à environ 85 % (3).

Le cancer, et en particulier le cancer du sein est devenu une maladie chronique. En effet, les patientes vivent plus longtemps avec leur cancer et elles sont de plus en plus traitées à leur domicile grâce au développement des traitements ambulatoires et des traitements per os.

Dès lors, l'hôpital n'est plus le centre, mais une étape de la prise en charge des patients et la multiplicité des intervenants hospitaliers et libéraux autour du patient nécessite une bonne coordination du parcours de soin.

Le pharmacien hospitalier trouve ici toute sa place, en lien avec le pharmacien d'officine, grâce à la réalisation de consultations pharmaceutiques permettant entre autres, la recherche d'interactions médicamenteuses avec les traitements allopathiques mais aussi avec la phytothérapie (4 ; 1)

### **2.1.2. Épidémiologie**

Le cancer du sein est le cancer le plus répandu chez la femme, avec en 2018, 58 459 nouveaux cas en France (5). Dans notre pays, 1 femme sur 8 sera confrontée au cancer du sein au cours de sa vie. Il représente 31.2% de l'ensemble des cancers féminins et même si le taux de mortalité diminue régulièrement, le cancer du sein reste celui qui cause le plus grand nombre de décès chez la femme (18.2% en 2015) et environ 8% de l'ensemble des décès par cancer tous sexes confondus (6).

C'est un problème majeur de santé publique, nécessitant des campagnes de prévention, de dépistage, et le développement de la recherche thérapeutique.

### **2.1.3. Diagnostic**

Le diagnostic de cancer du sein peut être fait dans le cadre du dépistage (organisé ou individuel) en l'absence de tout symptôme ou devant l'apparition d'une symptomatologie

mammaire. Le bilan standard d'imagerie repose sur la mammographie en première intention, si nécessaire complétée par une échographie. Seul l'examen anatomopathologique sur prélèvement biopsique permettra d'affirmer le diagnostic de cancer du sein. Aucun autre examen n'est à réaliser de façon systématique (3).

#### 2.1.4. Classification

La classification TNM (Tumor, Nodes, Metastasis) du cancer du sein tient compte, de la taille et de l'infiltration de la tumeur, de l'atteinte des ganglions lymphatiques et de la présence de métastases à distance [Annexe 1].

La classification TNM fut créée entre 1943 et 1952 par le Dr Pierre Denoix, chirurgien français, et rapidement reprise par l'UICC (Union Internationale Contre le Cancer). L'objectif était de créer un langage universel traduisant la situation oncologique et le pronostic d'un patient, selon l'extension anatomique de la tumeur. Trois paramètres sont pris en compte dans cette classification (7 ; 8) :

- T : représentant l'extension locale de la tumeur primitive, avec des chiffres croissants de 0 à 4 ;
- N : la présence ou l'absence d'atteinte ganglionnaire métastatique régionale, avec des valeurs de 0 à 3 ;
- M : la présence ou l'absence d'atteinte métastatique à distance, avec deux valeurs 0 et 1.

Le système TNM distingue le stade clinique pré-thérapeutique noté "cTNM" et le stade anatomopathologique post chirurgical noté "pTNM".

Les cancers du sein au diagnostic sont classés par stade de 0 (is) à IV. Le stade IV correspond aux cancers métastatiques, M1 [Annexe 1].

## 2.2. Le cancer du sein métastatique

Les différentes études rapportent que moins de 10% de cancer du sein sont métastatiques d'emblée et 30 à 50% des cancers du sein, dont le diagnostic a été fait à un stade précoce, développeront au cours du temps des métastases (9).

## 2.3. Prise en charge médicamenteuse du cancer du sein

### 2.3.1. Généralités

Le traitement du cancer du sein non métastatique repose, selon les situations, sur la chirurgie et/ou la radiothérapie et/ou la chimiothérapie éventuellement selon le type histologique associée à une thérapie ciblée et/ou l'hormonothérapie (3).

Le traitement des stades métastatiques repose sur un traitement médicamenteux par hormonothérapie (en présence de récepteurs hormonaux) et/ou chimiothérapie (associées ou non à une thérapie ciblée ou une immunothérapie). Toutefois il est parfois nécessaire de réaliser une chirurgie et/ou une radiothérapie en cas de métastase isolée, de métastases cérébrales, ou à visée antalgique (3).

La réponse aux traitements peut être une stabilisation avec amélioration de la qualité de vie, mais aussi des rémissions plus ou moins prolongées pouvant durer plusieurs années (10).

En l'espace de quelques décennies, les progrès thérapeutiques et le dépistage précoce, ont permis d'améliorer la survie du cancer du sein grâce à une meilleure prise en charge.

Avant, le traitement du cancer du sein reposait essentiellement sur la chirurgie et le rôle du pathologiste était de confirmer la malignité.

Avec le développement des thérapies ciblées, pour optimiser la prise en charge des patientes, il a été nécessaire d'établir des facteurs histopronostiques (la taille, l'envahissement ganglionnaire, le type histologique, le grade histologique, l'invasion vasculaire, les récepteurs hormonaux, et la surexpression de HER2).

Des traitements de plus en plus « personnalisés » sont actuellement proposés en fonction des facteurs histopronostiques et du stade tumoral.

Cependant, il ne faut pas oublier que le patient doit être acteur de son traitement. La non-adhésion au traitement représente une perte de chance importante pour le patient.

Entre 30% et 50% des traitements prescrits pour des maladies chroniques ne sont pas pris de façon conforme à la prescription. De nombreux patients ont des difficultés à suivre les recommandations concernant leur traitement (11). L'éducation thérapeutique trouve ici toute sa place.

### 2.3.2. Choix du traitement médicamenteux

La prise en charge thérapeutique se fera après avis de la RCP, avec l'accord du patient.

Le choix du traitement systémique dépend de plusieurs facteurs.

Les arguments en faveur d'une hormonothérapie sont :

- La forte hormonosensibilité (présence de récepteurs aux estrogènes et/ou à la progestérone),
- Une dissémination osseuse ou des tissus mous, des localisations viscérales asymptomatiques,
- Un intervalle libre long (correspondant à l'intervalle avant rechute).

A l'inverse, les arguments en faveur d'une chimiothérapie sont :

- La négativité des récepteurs hormonaux,
- La présence d'une surexpression d'HER2,
- La crise viscérale,
- Le caractère symptomatique des métastases,
- L'intervalle libre court.

Néanmoins, dans certaines situations (patiente âgée, tumeur hormonosensible HER2 positive, paucimétastatique et/ou maladie peu agressive) une association hormonothérapie-thérapie anti-Her 2 ou anti-CDK4/6 pourra être proposée.

La participation à des essais cliniques doit être encouragée, dans le cadre de la loi relative aux recherches biomédicales n° 2004-806 du 9 août 2004. Un registre actualisé des essais cliniques français en cancérologie est disponible sur le site internet de l'Institut National du Cancer (3).

Les innovations thérapeutiques des dernières décennies ont permis un accroissement régulier de l'espérance et de la qualité de vie des femmes atteintes d'un cancer du sein métastatique.

### 2.3.3. Les traitements du cancer du sein métastatique disponibles

Le cancer du sein métastatique est devenu une "maladie chronique" en raison de l'efficacité des nouvelles thérapeutiques disponibles (12). Le traitement des formes métastatiques n'étant, malgré tout, pas curatif, mais palliatif, il doit être le moins toxique possible (12).

#### 2.3.3.1. Hormonothérapie

Une hormonothérapie sera à privilégier, y compris en cas de métastases viscérales pour les tumeurs RH+/HER2- en l'absence de crise viscérale (dysfonctionnement sévère d'un organe caractérisé par la présence de signes et symptômes cliniques, d'anomalies biologiques et d'une progression rapide de la maladie).

Les différents traitements disponibles sont (12) :

- les inhibiteurs de l'aromatase non-stéroïdiens (anastrozole, létrozole) ou stéroïdiens (exemestane) ou le fulvestrant (antiestrogène) ± inhibiteurs de CDK4/6 (palbociclib, ribociclib, abémaciclib)
- le tamoxifène (antiestrogène)
- l'association exemestane + évérolimus (inhibiteur de protéines kinases)
- le fulvestrant + alpelisib (inhibiteur de PI3K) en cas de mutation de PI3K, sous ATU.

##### 2.3.3.1.1. Femme en pré-ménopause

Les patientes en pré-ménopause doivent être traitées de la même façon que les patientes ménopausées mais en ajoutant une suppression ovarienne chimique, chirurgicale ou par agonistes de la LHRH, sauf pour le tamoxifène qui peut être administré en monothérapie.

Traitement standard : tamoxifène ou anti-aromatase + agonistes de la LHRH ± inhibiteurs de CDK4/6.

A noter que l'association de tamoxifène et ribociclib est contre-indiquée en raison d'une cardiotoxicité augmentée (allongement du QT).

##### 2.3.3.1.2. Femme en post-ménopause

Si pas d'hormonothérapie en adjuvant ou intervalle libre > 12 mois : traitement par anti-aromatase ou fulvestrant ± inhibiteurs de CDK4/6.



Si hormonothérapie adjuvante et intervalle libre  $\leq$  12 mois : fulvestrant  $\pm$  inhibiteurs de CDK4/6 ou exemestane + évérolimus.

### 2.3.3.2. Chimiothérapie

Quel que soit le type histologique, on proposera une chimiothérapie en présence d'une crise viscérale ou en cas d'hormonorésistance confirmée dans les tumeurs RH+.

#### 2.3.3.2.1. Tumeurs HER2 -

En dehors d'une maladie engageant le pronostic vital à court terme pour laquelle la polychimiothérapie est indiquée, la monochimiothérapie séquentielle donne des résultats équivalents à la polychimiothérapie en termes d'efficacité, avec une toxicité inférieure (12).

En première intention il est prescrit le plus souvent en première ligne des taxanes (éventuellement hebdomadaires) et des anthracyclines si la patiente n'en a pas reçues en adjuvant (doxorubicine, épirubicine, doxorubicine liposomale) , puis de la capécitabine, de l'éribuline, de la vinorelbine (IV ou Per Os), de la gemcitabine, des sels de platine surtout dans les tumeurs triples négatives , du cyclophosphamide +/- méthotrexate Per Os en métronomique).

#### 2.3.3.2.2. Tumeurs HER2 +++

Le traitement de première ligne des tumeurs HER2 +++ comporte un double blocage par pertuzumab-trastuzumab associé à un taxane (docétaxel ou paclitaxel hebdomadaire). Cependant, pour les patientes âgées ou fragiles RH+, on peut prescrire une anti-aromatase associée au trastuzumab.

Le traitement de deuxième ligne est le trastuzumab-emtansine.

En 3<sup>ème</sup> ligne et plus on peut utiliser : capécitabine + lapatinib ; capécitabine + trastuzumab ; trastuzumab + lapatinib; trastuzumab + navelbine ; trastuzumab + éribuline mais aussi des anthracyclines seules.

#### 2.3.3.3. Tumeurs RH-/HER2- (triple négatives)

En raison des possibilités de thérapies spécifiques, il est nécessaire de connaître le statut BRCA (somatique et/ou germlinal) des tumeurs triples négatives métastatiques.

En l'absence de mutation BRCA1 ou 2, le traitement de choix est une association de paclitaxel et bévacicumab (c'est la seule indication qui reste au bevacizumab dans le cancer du sein), en l'absence de contre-indication.

#### 2.3.3.4. Tumeurs BRCA mutées

Les inhibiteurs de PARP (talazoparib, olaparib) ont démontré une efficacité dans les tumeurs BRCA mutées. Le talazoparib est actuellement disponible en monothérapie en ATU pour les patientes adultes atteintes d'un cancer mammaire HER2 négatif, localement avancé et/ou métastatique, porteurs de mutation germinale et/ou somatique de BRCA, ayant reçu au moins une chimiothérapie par anthracyclines et/ou taxanes en situation (néo)-adjuvante ou métastatique et en l'absence de résistance aux sels de platine ; les patientes RH+ ne doivent plus être éligibles à une hormonothérapie.

L'olaparib a l'AMM en monothérapie (actuellement non remboursé dans cette indication) pour le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique HER2 négatif, présentant une mutation germinale des gènes BRCA1/2. Les patientes doivent avoir été précédemment traitées avec une anthracycline et un taxane au stade (néo)-adjuvant ou métastatique sauf si elles n'étaient pas éligibles à ces traitements. Les patientes atteintes d'un cancer du sein RH+ doivent également avoir présenté une progression pendant ou après une hormonothérapie antérieure ou être considérées comme non éligibles à l'hormonothérapie (12).

#### 2.3.4. Tolérance de la thérapie anticancéreuse

Ces traitements, y compris ceux pris par voie orale, peuvent être à l'origine d'effets indésirables qui affectent la qualité de vie de la patiente (3) :

- Toxicité de la chimiothérapie, des thérapies ciblées et de l'immunothérapie :
  - Hématologique (neutropénie, thrombopénie et anémie),
  - Digestive
    - nausées et vomissements
    - diarrhées ou constipations
    - stomatites et mucite
  - Cutanée et unguéale : rash, syndrome « main-pied », onycholyse, paronychies...
  - Autres : alopecie, amenorrhée, ...

- Spécifique à la molécule administrée :
  - Neurologique : neuropathies périphériques (paclitaxel, platines...)
  - Perturbation endocrinienne de l'immunothérapie
  - Cardiovasculaire :
    - Insuffisance cardiaque pour les anthracyclines, le trastuzumab et le bevacizumab
    - Hypertension artérielle avec le bevacizumab
    - Allongement du QT avec le ribociclib.
- Toxicité de l'hormonothérapie :
  - Troubles vasomoteurs
  - Accidents thromboemboliques, pour le tamoxifène
  - Ostéoporose lors de l'utilisation des inhibiteurs de l'aromatase et des analogues de la LH-RH chez la femme jeune (castration chimique)
  - Douleurs articulaires fréquemment rencontrées avec les inhibiteurs de l'aromatase.

Cependant, les thérapeutiques allopathiques ne suffisant pas toujours à contrôler ces effets indésirables, les patientes se tournent parfois vers la phytothérapie et les médecines complémentaires.

### 3. La phytothérapie et les médecines complémentaires

#### 3.1. Définition

La phytothérapie, du grec « Phytos » (végétal) et « Therapeia » (soigner), désigne l'art de soigner par les plantes, autrement dit, c'est l'usage de plantes à des fins thérapeutiques.

L'OMS, tout comme le NCCIH, définit une médecine complémentaire comme « une médecine non habituellement considérée comme faisant partie de la médecine conventionnelle ». (13 ; 14).

D'autres termes peuvent être employés pour désigner les médecines complémentaires, tels que médecines parallèles, médecines traditionnelles, médecines douces (15 ; 16).

Deux grandes catégories de médecine complémentaires peuvent être différenciées :

- Celles utilisant des « substances » : phytothérapie, aromathérapie, homéopathie, vitamines... (17 ; 18)
- Celles utilisant des « techniques » : acupuncture, ostéopathie... (17 ; 18)

Les compléments alimentaires tels que les vitamines, les minéraux et les plantes, restent la forme de médecine complémentaire la plus couramment utilisée (19). Pour la suite de ce travail, nous ne nous intéresserons qu'à la phytothérapie.

Les médecines complémentaires, sont utilisées en parallèle des traitements conventionnels, et ne doivent pas être confondues avec les médecines alternatives, ces dernières étant utilisées à la place des traitements conventionnels.

### 3.2. Généralités

Depuis plusieurs siècles, les populations du monde entier utilisent des plantes pour se soigner. De nos jours, la phytothérapie est encore la première source de substances thérapeutiques dans les pays en voie de développement. (13)

Les raisons motivant le patient à avoir recours, parallèlement aux traitements anticancéreux conventionnels, à la phytothérapie sont diverses (20) :

- Stimulation de l'immunité,
- Diminution des effets secondaires des traitements anticancéreux,
- Guérison du cancer,
- Ou encore par simple habitude de recourir à ces thérapies complémentaires pour différents maux.

Les patients évoquent également un « réconfort psychologique » apporté par les médecines complémentaires (20).

Généralement leurs utilisations sont conseillées par l'entourage (cadre familial et amical) (15 ; 17 ; 21 ; 22), rarement par des médecins bien que certains médecins généralistes sont également naturopathes et parfois aussi par les pharmaciens d'officine.

En phytothérapie, les plantes médicinales peuvent être utilisées sous de nombreuses formes : tisanes, huiles essentielles, compléments alimentaires...

Les produits à base de plantes, consommés par les patients peuvent être préparés par des pharmaciens, des industriels, ou de façon artisanale, parfois même le patient lui-même.

### 3.3. Profil des patientes

Les médecines complémentaires sont préférentiellement utilisées par des femmes (23 ; 24 ; 25), âgées de 20-50 ans (26 ; 27 ; 28 ; 25), ayant un niveau d'étude élevé (21 ; 22 ; 27 ; 28), ou présentant un stade évolué de la maladie (27).

### 3.4. Accès à la phytothérapie en France

Le conseil de l'ordre des médecins a reconnu plusieurs médecines complémentaires :

- L'acupuncture (depuis 2007 par le Diplôme National d'acupuncture)
- L'homéopathie (depuis 1997 par le Diplôme Universitaire d'homéopathie),
- L'ostéopathie (depuis 2007 par le Diplôme Universitaire de médecine manuelle-ostéopathie).

A l'inverse, les diplômes d'aromathérapie et de phytothérapie, tels que naturopathe ou herboriste, ne sont pas reconnus à l'heure actuelle par le conseil de l'ordre des médecins, ne faisant pas l'objet d'un consensus.

Le diplôme d'herboriste a été supprimé le 11 septembre 1941 par le Gouvernement de Vichy, mais les herboristes diplômés d'État peuvent exercer leur profession jusqu'à leur décès, depuis l'ordonnance n° 45-1976 du 1er septembre 1945.

Aucun diplôme de naturopathie n'est actuellement reconnu par l'état à l'heure actuelle.

Le diplôme de Pharmacien, comprend dans son cursus des unités d'enseignements dédiées à la phytothérapie. Par ailleurs, les pharmaciens et les médecins, peuvent passer des Diplômes Universitaires de phytothérapie afin d'actualiser et approfondir leurs connaissances.

Pour autant les patients font rarement la différence entre ces différentes qualifications.

La délivrance et la vente des plantes inscrites à la Pharmacopée sont soumises au monopole pharmaceutique. Seul le pharmacien peut vendre les plantes médicinales, à l'exception de 148 plantes libérées du monopole pharmaceutique depuis le décret n°2008-841 du 22 août 2008 (29 ; 30).

A ce jour, ces 148 plantes, comme toutes celles n'étant pas inscrites à la pharmacopée, peuvent être commercialisées par des personnes autres que les pharmaciens, à la seule condition juridique de ne pas procéder à l'exercice illégale de la médecine.

### 3.5. Un regain d'intérêt pour la phytothérapie

Le recours à la phytothérapie est de plus en plus répandu partout dans le monde. L'intérêt des patients est grandissant pour la phytothérapie ces vingt dernières années, dans les pays développés où la médecine conventionnelle est dominante (31).

Il est possible d'expliquer ce phénomène de différentes manières :

- Par la prise de conscience de certaines limites de la médecine conventionnelle, les patients mettant alors tous leur espoir dans la phytothérapie, particulièrement dans les maladies chroniques comme c'est le cas pour le cancer du sein.
- Par la peur des effets secondaires des médicaments conventionnels. La phytothérapie est souvent assimilée, à tort, à de la médecine douce sans danger car elle est naturelle. (19 ; 32 ; 33 ; 34 ; 35)

En France, 63% de la population fait confiance à la phytothérapie, 45 % des français disent avoir recours à la phytothérapie, et même 28 % lui donnent la priorité sur la médecine classique (31).

Une étude réalisée en 2005 auprès de 956 patients atteints de cancer dans 14 pays européens a montré que 35,9 % des patients avaient recours à une ou plusieurs médecines alternatives ou complémentaires, majoritairement les plantes médicinales et l'homéopathie (36).

Une seconde enquête de 2007 a mis en évidence que sur 207 patients suivis pour un cancer, 34 % des patients avaient recours à une médecine complémentaire, dont homéopathie (42 %) et plantes médicinales (27 %). Leur objectif principal était de soulager les effets secondaires des traitements conventionnels pour 66 % d'entre eux (35).

### 3.6. État des lieux dans le cancer du sein métastatique

Depuis quelques années, en oncologie, les patients se tournent de plus en plus vers la prise de plantes en parallèle de leurs traitements anticancéreux conventionnels (37). En France, 60 % des patients atteints de cancer ont recours à des médecines alternatives ou complémentaires (31). Une étude allemande, menée sur 1030 femmes atteintes de cancer gynécologiques ou mammaires, a mis en évidence que 50 % des patientes atteintes de cancer du sein avaient recours à des médecines complémentaire et alternatives, dont la phytothérapie (38). Le traitement anticancéreux conventionnel et les effets indésirables qui en découlent peuvent porter atteinte à la qualité de vie des patientes, qui cherchent alors un soutien dans la médecine complémentaire (39 ; 40).

Cette étude Allemande sur 1030 patientes atteintes de cancers gynécologiques et mammaires a montré une détérioration de la qualité de vie et de l'état de santé globale chez 51 % des patientes n'ayant pas recours aux médecines complémentaires et chez 35 % des patientes ayant recours à des médecines complémentaires (38).

Les patientes parlent rarement de leur attrait pour la phytothérapie à leur oncologue, passant souvent cet usage sous silence (41 ; 42 ; 43).

Près de 70 % des patients n'informent pas leur médecin de leur recours aux médecines complémentaires. Ils ignorent souvent l'importance de donner cette information à l'oncologue, n'imaginant pas que la phytothérapie pourrait avoir un impact sur leur traitement conventionnel (28).

Les résultats de certaines études portant sur la phytothérapie et plus généralement les médecines complémentaires sont ainsi sous-estimés. De plus, il est important de préciser que les résultats des études sur les médecines alternatives et complémentaires diffèrent beaucoup en fonction de la définition utilisée.

Par ailleurs, une étude, réalisée à l'université d'Oxford, a montré l'attitude que les médecins devraient adopter concernant la phytothérapie (44) :

- Développer leurs connaissances, afin d'être bien informés des traitements complémentaires actuels,
- Donner des informations précises, documentées, aux patients
- Aider le patient à peser le pour et le contre d'un recours à la phytothérapie en discutant des aspects positifs et négatifs (bénéfice / risque)

- Ne pas porter de jugement de valeur sur le choix des patients
- Analyser les raisons de l'utilisation des plantes, les motivations des patients.

La forte proportion de patientes ayant recours à la phytothérapie parmi les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique et les conséquences de l'association phytothérapie et thérapie anticancéreuse étant encore mal connues, entraîne des risques non négligeables de santé publique.

Les professionnels de santé manquent de données d'interactions médicamenteuses et de sécurité d'emploi, de la phytothérapie concomitamment à la thérapie anticancéreuse. Le nombre d'études fiables à ce sujet étant encore très faible, rendant l'accès à une information de qualité difficile.

### 3.7. Risques liés à l'utilisation de phytothérapie

Les médecines complémentaires peuvent entraîner des risques multiples (1):

- interaction avec les traitements conventionnels,
- toxicité intrinsèque de la phytothérapie
- un délaissement possible, par les patients, des traitements anticancéreux conventionnels au profit d'une médecine alternative (15). Ceci est le cas pour 4 à 8% des patients, qui abandonnent la médecine conventionnelle au profit exclusif de la médecine alternative (40 ; 45).

L'impact de ces médecines non conventionnelles sur les patients suscite le questionnement chez les médecins (21 ; 46).

Une étude prospective menée sur des patients atteints de cancer du sein à haut risque, a mis en évidence que l'utilisation de compléments alimentaires pendant la chimiothérapie pourrait avoir un impact négatif sur le risque de récurrence et la survie globale (47).

Les interactions plantes / médicaments suivent le même principe que les interactions médicaments / médicaments.



Il existe deux types de mécanismes d'interactions :

- Pharmacocinétiques : la concentration sanguine du médicament est modifiée. Cette interaction a lieu lors de l'absorption, de la diffusion, du métabolisme, ou de l'élimination du médicament.
- Pharmacodynamiques : la concentration sanguine du médicament n'est pas modifiée. L'effet du médicament va être amplifié par effet synergique ou diminué par antagonisme, par la plante.

Dans ces deux cas de figure, les interactions plantes / médicaments conventionnels, lorsqu'elles sont prouvées, peuvent :

- Diminuer l'efficacité du traitement conventionnel
- Augmenter les effets indésirables du traitement conventionnel.

## 4. Phytothérapie et patientes atteintes de cancer du sein métastatique : retour d'expérience

### 4.1. Objectifs de l'étude

#### 4.1.1. Objectif principal

Ce projet a pour objectif principal d'évaluer l'impact de la phytothérapie sur la thérapie anticancéreuse conventionnelle, en termes de tolérance et d'efficacité. L'impact sur la tolérance a été étudié par la comparaison des effets indésirables (type, fréquence, grade) survenus dans nos deux populations (patientes ayant eu recours à la phytothérapie vs patientes n'ayant pas recouru à la phytothérapie) durant leur traitement anticancéreux de 1ère ligne métastatique. Nous avons aussi analysé l'impact de la phytothérapie sur la durée de traitement.

#### 4.1.2. Objectifs secondaires :

Ce projet a pour objectifs secondaires :

- L'évaluation la qualité de vie des patientes dans les 2 groupes durant la première ligne de traitement en phase métastatique.
- De rechercher si la prise de phytothérapie modifie l'adhésion thérapeutique au traitement anti cancéreux.

Critère de jugement principal : Survenu d'évènements indésirables et grades associés, ainsi que la mise en évidence d'interactions médicamenteuses entre la phytothérapie et la thérapie anticancéreuse.

Critères de jugement secondaires : Adhésion thérapeutique (questionnaire ACCEPT®) ; Évaluation de la qualité de vie (Questionnaire EORTC QLQ-C30 et module complémentaire BR23 spécifique du cancer du sein).

### 4.2. Matériels et méthodes

Ce projet a été validé en interne, au Centre Antoine Lacassagne, par le BEC. Cette étude rétrospective et non interventionnelle, est encadrée par une méthodologie de référence MR-004, et a fait l'objet d'une déclaration à l'INDS. Il s'agit donc d'un projet de recherche, dans lequel tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, sans aucune procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic ou de surveillance.

Un accord oral a été obtenu auprès des oncologues afin de pouvoir interroger leurs patientes et chercher les informations nécessaires à l'étude dans le dossier médical informatisé de l'établissement.

#### **4.2.1. Durée de l'étude**

Les entretiens pharmaceutiques téléphoniques ont été réalisés durant 4 mois, de janvier à avril 2020.

#### **4.2.2. Recrutement des patientes**

A l'aide du logiciel patient de notre centre, CLINICOM®, nous avons sélectionnés grâce à des mots clefs (sein et métastatique), les patientes traitées pour un cancer du sein métastatique durant l'année 2019. Puis nous avons enlevé de la liste obtenue les patientes : en cours de traitement de 1<sup>ère</sup> ligne métastatique (critère d'exclusion) ; celles dont le traitement anticancéreux de 1<sup>ère</sup> ligne métastatique n'a pas été réalisé au CAL pour lesquelles nous n'avons pas d'historique disponible (critère d'exclusion) ; celles difficilement interrogeables (fin de vie ; aphasie ; troubles sévères de la mémoire ; barrière de la langue...) ; celles suivies par un cancer autre que du sein sélectionnées par erreur (critère d'exclusion) ; celles suivies pour un cancer du sein non métastatiques (critère d'exclusion) ; celles perdues de vue ; celles qui sont décédées.

Nous avons également, sur la période de réalisation de nos interrogatoires, continués à sélectionner des patientes à partir des décisions de RCP de sénologie.

##### **4.2.2.1. Population étudiée**

Patientes atteintes d'un cancer du sein en 1<sup>ère</sup> ligne métastatique, en rétrospectif.

##### **4.2.2.2. Critères d'inclusion**

Patientes atteintes d'un cancer du sein en 2<sup>ème</sup> ligne métastatique ou plus, (afin de nous recentrer rétrospectivement sur la première ligne métastatique lors de l'entretien pharmaceutique), âgées de plus de 18 ans, dont l'état physique et mental est compatible avec un entretien pharmaceutique téléphonique de façon consentante, libre et éclairée. Patientes pouvant communiquer en langue française.

#### 4.2.2.3. Critères de non-inclusion :

Patientes en cours de traitement d'un cancer du sein en 1ère ligne métastatique, et patientes en cours de traitement adjuvant pour un cancer du sein.

#### 4.2.3. Informations recueillies dans le dossier médical

Avant l'entretien avec la patiente, dans le dossier patient informatique CLINICOM® (dans les comptes rendus de RCP, de consultation, et d'hospitalisation si applicable) les informations suivantes ont été relevées :

- Nom, prénom, date de naissance, numéro de téléphone. Nous avons procédé à l'anonymisation lors de l'analyse.
- Traitements anticancéreux reçus antérieurement à la 1<sup>ère</sup> ligne thérapeutique.
- Statut HER2 et RH
- Traitements anticancéreux reçus lors de la 1<sup>ère</sup> ligne thérapeutique, date d'initiation et date d'arrêt.
- Effets indésirables ressentis avec grade associé. La terminologie et les grades (lorsqu'ils n'étaient pas déjà précisés dans le dossier médical) ont été déterminés à partir des CTCAE version 4.0 du NCI. Les grades font référence à la sévérité de l'effet indésirable :
  - Grade 1 : Léger ; asymptomatique ou symptômes légers ; diagnostic à l'examen clinique uniquement ; ne nécessitant pas de traitement
  - Grade 2 : Modéré ; nécessitant un traitement minimal, local ou non-invasif ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne
  - Grade 3 : Sévère ou médicalement significatif mais sans mise en jeu immédiate du pronostic vital ; indication d'hospitalisation ou de prolongation d'hospitalisation ; invalidant ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne
  - Grade 4 : Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence
  - Grade 5 : Décès lié à l'effet indésirable. (48)
- La conséquence de chaque effet indésirable (hospitalisation, arrêt de traitement, report de cycle, réduction de posologie, traitement symptomatique, surveillance)
- Les reports de traitement et la cause des allongements des intercures

- Les diminutions de posologies
- L'efficacité du traitement anticancéreux de première ligne thérapeutique, la réponse au traitement (complète, partielle, ou progression).

#### 4.2.4. Organisation des entretiens avec les patientes

Entretiens avec les patientes en 2<sup>ème</sup> ligne métastatique ou plus, initialement prévus lors de leur venue en HDJ, finalement réalisés par téléphone en raison de la crise sanitaire due à la COVID-19.

Un seul entretien par patiente, en rétrospectif, les questions portant sur la période où elles étaient traitées en première ligne métastatique.

#### 4.2.5. Déroulement de l'entretien

##### 4.2.5.1. Informations personnelles et présentation de l'étude

Vérification du nom, prénom, et date de naissance.

Explication du but de l'étude : « Étudier l'impact éventuel de la prise de plantes concomitamment à la thérapie anticancéreuse conventionnelle de 1<sup>ère</sup> ligne métastatique en termes de tolérance, d'efficacité, et de ressenti global des patientes ». A travers un recueil d'information dans le dossier médical, une analyse pharmaceutique des interactions plantes / thérapies anticancéreuses, une évaluation de la qualité de vie et de l'adhésion au traitement.

##### 4.2.5.2. La phytothérapie consommée

Question libre concernant la phytothérapie à laquelle les patientes ont éventuellement recours.

Phytothérapie concomitante : oui/non ? Si oui, quelles sont les plantes consommées ?

Date d'initiation de la phytothérapie ? Est-ce que le recours à la phytothérapie avait lieu avant toute prise de traitements anticancéreux ou est-ce que l'initiation de cette phytothérapie est concomitante aux traitements anticancéreux, et plus précisément lors du traitement de 1<sup>ère</sup> ligne thérapeutique ?

Qui a conseillé cette phytothérapie et où a-t-elle été achetée ?

Nous englobons, dans cette étude, sous le terme de phytothérapie toute substance, utilisée par les patientes à des fins thérapeutiques, qui contient au moins une plante. Ceci englobe différentes voies d'administration cutanée, inhalée, per os.

De plus le recours à la phytothérapie est parfois insidieux, les patientes n'ayant pas conscience que les substances qu'elles consomment contiennent des plantes, ou que les plantes utilisées puissent provoquer des interactions avec le traitement anticancéreux conventionnel.

#### 4.2.5.3. Tolérance à la 1<sup>ère</sup> ligne métastatique anticancéreuse

Question libre sur les effets indésirables qui sont survenus lors du traitement de première ligne métastatique, ainsi que leur intensité selon le ressenti de la patiente. Du fait du caractère rétrospectif et de l'interprétation de l'effet secondaire par le patient, il n'a pas été possible de grader les effets indésirables et une échelle a été créée :

- (0) négligeable ;
- (1) peu intense ;
- (2) moyennement intense ;
- (3) très intense ;
- (4) insupportable.

Question sur le ressenti de la patiente concernant sa tolérance globale à la thérapie anticancéreuse de 1<sup>ère</sup> ligne métastatique, selon l'échelle mise en place :

- (0) très mal tolérée ;
- (1) mal tolérée ;
- (2) moyennement bien tolérée ;
- (3) bien tolérée ;
- (4) très bien tolérée.

#### 4.2.5.4. Adhésion thérapeutique et qualité de vie

Appréciation de l'adhésion thérapeutique et évaluation de la qualité de vie : (uniquement pour les patientes venant de passer à la 2<sup>ème</sup> ligne de traitement anticancéreux pour leur cancer du sein métastatique), respectivement à l'aide des questionnaires ACCEPT et QLQC30-BR23. Ces deux questionnaires sont validés pour une utilisation dans des études prospective. Nous les avons utilisés dans notre étude, en l'absence de tests validés pour des études rétrospectives à l'heure actuelle [Annexes 2 et 3].

Cette étude étant rétrospective et non interventionnelle, aucun retour n'a été fait aux patientes suites aux différentes analyses. Cependant lorsque les entretiens pharmaceutiques réalisés

mettaient en évidence un recours passé, présent, ou futur éventuel à la phytothérapie, nous leur avons recommandées de le signaler à leur oncologue référent.

#### **4.2.6. Présentation du questionnaire ACCEPT®**

Ce questionnaire d'acceptabilité d'un traitement chronique, développé par MAPI, a pour objectif de développer une mesure générique d'acceptation des médicaments par les patients (49).

Le questionnaire ACCEPT © contient 25 items regroupés en 7 dimensions [Annexe 2] :

- Dimension 1 : Inconvénients liés à la forme du médicament (items 1-3)
- Dimension 2 : Durée du traitement (items 4-5)
- Dimension 3 : Contraintes liées à la prise du médicament (items 6-10 et 12-14)
- Dimension 4 : Effets secondaires (items 15-19)
- Dimension 5 : Efficacité (items 20-22)
- Dimension 6 : Généralités (items 23-25)
- Dimension 7 : Quantité de médicaments (item 11).

Pour les 6 premières dimensions, après avoir recodé chaque item, un score allant de 0 à 100 est calculé (11). Tous les items ont un poids égal dans le calcul des scores. Pour cette raison, nous avons également pris la liberté de faire la moyenne de ces scores, afin d'obtenir une estimation globale de l'adhésion au traitement, à titre indicatif.

Un score élevé correspond à une bonne adhésion thérapeutique. Il n'y a pas de notion de seuil.

La dimension 7 ne se calcule pas en un score sur 100, elle est à analyser comme une échelle catégorielle à 3 niveaux.

Ce questionnaire a été conçu pour des études prospectives, nous l'avons donc modifié, en conjuguant simplement les verbes au passé, pour l'utiliser dans notre étude rétrospective, en l'absence d'outil plus adapté.

#### **4.2.7. Présentation du questionnaire QLQC30-BR23**

Le questionnaire QLQC30 de qualité de vie, développé par l'EORTC en 1986, est actuellement une référence dans les études françaises et européennes portant sur la qualité de vie (50).

Il permet d'explorer plusieurs dimensions de la qualité de vie. Des modules complémentaires, adaptés et spécifiques à chaque type de cancer, sont également proposés (50).

Dans notre étude, nous avons utilisé le QLQC30 version 3.0, associé au module complémentaire BR23, spécifique du cancer du sein.

Le QLQ-C30 se compose de trente items regroupés en différentes échelles, permettant chacune d'explorer différents aspects de la qualité de vie [Annexe 2] (51) :

- 5 échelles fonctionnelles permettant d'explorer :
  - o les fonctions physiques (items 1 à 5),
  - o les fonctions exécutives (items 6 et 7),
  - o la dimension sociale (items 26 et 27),
  - o les fonctions cognitives (items 20 et 25)
  - o les fonctions émotionnelles (items 21 à 24)
- 9 échelles symptomatiques permettant d'explorer :
  - o la fatigue (items 10, 12 et 18),
  - o les nausées et vomissements (items 14 et 15),
  - o la douleur (items 9 et 19),
  - o la dyspnée (item 8),
  - o les insomnies (item 11),
  - o la perte d'appétit (item 13),
  - o la diarrhée (item 17),
  - o la constipation (item 16)
  - o les difficultés financières (item 28).
- 1 échelle mesurant la qualité de vie globale de chaque patiente (items 29 et 30).

Pour chaque item il existe quatre types de réponse possible « pas du tout, un peu, assez ou beaucoup » à l'exception des deux items constituant la mesure de l'état de santé global et la qualité de vie globale. Pour ces derniers, les patientes doivent autoévaluer leur état de santé global et leur qualité de vie sur une échelle allant de 1 (très mauvais) à 7 (excellent).

Les résultats de ces différentes échelles permettent le calcul d'un score sur 100 dont la procédure est décrite dans l'EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (51).



Un score élevé de santé globale traduit un bon état de santé et une bonne qualité de vie. Un score élevé pour une échelle fonctionnelle représente un fonctionnement sain. Un score élevé pour une échelle symptomatique représente, à l'inverse, un niveau élevé de symptomatologie.

Le module complémentaire BR23, spécifique du cancer du sein, se compose de vingt-trois items (items 31 à 53) également regroupés en différentes échelles [Annexe 2] (52) :

- 4 échelles fonctionnelles permettant d'explorer :
  - o l'image corporelle (items 39 à 42),
  - o les perspectives d'avenir (item 43).
  - o l'activité sexuelle (items 44 et 45),
  - o le plaisir sexuel (item 46).
- 4 échelles symptomatiques permettant d'explorer :
  - o les effets secondaires des traitements (items 31 à 34 et 36 à 38),
  - o la préoccupation engendrée par la perte de cheveux (item 35),
  - o les symptômes brachiaux (items 47 à 49),
  - o les symptômes mammaires (items 50 à 53).

De la même manière que pour les différentes échelles du QLQ-C30, un score sur 100 est calculé pour chaque échelle (52). Leur interprétation se fait selon les mêmes modalités que précédemment pour le QLQC30.

Ce questionnaire de qualité de vie, QLQC30-BR23, ne porte que sur la semaine précédant l'entretien, mis à part les questions relatives à l'activité et au plaisir sexuel, qui elles portent sur les quatre dernières semaines. Notre étude étant rétrospective, lors des entretiens téléphonique, nous n'avons pas pu tenir compte de cette notion de temporalité. Nous avons ainsi interrogé les patientes sur toute la durée de leur traitement de 1<sup>ère</sup> ligne métastatique.

#### **4.2.8. Analyse des interactions potentielles entre phytothérapie et thérapie anticancéreuses**

Trois outils ont été utilisés pour l'analyse des interactions potentielles entre la phytothérapie consommée par nos patientes et la thérapie anticancéreuse : About Herbs ; Drugs.com ; HEDRINE.

Tous les couples plante / médicament conventionnel rencontrés ont été testés avec les 3 outils.

Nous avons mis en évidence pour chaque patiente :

- la présence, ou non, d'au moins une interaction plante / thérapie anticancéreuse ;
- le nombre d'interactions détectées ;
- le nombre d'absence de données d'interaction.

#### 4.2.8.1. Présentation de About Herbs

La base de données About Herbs du MSK Cancer Center est un outil destiné au public et aux professionnels de santé, permettant de connaître au sujet de différentes plantes et produits naturels :

- Les utilisations traditionnelles
- Les bénéfices potentiels
- Les effets indésirables possibles
- Les interactions avec d'autres plantes ou médicaments.

Un pharmacien et un expert en botanique gèrent et mettent à jour régulièrement la base de données avec l'aide d'autres experts du MSK Integrative Medicine Service (53).

Cet outil a pour inconvénient de ne pas préciser l'intensité des interactions plantes / médicaments mises en évidences.

#### 4.2.8.2. Présentation de Drugs.com

La base de données d'information sur les médicaments Drugs.com est alimentée par quatre principaux fournisseurs indépendants d'informations médicales : Wolters Kluwer Health, l'American Society of Health-System Pharmacists, Cerner Multum et IBM Watson Micromedex. Le contenu de chaque médicament (ou classe de médicament) compilé par ces sources est évalué par des pairs et diffusé par Drugs.com (54).

Ce site propose entre autres un outil d'analyse des interactions médicaments / médicaments et médicaments / plantes.

Il est destiné aux professionnels de santé mais également aux patients, proposant une version simplifiée de l'analyse des interactions dans un vocabulaire plus accessible pour le grand public.

Cet outil nous indique alors les mécanismes impliqués, l'intensité de l'interaction pour chaque mécanisme, et les références bibliographiques [Tableau 1].

### Classification des interactions médicamenteuses

Ces classifications ne sont qu'une ligne directrice. La pertinence d'une interaction médicamenteuse particulière pour un individu spécifique est difficile à déterminer. Consultez toujours votre professionnel de la santé avant de commencer ou d'arrêter tout médicament.

● <b>Majeur</b>	Très cliniquement significatif. Évitez les combinaisons; le risque de l'interaction l'emporte sur le bénéfice.
● <b>Modérer</b>	Modérément cliniquement significatif. Évitez généralement les combinaisons; utilisez-le uniquement dans des circonstances spéciales.
● <b>Mineur</b>	Minimalement cliniquement significatif. Minimiser les risques; évaluer le risque et envisager un médicament alternatif, prendre des mesures pour contourner le risque d'interaction et / ou instaurer un plan de surveillance.
● <b>Inconnue</b>	Aucune information d'interaction disponible.

**Tableau 1 : Échelle d'intensité de l'interaction plante / médicament ou médicament / médicament, code couleur associé, et interprétation, utilisés sur drugs.com.**

#### 4.2.8.3. Présentation de HEDRINE

HEDRINE est un site internet hébergé par l'Université Joseph Fourier de Grenoble qui recense les études cliniques et les cas rapportés d'interactions entre des plantes médicinales et des médicaments allopathiques. Figurent également des interactions potentielles via des mécanismes pharmacodynamiques ou pharmacocinétiques (55).

L'accès est limité aux professionnels de santé et la connexion peut se faire via [theriaque.org](http://theriaque.org).

Il est possible de rechercher des interactions en entrant des binômes « plante-médicament » dans la barre de recherche.

Le site nous indique alors les mécanismes impliqués, l'intensité de l'interaction pour chaque mécanisme, et les références (sources bibliographiques) [Tableau 2]. En cas d'absence de donnée sur une éventuelle interaction plante / médicament, cela est également indiqué sur le site.

## Intensité d'interaction

forte
moyenne
faible
aucune
inconnue

**Tableau 2 : Echelle d'intensité de l'interaction plante / médicament et code couleur associé, utilisée sur HEDRINE**

### 4.2.9. Analyse statistique des résultats de l'étude

Les données qualitatives ont été présentées sous forme de fréquences absolues, pourcentages, intervalles de confiance à 95%, pourcentages de données manquantes. Ces données ont été comparées à l'aide du test du Chi2 ou du test de Fisher en cas de non-respect des conditions d'application du Chi2.

Les données quantitatives ont été décrites par les médianes, extrêmes, moyennes, écart-types et pourcentages de données manquantes. Ces données ont été comparées à l'aide du test T de Student ou du test de Mann-Withney en cas de non-respect des conditions d'application du test de Student.

Cette analyse statistique a été réalisée par le DEBDS (Département Epidémiologie, Biostatistiques et Données De Santé) du Centre Antoine Lacassagne, avec la contribution du Dr Emmanuel CHAMOREY (Responsable), Renaud SCHIAPPA (Data Manager), Brice THAMPHYA (Bioinformaticien).

## 4.3. Résultats

### 4.3.1. Effectif de la population de l'étude

Au total, 114 patientes ont pu être incluses dans notre étude, 98 à l'aide de notre logiciel patient CLINICOM® et 16 suites aux RCP de sénologie [Tableau 3].

	Patientes recrutées par CLINICOM® sur l'année 2019	Patientes recrutées suite aux RCP de sénologie de janvier à avril 2020
<b>Patientes initialement sélectionnées</b>	<b>255</b>	<b>51</b>
Patientes en cours de traitement de 2 <sup>ème</sup> ligne métastatique ou plus déjà incluses dans notre étude	0	21
En cours de traitement de 1 <sup>ère</sup> ligne métastatique (critère d'exclusion)	35	9
Patientes non suivies au CAL pour le traitement anticancéreux de 1 <sup>ère</sup> ligne métastatique, pour lesquelles nous n'avons pas d'historique disponible (critère d'exclusion)	18	2
Patientes non interrogeables (fin de vie ; aphasie ; troubles sévères de la mémoire ; barrière de la langue)	17	3
Cancer autre que sein (critère d'exclusion)	14	0
Patientes perdues de vue	6	0
Patientes non métastatiques (critère d'exclusion)	1	0
Patientes décédées	64	0
Patientes ne souhaitant pas participer à notre étude	2	0
<b>Sous-total</b>	<b>98</b>	<b>16</b>
<b>Total patientes incluses dans notre étude</b>	<b>114</b>	

**Tableau 3 : Détail de la sélection des patientes incluables dans l'étude**

#### 4.3.2. Description générale de la population de l'étude

##### 4.3.2.1. Sexe et moyenne d'âge

Notre population est composée uniquement de femme, âgées en moyenne de 61 [34-91] ans au moment de l'initiation du traitement de première ligne métastatique.

##### 4.3.2.2. Statut HER2 et récepteurs hormonaux

Dans notre population, 90 (79 %) des patientes ne présentent pas de surexpression de HER2 (soit HER2- ; HER+ ; HER++). A l'inverse, 24 (21 %) des patientes sur-expriment HER2 (soit HER2+++).

Concernant les récepteurs hormonaux, nous avons considéré dans cette étude que les patientes RP+ et RO+, RP+ et RO-, ou RP- et RO+ était RH+, les patientes RP- et RO- sont RH-. Le seuil de positivité des RH (RE et RP) est  $\geq 10$  % quel que soit l'intensité.

Ainsi notre population est composée de 18 (16 %) patientes dont les récepteurs hormonaux sont négatif (RH-), et 96 (84 %) avec des récepteurs hormonaux positifs (RH+).

#### 4.3.2.3. Ligne de traitement au moment de l'entretien pharmaceutique

Cette étude s'intéressant rétrospectivement à la période durant laquelle les patientes étaient traitées en 1<sup>ère</sup> ligne métastatique, au moment des entretiens pharmaceutiques, 38 (33 %) des patientes étaient en cours de traitement de 2<sup>ème</sup> ligne thérapeutique, et 76 (67 %) en cours de traitement de 3<sup>ème</sup> ligne ou plus.

#### 4.3.2.4. Traitements 1<sup>ère</sup> ligne métastatique

Les patientes de notre étude ont reçu différents traitements de 1<sup>ère</sup> ligne métastatique. Les traitements retrouvés sont :

- une hormonothérapie seule (30 patientes) :
  - fulvestrant +/- triptoreline ou leuproreline (15 patientes)
  - létrozole +/- triptoreline (12 patientes)
  - anastrozole (3 patientes)
  
- une chimiothérapie seule (54 patientes) :
  - paclitaxel hebdomadaire (8 patientes)
  - paclitaxel + bevacizumab (16 patientes)
  - double blocage (pertuzumab-trastuzumab) + taxane (paclitaxel, docétaxel) (14 patientes)
  - capécitabine (6 patientes)
  - capécitabine + trastuzumab (1 patiente)
  - épirubicine + cyclophosphamide + paclitaxel +/- 5fluorouracile (3 patientes)
  - carboplatine + taxane (paclitaxel, docetaxel) + trastuzumab (3 patientes)
  - éribuline (1 patiente)
  - olaparib (1 patiente)
  - vinorelbine + 5fluorouracile (1 patiente)

- une chimiothérapie associée à une hormonothérapie (30 patientes) :
  - anti-aromatase (exémestane, létrozole, fulvestrant) + anti-CDK4/6 (palbociclib, ribociclib, abémaciclib) (15 patientes)
  - hormonothérapie (fulvestrant, exémestane, tamoxifène) + évérolimus (8 patientes)
  - anti-aromatase (anastrozole, fulvestrant) + trastuzumab (4 patientes)
  - double blocage (pertuzumab-trastuzumab) + hormonothérapie (anastrozole, létrozole) (3 patientes)

#### 4.3.2.5. Recours à la phytothérapie

Sur les 114 patientes de notre étude, 51 (45 %) avaient recours à la phytothérapie concomitamment à la thérapie anticancéreuse conventionnelle de 1<sup>ère</sup> ligne métastatique, contre 63 (55 %) qui ne consommaient pas de plantes.

##### 4.3.2.5.1. Période d'initiation de la phytothérapie

Seulement 17 (33 %) patientes parmi celles qui ont eu recours à la phytothérapie, avait commencé à prendre des plantes bien avant l'initiation du premier traitement anticancéreux conventionnel, 1 (2 %) patiente avaient initié la phytothérapie au cours de son traitement adjuvant, alors que 33 (65 %) ont commencé cette pratique au moment de leur prise en charge de 1<sup>ère</sup> ligne métastatique.

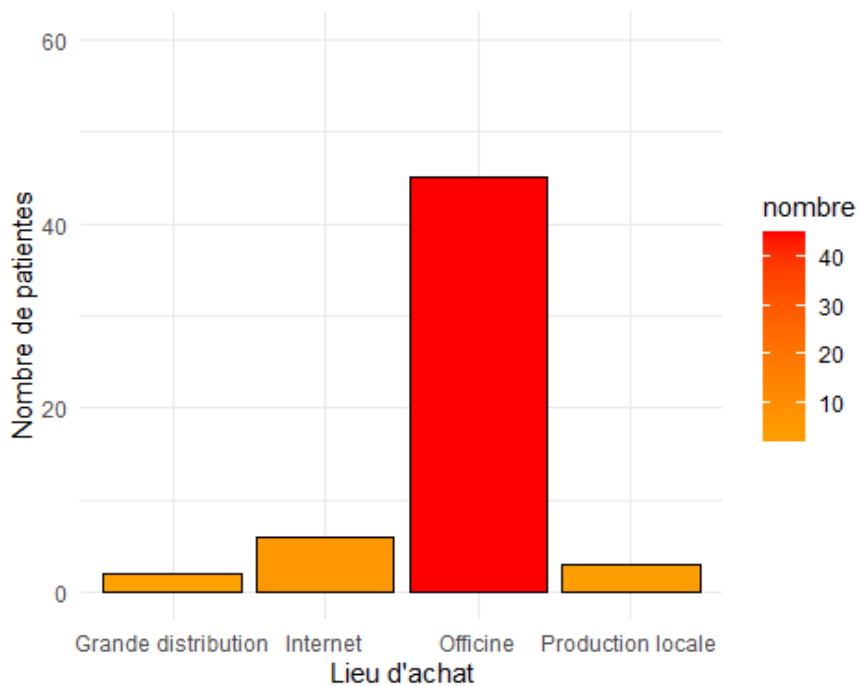
##### 4.3.2.5.2. Plantes consommées

Les entretiens ont mis en évidence 62 plantes différentes utilisées par nos patientes (Annexe 4), avec en moyenne 3 [1-14] plantes par patientes.

Parmi les plantes le plus souvent consommées par nos patientes (au moins 5 patientes nous rapportant la consommation de cette plante), nous retrouvons le curcuma, l'aloès, le desmodium, le romarin, le thym, le ravintsara, l'artichaut, l'eucalyptus, la lavande, la menthe poivrée, le radis noir, et l'ortie.

##### 4.3.2.5.3. Lieux d'achat de la phytothérapie

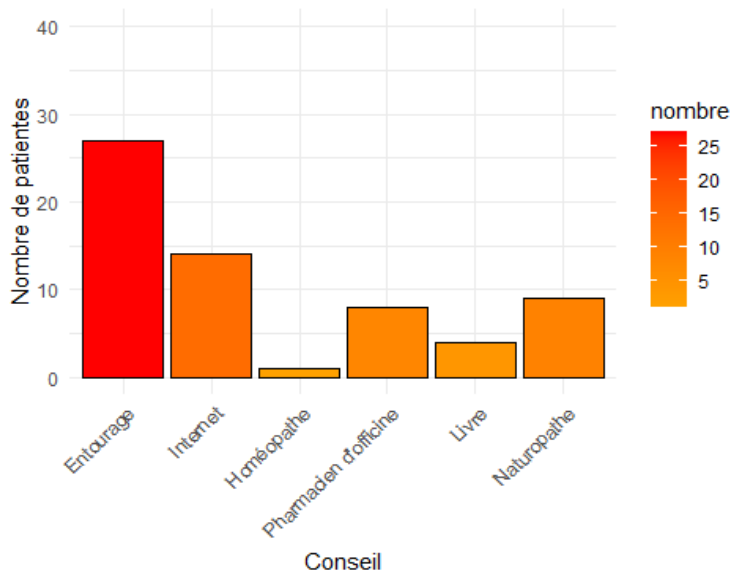
Le lieu principal d'achat des plantes est la pharmacie d'officine. Certaines patientes se fournissent également par internet, production locale ou personnelle, et les magasins de grande distribution [Figure 1].



**Figure 1 : Représentation graphique du nombre de patientes en fonction du lieu d'achat de la phytothérapie.**

#### 4.3.2.5.4. Influences quant à la prise de phytothérapie

Chez nos patientes, l'entourage a majoritairement influencé le recours à la phytothérapie, suivi par ordre décroissant d'influence par internet, des naturopathes et homéopathes, des pharmaciens d'officine, des livres [Figure 2].



**Figure 2 : Représentation graphique du nombre de patientes en fonction des différentes influences concernant la prise de phytothérapie.**



#### 4.3.2.6. Interactions plantes / traitements anticancéreux conventionnels

##### 4.3.2.6.1. Nombre d'interactions plantes / médicaments anticancéreux

Concernant les 51 patientes ayant recours à la phytothérapie, au moins une interaction plante / thérapie anticancéreuse conventionnelle a été détectée chez 40 (78 %) patientes, contre 11 (22 %) patientes pour lesquelles il n'y avait pas de données d'interaction connue sur les outils d'analyse utilisés.

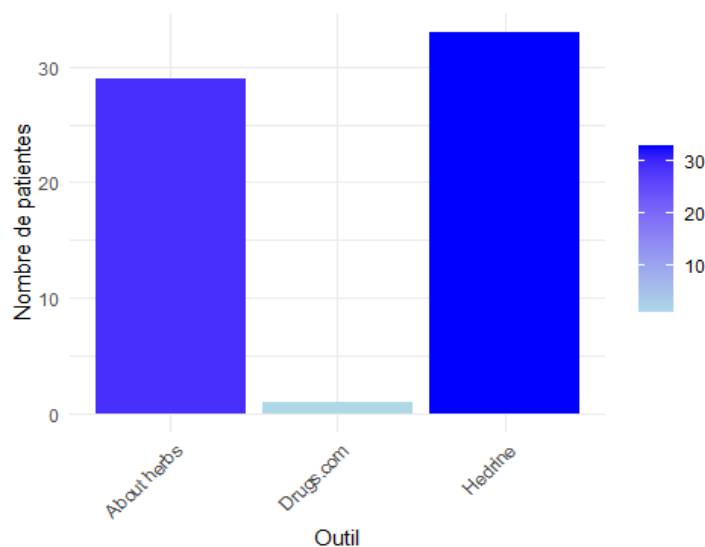
Parmi les patientes ayant eu recours à la phytothérapie, il y avait en moyenne 2 [0-13] interactions plantes / thérapie anticancéreuse conventionnelle de 1<sup>ère</sup> ligne métastatique connues, mises en évidence lors de l'analyse.

Par ailleurs l'analyse a montré qu'un grand nombre de données manque encore à l'heure actuelle. En effet, par patiente utilisant des plantes, il n'y avait aucune donnée pour en moyenne 4 [0-40] couple plante / médicament anticancéreux.

##### 4.3.2.6.2. Intérêt des outils d'analyse utilisés

Sur les trois outils d'analyse utilisés, deux ont permis de mettre en évidence le maximum d'interactions entre la phytothérapie et la thérapie anticancéreuse conventionnelle.

En effet, About Herbs et HEDRINE, ont permis de mettre en évidence au moins 1 interaction chez 29 (57 %) et 33 (65 %) patientes respectivement. A l'inverse, Drugs.com n'a permis de mettre en évidence au moins 1 interaction que chez 1 (2 %) patiente [Figure 3].



**Figure 3 : Participation de chaque outil à la mise en évidence d'au moins une interaction plante / médicament par patiente.**

#### 4.3.2.6.3. Exemples d'interaction plante / thérapie anticancéreuse

Plusieurs mécanismes d'interactions plante / thérapie anticancéreuse conventionnelle ont pu être mis en évidence dans cette étude.

Précisons que nous nous sommes intéressés, dans cette analyse, uniquement à l'impact de la phytothérapie sur le traitement conventionnel, sans prendre en compte l'impact du traitement conventionnel sur la phytothérapie.

Dans les interactions plante / traitement anticancéreux conventionnel mises en évidence, les plantes sont susceptibles d'entraîner :

- Une diminution de l'efficacité du traitement par induction de son métabolisme. Par exemple, parmi les interactions mises en évidence dans notre étude :
  - Inhibition du cytochrome P450 3A4, dont le paclitaxel, le létrozole, le fulvestrant, le palbociclib, l'exemestane, l'évérolimus, le tamoxifène, sont substrats, par le curcuma, l'aloès, la menthe poivrée, la valériane, la camomille vraie, ou le gingembre.
  - Inhibition de la protéine d'efflux P-gP, qui joue un rôle dans la pharmacocinétique du paclitaxel, de l'évérolimus et de l'exemestane, par la valériane ou le romarin.
- Une diminution de l'efficacité du traitement par diminution de son absorption. Par exemple, parmi les interactions mises en évidence dans notre étude :
  - L'aloès ayant un effet laxatif, il y a un risque de diminution de l'absorption du létrozole, de l'exemestane, ou de l'évérolimus.
- Une diminution de l'efficacité par antagonisme d'action. Par exemple, parmi les interactions mises en évidence dans notre étude :
  - Diminution de l'efficacité du fulvestrant par la camomille vraie, qui est un phytoestrogène.
- Une augmentation des effets secondaires par inhibition de son métabolisme. Par exemple, parmi les interactions mises en évidence dans notre étude :
  - Induction du cytochrome P450 3A4, dont l'exemestane et l'évérolimus sont substrats, par le millepertuis.

- Induction du cytochrome P450 2A6, dont le létrozole est substrat, par le curcuma.
- o Une augmentation de la toxicité par potentialisation des effets indésirables (c'est-à-dire lorsque la plante et le traitement ont un même effet indésirable connu). Par exemple, parmi les interactions mises en évidences dans notre étude :
  - Potentialisation de la toxicité hépatique du paclitaxel, de l'exemestane, par la valériane et le gui.
  - Potentialisation du risque hémorragique en cas de phytothérapie par gingembre, curcuma, lavande, romarin, ou thym, lors d'un traitement par évérolimus, capécitabine, paclitaxel, bévacicumab, épirubicine, ou cyclophosphamide.

#### 4.3.2.7. Étude de comparabilité des 2 sous-populations de notre étude

A partir des 114 patientes incluses dans notre étude, nous avons pu créer deux sous-groupes :

- Les patientes ayant eu recours à de la phytothérapie durant la période où elles recevaient leurs traitements conventionnels de 1<sup>ère</sup> ligne métastatique : 51 (45 %) patientes
- Les patientes n'ayant pas eu recours à la phytothérapie durant leur traitement de 1<sup>ère</sup> métastatique : 63 (55 %) patientes.

Nous avons dans un premier temps cherché à savoir si les caractéristiques des patientes des deux groupes étaient homogènes.

##### 4.3.2.7.1. Age

Du point de vu de l'âge, les patientes ayant recours à la phytothérapie sont âgées en moyenne de 63 [34-85] ans, et les patientes n'ayant pas recours à la phytothérapie sont âgées en moyenne de 59 [35-91] ans (P=0,152). Il n'y a donc pas de différence d'âge significative entre nos sous-populations.

##### 4.3.2.7.2. Statut HER2

Nous n'avons pas retrouvé de différences significatives entre nos 2 groupes concernant le statut HER2. Dans la sous-population sans phytothérapie, 12 (19 %) patientes présentaient

une surexpression de HER2 versus 12 (24 %) dans la population avec phytothérapie (P = 0,724).

#### 4.3.2.7.3. Récepteurs hormonaux

De même pour le statut des récepteurs hormonaux, aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence. Parmi les patientes prenant des plantes 52 (83 %) patientes étaient RH+, contre 44 (86 %) dans la sous-population n'ayant pas recours à la phytothérapie (P = 0,775) [Tableau 4].

PHYTOTHÉRAPIE CONCOMITANTE	NON	OUI	Test stat.	P value	Vide
STATUT HER2			Chisq. (1 df) = 0.12	0.724	0 (0%)
ABSENCE DE SUREXPRESSION HER2 (PAS DE TRT POSSIBLE PAR TRASTUZUMAB)	51 (81%)	39 (76.5%)			
SUREXPRESSION HER2 (TRT POSSIBLE PAR TRASTUZUMAB)	12 (19%)	12 (23.5%)			
STATUT DES RÉCEPTEURS HORMONAUX			Chisq. (1 df) = 0.08	0.775	0 (0%)
RE ET RP NEGATIFS	11 (17.5%)	7 (13.7%)			
RE ET/OU RP POSITIFS	52 (82.5%)	44 (86.3%)			
STATUT DES RÉCEPTEURS OESTROGÈNES			Chisq. (1 df) = 0.26	0.613	0 (0%)
NEGATIF	12 (19%)	7 (13.7%)			
POSITIF	51 (81%)	44 (86.3%)			
STATUT DES RÉCEPTEURS PROGESTÉRONE			Chisq. (1 df) = 2.02	0.155	0 (0%)
NEGATIF	18 (28.6%)	22 (43.1%)			
POSITIF	45 (71.4%)	29 (56.9%)			

**Tableau 4 : Comparaison des statuts HER2 et RH, dans nos deux sous-populations : avec et sans phytothérapie durant la 1<sup>ère</sup> ligne métastatique.**

#### 4.3.2.7.4. Ligne de traitement métastatique au moment de l'entretien pharmaceutique

Là encore nos deux sous-groupes sont comparables. Lors de l'entretien pharmaceutique, 16 (31 %) patientes était en 2<sup>ème</sup> ligne et 35 (69 %) en 3<sup>ème</sup> ligne ou plus de traitement anticancéreux métastatique dans le groupe de patientes avec phytothérapie, contre 22 (35 %) patientes en 2<sup>ème</sup> ligne et 41 (65 %) en 3<sup>ème</sup> ligne dans le groupe sans phytothérapie (P = 0,842).

#### 4.3.2.7.5. Traitements 1<sup>ère</sup> ligne métastatique

Il n'y a pas de différence entre le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne métastatique reçu par les patientes prenant des plantes, comparativement à celle n'en prenant pas [Tableau 5].

Phytothérapie concomitante	NON	OUI	P value
Hormonothérapie seule	19 (17%)	11 (10%)	0,897
Chimiothérapie seule (englobant les thérapies ciblées)	29 (25 %)	25 (22%)	0,411
Chimiothérapie associée à une hormonothérapie	15 (13 %)	15 (13%)	0,644

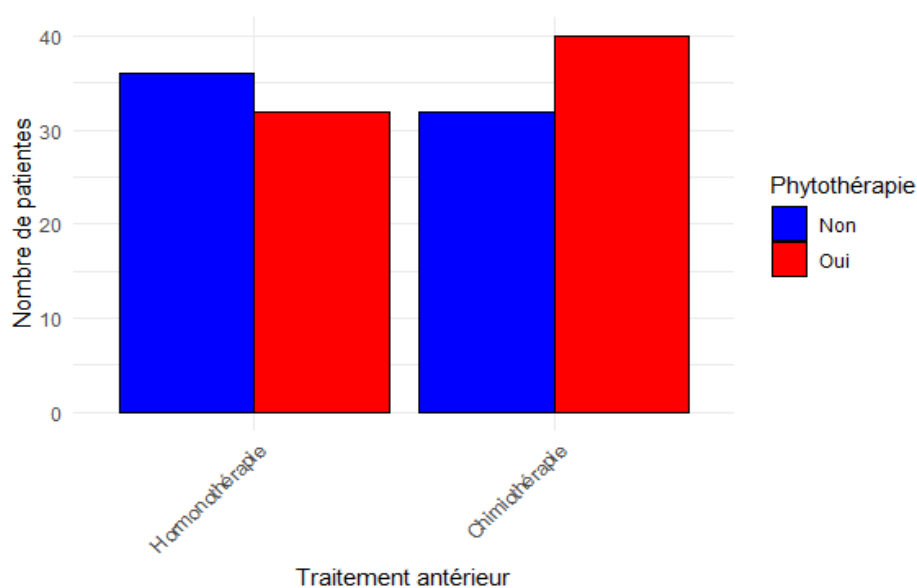
**Tableau 5 : Traitement de 1<sup>ère</sup> ligne métastatique reçu par les patientes de l'étude.**

#### 4.3.2.7.6. Traitements antérieurs à la 1<sup>ère</sup> ligne métastatique

Le nombre de patientes ayant reçu au moins une hormonothérapie antérieurement au traitement de 1<sup>ère</sup> ligne métastatique n'est pas significativement différent dans les groupes phytothérapie et non phytothérapie. Respectivement 32 (63 %) et 36 (57 %) patientes ont reçu une hormonothérapie avant leur 1<sup>ère</sup> ligne de traitement métastatique (P=0,679).

A l'inverse, nous remarquons une différence significative concernant la présence d'un traitement par chimiothérapie antérieurement à la 1<sup>ère</sup> ligne métastatique.

En effet 40 (78 %) patientes du groupe phytothérapie, contre 32 (51 %) du groupe ne prenant pas de phytothérapie, ont reçues une chimiothérapie antérieurement au traitement de 1<sup>ère</sup> ligne métastatique (P = 0,004) [Figure 4].



**Figure 4 : Traitements reçus par nos patientes avant la première ligne métastatique.**

#### 4.3.2.8. Impact de la phytothérapie sur l'efficacité du traitement anticancéreux de 1<sup>ère</sup> ligne métastatique

##### 4.3.2.8.1. Durée de traitement

Toutes molécules anticancéreuses confondues, il n'y a pas de différence de durée de traitement de 1<sup>ère</sup> ligne métastatique entre nos populations de patientes, celles qui prennent des plantes et celles qui n'en prennent pas.

La durée moyenne de traitement est de 1.4 [0.13-4.8] mois pour le groupe phytothérapie, et 2.1 [0.2-18] mois dans le groupe sans phytothérapie (P= 0,167).

La phytothérapie ne semble donc pas impacter la durée de traitement de 1<sup>ère</sup> ligne métastatique.

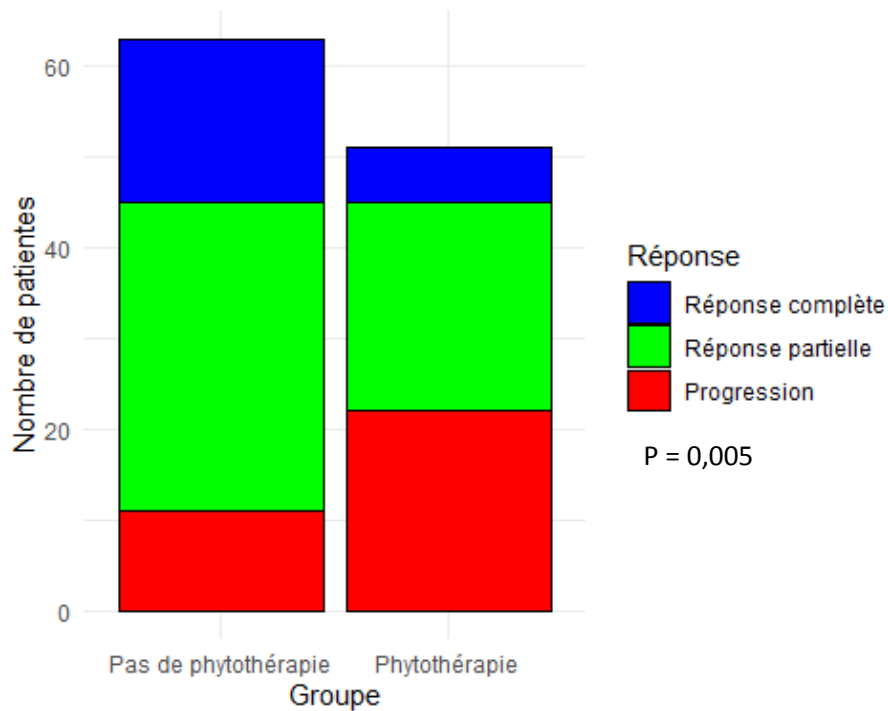
##### 4.3.2.8.2. Réponse au traitement

Il ressort de notre étude que la phytothérapie pourrait avoir un impact réel sur la réponse au traitement anticancéreux conventionnel [Figures 5, 6].

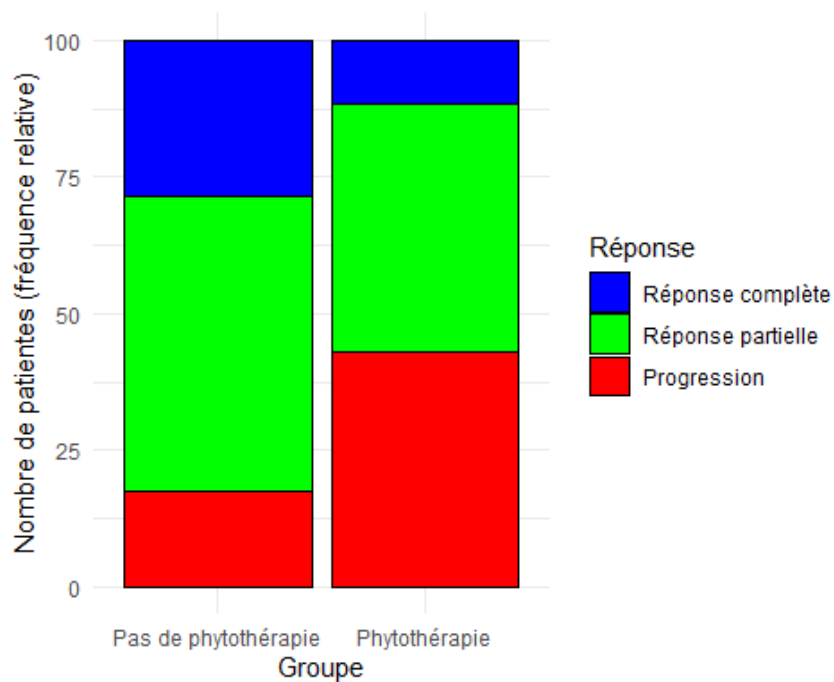
Le nombre de patientes en progression suite à leur traitement de 1<sup>ère</sup> ligne métastatique est de 22 (43 %) et 11 (18 %), respectivement dans les groupes phytothérapie et sans phytothérapie.

Le nombre de patientes en réponse partielle suite à leur traitement de 1<sup>ère</sup> ligne métastatique est de 23 (45 %) et 34 (54 %), respectivement dans les groupes phytothérapie et sans phytothérapie.

Le nombre de patientes en réponse complète suite à leur traitement de 1<sup>ère</sup> ligne métastatique est de 6 (12 %) et 18 (29 %), respectivement dans les groupes phytothérapie et sans phytothérapie.



**Figure 5 : Réponse au traitement de 1<sup>ère</sup> ligne métastatique en fonction de la prise ou non de phytothérapie, en valeur absolue.**



**Figure 6 : Réponse au traitement de 1<sup>ère</sup> ligne métastatique en fonction de la prise ou non de phytothérapie, en valeur relative.**

#### 4.3.2.9. Tolérance au traitement

##### 4.3.2.9.1. Report de traitement

Il n'y a pas de différence, dans nos deux groupes, concernant le nombre de patients qui ont eu un report de traitement (allongement d'au moins une intercure) au cours de leur 1<sup>ère</sup> ligne métastatique.

Nous avons relevé la présence d'au moins un report de traitement au cours de la 1<sup>ère</sup> ligne métastatique chez 10 (20 %) des patients prenant des plantes en parallèle, et chez 5 (8 %) des patients ne prenant pas de plantes ( $P = 0,12$ ).

##### 4.3.2.9.2. Diminution de posologie

Nous n'avons pas non plus observé de différence entre le nombre de patientes qui ont eu une diminution de posologie dans les groupes phytothérapie et sans phytothérapie, avec respectivement 8 (16 %) et 9 (14 %) patientes.

##### 4.3.2.9.3. Effets indésirables

Comme expliqué précédemment, nous avons distingué les effets indésirables relevés dans le dossier patient informatique (objectivité), et ceux rapportés par les patientes lors des entretiens pharmaceutiques (subjectivité, fait appel aux souvenirs de la patiente, et à son ressenti).

###### 4.3.2.9.3.1. Effets indésirables renseignés dans le dossier patient informatique

Compte tenu du nombre important d'effets indésirables différents relevés dans les dossiers patients informatiques, nous les avons regroupés par type d'effet indésirable en suivant la classification du CTCAE version 4.0 du NCI [Annexe 5].

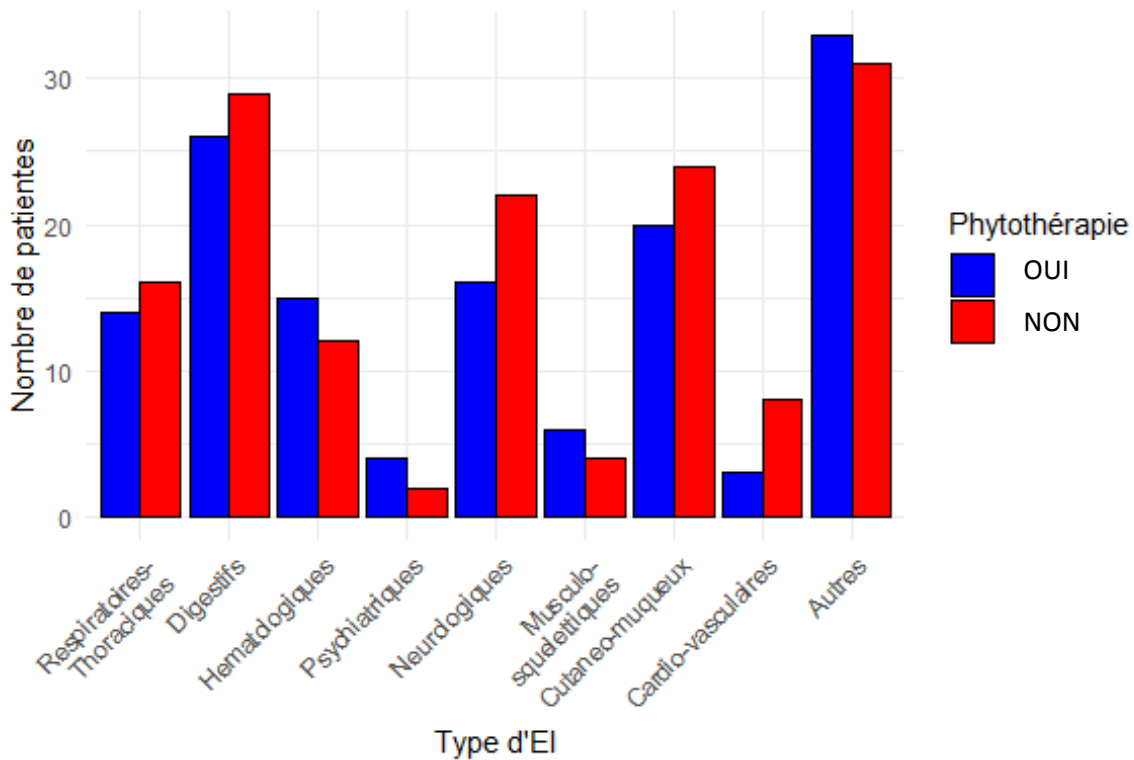
Cette étude n'a pas mis en évidence de différence entre nos deux groupes (avec recours à la phytothérapie et sans phytothérapie) concernant le nombre de patientes pour lesquelles au moins un effet indésirable a été rapporté dans son dossier, quel que soit le type d'effet



indésirable [Figure 7]. De même, aucune différence de grade des effets indésirables, entre nos 2 sous-populations, n'est ressortie de cette étude.

En effet, 47 (75 %) patientes n'ayant pas recours à la phytothérapie ont présentés au moins un effet indésirable (tout type confondu), contre 44 (86 %) dans le groupe ayant recours à la phytothérapie (P = 0,19). Le nombre moyen d'évènement indésirable par patiente est de 3 [0-11] et 4 [0-11], respectivement dans les groupes sans phytothérapie et avec phytothérapie (P = 0,291)

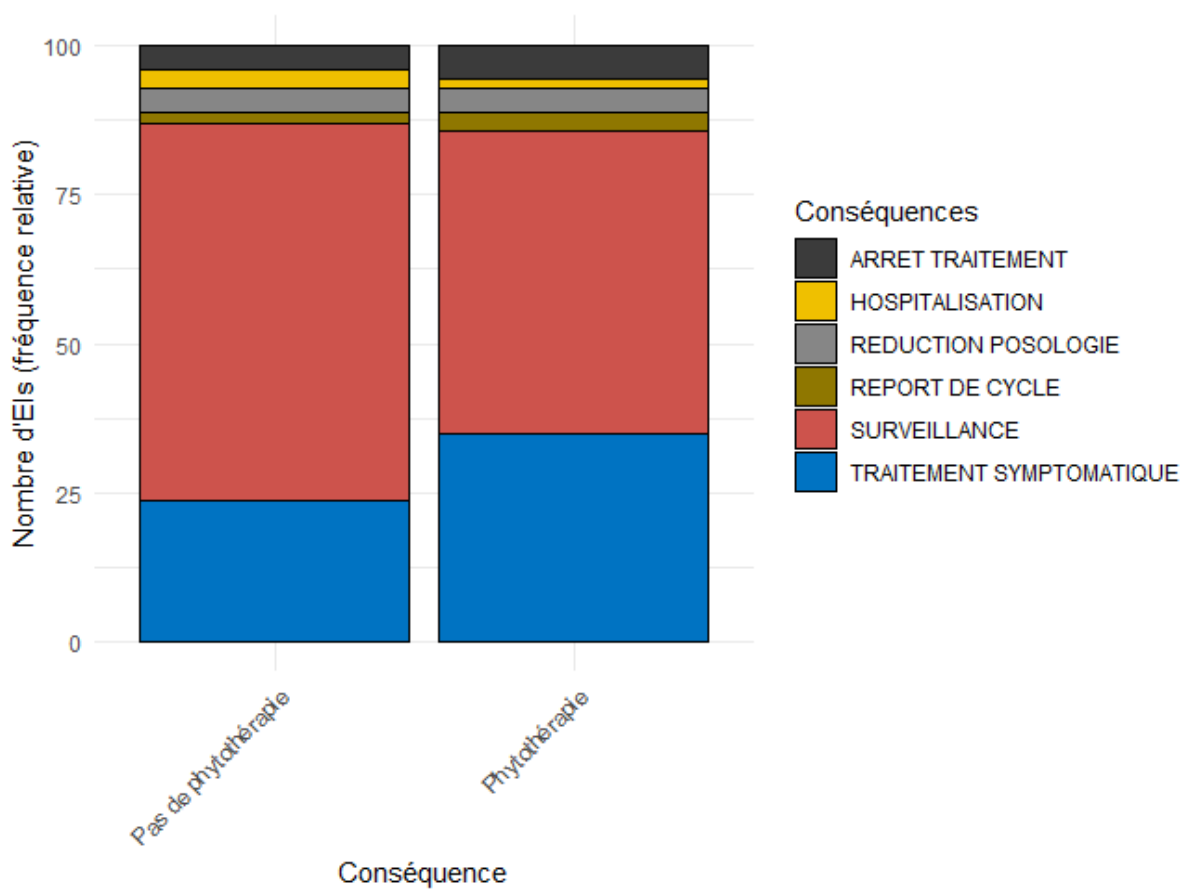
Les effets indésirables rapportés étaient en moyenne de grades 1 [1-4] et 2 [1-4], respectivement dans les groupes sans phytothérapie et avec phytothérapie (P = 0,05). Il n'y a pas de différence significative entre les grades d'évènements indésirables dans nos 2 groupes de patientes.



**Figure 7 : Nombre de patientes ayant présenté au moins une fois chaque type d'effet indésirable, d'après le dossier patient informatique.**

En ce qui concerne la conséquence de chaque effet indésirable, on remarque qu'il n'y a pas de différence entre nos deux groupes de patientes. Le nombre d'arrêt de traitement, d'hospitalisation, de réduction de posologie, de report de cycle, de surveillance supplémentaire, de traitement symptomatique supplémentaire, dues aux effets indésirables du

traitement de 1<sup>ère</sup> ligne métastatique, n'est pas différents dans les groupes de patientes ayant, ou non, recours à la phytothérapie (P = 0,116) [Figure 8].



**Figure 8 : Conséquences des effets indésirables du traitement de 1<sup>ère</sup> ligne métastatique.**

#### 4.3.2.9.3.2. Effets indésirables rapportés par les patientes

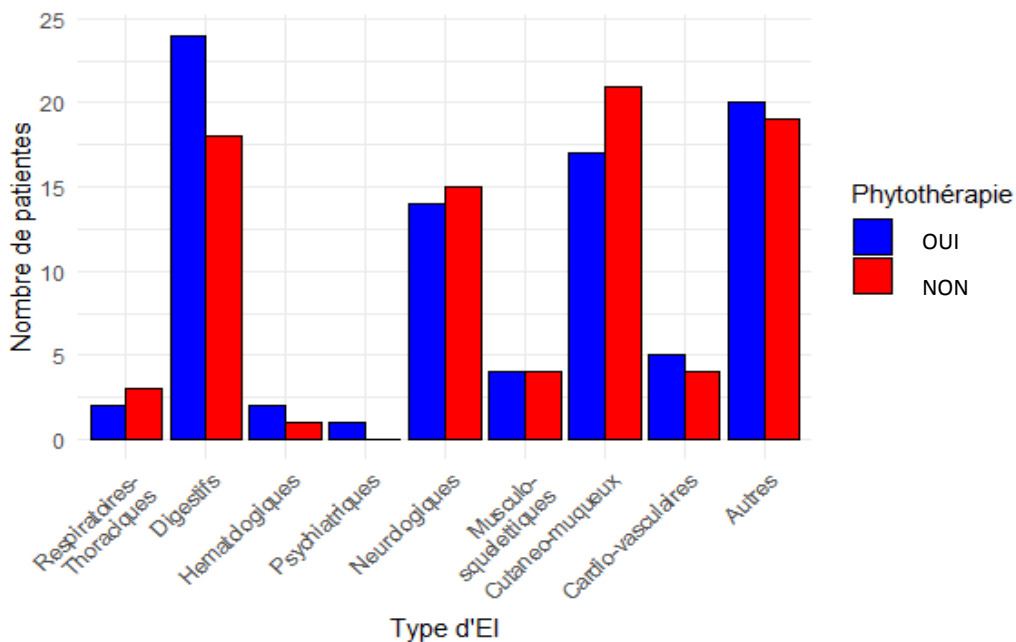
Compte tenu du nombre important d'effets indésirables différents rapportés par les patientes, nous les avons regroupés par type d'effet indésirable en suivant la classification du CTCAE version 4.0 du NCI [Annexe 6].

Cette étude n'a pas mis en évidence une différence statistiquement significative entre nos deux groupes (avec recours à la phytothérapie et sans phytothérapie) concernant le nombre de patientes pour lesquelles au moins un effet indésirable a été rapporté lors de l'entretien pharmaceutique, lorsque l'on regarde individuellement chaque type d'effet indésirable [Figure 9]. Il est important de préciser que le nombre de patientes ayant présenté un effet indésirable psychiatrique est trop faible pour pouvoir comparer statistiquement nos 2 groupes.

Cette étude a, par contre, mis en évidence une différence statistiquement significative entre nos deux groupes (avec recours à la phytothérapie et sans phytothérapie) concernant le nombre de patientes pour lesquelles au moins un effet indésirable a été rapporté lors de l'entretien pharmaceutique, lorsque l'on ne tient pas en compte du type d'effet indésirable (c'est-à-dire tout type d'effet indésirable confondu).

En effet, 43 (68 %) patientes n'ayant pas recours à la phytothérapie ont présentés au moins un effet indésirable (tout type confondu), contre 44 (86 %) dans le groupe ayant recours à la phytothérapie (P = 0,042). Le nombre moyen d'évènement indésirable par patiente est de 3 [0-5] et 4 [0-7], respectivement dans les groupes sans phytothérapie et avec phytothérapie (P = 0,255).

Les effets indésirables rapportés lors des entretiens étaient majoritairement « moyennement intense » d'après l'échelle analogique de ressenti que vous avons créé (les patientes ne pouvant grader leurs effets secondaires). Les avis de nos patientes allant de « négligeable » à « insupportable », pour nos deux sous-population, sans différence significative (P = 0,052). Pour rappel, l'échelle de ressenti de la patiente concernant l'intensité de chaque effet indésirable est la suivante : (0) négligeable / (1) peu intense / (2) moyennement intense / (3) très intense / (4) insupportable. Aucune différence d'intensité des effets indésirables par les patientes n'a pu être mise en évidence, entre nos 2 sous-populations.



**Figure 9 : Nombre de patientes ayant présenté au moins une fois chaque type d'effet indésirable, d'après l'entretien pharmaceutique avec les patientes.**

#### 4.3.2.9.4. Tolérance globale à la thérapie anticancéreuse conventionnelle

Nous ne nous sommes intéressés ici qu'à l'avis des patientes, leur ressenti personnel, de façon subjective, et non pas à la tolérance objectivée par l'oncologue.

Pour rappel, l'échelle utilisées pour évaluer le ressenti de la patiente concernant sa tolérance globale à la thérapie anticancéreuse de 1<sup>ère</sup> ligne métastatique est la suivante : (0) très mal tolérée / (1) mal tolérée / (2) moyennement bien tolérée / (3) bien tolérée / (4) très bien tolérée.

Le ressenti de nos patientes était significativement très différent entre nos 2 sous-groupes. Les patientes ayant recours à de la phytothérapie en parallèle de leur traitement anticancéreux de 1<sup>ère</sup> ligne métastatique tolèrent beaucoup moins bien la thérapie anticancéreuse conventionnelle que celles n'ayant pas recours à la phytothérapie [Tableau 6].

PHYTOTHÉRAPIE CONCOMITANTE	NON	OUI	Test stat.	P value	Vide
RESSENTI DE LA PATIENTE CONCERNANT SA TOLÉRANCE GLOBALE À LA THÉRAPIE ANTICANCRÉUSE DE 1ÈRE LIGNE MÉTASTATIQUE			Chisq. (4 df) = 23.67	< 0.001	0 (0%)
TRES MAL TOLEREE	1 (1.6%)	10 (19.6%)			
MAL TOLEREE	2 (3.2%)	10 (19.6%)			
MOYENNEMENT BIEN TOLEREE	8 (12.7%)	7 (13.7%)			
BIEN TOLEREE	26 (41.3%)	16 (31.4%)			
TRES BIEN TOLEREE	26 (41.3%)	8 (15.7%)			

**Tableau 6 : Tolérance globale à la thérapie anticancéreuse selon le ressenti personnels des patientes.**

#### 4.3.2.10. Impact de la phytothérapie sur l'adhésion au traitement des patientes en 1<sup>ère</sup> ligne thérapeutique métastatique

Cette étude a mis en évidence une différence significative entre nos 2 groupes de patientes, concernant leur adhésion thérapeutique.

Si on regarde le score ACCEPT général, calculé en faisant la moyenne du score des dimensions 1 à 6 du questionnaire, nous observons que les patientes ayant recours à la phytothérapie ont une bien moins bonne adhésion thérapeutique à leur traitement de 1<sup>ère</sup> ligne métastatique, que les patientes n'ayant pas recours à la phytothérapie. Le score ACCEPT

moyen est de 44 [17-76] sur 100 dans le groupe avec phytothérapie, contre 72 [40-85] sur 100 dans le groupe sans phytothérapie [Figure 10].

Il y a également une différence significative entre les 2 groupes de patientes concernant les différentes dimensions du questionnaire ACCEPT, à l'exception de la dimension 1 (traitant des inconvénients liés à la forme du traitement) pour laquelle il n'y a pas de différence significative [Figure 11].

En effet, pour la dimension 1, concernant les inconvénients liés à la forme du traitement, le score moyen est de 75 [33-100] sur 100 dans les 2 groupes de patientes, avec et sans phytothérapie ( $P = 0,877$ ).

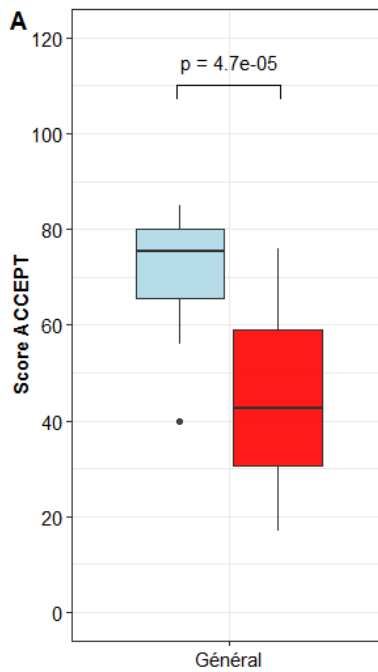
Pour la dimension 2, concernant la durée de traitement, le score moyen est de 38 [0-75] sur 100 dans le groupe avec phytothérapie, contre 55 [25-75] sur 100 dans le groupe sans phytothérapie ( $P = 0,015$ ).

Pour la dimension 3, concernant les contraintes liées à la prise du médicament, le score moyen est de 61 [20-88] sur 100 dans le groupe avec phytothérapie, contre 81 [63-88] sur 100 dans le groupe sans phytothérapie ( $P < 0,001$ ).

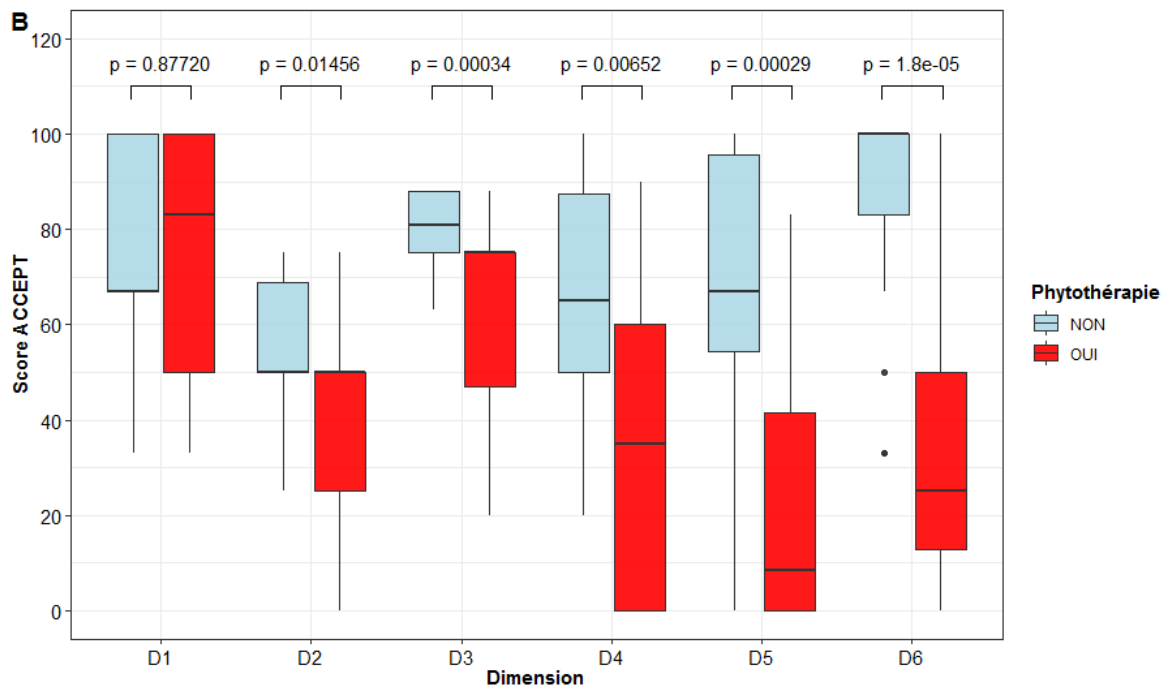
Pour la dimension 4, concernant les effets secondaires, le score moyen est de 36 [0-90] sur 100 dans le groupe avec phytothérapie, contre 65 [20-100] sur 100 dans le groupe sans phytothérapie ( $P = 0,003$ ).

Pour la dimension 5, concernant l'efficacité du traitement, le score moyen est de 24 [0-83] sur 100 dans le groupe avec phytothérapie, contre 69 [0-100] sur 100 dans le groupe sans phytothérapie ( $P < 0,001$ ).

Pour la dimension 6, concernant des généralités au sujet des avantages et inconvénients du traitement, le score moyen est de 31 [0-100] sur 100 dans le groupe avec phytothérapie, contre 85 [33-100] sur 100 dans le groupe sans phytothérapie ( $P < 0,001$ ).



**Figure 10 : Adhésion globale des patientes au traitement de 1<sup>ère</sup> ligne métastatique : moyenne des 6 premières dimensions du questionnaire ACCEPT®.**



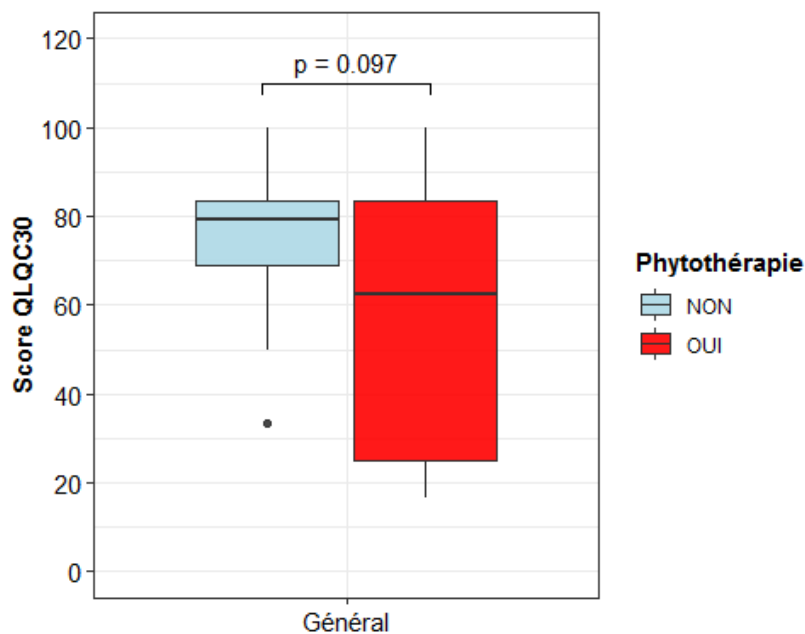
*NB: Les comparaisons entre les deux groupes sont faites avec un test de Wilcoxon*

**Figure 11 : Adhésion des patientes au traitement de 1<sup>ère</sup> ligne métastatique : détail des résultats des 6 premières dimensions du questionnaire ACCEPT®.**

Il n'y avait pas de différence entre nos 2 groupes concernant le ressenti des patientes au sujet du nombre de médicament à prendre (dimension 7 : échelle catégorielle). La majorité des patientes a répondu « oui, mais c'est facile à accepter » à la question « Trouviez-vous que vous aviez beaucoup de médicaments à prendre ? » dans les deux groupes de patientes, avec et sans phytothérapie.

#### 4.3.2.11. Impact de la phytothérapie sur la qualité de vie des patientes en 1<sup>ère</sup> ligne thérapeutique métastatique

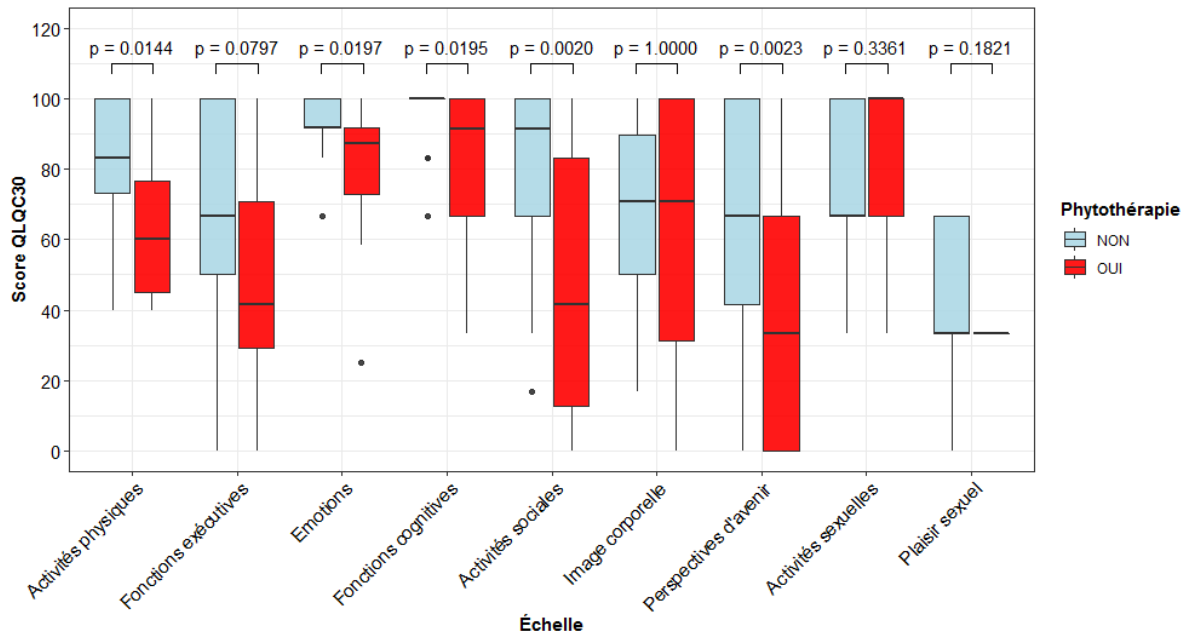
L'état de santé global et la qualité de vie des patientes en 1<sup>ère</sup> ligne métastatique sont les mêmes dans nos 2 groupes de patientes, avec et sans phytothérapie [Figure 12].



**Figure 12 : Résultats de l'échelle de l'état de santé globale / qualité de vie globale du QLQC30.**

Lorsqu'on regarde plus précisément les échelles fonctionnelles, on observe significativement une moins bonne qualité de vie concernant les activités physiques, les émotions ressenties, les activités sociales, et les perspectives d'avenir, chez les patientes ayant recours à la phytothérapie, par rapport aux patientes ne prenant pas de plantes [Figure 13].

Il n'y a, par contre, pas de différence significative entre nos 2 sous-populations de patientes concernant les fonctions exécutives, l'image corporelle, l'activité sexuelle, et le plaisir sexuel [Figure 13].

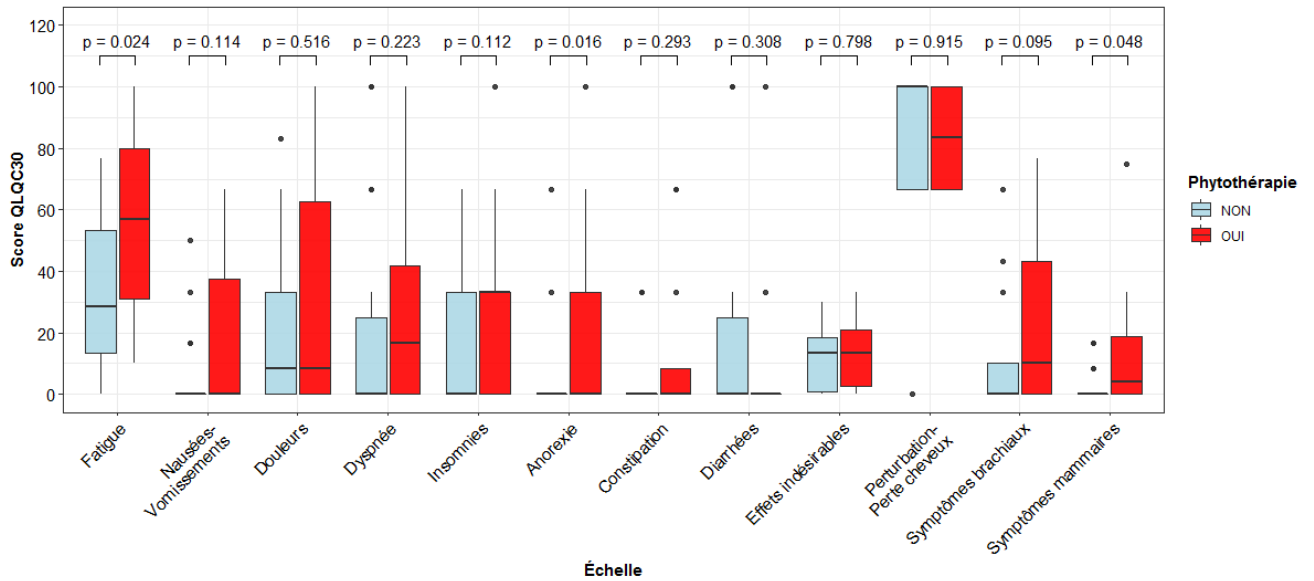


**Figure 13 : Résultat des échelles fonctionnelles du questionnaire QLQC30-BR23.**

Lorsqu'on regarde plus précisément les échelles de symptômes, on observe significativement une moins bonne qualité de vie concernant la fatigue, l'anorexie, et les symptômes mammaires, chez les patientes ayant recours à la phytothérapie, par rapport aux patientes ne prenant pas de plantes [Figure 14].

Il n'y a, par contre, pas de différence significative entre nos 2 sous-populations de patientes concernant la qualité de vie liée aux nausées et vomissements, aux douleurs, à la dyspnée, aux insomnies, à la constipation, aux diarrhées, aux effets indésirables, aux symptômes brachiaux, et à la perturbation liée à la perte des cheveux [Figure 14].





**Figure 14 : Résultat des échelles de symptômes du questionnaire QLQC30-BR23.**

#### 4.4. Conclusion

Cette étude a montré que la majorité des patientes ayant recours à la phytothérapie ont commencé à prendre des plantes au moment de l'initiation de leur traitement conventionnel de 1<sup>ère</sup> ligne métastatique. Cette pratique a le plus souvent été conseillée par l'entourage et internet, le lieu d'achat privilégié restant cependant l'officine.

L'impact de la phytothérapie sur la survie n'a pu être évalué car seule les patientes encore en vie au moment de l'entretien pharmaceutique ont pu rentrer dans notre étude.

La prise de phytothérapie concomitamment au traitement anticancéreux conventionnel de 1<sup>ère</sup> ligne métastatique n'a pas eu d'impact sur :

- La durée de traitement
- Le nombre de patientes ayant eu au moins un report de traitement
- Le nombre de patientes ayant eu au moins une diminution de posologie
- Le nombre de patientes pour lesquelles au moins un effet indésirable a été rapporté dans son dossier médical.
- Le grade des effets indésirables
- La conséquence des effets indésirables (arrêt de traitement, hospitalisation, réduction de posologie, report de cycle, surveillance, prescription d'un traitement symptomatique)
- La qualité de vie et l'état de santé global des patientes.

A l'inverse, elle semble avoir un impact significatif sur :

- La réponse au traitement anticancéreux conventionnel : elle est moins bonne chez les patientes ayant recours à la phytothérapie par rapport à celles qui n'ont pas recours à la phytothérapie.
- La tolérance globale à la thérapie anticancéreuse conventionnelle, selon le ressenti des patientes : elle est moins bonne chez les patientes ayant recours à la phytothérapie par rapport à celles n'ayant pas recours à la phytothérapie.
- L'adhésion thérapeutique. Les patientes ayant recours à la phytothérapie présentent une moins bonne adhésion thérapeutique au traitement anticancéreux conventionnel de 1<sup>ère</sup> ligne métastatique que celles n'ayant pas recours à la phytothérapie.
- Le nombre de patientes pour lesquelles au moins un effet indésirable a été rapporté lors de l'entretien pharmaceutique. Plus de patientes ont présenté au moins un effet indésirable dans le groupe prenant des plantes par rapport au groupe ne prenant pas de plantes.

## 5. Discussion et perspectives

Ces résultats alarmant confirment que la prise de phytothérapie n'est pas sans danger pour le patient. La consommation grandissante de plantes chez les patientes, en parallèle de leurs traitements conventionnels, fait de la phytothérapie un problème majeur de santé publique. Ces résultats vont dans le même sens que l'étude de C. B Ambrosone, et al (47) montrant un effet délétère des médecines alternatives et complémentaires chez les patientes atteintes de cancer du sein.

La prise de conscience et la formation continue des professionnels de santé, du risque lié à la phytothérapie consommée par leurs patientes, apparait comme une nécessité.

Bien que de plus en plus de travaux sur la phytothérapie et ses interactions avec les traitements conventionnels voient le jour ces dernières années, de nombreuses données manquent encore à l'heure actuelle. Différents points restent cependant à discuter.

### 5.1. Lien entre phytothérapie et traitement antérieur à la 1<sup>ère</sup> ligne métastatique

Nous avons mis en évidence dans notre étude une différence statistiquement significative au sujet du nombre de patientes ayant déjà reçu un traitement par chimiothérapie antérieurement au traitement de 1<sup>ère</sup> ligne métastatique dans nos deux sous-groupes. Il y a en effet plus de patientes qui ont reçu une chimiothérapie antérieurement à la 1<sup>ère</sup> ligne métastatique chez les patientes ayant recours à la phytothérapie par rapport au groupe sans phytothérapie.

Il peut donc, tout d'abord, s'agir d'un biais de sélection de nos patientes impliquant que nos deux populations ne sont pas tout à fait comparables.

Nous ne pouvons cependant pas écarter l'hypothèse que les patientes qui ont déjà reçu une chimiothérapie au cours de leur vie ont plus tendance que les autres à se tourner vers la phytothérapie concomitamment aux traitements anticancéreux conventionnels reçus par la suite. Il peut éventuellement s'agir d'une volonté des patientes de limiter les effets indésirables des traitements conventionnels, qu'elles ont déjà ressentis lors de leur première chimiothérapie.

Il serait intéressant de pousser les investigations en recherchant les raisons qui ont poussé les patientes à recourir à la phytothérapie suite à une première expérience de traitement par chimiothérapie. Est-ce pour diminuer le nombre et l'intensité des effets indésirables qui ont été vécus comme très difficiles à supporter ? Est-ce par perte de confiance en l'efficacité des thérapies anticancéreuses conventionnelles disponibles à l'heure actuelle ?

Comprendre le ressenti de la patiente, sa psychologie, au moment de sa rechute serait une aide non négligeable dans son accompagnement, afin de lui apporter des conseils plus personnalisés, plus adaptés. Un travail pluridisciplinaire incluant un psychiatre, un oncologue, et un pharmacien hospitalier, pourrait être envisagé afin de mieux connaître le rapport à la phytothérapie de la patiente, ses attentes, ses motivations, pour une mise en garde des risques tout en maintenant un lien de confiance avec la patiente.

### 5.2. Des résultats contradictoires concernant la survenue d'effets indésirables

Il est très surprenant de trouver significativement plus de patientes ayant présenté au moins un effet secondaire durant leur traitement de 1<sup>ère</sup> ligne métastatique dans le groupe sans

phytothérapie par rapport au groupe avec phytothérapie lorsque nous les interrogeons, alors que cette différence ne se retrouve pas dans les dossiers patients informatiques.

D'autres facteurs seraient donc à étudier et prendre en compte, tels que le problème d'exhaustivité des dossiers patients et la malléabilité de la mémoire des patientes.

Toutefois, ces résultats légitiment l'hypothèse que les patientes prenant de la phytothérapie en parallèle de leur traitement anticancéreux de 1<sup>ère</sup> ligne métastatique tolèrent moins bien le traitement anticancéreux conventionnel. Est-ce parce que, de base, les patientes qui se sont tournées vers la phytothérapie appréhendaient plus d'avoir des effets secondaires du traitement anticancéreux conventionnel que celles qui ne souhaitaient pas avoir recours à la phytothérapie ? Ou est-ce la phytothérapie, qui en générant des interactions médicamenteuses avec le traitement anticancéreux conventionnel, entraîne réellement une augmentation du nombre d'effets indésirables chez les patientes ? Autant de questions qui subsistent et nécessitent d'approfondir nos recherches.

### 5.3. Limites de l'étude

#### 5.3.1. Notion de dose de phytothérapie consommées

Notre étude d'interaction plante / thérapie anticancéreuse conventionnelle est qualitative, et ne prend pas en compte la quantité de chaque plante ingérée par les patientes. Les quantités consommées varient généralement beaucoup d'un patient à l'autre, cela peut entraîner un biais dans notre analyse.

Il serait intéressant, dans des études ultérieures de s'intéresser aux doses de plantes ingérées par les patientes. Bien que de plus en plus d'études mettent en évidence ces interactions avec la phytothérapie, la notion de quantité seuil déclenchant l'interaction est, cependant, trop rarement décrite.

Lors de l'analyse des interactions médicamenteuses, nous n'avons pas tenu compte des cas de mésusages de la phytothérapie. Nous avons ainsi considéré que les patientes ayant recours à la phytothérapie prenaient les doses « standard », considérées comme raisonnables.

La notion de quantité ingérée est importante mais la plante elle-même est également importante. Le desmodium, par exemple, ne devrait pas être pris par les patientes car le rapport bénéfice / risque n'est pas établie (1).

### 5.3.2. Phytothérapie, une définition vaste

Comme précisé dans la partie méthodologie, nous avons englobé, dans cette étude, sous le terme de phytothérapie toute substance, utilisée par les patientes à des fins thérapeutiques, qui contient au moins une plante.

Ceci englobe différentes voies d'administration (cutanée, inhalée, per os), mais également différentes formes. Par exemple, le ravintsara, l'eucalyptus, le romarin, le thym, la lavande, et la menthe poivrée, sont probablement utilisés sous forme d'huiles essentielles. Le romarin, le thym, la lavande, peuvent également être utilisés sous forme de tisanes.

La définition de la phytothérapie est vaste, rendant difficile l'exhaustivité des réponses des patientes lors des interrogatoires.

### 5.3.3. Étude rétrospective

Notre étude est rétrospective, le nombre de biais est donc incontestablement plus important.

Les questionnaires réalisés auprès des patientes porte sur la période où elles étaient traitées pour leur cancer du sein en 1<sup>ère</sup> ligne métastatique, faisant ainsi appel à leur mémoire.

En effet, pour les patientes appelées alors qu'elles étaient en cours de traitement de 2<sup>ème</sup> ligne métastatique, il était déjà difficile de se rappeler des évènements survenus au cours de leur 1<sup>ère</sup> ligne métastatique du fait que, dans le cancer du sein, ce traitement a de nos jours de bons résultats et peut durer plusieurs années.

Par ailleurs, le fait que notre travail soit rétrospectif pose problème quant à l'utilisation de questionnaires validés pour des études en prospectif.

A l'heure actuelle, aucun questionnaire validé n'est disponible pour connaître l'adhésion thérapeutique des patientes et leur qualité de vie. Nous avons pris le parti d'utiliser des questionnaires validés en prospectif. C'est pour cette raison, que nous avons étudié l'adhésion au traitement et la qualité de vie des patientes traités en 1<sup>ère</sup> ligne métastatique rétrospectivement, uniquement lorsqu'elles étaient actuellement en 2<sup>ème</sup> ligne et non pas pour les patientes actuellement en 3<sup>ème</sup> ligne et plus.

#### **5.3.4. Exhaustivité des outils d'analyse des interactions plantes / médicaments conventionnels**

En l'état actuel, les outils d'analyse d'interactions plantes / médicaments conventionnels disponibles sont peu exhaustifs. Tous les médicaments et les plantes ne sont pas disponibles dans les outils d'analyse, et même si les médicaments et plantes apparaissent dans les bases de données, il est difficile d'évaluer le risque réel encouru par le patient (56).

Par exemple, l'aloès ayant un effet laxatif, il y a un risque de diminution de l'absorption de la thérapie per os, lors de la prise concomitante. Ceci est vrai pour toutes les molécules per os, or dans HEDRINE, cette information n'est retrouvée que pour certaines molécules.

Une recherche bibliographique sur chaque interaction plante / médicament permettrait de compléter les données disponibles sur les outils d'analyse utilisés. Toutefois, cette démarche est très chronophage, et ne peut raisonnablement pas être appliquée en routine par le pharmacien hospitalier.

Les protocoles de chimiothérapie incluant majoritairement plusieurs molécules, et les patientes ayant recours à la phytothérapie consommant souvent plusieurs plantes différentes (parfois regroupées dans une même forme galénique), il est rare de disposer d'information sur tous les binômes plante / médicament pour une même patiente.

En l'absence de données il est impossible de conclure sur le risque éventuel lié à la prise de plante. La prudence reste de mise, en raison de la gravité des conséquences que pourrait entraîner l'interaction si elle existe, donnant parfois le sentiment aux patientes que le professionnel de santé est de toute façon opposé à la phytothérapie. Le dialogue et la relation de confiance de la patiente envers son pharmacien peuvent être ébranlés. La manière dont le professionnel de santé délivre son message est essentielle, afin de garantir la sécurité de la patiente tout en lui laissant son libre arbitre.

#### **5.3.5. Entretiens pharmaceutiques réalisés par téléphone**

La façon dont les entretiens pharmaceutiques sont réalisés peut influencer les réponses des patientes.

Donner le questionnaire à la patiente afin qu'elle le remplisse seule pouvait être une solution mais nous n'aurions pu nous assurer de la bonne compréhension des questions par les patientes, ni même éviter que certaines questions soient sautées par inadvertance.

Le fait que le pharmacien pose lui-même les questions permet de reformuler en cas d'incompréhension. Il risque toutefois d'influencer les réponses des patientes, que ce soit par gêne de répondre (notamment pour les questions sur la sexualité, ou les problèmes financiers) ou par peur du jugement.

Le fait de réaliser ces entretiens pharmaceutiques par téléphone rajoute une distance entre le patient et le professionnel de santé, pouvant affecter le lien, et influencer les réponses.

#### 5.4. Prise de conscience par les professionnels de santé

Pour seulement 2 patientes nous avons retrouvé la notion de prise de phytothérapie dans le dossier médical. Les professionnels de santé semblent, pour certains, connaître le risque lié aux plantes mais pour autant choisissent encore trop souvent de ne pas en tenir compte.

La sensibilisation des professionnels de santé à ce sujet a déjà commencé depuis plusieurs années, il est important de la poursuivre.

Bien que ces dernières années les professionnels de santé s'intéressent de plus en plus à la question de la phytothérapie chez leurs patientes, l'impact clinique de la prise de plante est souvent inconnu, en raison des données manquantes. Ceci entraînant méconnaissance des médecines complémentaires par la médecine conventionnelle.

Selon une étude menée auprès de 65 médecins, il ressort que les médecins sont capables de citer de nombreux produits contenant des plantes, mais seulement 15,4 % d'entre eux connaissent les interactions potentielles avec les médicaments anticancéreux, et 6,1 % d'entre eux déclarent systématiquement contre-indiquer tout traitement à base de plantes concomitamment avec un traitement anticancéreux conventionnel (56).

#### 5.5. Application en routine

La mise en place d'entretiens pharmaceutiques systématiques chez les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique, dans le but d'analyser toutes les potentielles interactions entre la phytothérapie et les thérapies anticancéreuses, serait intéressante. Cependant l'augmentation de l'activité clinique pharmaceutique, chronophage, n'est envisageable qu'en augmentant l'effectif pharmacien du Centre.

## 5.6. Lien ville hôpital

Il est fondamental de maintenir et développer le lien ville-hôpital. En effet, il est nécessaire que les différents professionnels de santé impliqués dans le parcours de soin (oncologue référent, pharmacien hospitalier, médecin généraliste, et pharmacien d'officine) disposent de toutes les données concernant les différents traitements de leurs patients, afin de pouvoir veiller à limiter les interactions plantes / médicaments anticancéreux au maximum et leur apporter des conseils éclairés.



## Bibliographie

1. E. Petit-Jean, B. Pourroy, et al. Recommandations S.F.P.O. : Plantes et compléments alimentaires dans la prise en charge du patient atteint de cancer. Edition n°1 – Janvier 2020
2. J. Quevauvilliers. Dictionnaire médical. Edition n°6. MASSON, Septembre 2009, P.1608
3. HAS. Guide - affection longue durée : Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique. Cancer du sein. Janvier 2010
4. E. Petit-Jean, B. Pourroy, et al. Recommandations S.F.P.O. sur la réalisation de Consultations Pharmaceutiques en Oncologie. Edition n°1 – Octobre 2017
5. Santé publique France. Cancer du sein. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-sein>, (consulté le 28/09/2020)
6. Rapport INCa. Les cancers en France en 2016 - l'essentiel des faits et chiffres. Edition 2015. Avril 2016
7. B. O'Sullivan, J. Brierley, D. Byrd, et al. The TNM classification of malignant tumours—towards common understanding and reasonable expectations. *Lancet Oncol.* 2017 Jul; 18(7): 849–851
8. FL Greene, LH. Sobin. A worldwide approach to the TNM staging system : Collaborative efforts of the AJCC and UICC. *J Surg Oncol* 2009 (99)
9. H. Roché, et al. Treatment of metastatic breast cancer: second line and beyond. *Ann Oncol* 2011 ; 22 : 1000-10
10. J. Saglier, P. Beuzeboc, A. Pommeyrol, A. Toledano. Cancer du sein, Questions et réponses au quotidien. Edition n°3. Issy-les-Moulineaux : Elsevier, Masson, 2009. P. 194
11. MAPI. Acceptance by the Patients of their Treatment (ACCEPT©) questionnaire User manual. N°RM14470A. Version 2, décembre 2014
12. Réseaux Régionaux de Cancérologie Bourgogne - Franche-Comté et Grand Est. Sein (principes de prise en charge). *Oncologik*. Version 05/12/2019
13. Organisation mondiale de la santé. Stratégie de l'OMS pour la médecine traditionnelle pour 2014-2023. Genève: Organisation mondiale de la santé; 2013
14. Nationale Center for Complementary and Integrative Health, Complementary, Alternative, or Integrative Health: What's In a Name ?, Disponible sur : <https://nccih.nih.gov/health/whatiscaam>, (consulté le 28/09/2020)

15. Référentiels inter régionaux en soins oncologiques de support (AFSOS), Place des thérapies complémentaires dans les soins oncologiques de support. Version du 07/12/2012
16. Organisation Mondiale de la Santé, Médecine traditionnelle : définitions. Disponible sur : [http://www.who.int/topics/traditional\\_medicine/definitions/fr/](http://www.who.int/topics/traditional_medicine/definitions/fr/), (consulté le 27/09/2020)
17. S. Tréger-Maury, C. Tournigand, F. Maindault-Goebel, et al. Utilisation de médecines complémentaires chez les patients atteints de cancer dans les services de cancérologie français. Bulletin du cancer, Novembre 2007, Vol.94, Issue n°11, P : 1017-1025.
18. Plan cancer 2014-2019. Guérir et prévenir les cancers : donnons les mêmes chances à tous, partout en France. Février 2014.
19. J. Saquib, et al. Prognosis following the use of complementary and alternative medicine in women diagnosed with breast cancer. Complement Ther Med, 2012. 20(5): 283–290
20. L. K Helyer, et al. The use of complementary and alternative medicines among patients with locally advanced breast cancer – a descriptive study. BMC Cancer 2006, 6:39
21. GD. Kao, P. Devine. Use of complementary health practices by prostate carcinoma patients undergoing radiation therapy. Cancer, February 2000. Vol.88, Issue 3, P : 615- 619
22. PD. Warrick, JC. Irish, M. Morningstar et al. Use of alternative medicine among patients with head and neck cancer, Arch Otolaryngol head neck surg, May 1999. Vol.125, Issue 5, P : 573-579
23. L. Simon, D. Prebay, A. Beretz et al. Médecines complémentaires et alternatives suivies par les patients cancéreux en France. Bulletin du cancer, Mai 2007. Vol.94, Issue 5, P : 483-488
24. S. Hori, I. Mihaylov, J. Vasconcelos et al. Patterns of complementary and alternative medicine use amongst outpatients in Tokyo, Japan. BMC Complement Altern Med, April 2008, Vol.8, P : 14
25. O. Micke, J. Büntzel, M. Glatzel et al. Scientific proceedings (Abstracts) 26<sup>th</sup> German Cancer Congress, Journal of Cancer Research en Clinical Oncology, 2004, Complementary and alternative medicine in radiotherapy patients – prevalence, predictors and results. Vol. 130, Issue 1, Supplement : PU622
26. G. Nagel, et al. Use of complementary and alternative medicine by patients with breast cancer: observations from a health-care survey. Support Care Cancer, 2004. 12:789–796

27. C. Mathelin, JL. Bagot. L'utilisation des médecines complémentaires et des soins de support par les patientes atteintes d'un cancer de sein. Gynécologie obstétrique & fertilité, Mars 2008, Vol.36, Issue 3, P : 245-247
28. JM. Dilhuydy. L'attrait pour les médecines complémentaires et médecines alternatives en cancérologie : une réalité que les médecins ne peuvent ni ignorer, ni réfuter, Institut Bergonié, Bordeaux. Bulletin du cancer, Juillet 2003. Vol.90, Issue 7, P : 623-628
29. Plantes médicinales et huiles essentielles : une réglementation complexe. Le Quotidien du Pharmacien. Disponible sur : <https://www.lequotidiendupharmacien.fr/formation/specialites-medicales/plantes-medicinales-et-huiles-essentielles-une-reglementation-complexe> (consulté le 27/09/2020)
30. Décret n° 2008-841 du 22 août 2008 relatif à la vente au public des plantes médicinales inscrites à la Pharmacopée et modifiant l'article D. 4211-11 du code de la santé publique. 2008-841 août 22, 2008
31. Les cahiers de l'ordre national des pharmaciens n°5 : Le pharmacien et les plantes, cultivez votre expertise. Disponible sur : [http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/160922/784724/version/1/file/CTO\\_P005\\_WEB\\_OK.pdf](http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/160922/784724/version/1/file/CTO_P005_WEB_OK.pdf) (consulté le 27/09/2020)
32. E. Zuily. Relation médecin patient et recours aux médecines non conventionnelles. Etude qualitative à partir d'un panel de 11 patients. [Thèse d'exercice]. Université de Toulouse III – Paul Sabatier, 2014
33. M. Ait M Hammed. Evaluation du recours aux médecines complémentaires et alternatives en médecine générale dans le département de l'oise. [Thèse d'exercice]. Université Picardie Jules Verne Faculté de Médecine d'Amiens, 2012
34. C. Mayer Levy. Recours aux médecines complémentaires et alternatives parmi les patients de médecine générale à Paris. [Thèse d'exercice]. Université Paris Descartes, 2010
35. S. Trager-Maurys, C. Tournigand, et al. Utilisation de Médecine Complémentaire chez les patients atteints de cancer dans un service de cancérologie français. Bulletin du Cancer 2007, 94, 11, 1017-25
36. A. Mollasiotis, P. Fernandez-Ortega, et al. Use of complementary and alternative medicine in cancer patients. Ann Oncol 2005, 16:665-663
37. C. Mathelin, JL. Bagot . L'utilisation des médecines complémentaires et des soins de support par les patientes atteintes d'un cancer du sein. Gynécologie obstétrique et Fertilité. 2008, pp. 245-247
38. A. Fasching, et al. Association of complementary methods with quality of life and life satisfaction in patients with gynecologic and breast malignancies. Support Care Cancer, 2007. 15:1277–1284

39. National Center for complementary and Alternative Medicine, NCCAM. What is complementary and alternative medicine ? Disponible sur <https://www.nccih.nih.gov/> (consulté le 28/09/2020)
40. JL. Dilhuydy. L'attrait pour les médecines complémentaires et alternatives en cancérologie : une réalité que les médecins ne peuvent ignorer, ni réfuter. *Bulletin du Cancer*. 2003, Vol. 7, 90, P : 623-628
41. A. Wanchai, JM. Armer, BR. Stewart. Complementary and alternative medicine use among women with breast cancer: a systematic review. *Clinical Journal of Oncology Nursing*. 2010, Vol. 14, 4, P: 45-55
42. KT. Morris, N. Johnson, et al. A comparison of complementary therapy use between breast cancer patients and patients with other primary tumor sites. *The American Journal of Surgery*. 2000, 179, P : 407-411
43. MA. Navo, J. Phan, C. Vaughan, and al. An assessment of the utilization of complementary and alternative medication in women with gynecologic or breast malignancies. *Clinical Journal of Oncology*. 2004, Vol. 22, 15, P : 671-677
44. JC. Holland, N. Geary, A. Furman. *Alternative cancer therapies*. Oxford University Press. Edition Handbook of psycho-oncology, 1989. P : 508-515
45. H. Boon, M. Stewart, et al. Use of complementary/alternative medicine by breast cancer survivors in Ontario : Prevalence and perceptions. *Clinical Journal of Oncology*. 2000, 18, P. 2515-2521.
46. D. Bontoux, C. Couturier. Thérapies complémentaires – acupuncture, hypnose, ostéopathie, tai-chi – leur place parmi les ressources de soins. *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2013, 197, n° 3, 717-757
47. 1959 C. B Ambrosone, et al. Dietary Supplement Use During Chemotherapy and Survival Outcomes of Patients With Breast Cancer Enrolled in a Cooperative Group Clinical Trial (SWOG S0221). *J Clin Oncol* (2019) 37.
48. National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP). Common Toxicity Criteria for Adverse Events v4.03 (CTCAE) 2009.
49. C. Marant, J. Longin, R. Gauchoux, et al. Long-term treatment acceptance: what is it, and how can it be assessed ? *Patient*. 2012;5(4):239-49.
50. NK. Aaronson, S. Ahmedzai, B. Bergman, et al. The European Organisation for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30 : A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *Journal of the National Cancer Institute* 1993; 85: 365-376.
51. PM. Fayers, NK. Aaronson, K. Bjordal, et al. EORTC Quality of Life Group. *The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition)*. Published by: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Brussels 2001.

52. MAG. Sprangers, M. Groenvold, JI. Arraras, et al. The European Organisation for Research and Treatment of Cancer : Breast Cancer Specific Quality of Life Questionnaire Module: First results from a three-country field study. *J. Clin. Oncol.* 14: 2756-2768, 1996.
53. MSK Cancer Center. Search About Herbs. Disponible sur : <https://www.mskcc.org/cancer-care/diagnosis-treatment/symptom-management/integrative-medicine/herbs> (consulté le 28/09/2020)
54. Drugs.com. Drug Interactions Checker. Disponible sur : <https://www.drugs.com/> (consulté le 28/09/2020)
55. HEDRINE. Herb Drug Interaction database. Disponible sur : <https://hedrine.univ-grenoble-alpes.fr/> (consulté le 28/09/2020)
56. B. Pourroy, C. Letellier, A. Helvig, B. Chanet, F. De Crozals, C. Alessandra. Development of a rapid risk evaluation tool for herbs/drugs interactions in cancer patients : a multicentric experience in south of France. *Eur J Cancer Care.* 2017; e 12752.

## Annexes

### Annexe 1 : Classification TNM du cancer du sein, 7e édition 2010, et stade UICC

#### Classification TNM du cancer du sein, 7e édition 2010, et stade UICC

Le système TNM distingue le stade clinique pré-thérapeutique noté "cTNM" et le stade anatomopathologique postchirurgical noté "pTNM"

#### Tumeur Primaire T

**Tx** : la tumeur primitive ne peut pas être évaluée

**T0** : la tumeur primitive n'est pas palpable

- Tis : carcinome *in situ*
- Tis (DCIS) : carcinome canalaire *in situ*
- Tis (CLIS) : carcinome lobulaire *in situ*
- Tis (Paget) : maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente
- NB : la maladie de Paget associée à une tumeur est classée en fonction de la taille de la tumeur

**T1** : tumeur  $\leq 2$  cm dans sa plus grande dimension

**T1mic** : micro-invasion  $\leq 1$  mm dans sa plus grande dimension

- T1a : 1 mm < tumeur  $\leq 5$  mm dans sa plus grande dimension
- T1b : 5 mm < tumeur  $\leq 1$  cm dans sa plus grande dimension
- T1c : 1 cm < tumeur  $\leq 2$  cm dans sa plus grande dimension

**T2** : 2 cm < tumeur  $\leq 5$  cm dans sa plus grande dimension

**T3** : tumeur > 5 cm dans sa plus grande dimension

**T4** : tumeur, quelle que soit sa taille, avec une extension directe soit à la paroi thoracique (a), soit à la peau (b)

- T4a : extension à la paroi thoracique en excluant le muscle pectoral
  - T4b : œdème (y compris peau d'orange) ou ulcération de la peau du sein, ou nodules de perméation situés sur la peau du même sein
  - T4c : T4a + T4b
  - T4d : cancer inflammatoire
-

## Ganglions lymphatiques régionaux pN

**Nx** : l'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux ne peut pas être évalué (par exemple déjà enlevés chirurgicalement ou non disponibles pour l'analyse anatomopathologique du fait de l'absence d'évidement)

**N0** : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'examen complémentaire à la recherche de cellules tumorales isolées

- N0(i-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude immunohistochimique négative (IHC)
- N0(i+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, IHC positive, avec des amas cellulaires  $\leq 0,2$  mm (considéré comme sans métastase ganglionnaire)
- N0(mol-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire négative (RT-PCR : *reverse transcriptase polymerase chain reaction*)
- N0(mol+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire positive (RT-PCR)

**N1mi** : micrométastases  $> 0,2$  mm et  $\leq 2$  mm

**N1** : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires ou/et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique

- N1a : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires
- N1b : envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
- N1c : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique (pN1a + pN1b)

**N2** : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire

- N2a : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires avec au moins un amas cellulaire  $> 2$  mm
-

- N2b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire

**N3** : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions sous-claviculaires (niveau III axillaire) ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique ou envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

- N3a : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires (avec au moins un amas cellulaire > 2 mm) ou envahissement des ganglions sous-claviculaires
- N3b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
- N3c : envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

### Métastases à distance (M)

- Mx : renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance
- M0 : absence de métastases à distance
- M1 : présence de métastase(s) à distance

### Classification par stade UICC

<b>0</b>	Tis N0 M0
<b>I</b>	T1 N0 M0
<b>IIA</b>	T0 N1 M0 ; T1 N1 M0 ; T2 N0 M0 ;
<b>IIB</b>	T2 N1 M0 ; T3 N0 M0
<b>IIIA</b>	T0 N2 M0 ; T1 N2 M0 ; T2 N2 M0 ; T3 N1 M0 ; T3 N2 M0
<b>IIIB</b>	T4 N0 M0 ; T4 N1 M0 ; T4 N2 M0
<b>IIIC</b>	Tous T N3 M0
<b>IV</b>	Tous T Tous N M1



**Annexe 2 : Questionnaire destiné aux patientes atteinte d'un cancer du sein en cours de traitement de 2<sup>ème</sup> ligne métastatique**



Date de l'entretien :

**FICHE ENTRETIEN PATIENTES 2<sup>ème</sup> LIGNE**

Nom : ..... Prénom : .....

Date de naissance : ...../...../..... N° téléphone : .....

Thérapie anticancéreuse reçue lors de la 1<sup>ère</sup> ligne métastatique : .....

Prenez-vous des plantes lorsque vous étiez traité par ce médicament :  oui  non

Quelles plantes consommiez-vous ? .....

.....

A quelle date avez-vous commencé à prendre ces plantes ? .....

Où achetez-vous la phytothérapie ?  Internet ;  officine ;  autre : .....

Quels effets secondaires sont survenus lors de votre traitement anticancéreux de 1<sup>ère</sup> ligne métastatique ?

Type d'effet indésirable	Intensité ressentie de l'effet indésirable <i>(0) négligeable / (1) peu intense / (2) moyennement intense / (3) très intense / (4) insupportable</i>

Sur une échelle de 0 à 4, comment avez-vous toléré la thérapie anticancéreuse de 1<sup>ère</sup> ligne métastatique ?

(0) très mal tolérée ;  (1) mal tolérée ;  (2) moyennement bien tolérée ;  
 (3) bien tolérée ;  (4) très bien tolérée.

**QUESTIONNAIRE ACCEPT® : conçu pour connaître et mieux comprendre votre vécu et votre opinion par rapport à votre médicament (adhésion thérapeutique)**

- 1. La préparation de votre médicament était-elle pour vous un inconvénient ?**
  - Oui et ce n'était pas facile à accepter
  - Oui, mais c'était facile à accepter
  - Non
  - Mon médicament ne nécessitait aucune préparation
- 2. La voie d'administration de votre médicament était-elle pour vous un inconvénient ?**  
(Exemples de voie d'administration d'un médicament : avalé par la bouche, injecté avec une seringue ou perfusion...)
  - Oui et ce n'était pas facile à accepter
  - Oui, mais c'était facile à accepter
  - Non
- 3. La forme de votre médicament était-elle un inconvénient ?**  
(Exemples de forme d'un médicament : comprimé, gélule, seringue, perfusion...)
  - Oui et ce n'était pas facile à accepter
  - Oui, mais c'était facile à accepter
  - Non
- 4. Prenez-vous votre médicament depuis longtemps ?**
  - Oui et ce n'était pas facile à accepter
  - Oui, mais c'était facile à accepter
  - Non
- 5. Deviez-vous prendre votre médicament pendant longtemps ?**
  - Oui et ce n'était pas facile à accepter
  - Oui, mais c'était facile à accepter
  - Non
- 6. Devoir penser à prendre votre médicament, était-ce une contrainte pour vous ?**
  - Oui et ce n'était pas facile à accepter
  - Oui, mais c'était facile à accepter
  - Non
- 7. Devoir prendre le temps d'aller chercher votre médicament à la pharmacie, était-ce une contrainte pour vous ?**
  - Oui et ce n'était pas facile à accepter
  - Oui, mais c'était facile à accepter
  - Non
- 8. Penser à emporter votre médicament avec vous, était-ce une contrainte pour vous ?**
  - Oui et ce n'était pas facile à accepter
  - Oui, mais c'était facile à accepter
  - Non
  - Je n'avais jamais besoin d'emporter mon médicament avec moi
- 9. Toujours avoir votre médicament sur vous, était-ce une contrainte pour vous ?**
  - Oui et ce n'était pas facile à accepter
  - Oui, mais c'était facile à accepter
  - Non
  - Je n'avais pas toujours besoin d'avoir mon médicament sur moi

- 10. Votre médicament demandait-il des conditions particulières de conservation lors de déplacements ?**
- Oui et ce n'était pas facile à accepter
  - Oui, mais c'était facile à accepter
  - Non
- 11. Trouviez-vous que vous aviez beaucoup de médicaments à prendre ?**
- Oui et ce n'était pas facile à accepter
  - Oui, mais c'était facile à accepter
  - Non
- 12. Votre médicament pouvait-il se prendre discrètement ?**
- Non et ce n'était pas facile à accepter
  - Non, mais c'était facile à accepter
  - Oui
- 13. Devoir prendre votre médicament régulièrement, était-ce devenu une routine pour vous ?**
- Non et ce n'était pas facile à accepter
  - Non, mais c'était facile à accepter
  - Oui
  - Je ne devais pas prendre mon médicament régulièrement
- 14. La fréquence (rythme) à laquelle vous deviez prendre votre médicament était-elle une contrainte pour vous ?**
- Oui et ce n'était pas facile à accepter
  - Oui, mais c'était facile à accepter
  - Non
- 15. Votre médicament avait-il sur vous des effets secondaires ?**
- Oui et ce n'était pas facile à accepter
  - Oui, mais c'était facile à accepter
  - Non
- 16. Ces effets secondaires étaient-ils désagréables ?**
- Oui et ce n'était pas facile à accepter
  - Oui, mais c'était facile à accepter
  - Non
  - Je n'avais pas d'effets secondaires
- 17. Ces effets secondaires étaient-ils handicapants ?**
- Oui et ce n'était pas facile à accepter
  - Oui, mais c'était facile à accepter
  - Non
  - Je n'avais pas d'effets secondaires
- 18. Deviez-vous prendre des médicaments en plus à cause des effets secondaires de votre médicament ?**
- Oui et ce n'était pas facile à accepter
  - Oui, mais c'était facile à accepter
  - Non
  - Je n'avais pas d'effets secondaires
- 19. Avec votre médicament risquiez-vous des effets secondaires graves pour votre santé ?**
- Oui et ce n'était pas facile à accepter
  - Oui, mais c'était facile à accepter
  - Non
  - Je ne sais pas

- 20. Votre médicament vous semblait-il efficace, sur vous ?**
- Non et ce n'était pas facile à accepter
  - Non, mais c'était facile à accepter
  - Oui
  - Je ne sais pas
- 21. Votre médicament semblait-il vous protéger suffisamment ?**
- Non et ce n'était pas facile à accepter
  - Non, mais c'était facile à accepter
  - Oui
  - Je ne sais pas
  - Mon médicament n'avait pas pour but de me protéger
- 22. Votre médicament agissait-il rapidement sur votre maladie ?**
- Non et ce n'était pas facile à accepter
  - Non, mais c'était facile à accepter
  - Oui
- 23. Étiez-vous d'accord avec l'affirmation suivante : "mon médicament avait plus d'avantages que d'inconvénients" :**
- Pas du tout d'accord
  - Plutôt pas d'accord
  - Plutôt d'accord
  - Tout à fait d'accord
  - Je ne sais pas
- 24. Compte tenu de ses avantages et de ses inconvénients, votre médicament vous semblait-il une solution acceptable ?**
- Pas du tout acceptable
  - Plutôt pas acceptable
  - Plutôt acceptable
  - Tout à fait acceptable
  - Je ne sais pas
- 25. Sur le long terme, étiez-vous convaincu(e) que cela valait la peine de prendre votre médicament ?**
- Pas convaincu(e) du tout
  - Assez peu convaincu(e)
  - Plutôt convaincu(e)
  - Tout à fait convaincu(e)
  - Je ne sais pas

**QUESTIONNAIRE EORTC QLQ-C30 : Evaluation de la qualité de vie**

**1. Avez-vous des difficultés à faire certains efforts physiques pénibles comme porter un sac à provisions chargé ou une valise ?**

- Pas du tout                       Un peu                       Assez                       Beaucoup

**2. Avez-vous des difficultés à faire une longue promenade ?**

- Pas du tout                       Un peu                       Assez                       Beaucoup

**3. Avez-vous des difficultés à faire un petit tour dehors ?**

- Pas du tout                       Un peu                       Assez                       Beaucoup

**4. Étiez-vous obligée de rester au lit ou dans un fauteuil pendant la journée ?**

- Pas du tout                       Un peu                       Assez                       Beaucoup

**5. Avez-vous besoin d'aide pour manger, vous habiller, faire votre toilette ou aller aux toilettes ?**

- Pas du tout                       Un peu                       Assez                       Beaucoup

**Au cours de la semaine passée :**

**6. Avez-vous été gênée pour faire votre travail ou vos activités de tous les jours ?**

- Pas du tout                       Un peu                       Assez                       Beaucoup

**7. Avez-vous été gênée dans vos activités de loisirs ?**

- Pas du tout                       Un peu                       Assez                       Beaucoup

**8. Avez-vous eu le souffle court ?**

- Pas du tout                       Un peu                       Assez                       Beaucoup

**9. Avez-vous ressenti de la douleur ?**

- Pas du tout                       Un peu                       Assez                       Beaucoup

**10. Avez-vous eu besoin de repos ?**

- Pas du tout                       Un peu                       Assez                       Beaucoup

**11. Avez-vous eu des difficultés à dormir ?**

- Pas du tout                       Un peu                       Assez                       Beaucoup

**12. Vous êtes-vous sentie faible ?**

- Pas du tout                       Un peu                       Assez                       Beaucoup

**13. Avez-vous manqué d'appétit ?**

- Pas du tout                       Un peu                       Assez                       Beaucoup

**14. Avez-vous eu des nausées (mal au cœur) ?**

- Pas du tout                       Un peu                       Assez                       Beaucoup

**15. Avez-vous vomi ?**

- Pas du tout                       Un peu                       Assez                       Beaucoup

**16. Avez-vous été constipée ?**

Pas du tout                       Un peu                                       Assez                                       Beaucoup

**17. Avez-vous eu de la diarrhée ?**

Pas du tout                       Un peu                                       Assez                                       Beaucoup

**18. Avez-vous été fatiguée ?**

Pas du tout                       Un peu                                       Assez                                       Beaucoup

**19. Des douleurs ont-elles perturbé vos activités quotidiennes ?**

Pas du tout                       Un peu                                       Assez                                       Beaucoup

**20. Avez-vous eu des difficultés à vous concentrer sur certaines choses, par exemple, pour lire le journal ou regarder la télévision ?**

Pas du tout                       Un peu                                       Assez                                       Beaucoup

**21. Vous êtes-vous sentie tendue ?**

Pas du tout                       Un peu                                       Assez                                       Beaucoup

**22. Vous êtes-vous fait du souci ?**

Pas du tout                       Un peu                                       Assez                                       Beaucoup

**23. Vous êtes-vous sentie irritable ?**

Pas du tout                       Un peu                                       Assez                                       Beaucoup

**24. Vous êtes-vous sentie déprimée ?**

Pas du tout                       Un peu                                       Assez                                       Beaucoup

**25. Avez-vous eu des difficultés à vous souvenir de certaines choses ?**

Pas du tout                       Un peu                                       Assez                                       Beaucoup

**26. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils gênée dans votre vie familiale ?**

Pas du tout                       Un peu                                       Assez                                       Beaucoup

**27. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils gênée dans vos activités sociales (par exemple, sortir avec des amis, aller au cinéma...) ?**

Pas du tout                       Un peu                                       Assez                                       Beaucoup

**28. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils causé des problèmes financiers ?**

Pas du tout                       Un peu                                       Assez                                       Beaucoup



- 43. Vous êtes-vous inquiétée de votre santé pour l'avenir ?**  
 Pas du tout                       Un peu                       Assez                       Beaucoup

**Au cours des quatre dernières semaines :**

- 44. Dans quelle mesure vous êtes-vous intéressée à la sexualité ?**  
 Pas du tout                       Un peu                       Assez                       Beaucoup

- 45. Avez-vous eu une activité sexuelle quelconque (avec ou sans rapport) ?**  
 Pas du tout                       Un peu                       Assez                       Beaucoup

- 46. Répondez à cette question uniquement si vous avez eu une activité sexuelle : dans quelle mesure l'activité sexuelle vous a-t-elle procuré du plaisir ?**  
 Pas du tout                       Un peu                       Assez                       Beaucoup

**Au cours de la semaine passée :**

- 47. Avez-vous eu mal au bras ou à l'épaule ?**  
 Pas du tout                       Un peu                       Assez                       Beaucoup

- 48. Avez-vous eu la main ou le bras enflé ?**  
 Pas du tout                       Un peu                       Assez                       Beaucoup

- 49. Avez-vous eu du mal à lever le bras ou à le déplacer latéralement ?**  
 Pas du tout                       Un peu                       Assez                       Beaucoup

- 50. Avez-vous ressenti des douleurs dans la région du sein traité ?**  
 Pas du tout                       Un peu                       Assez                       Beaucoup

- 51. La région de votre sein traité était-elle enflée ?**  
 Pas du tout                       Un peu                       Assez                       Beaucoup

- 52. La région de votre sein traité était-elle particulièrement sensible ?**  
 Pas du tout                       Un peu                       Assez                       Beaucoup

- 53. Avez-vous eu des problèmes de peau dans la région de votre sein traité (démangeaisons, peau qui pèle, peau sèche) ?**  
 Pas du tout                       Un peu                       Assez                       Beaucoup



**Annexe 3 : Questionnaire destiné aux patientes atteinte d'un cancer du sein en cours de traitement de 3<sup>ème</sup> ligne métastatique ou plus**



Date de l'entretien :

**FICHE ENTRETIEN PATIENTES 3<sup>ème</sup> LIGNE ET PLUS**

Nom : ..... Prénom : .....

Date de naissance : .../.../..... N° téléphone : .....

Thérapie anticancéreuse reçue lors de la 1<sup>ère</sup> ligne métastatique : .....

Prenez-vous des plantes lorsque vous étiez traité par ce médicament :  oui  non

Quelles plantes consommiez-vous ? .....

.....

A quelle date avez-vous commencé à prendre ces plantes ? .....

Où achetez-vous la phytothérapie ?  Internet ;  officine ;  autre : .....

Quels effets secondaires sont survenus lors de votre traitement anticancéreux de 1<sup>ère</sup> ligne métastatique ?

Type d'effet indésirable	Intensité ressentie de l'effet indésirable <i>(0) négligeable / (1) peu intense / (2) moyennement intense / (3) très intense / (4) insupportable</i>

Sur une échelle de 0 à 4, comment avez-vous toléré la thérapie anticancéreuse de 1<sup>ère</sup> ligne métastatique ?

(0) très mal tolérée ;  (1) mal tolérée ;  (2) moyennement bien tolérée ;  
 (3) bien tolérée ;  (4) très bien tolérée

**Annexe 4 : liste des plantes consommées par les patientes de notre étude et fréquence d'utilisation de chaque plante.**

Nom latin	Nom Français	Nombre de patientes consommant chaque plante
<i>Curcuma longa</i>	curcuma	15
<i>Aloe vera</i>	aloes	8
<i>Desmodium adscendens</i>	desmodium	8
<i>Rosmarinus officinalis</i>	romarin	8
<i>Cinnamomum camphora</i>	camphrier / ravintsara	7
<i>Cynara scolymus</i>	artichaut	7
<i>Thymus vulgaris</i>	thym	7
<i>Eucalyptus globulus</i>	eucalyptus	5
<i>Lavandula</i>	lavande	5
<i>Mentha piperita</i>	menthe poivrée	5
<i>Raphanus sativus</i>	radis noir	5
<i>Urtica dioica</i>	ortie	5
<i>Cinnamomum verum</i>	cannelle	4
<i>Equisetum arvense</i>	prêle	4
<i>Tilia</i>	tilleul	4
<i>Viscum album</i>	gui	4
<i>Aphanizomenon flos aquae</i>	klamath	3
<i>Harpagophytum procumbens</i>	harpagophytum	3
<i>Matricaria recutita</i>	camomille vraie	3
<i>Melaleuca alternifolia</i>	arbre à thé	3
<i>Panax ginseng</i>	ginseng	3
<i>Valeriana officinalis</i>	valériane	3
<i>Verbena officinalis</i>	verveine	3
<i>Zingiber officinale</i>	gingembre	3
<i>Angelica archangelica</i>	angélique officinale	2
<i>Annona muricata</i>	corossolier	2
<i>Arthrospira platensis</i>	spiruline	2
<i>Elettaria cardamomum</i>	cardamome	2
<i>Foeniculum vulgare</i>	fenouil	2
<i>Helichrysum italicum</i>	immortelle	2
<i>Hypericum perforatum</i>	millepertuis	2
<i>Melaleuca quinquenervia</i>	niaouli	2
<i>Origanum vulgare</i>	origan	2
<i>Vaccinium myrtillus</i>	myrthille	2
<i>Azadirachta indica</i>	margousier	1
<i>Berberis vulgaris</i>	vinettier	1
<i>Betula</i>	bouleau	1
<i>Brassica oleracea</i>	brocolis	1
<i>Cannabis sativa</i>	cannabis / chanvre	1
<i>Carlina acaulis</i>	carline	1
<i>Commiphora myrrha</i>	myrrhe	1

<i>Crataegus oxyacantha</i>	aubepine	1
<i>Crocus sativus</i>	safran	1
<i>Curcuma zedoaria</i>	zédoaire	1
<i>Fraxinus ornus</i>	frêne	1
<i>Ginkgo biloba</i>	ginkgo	1
<i>Glycine max</i>	soja	1
<i>Larix europaea</i>	meleze	1
<i>Malpighia puniceifolia</i>	acerola	1
<i>Nigella sativa</i>	nigelle	1
<i>Pao pereira</i>	poirier du bresil	1
<i>Phymatolithon calcareum</i>	lithothamne	1
<i>Pisum sativum</i>	pois	1
<i>Plantago ovata</i>	psyllium blond	1
<i>Rauwolfia vomitoria</i>	rauwolfia	1
<i>Rheum palmatum</i>	rhubarbe	1
<i>Ribes nigrum</i>	cassis	1
<i>Satureja montana</i>	sarriette	1
<i>Senna alexandrina</i>	séné	1
<i>Tropaeolum majus</i>	capucine	1
<i>Viola odorata</i>	violette	1
<i>Vitis vinifera</i>	vigne rouge	1

**Annexe 5 : Regroupement des effets indésirables relevés dans les dossiers patients informatiques par type d'effet indésirable en suivant la classification du CTCAE version 4.0 du NCI**

Respiratoires.et. thoraciques	Digestifs	Hématologiques	Psychiatriques	Neurologiques	Musculosquelettiques	Cutaneo.muqueux	Cardio.vasculaires	Autres
dyspnee	acsite	anemie	depression	cephalee	arthralgie	alopecie	bouffee de chaleur	acouphene
epistaxis	constipation	aplasie febrile	anxiete	dysgueusie	crampe	atteinte ungueale	hypertension arterielle	hyperglycemie
toux	diarree	thrombopenie	insomnie	syndrome mains-pieds	myalgie	eruption cutanee	prolapsus hemorroïdaire	asthenie
	epigastralgie	neutropenie		neuropathie peripherique		erytheme	insuffisance cardiaque	fievre
	vomissement					infection cutanee	rectoragie	cytolyse hepatique
	nausee					xerose	hemorragie intracraniene	douleur
	mucite					secheresse vaginale		anorexie
	meteorisme					rash		hyperthermie
	hyposialie							inflammation DVI
								secheresse oculaire
								oedeme membre inferieur
								larmoiment
								cystite
								elevation de la creatinine
								zona

**Annexe 6 : Regroupement des effets indésirables rapportés par les patientes, par type d'effet indésirable, en suivant la classification du CTCAE version 4.0 du NCI**

Respiratoires.et. thoraciques	Digestifs	Hématologiques	Psychiatriques	Neurologiques	Musculosquelettiques	Cutaneo.muqueux	Cardio.vasculaires	Autres
dyspnee	aphtose	anemie	insomnie	neuropathie peripherique	arthralgie	alopecie	bouffee de chaleur	amaigrissement
epistaxis	constipation	neutropenie		syndrome mains-pieds	myalgie	atteinte ungueale	hemorragie	anorexie
essoufflement	diarrhee				tendinite	eruption cutanee	insuffisance cardiaque	asthenie
toux	meteorisme					prurit	insuffisance veineuse	cytolyse hepatique
	mucite					rash		douleur
	nausee					secheresse cutanee		hyperthermie
	pyrosis					xerose		larmoiment
	vomissement							oedeme membre inferieur
								prise de poids
								zona

## 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.*