



HAL
open science

Étude critique de la phytothérapie dans les soins de support en oncologie

Victor Lambert

► **To cite this version:**

Victor Lambert. Étude critique de la phytothérapie dans les soins de support en oncologie. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-03043581

HAL Id: dumas-03043581

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03043581v1>

Submitted on 7 Dec 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.



THESE

Pour obtenir le diplôme d'état de Docteur en Pharmacie

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

Étude critique de la Phytothérapie dans les Soins de Support en Oncologie

Présentée par
Victor LAMBERT

Soutenue publiquement le 04/03/2020
devant le jury composé de

Monsieur / David GARON	Professeur des Universités / Faculté des Sciences Pharmaceutiques – UFR Santé – Université de Caen	Président du jury
Madame / Natacha HEUTTE	Professeur des Universités / UFR STAPS – Université de Rouen	Examineur
Monsieur / Jérôme QUINTIN	Maître de conférences / Faculté des Sciences Pharmaceutiques – UFR Santé – Université de Caen	Examineur
Monsieur / Jean-Philippe RIOULT	Maître de conférences / Faculté des Sciences Pharmaceutiques – UFR Santé – Université de Caen	Examineur
Madame / Anne GÉRAULT	Pharmacien / Hambye	Examineur

Thèse dirigée par David GARON

LISTE DES ENSEIGNANTS-CHERCHEURS

Directeur de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques

Professeur Michel BOULOUARD

Assesseurs

Professeur Pascale SCHUMANN-BARD

Professeur Anne-Sophie VOISIN-CHIRET

Directrice administrative

Madame Sarah CHEMTOB

Directrice administrative adjointe

Madame Emmanuelle BOURDON

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

BOULOUARD Michel	Physiologie, Pharmacologie
BUREAU Ronan	Biophysique, Chémoinformatique
COLLOT Valérie	Pharmacognosie
DALLEMAGNE Patrick	Chimie médicinale
DAUPHIN François	Physiologie, Pharmacologie
DELEPEE Raphaël	Chimie analytique
FABIS Frédéric	Chimie organique
FRERET Thomas	Physiologie, Pharmacologie
GARON David	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
GIARD Jean-Christophe	Bactériologie, Virologie
MALZERT-FREON Aurélie	Pharmacie galénique
ROCHAIS Christophe	Chimie organique
SCHUMANN-BARD Pascale	Physiologie, Pharmacologie
SICHEL François	Toxicologie
SOPKOVA Jana	Biophysique, Drug design
VOISIN-CHIRET Anne-Sophie	Chimie médicinale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

ANDRE Véronique – HDR	Biochimie, Toxicologie
BOUET Valentine – HDR	Physiologie, Pharmacologie
CAILLY Thomas – HDR	Chimie bio-inorganique, Chimie organique
DENOYELLE Christophe – HDR	Biologie cellulaire et moléculaire, Biochimie, Cancérologie
DHALLUIN Anne	Bactériologie, Virologie, Immunologie
ELDIN de PECOULAS Philippe – HDR	Parasitologie, Mycologie médicale
GROO Anne-Claire	Pharmacie galénique

KIEFFER Charline	Chimie médicinale
KRIEGER Sophie (Praticien hospitalier) – HDR	Biologie clinique
LAPORTE-WOJCIK Catherine	Chimie bio-inorganique
LEBAILLY Pierre – HDR	Santé publique
LECHEVREL Mathilde – HDR	Toxicologie
LEGER Marianne	Physiologie, Pharmacologie
LEPAILLEUR Alban – HDR	Modélisation moléculaire
N'DIAYE Monique	Parasitologie, Mycologie médicale, Biochimie clinique
PAIZANIS Eleni	Physiologie, Pharmacologie
PEREIRA-ROSENFELD Maria de Fatima	Chimie organique et thérapeutique
POTTIER Ivannah	Chimie et toxicologie analytiques
PREVOST Virginie – HDR	Chimie analytique, Nutrition, Education thérapeutique du patient
QUINTIN Jérôme	Pharmacognosie
RIOULT Jean-Philippe	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
SINCE Marc	Chimie analytique
VILLEDIEU Marie – HDR	Biologie et thérapies innovantes des cancers

PROFESSEUR AGREGÉ (PRAG)

PRICOT Sophie.....Anglais

PERSONNEL ASSOCIÉ À TEMPS PARTIEL (PAST)

SAINT-LORANT Guillaume.....Pharmacie clinique
SEDILLO Patrick.....Pharmacie officinale
RICHARD Estelle.....Pharmacie officinale

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

JOURDAN Jean-Pierre

Enseignants titulaires du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Remerciements

À M. David Garon, qui a accepté de diriger cette thèse avec patience et force conseils

À M. Jean-Philippe Rioult pour avoir accepté de faire partie de ce jury et pour avoir aiguillonné mon intérêt pour les produits naturels à force de sorties en forêt.

À M. Jérôme Quintin et M^{me} Natacha Heutte pour s'être intéressés à ce sujet et avoir accepté de participer à mon jury

À M^{me} Anne Gérard pour m'avoir confié sa pharmacie à de nombreuses reprises et avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse

Aux équipes de toutes les pharmacies dans lesquelles j'ai pu travailler qui m'ont aidé à m'améliorer et à devenir un meilleur professionnel de santé

À Natacha sans qui je n'aurais jamais pu aller jusque là

À mes parents Étienne et Laurence, mon frère Raphaël, mes sœurs Charlotte et Émilie pour leur amour et qui m'ont soutenus tout au long de mes études

À Ambre pour son soutien moral inébranlable

À mes grands-parents Françoise et Michel

Et enfin j'aimerais dédier cette thèse à ma grand-mère Claudette sans qui je n'aurais pas pu faire d'études aussi longues.

Table des matières

Liste des abréviations.....	3
Index des figures.....	5
Index des tableaux.....	5
Index des Illustrations.....	5
Introduction.....	7
I Les Soins Oncologiques de Support.....	9
I.1) Historique et terminologie.....	9
I.1.1 Origine historique des Soins Oncologiques de Support.....	9
I.1.2 L'évolution des Soins Oncologiques de Support au fil des trois plans cancer.....	11
I.1.3 Soins Oncologiques de Support ou Recours Non Conventionnels ?.....	16
I.2) Une prise en charge de besoins spécifiques.....	20
I.2.1 La perception des besoins des patient-es.....	20
I.2.2 Le cancer, une maladie particulière.....	22
I.2.3 La place des Soins Oncologiques de Support dans la prise en charge des besoins spécifiques.....	24
I.3) Une intégration complexe au système de soin.....	27
II La Phytothérapie, un Recours Non Conventionnel pas comme les autres...33	
II.1) Les Recours Non Conventionnels en France et dans le monde.....	33
II.1.1 La médecine traditionnelle.....	33
II.1.2 Les Recours Non Conventionnels dans le cancer.....	37
II.2) Les spécificités de la phytothérapie.....	41
II.2.1 Efficacité clinique et études.....	41
II.2.2 Effets indésirables et interactions.....	47
II.3) Médecine Traditionnelle Chinoise.....	55
III Apports de la phytothérapie aux Soins Oncologiques de Support.....59	
III.1) Protection contre les inflammations topiques.....	59

III.1.1 Les Mucites.....	59
III.1.2 Inflammations de la peau.....	67
III.1.3 Syndrome main-pied.....	72
III.2) Qualité de vie et fatigue.....	75
III.2.1 Anorexie et perte de poids.....	85
III.3) Les symptômes gastrointestinaux.....	87
III.3.1 Nausées et vomissements.....	87
III.3.2 Diarrhées.....	92
III.4) Symptômes de la ménopause chez des femmes atteintes de cancer.....	94
III.5) La Douleur.....	97
IV Application à l'officine.....	101
<i>Achillea millefolium</i> L.....	102
<i>Actaea racemosa</i> L. , <i>Cimicifuga racemosa</i> Mutt.....	103
<i>Allium sativum</i> L.....	104
<i>Aloe vera</i> L., <i>A. barbadensis</i> Mill.....	105
<i>Calendula officinalis</i> L.....	106
<i>Cannabis sativa</i> L.....	107
<i>Curcuma longa</i> L.....	108
<i>Glycine max</i> (L.) Merr.....	109
<i>Matricaria chamomilla</i> L.....	110
<i>Panax ginseng</i> C.A. Mey. ; <i>Panax quinquefolius</i> L.....	111
<i>Paullinia cupana</i> Kunth.....	112
<i>Silybum marianum</i> (L.) Gaertn.....	113
<i>Trifolium pratense</i> L.....	114
<i>Zingiber officinale</i> Roscoe.....	115
V Conclusion.....	116
VI Bibliographie.....	119

Liste des abréviations

5-FU : 5-FluoroUracile

AcM : Acétate de Mégestrol

AFSOS : Association Francophone pour les Soins Oncologiques de Support

ARS : Agence Régionale de Santé

BFI : *Brief Fatigue Inventory*, Bref inventaire de la fatigue

BJO : *Bruceus javanica oil*

CACS : *Cancer Anorexia-Cachexie Syndrome*, Syndrome de cachexie-anorexie cancéreuse

CLCC : Centre de Lutte Contre le Cancer

EBM : *Evidence-Based Medicine*, Médecine basée sur les preuves

ECOG : *Eastern Cooperative Oncology Group*, Groupe de coopération oriental en oncologie

EIS : Effet Indésirable lié aux Soins

ETP : Éducation Thérapeutique du Patient

FACIT-F : *Functional Assesment of Chronic Illness Therapy - Fatigue*

FLC : Fatigue Liée au Cancer

HADS : *Hospital Anxiety and Depression Scale*, Échelle d'anxiété et de dépression à l'hôpital

HAS : Haute Autorité de Santé

INCa : Institut National du Cancer

KPS : *Karnofsky Performance Scale*, Échelle de performance de Karnofsky

MASCC : Association Multinationale pour les Soins de Support dans le Cancer

MDSFI : *MultiDimensional Fatigue Symptom Inventory*, Inventaire multidimensionnel des symptômes de la fatigue

MT : Médecine Traditionnellement

MTC : Médecine Traditionnelle Chinoise

NCCIH : *National Center for Complementary and Integrative Health*, Centre national pour les soins complémentaires et intégratifs

NCCN : *National Comprehensive Cancer Network*

NCI : *National Cancer Institute*, Institut national du cancer (aux États-Unis)

NCVI : Nausées et Vomissements Chimio-Induits

NMR : Nouveaux Mouvements Religieux

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OMAS : *Oral mucositis Assessment Scale*, Échelle d'évaluation des mucites orales

POMS : *Profile Of Mood States*, Profil des états de l'humeur

QLQ -C30 : *Quality of Life Questionnaire – Cancer 30 items*

RNC : Recours Non Conventionnels

RR : *Relative Risk*, Risque relatif

RTOG : *Radiation Therapy Oncology Group*, Groupe pour la radiothérapie en oncologie

SMP : Syndrome MainPied

SOS : Soins Oncologiques de Support

THC : Δ 9-TetraHydroCannabinol

WHOQOL : *World Health Organisation Quality of Life*, Qualité de vie OMS

Index des figures

Figure 1: Représentation schématique du domaine des SOS (Lambert, 2019).....	25
Figure 2: Arbre décisionnel de traitement des mucites (recommandations AFSOS, 2015).....	54
Figure 3: Recommandations de prise en charge de l'AFSOS pour les radiodermites (Fleury et Bigeard-Chevallay, 2014).....	62

Index des tableaux

Tableau 1: Effectifs des études sur les utilisateurs de RNC en France (Lambert, 2020).....	34
Tableau 2: Outil de la Collaboration Cochrane pour évaluer les biais (traduit de Higgins et col. 2011)	38
Tableau 3: Effets indésirables de certaines plantes courantes chez les malades atteints de cancer (adapté de Huet, 2013).....	42
Tableau 4: Les échelles de gradation du SMP utilisées, adapté de Gresset et col., 2006 (180).....	67
Tableau 5: Classification des nausées et vomissements chimio-induits selon le NCI, traduction de la Fédération Française de Cancérologie digestive (www.ffcd.fr).....	82
Tableau 6: Gradation des diarrhées, adaptée de Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), National Institute of Health (2009).....	87

Index des Illustrations

Illustration 1: <i>Achillea millefolium</i> à Haßloch (Allemagne), par G. Slickers (2004).....	102
Illustration 2: Fleur d' <i>Actea racemosa</i> en Allemagne, par H. Zell (2009).....	103
Illustration 3: <i>Allium sativum</i> dans William Woodville: « Medical botany », Londres, James Phillips, 1793, Vol. 3.....	104
Illustration 4: <i>Aloe vera</i> sur l'île de Lanzarote (Espagne), par H. Zell (2012).....	105
Illustration 5: <i>Calendula officinalis</i> par F. Köhler dans « Köhler's Medizinal-Pflanzen » (1897).....	106
Illustration 6: <i>Cannabis sativa</i> par F. Köhler dans « Köhler's Medizinal-Pflanzen » (1897).....	107
Illustration 7: <i>Curcuma longa</i> en fleur, île de la Réunion, auteur inconnu (2006).....	108
Illustration 8: <i>Glycine max</i> , Pennsylvanie (États-Unis) par PookieFugglestein (2013).....	109
Illustration 9: <i>Matricaria recutita</i> à Michelstetten (Autriche), par Stefan Lefnaer (2017).....	110
Illustration 10: <i>Panax quinquefolius</i> par U.S. Fish and Wildlife Service Division of Public Affairs (2008)	111

Illustration 11: <i>Paullinia cupana</i> par F. Köhler dans « Köhler's Medizinal-Pflanzen » (1897).....	112
Illustration 12: <i>Silybum marianum</i> par Jan Kops dans « Flora Batava of Afbeelding en Beschrijving van Nederlandsche Gewassen », XI. Deel. (1853).....	113
Illustration 13: <i>Trifolium pratense</i> , Keila (Estonie) par Ivar Leidus (2016).....	114
Illustration 14: <i>Zingiber officinale</i> par F. Köhler dans « Köhler's Medizinal-Pflanzen » (1897).....	115

Introduction

Aujourd'hui, le cancer est un sujet de préoccupation important de notre société. En 2015, c'était toujours la première cause de mortalité en France pour les hommes comme pour les femmes. En 2018, c'est près de 382 000 nouveaux cas de cancers qui sont à déplorer et environ 157 000 décès causés par le cancer (1). Non seulement il s'agit de la première cause de décès mais avec ce statut il s'agit également d'une préoccupation importante pour les français avec une place importante occupée dans les médias (2).

Cependant, la manière dont est perçue la prise en charge des cancers par la population n'est pas forcément très bonne. En 2011, 60 % des français citaient le cancer comme la maladie la plus grave (3). Couplé à ceci, la perception par les français que le système de soins se dégrade, une réflexion sur la prise en charge du cancer semblait importante (4). Et parmi les progrès récents en matière de prise en charge dans le cancer, on trouve les soins oncologiques de support (SOS) avec comme prémisses de centrer la prise en charge sur le patient et ses besoins.

En parallèle, on peut observer une augmentation de la présence de produits plus « naturels » sur le marché, que ce soit par l'augmentation importante de l'agriculture biologique, par l'augmentation de la vente de cosmétiques « naturels » ou par les techniques alternatives de soins (5). Cet engouement peut être expliqué par la conscience écologique qui se développe en réaction au réchauffement climatique mais aussi en réaction à un certain nombre de « scandales » industriels qui viennent entamer la confiance des gens (6). Cet engouement pour les produits naturels, notamment dans le domaine de la santé, n'est pas forcément basé sur des faits scientifiques mais sur une impression générale que les produits « naturels » seraient meilleurs pour la santé. Ce qui ne veut pas dire que ces produits soient forcément nocifs ou inutiles, mais qu'ils pourraient l'être et que leur utilisation plus importante nécessite de s'y intéresser.

Tout cela justifiait d'étudier l'utilisation des plantes dans la prise en charge du cancer, mais plus particulièrement dans les SOS. Nous verrons tout d'abord en quoi les SOS sont un progrès dans la prise en charge de la maladie cancéreuse et s'inscrivent dans un changement de point de vue comparé à l'histoire de cette prise en charge. Puis nous verrons la manière dont s'imbriquent les SOS et toutes les pratiques que l'on appelle souvent « médecines complémentaires ». Dans un second temps nous verrons plus particulièrement le cas de la phytothérapie, son utilisation, ce qui la distingue des autres « médecines complémentaires » et

les enjeux posés par une utilisation à plus grande échelle. Dans un troisième temps, nous nous attacherons à évaluer les données cliniques disponibles sur l'évaluation des plantes dans le cadre des SOS, afin d'écarter les plantes qui ne semblent pas bénéfiques et de mettre en lumière celles qui le sont, tout en signalant celles qui sont prometteuses mais dont les données ne permettent pas encore de conseiller l'utilisation. Enfin, des fiches plus pratiques seront présentées afin de pouvoir impliquer plus facilement les plantes à la pratique courante et pouvoir conseiller efficacement les patients au comptoir. Ces fiches contiendront les recommandations sur l'utilisation de la plante mais aussi les interactions et précautions d'utilisation.

I Les Soins Oncologiques de Support

I.1) Historique et terminologie

I.1.1 Origine historique des Soins Oncologiques de Support

Afin de bien comprendre d'où sont issus les Soins Oncologiques de Support (SOS) et les événements ayant participé à leur arrivée en France, il va nous falloir faire un bref historique de la lutte contre le cancer en France.

De l'Antiquité jusqu'au XIX^{ème} siècle le cancer est globalement considéré comme une maladie incurable liée à un déséquilibre global du corps. Le XIX^{ème} siècle verra se conjuguer de nombreux facteurs changeant cet état de fait. Tout d'abord un mouvement global de médicalisation des populations, c'est à dire de « conférer une nature médicale à des représentations et des pratiques qui n'étaient jusqu'alors pas socialement appréhendées en ces termes. Elle est avant tout la redéfinition d'un problème existant en langage médical » (7). Cette médicalisation va opérer un remplacement des croyances populaires ésotériques, religieuses ou autre par des croyances dans le champ de la médecine. En parallèle, on assiste à une professionnalisation des médecins qui vont peu à peu remplacer les guérisseurs, rebouteux et religieuses dans les villes puis plus lentement dans les campagnes. Ce remplacement se fit au fur et à mesure des avancées thérapeutiques et surtout de la lutte politique des médecins pour obtenir de nombreux droits, comme le monopole de l'exercice de la médecine en 1803, la rémunération à la visite et le libre choix de leur clientèle en 1893 et le droit de fixer leurs tarifs en 1905. Enfin la laïcisation des hôpitaux, plus lente à se mettre en place, va achever l'institutionnalisation de la médecine comme seul recours légitime en matière de santé.

Ces changements d'ordre généraux accompagnent un progrès dans les connaissances médicales. La théorie cellulaire de Virchow en 1858 et l'apparition de l'anatomo-pathologie redéfinissent le cancer comme une prolifération de cellules pouvant être locale et l'apparition des techniques d'anesthésie et d'asepsie vont permettre à la chirurgie de se développer. Les travaux de Marie Curie (1867-1934) et de Henri Becquerel (1852-1908) et le développement de la radiothérapie vont également faire émerger une nouvelle manière d'être soigné. Les malades du cancer, jusque-là contraints à l'hospice et à la prière, vont être pris en charge. À la suite de la première guerre mondiale, des services et centres hospitaliers dédiés vont aussi être créés. L'augmentation des possibilités thérapeutiques et de la visibilité de la maladie vont

conduire dès 1918 à la création de la Ligue contre le cancer puis à une commission cancer au ministère de l'Hygiène en 1922. C'est alors que commence la création de centres anticancéreux régionaux dont le but sera de soigner tous les malades « curables », laissant les autres à l'hospice. La recherche contre le cancer va ensuite se poursuivre dans un objectif de perfectionnement technique, d'abord au niveau nucléaire, puis au niveau des chimiothérapies jusqu'aux thérapies ciblées découvertes récemment. On parle alors d'une médecine dite « de pointe » allant de pair avec une technicité et une spécialisation sans cesse accrues.

La contreculture¹ des années 60-70 va voir naître un mouvement de contestation de la médicalisation de la société et de l'emprise de plus en plus importante que le domaine de la santé exerce sur les populations avec les politiques de santé publique après-guerre. Michel Foucault (1926-1984) explicite dans ses cours au Collège de France (8) la notion de « biopouvoir » correspondant à l'utilisation par le pouvoir politique du savoir médical pour exercer un contrôle sur les pratiques sociales et sur les corps à travers l'édiction de normes ajustées à des impératifs politiques. Mais dès la période de l'entre-deux guerre, le ministère de l'Hygiène et sa commission propagande démarrent le martellement avec pour but avoué de faire correspondre les pratiques des populations avec celles défendues par les promoteurs de la lutte contre le cancer (9).

Cette contreculture marque un renouveau des soins de santé « alternatifs », en perte de vitesse depuis le XIX^{ème}, ainsi que des Nouveaux Mouvements Religieux (NMR), qu'ils soient réellement nouveaux ou simplement méconnus en France à l'époque, comme le bouddhisme. Ces mouvements essaient d'apporter une solution à ce qu'ils perçoivent comme une négligence de la dimension spirituelle des individus par l'institution médicale.

Ce manque de spiritualité n'est pas la seule critique adressée au monde médical. Le manque de considération pour le patient, son ressenti de la maladie (notamment les effets indésirables des traitements), sa détresse psychologique sont alors peu ou pas adressés et souvent vus de haut par les médecins. L'approche statistique pour rendre compte de l'incertitude médicale joue également un rôle important dans cette distanciation du patient et du médecin car la discussion se fait entre deux niveaux différents, le « je » du patient et le niveau de la population « le pourcentage » pour le médecin. De plus, la technicité des soins accroît le morcellement du parcours de soins et donc isole le patient qui ne peut plus établir de relation de confiance.

1 Terme de sociologie désignant une sous-culture partagée par un groupe d'individus se distinguant par une opposition consciente et délibérée à la culture dominante.

En réponse à toutes ces critiques démarre un mouvement global d'« humanisation de la médecine » dès les années 70 dans les hôpitaux, avec un succès mitigé qui ne fera pas taire les critiques. Dans le domaine de la cancérologie, on voit l'apparition des « soins de support » dans les années 90 (10), avec pour objectif clair de répondre à tous les besoins des patients non pourvus par les traitements biomédicaux « *Supportive care is basically aimed to improve the quality of life of cancer patients, whatever the definition of quality might be* (Le soin de support est en gros dirigé vers l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de cancer, quelle que soit cette définition de la qualité.) » (10). En France vinrent ensuite les états généraux de la Ligue contre le Cancer en 1998. Les patients y avaient alors dénoncé un manque de considération pour de nombreux symptômes causés par la maladie, le manque d'écoute du personnel soignant, les mauvaises conditions d'accueil des patients, de leur famille, des inégalités de traitement,... (11). Ce mouvement de protestation général à l'égard de la pratique de la médecine donnera naissance à la loi Kouchner de 2002 qui donnera des droits supplémentaires aux patients ainsi que, dans le cadre de la cancérologie, au premier plan cancer qui inscrira les Soins Oncologiques de Support dans la loi.

I.1.2 L'évolution des Soins Oncologiques de Support au fil des trois plans cancer

Cette loi décrit en 2005 les Soins Oncologiques de Support comme « **l'ensemble des soins et soutiens nécessaires aux personnes malades tout au long de la maladie conjointement aux traitements onco-hématologiques spécifiques, lorsqu'il y en a** » (12). Cette définition est elle-même tirée d'un article publié dans la revue Oncologie (13) par un collectif de soignants français, définition elle-même inspirée par celle du *supportive care* des anglo-saxons, proposée par l'Association Multinationale pour les Soins de Support dans le Cancer (*Multinational Association for Supportive Care in Cancer, MASCC*) en 1990 (10). Le choix des mots de cette expression a été pensé pour permettre une harmonisation internationale des termes utilisés.

Le champ d'application défini ainsi est très large, intégrant notamment les soins palliatifs. Le but premier de ces SOS dans le premier plan cancer en 2005 était de coordonner des soins et des professionnels existants mais éparpillés et ne travaillant pas forcément ensemble. Il ne s'agit donc pas de créer une nouvelle spécialité médicale, mais d'organiser la prise en charge des patients afin que ces soins soient articulés dans un parcours centré jusqu'alors surtout sur le versant biomédical du traitement. Cette nouvelle organisation est axée autour de l'interdisciplinarité et ce pour plusieurs raisons :

- L'hyperspécialisation des professionnels fait qu'ils ne sont pas interchangeables, il est donc nécessaire qu'ils fassent partie de plusieurs équipes
- Cela permet de coordonner les compétences et de donner une cohérence au parcours de soin
- Des professionnels appartenant à plusieurs équipes et la participation des équipes à des comités interdisciplinaires permet d'améliorer la communication entre les équipes qui était alors très insuffisante.

Le but second de cette réorganisation est de garantir un accès plus équitable à ces soins en améliorant leur visibilité et en demandant un minimum de services dans chaque établissement ou regroupement d'établissements. Ces services se regroupent autour des professionnels de la douleur, des soins palliatifs, la psycho-oncologie, l'accompagnement social, la nutrition et la réadaptation fonctionnelle. C'est ce qui est compris dans la mesure 42 du premier plan cancer « accroître les possibilités pour les patients de bénéficier de soins de support, en particulier une prise en compte de la douleur et un soutien psychologique et social ».

Le plan cancer 2 (2009-2013), à la suite des retours négatifs sur la faible mise en place des SOS durant le premier plan cancer, continue sur la même lignée avec la mesure 19 (action 19.1) qui prévoyait la généralisation des recours aux soins de support avant 2011. Cependant le plan cancer 2, malgré des progrès allant dans la bonne direction, échouera également sur ce sujet. L'accessibilité pour les patients comme pour les proches n'est pas bonne, d'autant plus pour les patients suivis en ville (14). Par exemple, dans l'enquête VICAN2 (15) qui date de 2014 et dont l'objectif était de faire un point sur le vécu du cancer deux ans après un diagnostic, nous pouvons observer que le dispositif d'annonce est encore problématique. Le diagnostic devrait être annoncé lors d'une consultation d'annonce, c'est à dire une consultation dédiée à l'annonce du diagnostic de cancer pour ne pas laisser le patient trop démuni face à la nouvelle, discuter des possibilités de traitement... Cette consultation concerne environ 90 % des patients dans l'étude VICAN2 contre 34 % en 2008, ce qui démontre une évolution positive mais laisse tout de même 8,2 % d'annonces par téléphone et même 1,2 % par courrier. L'annonce a pu être faite par du personnel d'un laboratoire d'analyse ou de radiologie dans 13,4 % des cas. D'après l'étude VICAN2, seulement 48 % des patients ont eu une réelle consultation d'annonce, comprenant un programme personnalisé de soins et un calendrier des traitements. De plus, seulement 35,6 % des patients se sont vus proposer un rendez-vous avec un psychologue, 24,0 % une infirmière et 17,3 % une assistante

sociale. On peut voir que même si de gros progrès ont été réalisés concernant l'existence d'une consultation d'annonce, son contenu est quant à lui très disparate. Les 17,7 % de personnes ayant ressenti que l'annonce était « trop brutale » en témoignent également.

La situation est même inquiétante pour la gestion de la douleur, par exemple, qui a vu ses effectifs et ses moyens diminuer alors même que l'accès aux traitements de la douleur est insuffisant et l'est d'autant plus pour les personnes en soins palliatifs à domicile ou les personnes vulnérables (15). Le Comité Consultatif National d'Éthique (CCNE) parle quant à lui d'un « constat accablant » (16), avec seulement 20 % des personnes pouvant bénéficier de soins palliatifs qui y ont accès, et ce avec de lourdes inégalités entre les territoires. Pour le Haut Conseil pour la Santé Publique (HCSP), l'échec relatif de cette mesure du plan cancer est expliqué par plusieurs facteurs :

- Les politiques d'austérité, la Tarification à l'activité (T2A) et les nouveaux modèles de management, déjà en cours à l'époque, mènent les hôpitaux vers d'importantes restructurations ce qui a conduit à une diminution du personnel et une baisse importante de la qualité de vie au travail pour les soignants (17). Il est compliqué de mettre en œuvre une nouvelle culture de soins lorsqu'on a du mal à faire son travail.
- Des mesures « hospitalocentrées » se traduisant par une concentration des ressources dans les grands centres hospitaliers et une mise de côté des besoins des patients en ville.

Cependant, comme le signalent les auteurs de l'évaluation de la politique de lutte contre le cancer, ces enjeux ne sont pas forcément propres au cas du plan cancer, qu'il s'agisse de l'organisation du système de santé ou de son financement et il ne revient pas au plan cancer de résoudre tous les problèmes d'organisation des soins français.

Pour le plan cancer 3, en cours jusqu'en 2019, un des grands axes s'intitule « préserver la continuité et la qualité de vie » et les mesures liées aux SOS font partie de l'objectif 7 « assurer des prises en charges globales et personnalisées ». On y trouve une définition remaniée des SOS « [ils] comprennent dans une acceptation large le traitement de la douleur et des problèmes diététiques, le soutien psychologique, le suivi social pendant la maladie et les soins palliatifs ». On voit que la définition utilisée a été affinée par rapport à celle de la circulaire de 2005, afin d'en dégager des objectifs plus précis. Deux mesures en particulier relèvent du sujet qui nous occupe :

« Mesure 7.6 Assurer une orientation adéquate vers les soins de support pour tous les malades.

- Introduire dans les critères d'autorisation des exigences d'accès et de continuité des soins de support (mesure transversale de la qualité). Discuter systématiquement en RCP² les besoins en matière de soins de support (et/ou en soins palliatifs) et notamment de prise en charge de la douleur et activer précocement les équipes compétentes.
- Organiser sous la responsabilité des ARS un maillage territorial adapté pour les prestations de soins de support (prise en charge de la douleur, diététique, soins palliatifs...), assurer la lisibilité de cette offre et mettre en place un accès coordonné hôpital/ville (voir « Fluidifier et adapter les parcours de santé »).

Mesure 7.7 Améliorer l'accès à des soins de support de qualité

- Produire des référentiels nationaux de bonnes pratiques sur les soins de support
- Faciliter l'accessibilité financière aux soins de support en ville comme à l'hôpital, dans le cadre des réflexions sur l'évolution des modes de prise en charge (CORETAH³, nouveaux modes de rémunération, forfaitisation...), en particulier pour l'accès aux consultations de psychologues pour les enfants atteints de cancer et leur famille. »

On peut voir dans ces mesures une volonté politique de favoriser l'accessibilité aux soins de support et ce également pour les personnes en ville dont on a vu qu'elles étaient défavorisées dans ce domaine. Mais également une volonté d'inclure les SOS dans des référentiels et des démarches de bonnes pratiques, marqueurs actuels de la médecine légitime et institutionnelle.

Jusqu'à présent il n'y a pas eu d'évaluation concernant les SOS du plan cancer 3. Un changement important dans l'organisation de l'offre de soins est en cours depuis début 2017. En effet, c'est à ce moment que l'instruction N° DGOS/R3/INCa/2017/62 du 23 février 2017 relative à l'amélioration de l'accès aux soins de support des patients atteints de cancer est parue. Il s'agit de la transcription dans la loi d'un rapport de l'INCa⁴ de 2016 sur l'évolution du panier de soins (18). Ce panier contient désormais quatre soins de supports essentiels

2 Réunion de Concertation Pluridisciplinaire, c'est un espace d'échange et de discussion entre des soignants de spécialités variées afin de discuter des options disponibles pour chaque dossier de patient.

3 COmité de RÉforme de la TARification Hospitalière, il s'agit d'un comité de réflexion sur le financement des hôpitaux et des structures associées.

appelés « socle de base », correspondant peu ou prou à ce qui était décrit pour le premier plan cancer :

- La prise en charge de la douleur
- La prise en charge diététique et nutritionnelle
- La prise en charge psychologique
- La prise en charge sociale, familiale et professionnelle

À tout cela s'ajoute 5 soins de supports complémentaires :

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

Ainsi que deux techniques d'analgésie spécifiques :

- L'hypnoanalgésie
- L'analgésie intrathécale

Le rationnel derrière l'ajout de ces soins au panier de soins est intéressant. En effet, il répond à un questionnement en trois parties.

1. « Quels sont les soins de supports susceptibles d'être proposés aux patients atteints de cancer ? » La réponse à cette question se base sur la littérature scientifique, l'analyse des gains de qualité de vie et de survie, pour hiérarchiser les soins et distinguer ceux ayant un niveau de preuve faible ou inexistant, de ceux pour lesquels une documentation existe.

4 Institut National du Cancer, il s'agit de l'agence d'expertise sanitaire et scientifique en cancérologie créée par l'état afin de coordonner les actions de lutte contre le cancer.

2. « Parmi ces soins, lesquels sont incontournables et justifient une prise en charge sanitaire ? ». Le but de cette seconde étape est de sélectionner ce qui relève du champ de compétence des financements sanitaires, en analysant la manière dont les soins sont dispensés par les professionnels, le nombre de patients potentiellement touchés, l'efficacité...
3. « Quelles sont les conditions optimales de réalisation des soins de support en termes de complémentarité des compétences et du statut des acteurs ? ». Cette dernière question ne concerne plus la sélection des soins du panier mais la manière dont ils devraient être proposés en France, la répartition ville-hôpital, l'inclusion des soins dans le parcours du patient, l'articulation au sein des territoires...

On voit que la manière d'aborder les SOS est ici rationnelle et peut tout à fait se réclamer de la « médecine basée sur les preuves » (EBM ou *Evidence-Based Medicine* en anglais). On est dans la même démarche d'institutionnalisation et de légitimation que pour le développement des bonnes pratiques vues précédemment.

I.1.3 Soins Oncologiques de Support ou Recours Non Conventionnels ?

Il va maintenant nous falloir décrire deux termes importants. Ce qu'on appelle généralement médecine « conventionnelle », « allopathique », « classique »,..., sera ici contenue dans l'appellation « biomédicale » afin de ne pas charger positivement ou négativement le concept. La médecine biomédicale peut être caractérisée par trois éléments (6) :

- Les avancées de la compréhension au niveau moléculaire dans les sciences de la vie et leur intégration dans la médecine, ce qu'on a pu voir récemment par l'émergence des thérapies ciblées suite aux découvertes en biologie cellulaire.
- Le recours aux modèles animaux ou cellulaires, voire aux modèles informatiques, pour étudier les phénomènes pathologiques.
- Le développement des essais cliniques et des études épidémiologiques prospectives afin d'inclure la médecine dans la démarche scientifique et d'obtenir des résultats les plus objectifs possibles, en limitant les biais cognitifs et statistiques.

Jusqu'ici tout est plutôt clair, le problème vient ensuite lorsqu'il faut définir l'offre pléthorique de thérapies dites « non-conventionnelles ».

Une première approche vise à séparer des médecines « alternatives » ou « parallèles » qui constituent un ensemble congruent de soins se substituant à l'approche biomédicale, des médecines « complémentaires » qui viennent s'ajouter à une approche biomédicale, ceci, qu'elles se prétendent prouvées ou non. Les anglo-saxons, eux, utilisent le terme global de CAM pour *Complementary and Alternative Medicines* (Médecines Complémentaires et Alternatives) et le Centre National pour les Soins Complémentaires et Intégratifs (NCCIH), une agence fédérale étasunienne qui fait office de référence, les séparent en deux catégories avec d'un côté les thérapies utilisant des produits naturels, de l'autre les pratiques corps-esprit. Cette agence utilise également le terme de médecine intégrative⁵ pour les CAM intégrés dans le parcours biomédical du patient.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), elle, fait la distinction entre les médecines « conventionnelles » suivant une approche biomédicale et toutes les autres qui sont par opposition « non conventionnelles ». Ces catégories très larges font sens car l'OMS doit s'adresser à chaque individu du monde et donc à une multitude de systèmes de croyance. Elle est dans une démarche de légitimation des pratiques traditionnelles depuis 1997 et la conférence d'Alma Alta où apparaît déjà la notion de « tradipraticien ».

Cependant nous sommes ici dans un tout autre contexte, car dans ce cas où classer les médecines reconnues « non-conventionnelles », comme l'homéopathie, ou ce qui va nous intéresser ici, la phytothérapie, mais qui s'incluent dans des programmes de recherche relevant de l'EBM ? Quid également des actes non-conventionnels pratiqués par des professionnels de santé ? Dans leur rapport de 2010 (20) concernant les recours non conventionnels des personnes atteintes de cancer, Cohen et col. utilisent les sciences sociales pour faire une distinction herméneutique entre les recours conventionnels et non-conventionnels. C'est-à-dire qu'ils ne fondent pas la distinction sur des critères objectifs, mais sur la distinction que font les personnes utilisant ces recours. Cette approche permet en effet d'opérer la distinction au plus près du patient et de parler son langage, de s'adapter à ses croyances.

Cette multitude de définitions possibles nous prouve que la distinction est plus floue qu'anticipée et en tant que professionnel de santé, ce qui peut nous paraître relever de la croyance peut être considéré par le patient comme une pratique légitime. Le principal défaut de cette méthode est qu'elle nécessite un nombre important d'entretiens afin d'obtenir une

5 Recours simultané à la médecine conventionnelle et aux recours non conventionnels dans le suivi d'un patient.

image à un instant T, ce qui n'est pas envisageable hors du cadre bien précis d'une enquête sociologique.

Dans *Médecines parallèles et cancer* (21), Anne-Cécile Begot utilise, elle, la notion sociologique de champ, c'est-à-dire un espace social structuré autour de la production d'un bien (symbolique ou matériel) et où se jouent des luttes pour contrôler la production, la circulation et l'accumulation de ce bien. Le « champ des soins de santé » est particulièrement bien adapté à l'étude des médecines non conventionnelles car il rend compte des dynamiques de pouvoir et de légitimation des pratiques au fil du temps (médicalisation des individus, prise en charge des soins par l'état, laïcisation des hôpitaux...). En effet le domaine des soins de santé est marqué par une perpétuelle évolution dans le rapport de force entre les différentes pratiques médicales, comme le montrent des pratiques comme l'ostéopathie ou l'acupuncture qui, malgré les critiques de l'Académie de Médecine, se sont ancrées dans les pratiques de nombreux professionnels de santé et jouissent d'une bonne réputation auprès du public.

Prenons l'exemple de l'homéopathie pour illustrer cette mécanique. Elle est née au début du XIX^{ème} siècle, connaît un petit succès en Europe puis aux États-Unis avant de décliner durant la seconde moitié du siècle à cause des accusations de charlatanisme des sociétés savantes de médecine de l'époque. Surtout pratiquée en France par les médecins catholiques, elle va reconnaître un regain d'intérêt comme les autres médecines non-conventionnelles dans la contre-culture des années 60-70 marquée dans le champ des soins de santé par un rejet de la manière dont la médecine est pratiquée en ne considérant que le corps et pas l'esprit (22).

L'homéopathie est reconnue comme orientation thérapeutique en 1974, puis comme mode d'exercice particulier en 1980, tout en étant remboursé à 65 % par l'assurance maladie. La classe politique de l'époque (centre-gauche mitterandien) est favorable aux médecines complémentaires. L'Union Européenne va ensuite à son tour la reconnaître dans les années 90, puis le vent va tourner dans les années 2000 avec la baisse du remboursement à 35 % en 2003 et les recommandations pour le déremboursement total par l'Académie de Médecine. Le *statu quo* sera maintenu avec des hauts et des bas, orchestrés par les publications grand public qui se feront tour à tour défenseurs ou pourfendeurs des médecines non-conventionnelles en fonction de l'actualité, jusqu'à récemment où un collectif de professionnels de santé a remis la question sur le devant de la scène (23) pour essayer de forcer l'ordre des médecins à se positionner.

On a pu voir en Espagne dernièrement que leur monde médical a rejeté l'homéopathie, comme tous les autres recours non conventionnels qui n'auraient pas fait leurs preuves. Le statut de telle ou telle méthode est donc toujours susceptible d'être modifié même lorsqu'elle est acceptée par la majorité des acteurs de la santé. En France, on pouvait considérer l'homéopathie comme un recours conventionnel tant qu'elle est remboursée par la Sécurité Sociale, mais depuis l'annonce du déremboursement de ces produits elle se rapproche des recours non-conventionnel.

Ce qu'illustre particulièrement bien l'homéopathie est que la légitimité d'une pratique est surtout une question de rapport de force et est donc susceptible de varier avec le temps, mais aussi que ce rapport de force ne se fait pas qu'entre soignants. La légitimité d'une pratique peut être engendrée par le grand nombre de personnes y ayant recours plutôt que par des preuves cliniques ou encore par une volonté politique. Tout au long de cette thèse nous utiliserons l'expression « Recours Non-Conventionnels » (RNC) pour parler de tous les recours de la sphère des soins de santé qui ne sont pas reconnus comme tels par les institutions médicales. Une partie des SOS, celle qui ne fait pas partie du panier élargi tel que nous l'avons décrit plus tôt, fait donc partie de ces RNC, ce qui peut poser des problèmes pour la reconnaissance de ces soins. L'acupuncture et l'ostéopathie font donc partie de ces RNC, tout comme la phytothérapie. Mais le cas de cette dernière sera traité plus en détail dans une partie ultérieure.

De cette mise en contexte nous pouvons retenir que les soins oncologiques de support sont le résultat d'une évolution de la prise en charge des patients atteints de cancer, que cette évolution est toujours en cours actuellement car elle demande une modification des mentalités et des pratiques, enfin nous avons vu que les SOS sont récemment entrés dans une démarche de légitimation via les outils de la médecine biomédicale afin de se démarquer des RNC. Nous allons à présent nous efforcer de rendre compte des besoins spécifiques des patients auxquels répondent ces SOS et auxquels répondent des RNC avant de pouvoir nous intéresser à ce que la phytothérapie peut y apporter.

I.2) Une prise en charge de besoins spécifiques

I.2.1 La perception des besoins des patient-es

Une étape indispensable de la prise en charge des SOS est celle de l'évaluation des besoins. Chaque patient étant différent que ce soit par la localisation de son cancer, son stade ou encore par sa catégorie socioprofessionnelle, les besoins spécifiques à un patient vont varier. L'évaluation des besoins est particulièrement importante car les patients ont tendance à ne pas rapporter ces besoins aux soignants et à les endurer jusqu'à ce qu'ils deviennent insupportables (24). Nous allons à présent voir quels sont les grands types de besoins non pourvus auxquels les SOS ont vocation à répondre.

Comme vu précédemment, l'apparition des SOS correspondait à une critique de la manière dont les patients atteints de cancer étaient traités. Un des points les plus importants concerne les effets indésirables dus aux soins (EIS). Alors que les EIS potentiellement mortels ou menaçant des fonctions perçues comme vitales par les médecins étaient depuis longtemps pris en compte, les autres EIS étaient largement négligés car considérés peu importants par rapport à la pathologie traitée. Cependant, du point de vue des patients, les EIS les plus graves ne correspondent pas forcément à ceux auquel le médecin fait attention (25). On sait aujourd'hui que les médecins ont tendance à sous-estimer ou tout du moins à sous-signaler les effets indésirables ressentis par leurs patients (26,27). Cette différence de ressenti entre le patient et le médecin peut être une cause supplémentaire de souffrance car le premier sentira sa peine minimisée par le second et cela risque d'endommager leur relation.

En écoutant des patientes sous chimiothérapie comme l'ont fait Jodar et col. dans une série d'entretiens (28), on voit que les symptômes marquant le plus les patientes sont ceux qui ont un retentissement important sur la vie quotidienne, les habitudes de vie... Dans ce registre, c'est la fatigue qui figure en première place. Dans cette étude de 2016, les patientes expriment l'isolement social résultant des effets indésirables des cures et « une certaine incompréhension des propos des soignants qui leur paraissaient les minimiser ou ne pas les entendre ». En effet la fatigue ne risque théoriquement pas de tuer le patient, mais la diminution de la qualité de vie diminue la volonté du patient de continuer son traitement. Les troubles vaso-moteurs sont également très mentionnés comme handicapants pour la vie quotidienne. Dans ce cas précis, chacune des 14 patientes s'est tournée vers les médecines non-conventionnelles pour apporter des solutions à leur problèmes, parfois conseillées par leur médecin, mais pas systématiquement.

Aux États-Unis, des études quantitatives sur ce sujet ont été menées, dans l'une d'elle (29) on peut voir que l'effet indésirable qualifié comme le plus grave par l'échantillon est « *affects my family or partner* (affecte ma famille ou mon/ma compagnon·ne) », suivi par « *constantly tired* (constamment fatigué·e) » et par l'alopecie et les nausées. Les autres études menées récemment ont globalement des résultats similaires malgré une hiérarchisation différente des symptômes. Il peut néanmoins être intéressant de voir l'évolution de ces classements à travers le temps. En effet, depuis la première étude menée en 1983, en Australie, on a vu la disparition des vomissements au profit des nausées suite à l'apparition des inhibiteurs des récepteurs 5-HT₃, de même la peur des aiguilles a disparu des symptômes les plus graves suite à l'apparition des chambres implantables. Cependant, l'amélioration de la situation ne provient pas seulement du perfectionnement des traitements biomédicaux. La prise en compte de certains EIS par les équipes soignante s'améliore, le cas le plus important étant celui de l'alopecie qui, même s'il est toujours craint et subi par les patient·es, est de mieux en mieux pris en charge dans le cadre de la lutte contre le cancer (30).

De manière générale depuis les années 2000 on a un retrait des symptômes « physiques » et une présence beaucoup plus importante des facteurs psychosociaux et de la qualité de vie dans les EIS les moins bien supportés par les patients, y compris en France (31). On peut voir dans cette évolution plusieurs choses, d'abord, comme vu précédemment, la médecine s'est focalisée sur les symptômes physiques et donc ceux-ci sont mieux pris en charge car cette dernière était un objectif important pour le corps médical. Mais ce n'est pas la seule raison de cette évolution.

1.2.2 Le cancer, une maladie particulière

Cette transition peut également être liée à l'évolution de la représentation de la maladie cancéreuse en elle-même, qui est passée d'une maladie aiguë à une maladie chronique. Dans son ouvrage *Les Temps du Cancer* (32), Marie Ménoret met en évidence les modalités particulières de la temporalité du cancer, qui diffère à la fois d'une maladie aiguë comme une maladie infectieuse mais également d'une maladie chronique comme l'hypertension. On peut caractériser une trajectoire « simple » de maladie cancéreuse ainsi :

1. Une première étape de diagnostic. Elle est par définition aiguë car elle prend fin une fois le diagnostic posé et est définie comme urgente par le corps médical car l'absence de diagnostic met en jeu le pronostic vital. Une fois celui-ci posé l'urgence retombe.

2. Suit une période de « routine médicale » correspondant aux traitements, lorsque le patient réagit comme prévu à ceux-ci. Certains de ces traitements peuvent être particulièrement longs, comme les hormonothérapies adjuvantes dans les cancer du sein et de la prostate qui sont à prendre au moins 5 ans, ou les inhibiteurs de tyrosine-kinase qui sont à utiliser jusqu'à échappement thérapeutique, ce qui peut couvrir tout le reste d'une vie. Cette période a beau être longue, elle est prise en charge comme une succession d'évènements à court terme. C'est à dire que chaque problème sera traité de manière successive et pas forcément comme un grand tout. Ceci est dû à la fois à la multiplication des intervenants spécialisés, ce qui augmente le nombre de recours et morcelle le parcours, mais aussi à la réduction du temps passé dans les hôpitaux.
3. La phase suivante n'est pas une guérison à proprement parler dans le cas du cancer. On a à la place une phase de « rémission » qui durera des années et durant lesquelles un traitement peut être nécessaire pour éviter la récurrence et dans laquelle un suivi régulier du patient sera nécessaire dans tous les cas.

La perception par les patients du cancer comme une maladie chronique fait que des inconforts qui ne seraient pas pris en compte dans une pathologie aiguë doivent l'être dès lors que l'on se situe dans un cadre chronique.

Cette chronicité est néanmoins souvent rejetée par les patients pour qui le cancer est un évènement précis de leur passé qu'ils ont surmonté, ce qu'on peut comprendre. Ils ne veulent plus être vus comme « malades du cancer » passé un certain temps en rémission, ils veulent reprendre le fil de leur vie après une rupture biographique. Mais les patients mettent du temps à récupérer des séquelles du cancer, que celles-ci soient physiques, sociales ou morales. Il est mentionné que 59,2 % des personnes en rémission ont des séquelles 2 ans après leur cancer (15), parmi celles-ci la douleur (17,5 % des patients, avec une douleur importante ou très importante dans 41,9 % des cas) et la fatigue chronique (15,5 % des patients, avec une fatigue importante ou très importante dans 43,9 % des cas) sont les plus fréquentes. Bien sûr, les séquelles dépendent des localisations et des types de cancer. Par exemple les séquelles de l'image du corps sont présentes en moyenne chez 10 % des personnes, mais c'est une séquelle que l'on retrouve dans 30 % des mélanomes et dans 25 % des cancers du sein contre moins de 5 % pour la plupart des autres localisations.

La prise en charge du cancer doit donc également prendre en compte la chronicité de celui-ci, ce qui se met en place petit à petit après chaque plan cancer. La mesure 7.6 du plan cancer 3 contient en effet ceci :

« Faciliter grâce aux programmes personnalisés de soins et de l'après-cancer le passage de relais et la transmission d'informations sur les besoins détectés et les prises en charge déjà effectuées, et rendre ces informations accessibles aux différents professionnels de ville impliqués (assistants sociaux, psychologues...). »

Le programme d'après-cancer vient donc officiellement d'apparaître dans les soins de support, même si celui-ci n'en est qu'à ses balbutiements.

I.2.3 La place des Soins Oncologiques de Support dans la prise en charge des besoins spécifiques

a) La gestion des Effets Indésirables liés aux Soins

La gestion des effets secondaires des traitements est souvent mise en avant par les patients pour justifier leurs RNC (21). On voit deux types d'utilisation de ces recours, tout d'abord il y a l'utilisation en réaction à l'apparition des EIS. On peut citer l'homéopathie dans les nausées et vomissements, les coupeurs de feu pour les irritations secondaires des radiothérapies, l'acupuncture ou l'ostéopathie pour les douleurs, la fatigue... Les recours sont variés et nombreux, comme a pu le montrer Anne-Cécile Bégot. Bien souvent, les patients ne font pas part de ces recours au personnel soignant, soit par peur de raillerie, soit parce qu'il n'en voient pas l'utilité. Il faut donc faire attention aux interactions possibles et poser la question directement afin d'obtenir une réponse du patient. Les RNC faisant fortement appel à la croyance, les dénigrer avec le patient peut entraîner un repli de celui-ci, voire renforcer son adhésion par réactance⁶. Ce type d'utilisation secondaire à l'apparition d'EIS se superpose à celui des SOS ainsi que des traitements biomédicaux qui peuvent y être associés, comme les antiémétiques ou les facteurs de croissance cellulaires.

6 Mécanisme de défense psychologique qui entre en jeu lorsque l'individu perçoit une atteinte à sa liberté d'action ou de choix. Ici elle peut faire naître une attitude ou une croyance opposée à celle suggérée par le soignant.

Un second type d'utilisation a plutôt une fonction « préventive », soit avant le traitement, en y préparant le corps. Soit après le traitement en « nettoyant » le foie, les reins, ... Ce type d'utilisation se base sur des croyances de plus en plus prégnantes ces dernières décennies autour de la « détox ». Ces croyances ont été renforcées par toute une industrie afin de motiver une consommation de régimes et de produits en jouant sur de nombreux facteurs psychologiques et sociaux dont l'étude complexe dépasse le cadre de ce document (33). Nous nous attacherons donc ici plutôt à composer avec ces croyances qu'à lutter contre. Ce type d'utilisation ne possède pas d'équivalent dans les soins de supports mis à part des conseils sur la consommation hydrique et l'équilibre alimentaire car le corps n'a pas besoin de tout cela pour éliminer les produits injectés, sauf cas de figure particuliers comme l'insuffisance rénale ou hépatique.

b) Les besoins psychosociaux

Le passage de la maladie cancéreuse vers une maladie chronique s'accompagne d'un traitement de plus en plus effectué en ambulatoire, voire en ville avec les chimiothérapies orales. Ceci est le fruit d'une volonté politique de réduction des coûts hospitaliers, couplé à une demande importante d'implication des patients dans leur prise en charge. Cette transition qu'on peut penser de prime abord positive car le patient n'a plus à aller à l'hôpital est en fait souvent mal vécue lors de la phase de routine médicale. La chimiothérapie est une expérience solitaire et les patients à l'hôpital nouaient du lien entre eux sur le lieu de traitement. Ce réseau de patient leur apporte un ensemble d'informations à même d'apaiser leurs craintes et leur permet de parler de sujets qui ne sont pas abordables avec des non-malades. On retrouve aussi un manque de travail sur les sentiments du malade de la part du personnel soignant. Ceci est majoritairement dû au temps plus court que le patient passe avec le soignant, à cause de la brièveté des séjours en hôpital, des demandes d'augmentation de la productivité des soignants, mais également de la spécialisation des tâches. Un patient peut voir une cinquantaine de soignants lors de son séjour, chacun durant quelques minutes, sans aucune occasion donc pour rassurer ou parler du traitement. Le versant psychologique du cancer est abordé dans les SOS par des consultations chez des onco-psychologues. Cependant si ceux-ci aident le malade à travailler sur lui-même, il ne peut pas remplacer ce travail sur les sentiments qui s'effectue avec le soignant.

Malgré tout, l'apparition des infirmières coordinatrices, ou infirmières pivot, permet de pallier cela et d'après une enquête de Véga et col. en 2014, les patientes atteintes de cancer du sein avec lesquelles elle a passé des entretiens apprécient. Cependant, ils sont toujours

demandeurs de l'équivalent avec un médecin (34). Dans une étude publiée en 2016 (35), des patients ayant survécu à des cancers auxquels ils avaient peu de chances de survivre ont décrit leur relation avec leur médecin comme un des facteurs leur ayant permis de survivre. Dans le portrait d'un « bon médecin (*good physician*) » la mention « Parles des sentiments des patients (*Asking about the patients' feelings*) » occupe la seconde position et la plupart des items mentionnés par les patients ont trait à une relation de confiance et de compréhension avec le médecin.

Ce besoin de lien, d'écoute est souvent mentionné dans les raisons du RNC. En effet, les consultations chez les praticiens de ces recours sont souvent plus longues, on y parle beaucoup et le patient peut alors effectuer ce travail sur les sentiments donc il a besoin et qu'il ne peut faire à l'hôpital. En officine, dans le cadre des nouvelles missions du pharmacien, ce travail sur les sentiments peut prendre une place plus importante. Cependant cela demande une implication du professionnel de santé, ainsi que du temps, deux choses qui entrent en tension avec les impératifs financiers d'un commerce (36).

Un dernier besoin important du patient qui va se révéler important dans notre sujet est celui de l'autonomisation (*empowerment*), qu'on peut aussi traduire par « capacitation » ou « pouvoir d'agir ». Comme son nom l'indique, il s'agit pour le patient de reprendre du pouvoir sur sa maladie, sa prise en charge, sa santé. En cancérologie, il existe peu de transfert de compétences au patient (32), surtout à l'hôpital et ce, même en ambulatoire. Les patients sont obligés de se soumettre aux décisions thérapeutiques, avec une sensation de dépossession de soi. Ce sentiment est renforcé par le recours aux statistiques omniprésentes en cancérologie pour pallier l'incertitude des traitements. Cette utilisation renforce l'aspect impersonnel, d'être réduit à un chiffre. C'est dans ce contexte que les RNC font sens. C'est en effet un espace de liberté pour le patient qui peut choisir ses propres praticiens, ses propres traitements et retrouver un sentiment de contrôle (21).

Heureusement les RNC ne sont pas le seul moyen pour les patients de se réapproprier leur traitement. On a vu plus tôt que le temps passé à l'hôpital diminue au profit de la prise en charge en ville grâce au développement des chimiothérapies orales. Les progrès en Éducation Thérapeutique du Patient (ETP) réalisés dans beaucoup de maladies chroniques (diabète, asthme, maladies cardiovasculaires) n'en sont pas encore au même point pour les patients atteints de cancer. La Haute Autorité de Santé (HAS) ne reconnaît pas encore l'ETP dans le cadre de la cancérologie dans ses recommandations tout comme certaines des Agences Régionales de Santé (ARS). Cependant sur le terrain de nombreuses initiatives locales se

développent comme à Montpellier (37) ou en Moselle (38). Ces initiatives sont souvent inscrites dans des réseaux de santé mais sont très disparates au niveau des méthodes et du personnel (39). Le but de l'ETP est pour le patient d'acquérir des compétences d'auto-soin, c'est à dire des décisions que prend le patient dans le but de modifier l'effet de sa maladie sur sa santé. Pour les patients inclus dans des projets d'ETP le passage en ville peut se traduire par un gain bienvenu d'autonomie. Cependant les patients inclus dans ces programmes ne sont pas la majorité et même pour eux ce gain d'autonomie est en tension avec le sentiment d'abandon et d'isolement de la prise en charge seul du traitement, comparativement aux passages réguliers à l'hôpital, ainsi qu'une inquiétude sur le fait de devoir faire face seul aux conséquences du traitement (39).

On voit que malgré les réponses faites par les institutions à ce problème de l'autonomie du patient, il existe toujours et entraîne à son tour d'autres conséquences. Les RNC dans ce cas de figure risquent donc d'être encore pour un certain temps d'actualité et là encore il faudra apprendre à composer avec ces recours.

1.3) Une intégration complexe au système de soin

Nous avons survolé les besoins spécifiques créés par la prise en charge biomédicale actuelle du cancer et la manière dont les soins oncologiques de support tentent d'y remédier. On peut résumer ces besoins ainsi : gérer les effets de la maladie et ses traitements, travailler sur son confort et ses émotions et gagner du pouvoir sur sa maladie et sa prise en charge. Cependant malgré l'existence de ces besoins et le fait que les SOS tentent d'y répondre, ceux-ci restent sous-utilisés et nous allons voir quels sont les freins qui leurs sont opposés.

Le frein le plus fréquemment cité est le frein organisationnel. Dès leur origine les SOS étaient conçus comme une coordination de professionnels et de soins existant déjà dans le but d'offrir au patient une prise en charge totale. Aujourd'hui la difficulté d'accès aux SOS est toujours très présente surtout pour des patients n'ayant pas l'habitude du système de santé et remédier aux problèmes organisationnels n'est pas une mince affaire. Que ce soit de manière consciente ou non, les patients sont considérés comme « de passage » dans les structures de soin, car ils n'y restent pas. Ceci à opposer aux professionnels de santé pour lesquels les structures sont construites.

Dans des maladies chroniques comme les cancers, les patients y sont cependant beaucoup plus présents, même si par intermittence. Cet effet est renforcé par le nombre de lieux et de personnels différent que le patient croise dans son parcours de soin. Donc

contrairement à ce qu'on pourrait croire, les patients ne sont pas naturellement au centre de leur propre parcours de soin (40), pour y arriver il leur faut coordonner eux-même les professionnels qu'ils vont voir, parfois transmettre des informations, se déplacer, prendre rendez-vous, détecter ses effets secondaires, remplir des documents administratifs... Le patient effectue un important travail lors sa prise en charge et est forcé à l'autonomie par le système. Cette autonomie a du bon chez les patients capables de l'endosser mais elle ajoute toujours une charge supplémentaire à la maladie. Le monde des SOS est encore plus éclaté que celui de la prise en charge biomédicale et ce par nature. C'est donc très important pour être en capacité de répondre aux besoins des patients et de ne pas en laisser de côté, d'accroître la lisibilité de ces SOS et de les rendre plus accessibles.

Au niveau de l'établissement, il ne devrait théoriquement plus y avoir de carences, en tout cas concernant les SOS faisant partie du panier obligatoire puisque ce dernier est opposable à l'autorisation de traitement du cancer. Cependant il existe toujours des redondances, des recouvrements de compétences, ou des services qui ne sont pas articulés entre eux. Ces problèmes apparaissent dès lors que l'on essaie de décloisonner les différents services (41).

Les Centres de Lutte Contre le Cancer (CLCC) ont presque tous adopté un service de coordination des SOS. Ce service présente trois avantages majeurs qui doivent inciter toutes les structures de soin en cancérologie à l'adopter (18) :

- L'orientation du patient est formalisée, on peut facilement le conseiller et garder une trace de celle-ci
- On peut plus facilement évaluer les besoins du patient et prendre en compte ses spécificités psycho-sociales et médicales
- Un interlocuteur unique pour l'établissement permet une articulation plus facile avec le secteur de ville mais aussi avec les autres acteurs des réseaux de soins (ARS, associations, autres établissements...)

C'est dans ce but que le ministère de la santé a demandé aux régions de recenser les SOS dont elles disposent dans un « Répertoire Opérationnel de Ressources » ou un annuaire. Les réseaux régionaux de cancérologie sont également mis à profit pour aider au recensement et à la lisibilité de l'offre (42).

Ces problèmes organisationnels sont d'autant plus importants dans le cadre de l'officine. Le statut actuel du pharmacien d'officine change petit à petit, depuis la loi HPST⁷ il a acquis de nouvelles missions et continuera à en acquérir dans les prochaines années comme en témoigne l'expérimentation pour la vaccination contre la grippe ou les récents projets de réforme pour la prescription d'antibiotiques dans la cystite simple (43). Cependant ces nouvelles missions sont compliquées à articuler au sein du système de soins. Bien souvent le pharmacien est écarté des décisions concernant ses patients alors même qu'il possède les connaissances nécessaires pour émettre un avis. Alors que dans de nombreux autres pays le pharmacien clinicien est reconnu, en France le pharmacien a du mal à trouver sa place. Pourtant sa place de professionnel de premier recours, l'important maillage du territoire par les pharmacies, ses connaissances médicales variées et sa disponibilité en font un professionnel de choix pour certains SOS. Mais il faudrait pour cela qu'il soit inclus dans les programmes existant ce qui n'est pas le cas pour l'instant.

L'apparition du dossier médical partagé est également très intéressante pour la prise en charge des SOS à l'officine. Si celui-ci fonctionne correctement, le pharmacien pourra y noter les produits délivrés dans le cadre de ceux-ci et pourquoi pas les effets indésirables rapportés par les patients. C'est dans tous les cas un outil qui permettrait de retirer une pierre de plus aux murs qui se dressent entre les différents acteurs du parcours de soins puisque déjà 5 millions de français ont ouvert un tel dossier (44).

Un autre frein évident est économique. En effet le contexte français actuel de la santé publique n'invite pas à l'augmentation des dépenses nécessaires pour faire fonctionner plus efficacement les soins de support en oncologie. La pratique des SOS nécessite du temps, ce qui n'est pas compatible avec la tarification à l'activité (T2A) (45). Les soins de supports comme toute activité pluridisciplinaire nécessitent des temps de mise en commun des informations, des réunions, de communication qui ne peuvent être mis en valeur comme actes médicaux. Il en va de même pour une consultation plus longue avec un patient qui aurait besoin de discuter davantage. Tout ceci entre en conflit avec la demande actuelle de rendement soumise aux soignants à l'hôpital. Le fonctionnement du financement des initiatives locales par appel d'offre est également un problème car celui-ci n'est pas pérenne. Ces initiatives sont donc souvent limitées dans le temps ce qui ne permet pas une bonne intégration dans le réseau local de cancérologie et accroît les inégalités d'accès aux soins de support, qui sont déjà très importantes (14).

7 Loi Hôpital Patient Santé Territoire, du 21/07/09, qui a réorganisé le système de soins français.

Dans le contexte officinal un problème similaire intervient et est très lié au problème organisationnel vu précédemment. Contrairement aux autres professions libérales et au personnel hospitalier, le pharmacien d'officine est également un commerçant. Ce second statut entre régulièrement en tension avec celui de professionnel de santé car les buts recherchés ne se recouvrent pas forcément. Malgré une évolution de la rémunération, le pharmacien est toujours actuellement rémunéré par les ventes qu'il effectue. Les dernières moyennes professionnelles montrent en effet un CA et une marge déclinant sur les médicaments remboursés et augmentant sur les TVA à 5,5 %, 10 % et 20 % (46). Pour pouvoir se maintenir les officines ont donc besoin de mettre en avant la parapharmacie, l'automédication, les compléments alimentaires... Tandis que les nouvelles missions comme les entretiens pharmaceutiques pour les AVK se sont souvent soldées par leur abandon par la profession suite aux retards de paiements et des contraintes associées (47). Les bilans partagés de médication représenteront peut-être un premier pas dans la bonne direction, mais la rémunération du pharmacien de demain reste à inventer.

Le développement des SOS à l'officine ne pourra pas se faire sans une rémunération adéquate des pharmaciens, cependant comme on l'a vu ces soins ne se prêtent pas bien à une rémunération à l'acte. Une rémunération au forfait par patient (aussi appelée rémunération par capitation) pourrait être intéressante dans ce cas. L'idée d'un forfait SOS par patient n'est pas seulement intéressante pour le pharmacien d'officine mais également pour les établissements hospitaliers et les médecins généralistes. Cette évolution de la rémunération était envisagée pour le secteur hospitalier par la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS) en 2016 mais le projet a malheureusement été abandonné (48).

Le dernier frein qu'il nous faut évoquer est de moins en moins déterminant mais il est important d'y revenir afin de comprendre la manière dont sont intégrés les recours non conventionnels dans les SOS. Il s'agit des freins sur le plan scientifique et médical. En effet, les soins de support ne sont pour la plupart pas des traitements biologiques répondant au modèle ligand-récepteur. La prise en charge sociale, nutritionnelle et psychologique peuvent être perçus comme des recours non-conventionnels. Surtout pour les deux derniers en raison de la prolifération de certains régimes miracles ou de certaines psychothérapies fantaisistes ou dangereuses (49). Nous verrons d'ailleurs que ce sont des recours problématiques de ce type qui jettent le discrédit sur l'utilisation de la phytothérapie.

Une démarche de légitimation et d'inclusion dans l'EBM est effectuée depuis les années 90 pour les SOS afin de se démarquer de ces RNC fantaisistes. Le but est non seulement de

légitimer les différentes pratiques mais aussi de les rationaliser. Cela inclut l'évaluation de ces pratiques et leur homogénéisation. L'Association Francophone des Soins Oncologiques de Support (AFSOS), fondée en 2008 à l'initiative de l'Association Européenne pour les Soins de Confort en Oncologie, du groupe Soins de Support de la fédération des CLCC et du Groupe de Réflexion sur l'Accompagnement et les Soins de Support pour les Patients en Hématologie et Oncologie, est un acteur important de ce mouvement. Elle joue le rôle de société savante pour le domaine des SOS, publie des recommandations et des référentiels rédigés par des « Groupes Experts » pluridisciplinaires réunis autour d'un thème. Il peut également s'agir de groupes de métiers, monodisciplinaires, s'intéressant à une pratique en particulier. L'AFSOS joue un rôle important dans la reconnaissance des SOS par les professionnels de santé, le public et les décideurs politiques.

Au niveau international, la *Multinational Association for Supportive Care in Cancer* (Association multinationale pour des soins de support en oncologie, MASCC) joue un rôle similaire à plus grande échelle. Dotée de son propre journal de publication de recherche cliniques, elle édite également des recommandations et des guides de bonne pratique. L'apparition de sociétés savantes est un signe de cette inscription des SOS dans le cadre des autres recours conventionnels. On voit aussi l'apparition de journaux scientifiques spécialisés dans les soins de support comme *Integrative Cancer Therapies* ou *European Journal of Cancer Care*, respectivement créés en 2002 et 2003. La multiplication des données scientifiques concernant les pratiques des SOS permet non seulement de créer un climat de confiance dans ces techniques pour leur utilisation, mais également de séparer le bon grain de l'ivraie en laissant de côté des techniques qui échouent à faire montre de leur efficacité.

Comme nous l'avons vu précédemment, c'est aussi la démarche pratiquée par l'INCa pour les recommandations sur les soins de supports de 2016 (18). Tous ces exemples marquent l'intégration des SOS dans une démarche de médecine basée sur les preuves. Cependant les SOS sont un ensemble très large de pratiques. Toute une partie de ces soins sont également considérés comme des RNC, parmi lesquels l'acupuncture, l'ostéopathie mais aussi les coupeurs de feu, les magnétiseurs et les naturopathes. On peut voir clairement dans ces exemples la grande disparité de crédibilité au sein de ces RNC. En effet, certains sont également dans une démarche de légitimation, au sein du système d'EBM. On peut par exemple trouver des publications sur l'acupuncture (50), l'ostéopathie (51), l'homéopathie... Nous n'analyserons pas ici la pertinence des preuves apportées, ceci sortant clairement du cadre de cette thèse, seule compte la démarche qui permet de les opposer à des pratiques qui

refusent de se plier à l'exigence de preuves, que ce soit par principe (méthodes basées sur la croyance comme la prière) ou par peur (charlatanismes, dérives sectaires).



*Figure 1: Représentation schématique du domaine des SOS
(Lambert, 2020)*

La Figure 1 donne une représentation colorée du domaine que nous venons de décrire et la multitude de cas. Tout comme les SOS, une partie des RNC, sont dans une démarche d'apporter des preuves à leur utilisation. Aujourd'hui il semble quasiment obligatoire pour un recours conventionnel, donc institutionnalisé, de se plier à l'exigence de preuves sous peine d'être sans cesse sur la sellette comme l'homéopathie l'est aujourd'hui. Or c'est l'institutionnalisation qui conditionne l'utilisation des techniques par le plus grand nombre des professionnels de santé, la reconnaissance par les universités et leur enseignement et enfin le financement de la recherche et le remboursement par les systèmes d'assurance sociale. Le but de la prochaine partie sera de prouver qu'une part importante de la phytothérapie fait partie de la zone d'intersection des trois cercles, au centre, et donc peut prétendre à un usage plus important, même si une autre partie peut être considéré comme purement non conventionnelle et ne cherche pas à apporter des preuves de son efficacité, ce qui amène à des confusions.

II La Phytothérapie, un Recours Non Conventionnel pas comme les autres

II.1) Les Recours Non Conventionnels en France et dans le monde

II.1.1 La médecine traditionnelle

Dans tout ce chapitre nous parlerons de médecine traditionnelle (MT) plutôt que des RNC tels que nous les avons définis par rapport à notre référentiel français car il faut garder en tête que dans de nombreux pays ces soins sont conventionnels. C'est le cas pour la majorité des médecines traditionnelles qui restent très utilisées dans leurs pays d'origine, comme en Chine, en Inde, au Japon ou dans de nombreux pays d'Afrique, ce qui correspond à la majorité des habitants du monde. Dans cette médecine traditionnelle, la phytothérapie occupe la part la plus importante, peu importe le pays, mais peut être mêlée à l'utilisation de champignons, animaux, voire certaines substances minérales.

La MT est un moyen de se soigner très important dans une grande partie du globe. En Afrique, l'OMS avance le chiffre de 80 % d'utilisateurs dans son rapport de 2002 (52). Une méta analyse plus récente pour l'Afrique Subsaharienne donne des chiffres situés entre 4,6 % et 94 %, avec une moyenne de 58,2 % (53). Cependant comme l'indiquent les auteurs, les données sont de mauvaise qualité méthodologique et proviennent majoritairement de quatre pays seulement. On peut malgré tout en conclure une utilisation importante dans cette zone. Les raisons avancées sont multiples :

- Un accès plus facile aux tradipraticiens qu'aux médecins pratiquant, exclusivement ou non, des soins biomédicaux. En Ouganda l'OMS avait recensé 1 tradipraticien pour 2000 à 4000 habitants, contre 1 médecin pour 20000. Dans une revue de 2011, Abdullahi mentionne pour le même pays un ratio d'un tradipraticien pour 700 habitants et d'un médecin pour 25000 habitants (54). Les chiffres pour les autres pays sont similaires sauf pour les zones urbaines du Kenya où on trouve à peu près autant de l'un et de l'autre (respectivement 1/833 et 1/987). Dans leur papier, James et col (53) ont également retrouvé les difficultés d'accès aux soins biomédicaux et les inégalités vis à vis des soins dans les raisons avancées pour ces recours, tout comme les pénuries de médicaments et le temps d'attente trop important.

- La perception positive, comme le soulignent James et col. qui trouvent de multiples références à une perception de sûreté et d'efficacité comparé aux traitements conventionnels. L'adhésion du patient au système de santé traditionnel est également citée, tout comme une recommandation par des pairs respectés ainsi qu'un support psychosocial plus important de la part des tradipraticiens. On verra qu'une grande partie des éléments perçus positivement ici seront les mêmes dans les pays européens.
- Le coût des MT par rapport aux recours conventionnels, qui peuvent être près de dix fois plus chers. Dans son rapport de 2002, l'OMS donne des chiffres pour le traitement du paludisme au Ghana avec 1,60 \$ pour un traitement en clinique, 0,35 \$ pour de l'automédication et 0,10 \$ pour de l'automédication par les plantes. Un autre exemple est donné concernant la prise en charge de la diarrhée d'un enfant au Salvador qui peut atteindre 50\$ en hôpital public contre 5 \$ chez un tradipraticien.

Cette conclusion est plus nuancée dans la méta-analyse de James et col. sans doute en raison de sa date plus récente. Une partie des enquêtes analysées donne des coûts moins importants aux MT comme au Mali où le coût d'un cancer traité par la médecine traditionnelle s'élève de rien du tout à 31,25 \$, tandis qu'une prise en charge conventionnelle s'élève au minimum à 250 \$. Au contraire pour certaines enquêtes, les MT coûtent plus cher que la médecine conventionnelle, comme au Cameroun où le coût d'un traitement conventionnel était de 0,77 \$ par jour tandis que le traitement non conventionnel revenait à 1,5 \$ par jour. De manière générale le coût de la médecine traditionnelle semble important, même s'il est sans doute moindre que son équivalent conventionnel pour l'instant. Cette évolution est sans doute liée au développement de ces pays depuis le début des années 2000.

Il existe une disparité importante dans les structures consacrées à la médecine traditionnelle dans ces pays. Depuis le début des années 2000, l'OMS essaie de structurer les médecines traditionnelles ou complémentaires pour chaque pays, en les aidant à mettre en place des réglementations ainsi que des filières d'enseignement et d'évaluation pour ces médecines. La difficulté de ce travail étant la spécificité de chaque système de soins ce qui donne des recommandations très généralistes, tandis que l'aide est ensuite apportée au cas par cas sur les demandes des différents pays.

L'intégration des MT aux différents systèmes de soins est un enjeu important dans tous les pays où ces recours peuvent être des soins de première intention pour les patients. Dans ces pays, une médecine traditionnelle qualitative et bien intégrée pourrait contribuer à offrir une couverture sanitaire universelle, c'est pourquoi autant d'efforts sont faits dans cette

direction. Plutôt que d'opposer les systèmes de santé traditionnels et déjà en place avec le système biomédical il est plus efficace de tirer le meilleur de ces systèmes en objectivant leur efficacité, en augmentant la qualité de ces soins et en éduquant les médecins à leur utilisation afin d'éviter les interactions. De plus, une acceptation par le corps médical de la médecine traditionnelle permettra une discussion facilitée entre le patient et le soignant et évitera la dissimulation d'informations.

Cependant, cette intégration ne doit pas se faire au détriment du patient. Un programme de recherche sur la médecine traditionnelle doit également être proposé afin de vérifier si les soins proposés ont une réelle efficacité au-delà de l'effet placebo, ainsi que d'éliminer des pratiques qui pourraient se révéler dangereuses ou délétères pour le patient.

La médecine traditionnelle chinoise (MTC) est un cas un peu particulier car il s'agit d'un des rares systèmes de santé complet qui soit utilisé en dehors de sa zone géographique de naissance. De plus, il s'agit d'un recours institutionnalisé dans son pays d'origine. En 2011, 90% des hôpitaux généraux disposent d'un service de MTC et l'utilisent quotidiennement, ce qui correspond à 520 600 lits dans pas moins de 440 700 établissements (55). Les soins de MTC peuvent être remboursés par les assurances sociales. Il existe de nombreux départements de recherche clinique et fondamentale de MTC ainsi que des formations diplômantes qui sont même nécessaires pour certaines pratiques (56). Cependant ce cas n'est pas unique en Asie, puisqu'en Corée également, la médecine traditionnelle y est remboursée par l'état depuis 1987 et il existe de nombreux services dispensant de la médecine traditionnelle coréenne dans les hôpitaux ainsi que des programmes de recherche. Le Japon et la Thaïlande sont également dans des cas de figure comparables avec une intégration complète de leur médecine traditionnelle dans leur système de santé.

Dans les pays occidentaux (Europe, Amérique du Nord, Australie et Nouvelle-Zélande), cette intégration est partielle à des degrés divers. La Suisse par exemple dispose d'un degré d'intégration important. Dès les années 1990, elle remboursait cinq RNC : la médecine anthroposophique, l'homéopathie, la thérapie neurale, la phytothérapie et la MTC à base de plantes et ce, jusqu'en 2005. Depuis 2009 la MTC est de nouveau partiellement remboursée suite à une votation. La Suisse dispose également d'un programme d'évaluation des RNC (le PEK, *Programm Evaluation Komplementärmedizin*, Programme d'Évaluation des Médecines Complémentaires) et de filières d'enseignement.

Concernant la phytothérapie, c'est une part importante des RNC dans les pays occidentaux. Aux États-Unis en 2012, 17,9 % des habitants utilisaient de la phytothérapie

d'après la *National Health Interview Survey* (NHIS, Enquête Nationale d'Interview sur la Santé), ce qui correspond à 40,6 millions d'utilisateurs (57). Même si le chiffre est en baisse par rapport à 2008 (18,9% de la population), le chiffre reste important.

En Europe la situation est plus complexe par manque de données. Dans le cadre du projet CAMbrella, un réseau paneuropéen de chercheurs sur les RNC, Eardley et col. ont effectué une revue systématique de l'utilisation des RNC en Europe (58), mais la grande variabilité des études retenues donne des résultats peu utilisables. La prévalence d'utilisation des RNC dans les différentes études est de 0,8 % à 86 %, la médiane est à 20 % et la moyenne à 30 %. L'utilisation de la phytothérapie est néanmoins marquée comme étant le RNC le plus utilisé, cependant il reste impossible d'en calculer la prévalence pour l'Europe, les taux allant de 5,9 % à 48,3 %. La phytothérapie est suivie de près par l'homéopathie, avec possiblement une grande confusion entre les deux (59). Dans une étude pilote visant à créer un questionnaire de prévalence d'utilisation des RNC, Eardley et col. l'ont fait passer à des patients dans 5 pays européens (Royaume-Uni, Espagne, Italie, Pays-Bas et Roumanie) et les patients avaient du mal à classer les RNC qu'ils prenaient entre homéopathie, phytothérapie ou « autres ». Cette confusion est la marque d'un manque de connaissance des RNC chez les patients qu'il peut être bon de combler pour les pharmaciens désireux d'étendre l'usage d'une phytothérapie clinique. Une autre conséquence est la possible sous-évaluation dans les enquêtes de l'utilisation de la phytothérapie par les patients qui vont la combiner avec l'homéopathie, ou vice-versa.

Après ce tour d'horizon de l'utilisation des RNC dans le monde nous pouvons conclure qu'ils occupent une place importante dans l'offre de soins quel que soit le pays, mais avec une importance et une intégration variable, plus faible dans les pays occidentaux. La phytothérapie occupe la première place de ces RNC dans la majorité des pays et c'est pourquoi il est important pour les professionnels de santé de s'emparer de cette question plutôt que de laisser ce terrain à des charlatans. Nous verrons par la suite que l'utilisation des RNC est encore plus importante dans le cadre des patients atteints de cancer ce qui demande une attention d'autant plus grande à cause de la fragilité de ces patients en particulier.

II.1.2 Les Recours Non Conventionnels dans le cancer

Comme nous l'avons vu dans la première partie, le cancer est une maladie particulière qui crée des besoins spéciaux chez les patients. Les soins de support tentent d'y répondre, que ceux-ci soient conventionnels ou non. La prévalence de cette utilisation est variable selon la zone géographique, même si elle est importante à peu près partout.

En Amérique du nord, où l'utilisation semble la plus importante parmi les pays occidentaux, Yates et col. trouvaient en 2005 jusqu'à 91 % d'utilisateurs d'au moins un RNC. Cependant les trois RNC les plus cités étaient respectivement la prière, la relaxation et l'exercice physique tandis que la phytothérapie n'était utilisée que chez 9 % des personnes interrogées (60). Gupta et col. à la même époque interrogeaient 227 adultes se présentant pour la première fois dans un service de soins en oncologie. En excluant les vitamines, 63,9 % des personnes interrogées utilisaient des compléments alimentaires et un quart des personnes interrogées utilisaient au moins une plante pouvant interagir avec leur traitement (61). Dans une grande méta-analyse au niveau mondial, Horneber et col. ont calculé une prévalence d'utilisation de 50 % en Amérique du nord (IC_{95%}:[41-58%]), significativement plus importante que pour la zone Européenne mais pas la zone Australienne.

La zone Européenne, qui inclue la France, contient certaines disparités concernant l'utilisation des RNC. L'étude de Horneber et col. citée plus tôt évalue son incidence à 37% (IC_{95%}:[33 %-41%]). Ce résultat est similaire à l'enquête de Molassiotis et col. de 2005 qui avaient interrogés 956 patients à travers 14 pays Européens (62). Malheureusement la France ne fait pas partie de ces pays. L'incidence d'utilisation des RNC était de 35,9 % avec une augmentation de près de 30 % entre l'utilisation avant le diagnostic de cancer et après. Pour l'utilisation de plantes médicinales on passe même de 5,3 % de personnes se déclarant utilisateurs avant le diagnostic à 13,9 % après. Il est intéressant de noter que si l'utilisation des RNC diminue après rémission, il reste plus élevé qu'avant le diagnostic. L'item *herbs* que l'on peut traduire par « plante médicinale » est le RNC le plus utilisé dans 13 des 14 pays et on peut y rajouter la catégorie *medicinal teas* (phytothérapie en infusion ou décoction) qui est dans le top 5 dans 7 des pays. L'homéopathie quand elle est le RNC le plus utilisé en Belgique.

Une particularité intéressante concerne le type de plantes utilisées qui est presque spécifique à chaque pays. Ceci est sans doute dû à la pharmacopée locale qui en influence l'utilisation, mais aussi plus largement à la culture populaire propre à chaque pays. En Suisse et dans les pays germanophones, on trouve le gui (viscothérapie) dans les plantes les plus

utilisées, suite à sa popularisation par Rudolf Steiner, le créateur de l'anthroposophie, un courant philosophique entre ésotérisme et pseudo-science. En Turquie par contre, on trouve plutôt une utilisation du thym ou de l'ortie. Le cas de la Turquie est d'ailleurs très intéressant puisque dans une étude de 2001 portant sur 135 patients sous chimiothérapie (63), Samur a trouvé 50 % d'utilisateurs de « traitements non-prouvés » (*nonproven treatments*) dont 87 % d'utilisateurs d'ortie, mais aucun d'entre eux ne considérait leur traitement comme « non-conventionnel », d'où l'appellation choisie de « traitement non prouvé ». Cet exemple illustre la complexité de la notion de RNC et le besoin de précision dans les questionnaires car ce qui peut nous sembler évident ne l'est pas forcément dans d'autres contextes.

Dans leur tentative de repérer les centres d'oncologie intégrative⁸ en Europe, Rossi et col. sont arrivés à une conclusion similaire (65). En comparant les centres italiens aux autres centres ayant répondu à leur enquête, majoritairement en Europe germanophone, ils ont trouvé une différence dans l'offre de RNC de ces centres. La médecine anthroposophique n'était proposée que dans 8,3 % des centres italiens contre 34,8 % des centres dans le reste de l'Europe. La phytothérapie et la MTC, quand à elles, sont proposées par 50 % des centres italiens interrogés contre respectivement 26,1 % et 21,7 % des autres centres européens. Le facteur culturel n'est donc pas seulement important pour la demande de RNC des patients, mais également pour l'offre des praticiens.

En France, peu de données sont disponibles concernant l'utilisation des RNC chez les patients atteints de cancer, voici les différentes études pertinentes que nous essayerons d'agréger afin d'obtenir une estimation plus globale de l'incidence des RNC en France. En 2007 (66), Simon et col. interrogeaient 300 patients (244 en CLCC ou dans un centre libéral et 66 chez un médecin homéopathe ou dans une pharmacie spécialisée en homéopathie) et trouvaient 28 % d'utilisateurs de RNC, avec une incidence similaire entre les patients du CLCC et les patients de cabinet libéral. Le RNC le plus utilisé est l'homéopathie (60%). Ensuite viennent les compléments alimentaires et régimes (44%), les injections de gui (40%) et la phytothérapie (37,5%). Dans la condition pharmacie ou médecin spécialisés en homéopathie, 100 % des patients avaient des RNC, majoritairement l'homéopathie (respectivement 87,5 % et 77,4%) et un traitement anthroposophique (65,7 % et 61,3%). Quand à la phytothérapie elle est utilisée par environ un tiers de ces patients. Les auteurs

8 La définition utilisée dans l'article est celle de Sagar (64) : « À la fois une science et une philosophie reconnaissant la complexité de soigner les personnes atteintes de cancer et utilisant une multitudes d'approches basées sur les preuves pour accompagner les thérapies conventionnelles et faciliter la santé »

estiment eux-même que l'utilisation importante de médicament anthroposophiques provient de la proximité avec des zones germanophones, l'étude ayant été réalisée à Strasbourg.

Plus récemment, en 2017, Legrand (67) a réalisé une nouvelle enquête dans des endroits proches de ceux de l'étude de Simon et col. et a comparé les deux résultats. Elle trouve une augmentation importante de la prévalence des RNC, passant de 28 % en 2005 à 49,6 %. L'homéopathie reste le RNC le plus cité par les patients, sans évolution particulière, mais la phytothérapie est, elle, moitié moins utilisée, passant de 10,7 % du total des patients à seulement 5,6 %. La seconde place des RNC est à présent occupée par la kinésithérapie dans cette étude, cependant la kinésithérapie ne devrait pas être considérée comme « non conventionnelle » puisque les praticiens sont lauréats d'un diplôme d'état, sont organisés en ordre, sont remboursés par la sécurité sociale ; que leurs pratiques sont basées sur des preuves et recommandées par la HAS, entre autres. On peut donc considérer que le RNC réellement en seconde place est « vitamines et compléments alimentaires ». On peut se demander également quelle quantité de compléments alimentaires contient en fait des plantes, mais nous ne considérerons que la catégorie « phytothérapie » pour notre évaluation finale.

En 2010, une enquête de Morandini (68) est parue dans le cadre de sa thèse pour le diplôme d'état de docteur en médecine. Un questionnaire a été auto-administré à 291 patients recevant des chimiothérapies en hôpital de jour dans 4 établissements en région Rhône-Alpes et 39,8 % des patients interrogés étaient utilisateurs de RNC. 45,7 % de ces utilisateurs y avaient déjà recours avant le diagnostic tandis que 6,3 % les ont abandonnés suite au diagnostic. Les RNC les plus utilisés sont également l'homéopathie (69,8%), la phytothérapie (43,9%) ainsi que l'acupuncture et l'auriculothérapie (27,5%). Un tiers des patients n'ont recours qu'à un type de RNC, un autre tiers à deux et le dernier tiers à trois ou plus.

La même année, l'Association pour l'Enseignement et la Recherche des Internes en Oncologie (AERIO) a publié son étude MAC-AERIO (69). 844 patients dans 18 unités d'oncologie ont répondu à un questionnaire sur leurs RNC ainsi que sur les facteurs de risque de cancer. 60 % des patients interrogés y avaient recours et parmi eux, 48 % avant leur diagnostic. Le RNC le plus populaire était l'homéopathie avec 33 % d'utilisateurs. Il n'y avait pas de catégorie phytothérapie mais 20 % des personnes interrogées utilisaient du thé vert, 12 % du pamplemousse et 11 % du soja. Ces plantes ont pu être utilisées comme compléments alimentaires, ce qui peut être dangereux, comme nous le verrons dans la partie consacrée aux monographies, à cause des interactions possibles. Les résultats de cette étude n'ayant jamais été publiés mais n'ayant fait l'objet que de communications à des colloques, il

est difficile de l'intégrer dans notre méta-analyse. De plus la phytothérapie y est diluée parmi d'autres compléments alimentaires.

Enfin, en 2014, Saghatchian et col. (70) ont interrogé 184 femmes atteintes de cancer du sein traitées au centre Gustave Roussy de Villejuif. Parmi elles, 37,5 % utilisaient des RNC. 79,7 % de ces patientes avaient recours à des produits « pharmaceutiques »⁹, majoritairement de la phytothérapie (34,4%) et de l'homéopathie (31,3%).

Tableau 1: Effectifs des études sur les utilisateurs de RNC en France (Lambert, 2020)

	Homéopathie	Phytothérapie	Acupuncture	Utilisateurs de RNC	Personnes interrogées
Simon et col. (2007)	44	25	18	66	234
Träger et col. (2007)	28	18	14	66	195
Morandini (2011)	81	51	28	116	291
Saghatchian et col. (2014)	20	22	29	69	184
Legrand (2018)	164	30	40	251	535
% utilisateurs parmi les utilisateurs de RNC	59,3 % [†]	25,7 % [†]	22,7 % [†]		
% utilisateurs dans la population atteinte de cancer	23,4 % [‡]	10,1 % [‡]	9,0 % [‡]	39,5 % [‡]	

† : Somme des utilisateurs de la technique/ somme des utilisateurs de RNC

‡ :Somme des utilisateurs de la technique/ somme des personnes atteintes de cancer interrogées

On peut estimer d'après les études présentées précédemment et synthétisées dans le Tableau 1 un recours à des RNC chez environ 40 % des personnes atteintes de cancer. Un quart d'entre elles utiliseraient la phytothérapie, ce qui équivaut donc à 10 % des personnes atteintes de cancer en France. C'est inférieur à ce que l'on peut trouver ailleurs en Europe, mais néanmoins conséquent.

Ça l'est d'autant plus qu'une partie non-négligeable ne parle pas de ces traitements à leur oncologue. Dans le cas de l'homéopathie, ce n'est pas un réel problème puisque par définition il n'y a pas d'interaction possible avec les traitements biomédicaux. Ce n'est par contre pas le cas des plantes et d'autres produits biologiquement actifs. Malgré tout, en

9 Les auteurs ont d'abord séparé les RNC en trois avec les produits « pharmaceutiques » (homéopathie, plantes, compléments...), l'acupuncture et auriculothérapie (42%) ainsi que les régimes (31,9%).

regardant les différentes études françaises mesurant le pourcentage de patients parlant de leurs RNC à leur oncologue, une augmentation est visible dans le temps. Simon et col. trouvaient 30 % en 2007, Träger et col. 43 % la même année, Morandini en 2011 trouvait 58 % et enfin Legrand en 2018 75 %. Bien entendu cette différence peut être due au hasard des échantillonnages, mais il n'est pas absurde de penser que les mentalités ont évolué deux plans cancer plus tard.

Les déterminants socio-économiques des patients ayant des RNC sont évalués dans certaines des études présentées précédemment. Il s'agirait plutôt de femmes (66–68), entre 20 et 50 ans (66–68,70) et plutôt éduquées (67,70). Cependant même si une tendance se dessine vers ce groupe, la prudence nous encourage à poser les questions de manière systématique aux patients atteints de cancer nous arrivant en pharmacie afin de se prémunir des interactions et d'entamer le dialogue.

II.2) Les spécificités de la phytothérapie

Jusqu'à présent nous avons vu ce qu'étaient les soins oncologiques de support, les attentes des patients à leur égard ainsi que l'utilisation des RNC, parmi lesquels la phytothérapie occupe une place importante dans le monde, même si un peu moins de France. Nous allons maintenant aborder les spécificités de la phytothérapie par rapport à d'autres RNC.

II.2.1 Efficacité clinique et études

Contrairement à des RNC incluant des énergies comme la naturopathie, l'acupuncture ou le magnétisme ou contrairement à des pratiques pour lesquelles l'efficacité fait l'objet de discussions importantes au sein de la communauté scientifique comme l'homéopathie ou l'ostéopathie, la phytothérapie base son efficacité sur des composés chimiques quantifiables qui ne sont pas fondamentalement différents des molécules utilisées dans le modèle biomédical. Cette action pharmacologique via une substance ou, plus vraisemblablement, une synergie de nombreuses substances (appelée « effet totum »), permet une évaluation plus simple et objective de l'efficacité de la phytothérapie que pour d'autres techniques. La définition de la phytothérapie telle qu'on l'entendra dans tout ce document, que l'on pourrait qualifier de « phytothérapie clinique », est la suivante : Tout produit ou mélange composé de plantes entières, de parties de plantes ou d'extraits, sous quelque forme que ce soit, dans un but d'amélioration de la santé. Dans cette définition assez large, nous mettrons de côté l'aromathérapie, qui mérite un sujet à elle toute seule ; de même les pratiques mettant en jeu

des « énergies » comme les fleurs de Bach et la naturopathie tombent en dehors de ce cadre car rien ne permet d'étayer leur existence, cependant les plantes utilisées dans ces pratiques ésotériques n'ont pas à être systématiquement rejetées tant qu'elles sont évaluées correctement.

L'évaluation de la phytothérapie reste malgré tout une question épineuse. L'utilisation de plantes est commune à de nombreux systèmes de santé qui peuvent ou non se soumettre à l'exigence de preuves, c'est pourquoi il faut se méfier des allégations de santé liées à ces produits. Ce sont ces pratiques qui jettent le discrédit sur la phytothérapie clinique tant il est compliqué pour le grand public de s'informer sur l'utilisation des plantes sans tomber sur des ouvrages plus ou moins ésotériques. Il faut ajouter à cela d'autres facteurs.

Tout d'abord, les réglementations en cours dans les différents pays du monde concernant les médicaments à base de plantes sont différentes. Certains pays disposent d'une réglementation exigeante similaire à celle de tous les autres médicaments. D'autres pays comme la France considèrent que certaines plantes n'ont pas besoin de prouver leur efficacité car elles sont « utilisées traditionnellement » dans ces indications, il conviendra seulement de montrer l'absence d'effets néfastes. La liste de ces plantes correspond à celles des pharmacopées française et européenne. D'autres pays encore n'ont pas de réglementation spécifique et considèrent les médicaments à base de plantes comme des compléments alimentaires. Enfin, certains pays n'ont pas de réglementation du tout, même si cette catégorie diminue à chaque enquête de l'OMS (56). En 2012, il y avait 119 pays qui avaient adopté des textes de régulation sur les médicaments à base de plante (71). Cet ensemble hétérogène a une conséquence sur la production de connaissances sur la phytothérapie puisque dans les trois derniers cas il n'y a pas besoin de produire plus de connaissances sur l'efficacité de la plante ou du mélange pour le mettre sur le marché.

Ensuite, le budget alloué à la recherche en phytothérapie est faible et dépend le plus souvent du secteur public. Les firmes commercialisant les plantes n'ont en effet que peu de bénéfices à tirer d'essais cliniques. Dans certains cas, ils ne sont pas nécessaires à la commercialisation et pire, pourraient faire baisser les ventes si le produit s'avérait inefficace. De plus, les plantes en elles-mêmes ne peuvent être brevetées, ce qui veut dire que les résultats d'études financées par une entreprise pourraient être immédiatement utilisés par ses concurrents. Pour le cas du secteur public, la recherche est très dépendante du pays. Aux États-Unis, le NCCIH finance des essais cliniques pour des produits pour lesquels il existe des preuves d'une efficacité probable (72). En Chine, nous avons vu qu'il existait un grand

nombre de service de médecine traditionnelle dans les hôpitaux avec une activité de recherche clinique importante dont nous parlerons ultérieurement car il s'agit d'un cas particulier.

Et enfin, les études cliniques qui sont malgré tout réalisées sont souvent de mauvaise qualité. Le but ne sera pas ici de discuter en profondeur des différents facteurs de qualité d'une étude, mais seulement de présenter brièvement les points les plus importants sur lesquelles nombre d'études de phytothérapie clinique pèchent.

La méthodologie suivie par un essai clinique est sans doute le point central qui permet de déterminer rapidement si une étude est de bonne qualité ou pas. Il existe de nombreuses manières d'évaluer cette méthodologie et on trouve souvent dans les méta-analyses des scores ou des listes de vérifications créés à cet effet. La liste de vérification se destine plutôt à un public maîtrisant bien les tenants et aboutissants des biais des études cliniques tandis que le score permet une vision plus pratique de la qualité réduite à un chiffre donc quantifiable.

Les deux possibilités ont des points positifs et négatifs, mais les scores sont plus largement utilisés de par leur facilité d'accès. Parmi ces scores, l'échelle de Jaddad (*Jaddad scale* (73)) occupe la première place (74) grâce à sa simplicité d'utilisation. Il s'agit d'une échelle avec trois items dichotomiques oui/non, un sur la randomisation, un sur l'insu complet¹⁰ et un item sur la description des abandons/sorties de l'étude. Des points supplémentaires sont donnés si les méthodes de randomisation et d'insu sont décrites et appropriées et au contraire des points sont retirés si ces méthodes ne sont pas appropriées. Le score maximal est donc de 5. Cette simplicité d'utilisation vient avec une faible sensibilité du score qui rends parfois difficile la séparation entre des études de « bonne » et « mauvaise » qualité.

Autre outil prééminent, le *Cochrane Collaboration's tool for assesing risk of bias* (l'outil de la Collaboration Cochrane pour évaluer le risque de biais) est une alternative aux listes de vérification développée par un groupe d'étude de la fondation Cochrane et qui leur sert à présent dans toutes leurs évaluations (75). Son but est de déterminer le risque de biais d'un essai clinique en notant chacun des items de leur liste comme étant « faible risque », « haut risque » ou « risque peu clair ». Ceci permet d'avoir une bien meilleure idée de la qualité de l'article, mais est sensible à la subjectivité de l'évaluateur et nécessite des connaissances sur les essais cliniques. Le Tableau 2 retranscrit les catégories utilisées par cet outil.

10 L'insu est complet lorsque ni le patient, ni le soignant ni l'analyste ne connaissent les groupes placebo et traitement. On peut réduire cet insu à seulement patient-soignant, voire seulement patient ou soignant.

Tableau 2: Outil de la Collaboration Cochrane pour évaluer les biais (traduit de Higgins et col. 2011)

Domaine du biais	Source du biais	Comment le juger	Jugement (faible risque, haut risque, peu clair)
Biais de sélection	Génération aléatoire de suite	Description de la méthode de répartition aléatoire afin de juger si elle devrait produire deux groupes équivalents	Biais de sélection dû à une génération aléatoire de suite inadéquate
	Dissimulation de la répartition	Description de la méthode de dissimulation de la répartition afin de juger si elle aurait pu être devinée avant ou pendant l'essai	Biais de sélection dû à une dissimulation inadéquate de la répartition.
Biais de performance	Insu du personnel et des participants	Description de la méthode pour cacher aux participants et au personnel l'intervention suivie, ainsi que le succès de l'insu, si les données existent.	Biais de performance dû à la connaissance de l'intervention suivie par le patient ou le personnel
Biais de détection	Insu des évaluateurs	Description de la méthode de dissimulation de la répartition aux personnes chargées d'évaluer les résultats ainsi que son succès si les données existent.	Biais de détection dû à la connaissance par les évaluateurs de la répartition.
Biais d'attrition	Données incomplètes	Décrire à quel point les données pour chaque résultat principal sont complètes (y compris pertes et exclusions). Dire si les pertes et exclusions sont mentionnées, leur nombre pour chaque groupe ainsi que leurs raisons.	Biais d'attrition dû à la quantité, la nature ou la manipulation des données incomplètes des résultats
Biais de notification	Notification sélective	Dire comment a été examiné la notification sélective et ce qui a été trouvé.	Biais de notification dû à une notification sélective.
Autres biais	N'importe laquelle	Donner tout souci important concernant les biais non couverts par les autres groupes.	Biais dus à un problème non couvert dans les autres catégories

L'absence de biais permet à un essai clinique d'avoir une forte validité interne, cependant cela ne veut pas dire que les résultats seront de bonne qualité. La précision d'une étude dépend pour beaucoup du nombre de personnes qui y ont été incluses. Ceci devrait se calculer au préalable, en fonction de la taille de l'effet recherché, sans quoi il est difficile de savoir si l'étude a réellement « prouvé » quoi que ce soit (76). La puissance de l'étude est directement reliée au nombre de participants et une puissance trop faible ne permettra pas de conclure sur l'hypothèse formulée et une étude n'ayant pas assez de fonds ou de temps pour atteindre une puissance suffisante est une perte de moyens. Si il est impossible d'évaluer le paramètre au préalable, ce qui est souvent le cas dans un champ aussi vierge que la phytothérapie en soins de support en oncologie, il est nécessaire soit de réaliser une étude pilote, soit de faire les calculs pour ce que l'on évalue être la plus petite différence cliniquement importante.

Les études pilotes afin de déterminer des doses utiles pertinentes en clinique manquent cruellement car l'usage traditionnel n'est pas forcément un indicateur pertinent, surtout pour des causes de pharmacocinétique (77). Afin d'illustrer ceci, nous allons utiliser l'exemple du Chardon-Marie (*Silybum marianum*). *S. marianum* contient entre 1,5 et 3 % de substance active, la silymarine¹¹. Et là où la pharmacopée européenne et l'AMM d'un médicament à base de plantes (Arkogélules® Chardon-Marie) donnent une utilisation de poudre de plante de 600mg à 1,8g par jour en 2 ou 3 prises (78,79) en se basant sur l'usage traditionnel, les données de la littérature utilisent des doses beaucoup plus élevées. En prenant comme base 2 % de silymarine, il faudrait 21 g de poudre pour obtenir la même efficacité que le Legalon®, un comprimé d'extrait sec de *S. marianum* dosé à 70 mg de silymarine à utiliser à la posologie de 2 comprimés 3 fois par jour. Des doses de silymarine de 5 à 10 g par jour ont été utilisées afin d'obtenir une concentration plasmatique suffisante pour obtenir un effet anticancéreux (80), la conversion en poudre de plante sèche donnerait 500 g, ce qui n'est bien entendu pas envisageable.

On peut supposer que l'utilisation d'extrait de *S. marianum* en SOS nécessiterait une concentration plasmatique bien moins importante que pour un effet antinéoplasique, les essais cliniques publiés utilisent généralement une posologie de 420 mg de silymarine par jour, en 3 prises. Cependant ce cas illustre bien l'importance d'établir le profil pharmacocinétique d'une drogue ainsi qu'une bonne évaluation de la dose nécessaire avant de planifier un essai clinique, sous peine d'échouer alors même que le produit peut être efficace, par simple sous-dosage.

11 Il s'agit d'un complexe de plusieurs flavonolignanes dont le détail sera vu ultérieurement dans la monographie de la plante

Une illustration flagrante de ceci est le cas du palmier nain (*Serenoa repens*) et de l'étude CAMUS (*Complementary and Alternative Medicine for Urological Symptoms*, médecines alternatives et complémentaires pour les symptômes en urologie). Cette étude devait comparer les effets à long terme d'extraits de *S. repens*, de *Pygeum africanum*, d'un alpha-bloquant et de placebo. Suite à la publication d'un essai en double aveugle échouant à montrer l'efficacité d'extrait de *S. repens* sur l'hyperplasie bénigne de la prostate, l'essai s'est transformé en essai sur l'effet de doses croissantes de *S. repens* sur l'hyperplasie bénigne, comparé au placebo (81). Cependant malgré l'augmentation des doses, le nouvel essai clinique n'a pas trouvé d'effet positif sur le marqueur utilisé (82). Mais ceci a tout de même permis de réduire le doute du sous-dosage concernant cette utilisation et a évité une perte d'argent et de temps importante.

La recherche clinique en phytothérapie, de part son manque de financement et de son statut aux limites de la médecine biomédicale et des RNC, échoue souvent à rencontrer les critères de qualité. Par exemple, une synthèse sur la recherche en phytothérapie dans le cancer en Corée, un pays où la phytothérapie est très utilisée, réalisée par Yoon et col. (83) trouve 495 études sur le sujet entre 2000 et 2010, parmi lesquelles 92 essais cliniques. Parmi ces 92 essais, seulement 14 avaient un nombre de participants supérieur à 25 dont 7 supérieur à 100. En cancérologie, il est classique d'avoir des études portant sur un petit nombre de sujet à cause de la spécificité de la maladie, cependant cela affaiblit d'autant la valeur des résultats obtenus. Cela ne veut pas dire qu'il faut systématiquement rejeter les preuves apportées par les essais cliniques réalisés mais simplement que le niveau de preuve associé est « faible » si la puissance est faible et que les résultats sont possiblement surévalués si la méthodologie est à « haut risque de biais » (84).

Cependant, le doute important subsistant sur l'utilité des médicaments à base de plante a engendré une certaine culture de la qualité afin de lutter contre la représentation des essais cliniques en phytothérapie comme moins bons qu'en biomédecine. Dans un article de 2007 (85), Nartey et col. ont comparé 89 essais cliniques en phytothérapie avec des essais équivalents notamment en terme de nombre de patients et de pathologies. Ils ont trouvé une proportion plus importante d'essais cliniques de bonne qualité en phytothérapie (20%) par rapport à des essais équivalents en biomédecine (5%). Dans les deux cas, le pourcentage reste cependant faible.

Afin d'améliorer la qualité des essais cliniques, le groupe CONSORT (*CONsolidated Standards Of Reporting Trials*, Standards consolidés pour la publication d'essais cliniques) a publié, en plus de sa liste globale de recommandations pouvant s'appliquer à tous les essais cliniques, une liste de vérification dédiée aux essais cliniques en phytothérapie (86). Des spécialistes des essais cliniques, des statistiques et de l'industrie des produits à base de plantes ont

élaboré ensemble une liste des informations minimales à inclure dans le compte-rendu d'un essai clinique afin d'éviter au maximum les biais ou le manque d'informations pertinentes.

Toutes ces démarches témoignent d'une application croissante des standards de qualité dans le domaine de la recherche clinique en phytothérapie qui, malgré qu'il souffre d'un manque de fonds, s'applique de plus en plus à les utiliser au mieux afin de produire des données utilisables.

II.2.2 Effets indésirables et interactions

Le faible niveau de preuve que l'on possède en général pour juger des traitements phytothérapeutiques n'est pas le seul obstacle à surmonter pour une utilisation plus poussée de ces options. Le principal danger, allant de pair avec l'efficacité pharmacologique, est celui des effets indésirables.

L'utilisation de plante sèche inscrites à la pharmacopée française ou européenne implique normalement une balance bénéfice/risque favorable et des effets indésirables faibles. À de rares exceptions, les quantités de principe actifs dans les plantes ne causent pas d'effets indésirables importants à dose utile (87). On verra ultérieurement les effets indésirables associés à chaque monographie de plante, mais il s'agit généralement d'effets non spécifiques à type de troubles intestinaux, de céphalées ou de réactions allergiques ainsi que d'effets spécifiques comme l'excitation pour le thé vert ou le ginseng comme nous pouvons le voir dans le Tableau 3. Les effets indésirables ne sont normalement pas un facteur limitant pour le praticien dans l'utilisation de la phytothérapie.

Le facteur limitant peut cependant être l'interaction pharmacologique entre les composés de la plante et les traitements biomédicaux. En effet, les composés phytochimiques peuvent modifier le devenir d'un médicament à chacune des étapes pharmacocinétiques. Ils peuvent même avoir une action pharmacodynamique synergique ou antisnergique en agissant sur la même cible, directement ou indirectement par allostérie par exemple. Il peut également avoir interaction en agissant sur deux cibles différentes du même système, comme dans la coagulation. Ces interactions peuvent à leur tour être la source d'effets indésirables en augmentant la toxicité du traitement ou en diminuant son efficacité. Dans le cas de traitements à marge thérapeutique étroite, ou pour des maladies graves, comme c'est souvent le cas en oncologie, ces différences peuvent mettre en jeu la vie du patient.

Tableau 3: Effets indésirables de certaines plantes courantes chez les malades atteints de cancer (adapté de Huet, 2013)

Plantes	Effets Indésirables	Contre-indications
Ail (<i>Allium sativum</i>)	Mauvaise odeur de l'haleine et de la sueur Troubles gastro-intestinaux (gastralgies, flatulences) Troubles hémorragiques, réactions allergiques	
Curcuma (<i>Curcuma longa</i>)	Troubles gastro-intestinaux (diarrhées, nausées)	Obstruction biliaire
Thé vert (<i>Camellia sinensis</i>)	Troubles neurologiques (excitation, nervosité, insomnie) Troubles cardiaques (tachycardie, palpitations) Troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissement, ballonnement, flatulences, diarrhée, dyspepsie)	
Chardon Marie (<i>Silybum marianum</i>)	Troubles gastro-intestinaux (diarrhées, gastralgie) Hypersensibilités	
Soja (<i>Glycine max</i>)	Troubles gastro-intestinaux Myalgies Somnolence	Cancers oestrogénodépendants
Ginseng (<i>Panax ginseng</i> , <i>P. quinquefolium</i>)	Céphalées, troubles du sommeil, troubles gastro-intestinaux, effets oestrogéniques	Cancers oestrogénodépendants
Échinacée (<i>Echinacea purpurea</i> , <i>E. angustifolia</i> , <i>E. pallida</i>)	Troubles gastro-intestinaux, réactions cutanées (possiblement allergiques), leucopénies	
Gingembre (<i>Zingiber officinalis</i>)	Troubles gastro-intestinaux, Céphalées	

a) Absorption

La première phase pharmacocinétique du médicament dans l'organisme est la phase d'absorption (à laquelle on peut ajouter la libération due à la forme galénique du médicament). Cette phase est celle durant laquelle le principe actif passe du milieu externe à la circulation systémique. Il doit passer à travers plusieurs membranes biologiques et peut utiliser plusieurs mécanismes. Le plus simple est la diffusion passive, mais elle n'est possible que pour des composés suffisamment liposolubles pour passer spontanément la membrane cellulaire. Pour les autres, il existe des systèmes de protéines de transports, facilitant le passage ou permettant un passage actif, plus ou moins spécifiques mais qui sont, par conséquent, saturables. Les formes orales sont celles pour lesquelles il peut exister une interaction entre des produits phytothérapeutiques et des produits biomédicaux. On peut distinguer trois points critiques pour des interactions avec la phase

d'absorption, l'entrave physique, la modification de l'ionisation et les interactions au niveau des transporteurs.

L'entrave physique correspond à tout ce qui va retenir le principe actif dans le tube digestif, l'exemple le plus simple est celui des plantes à visée laxative comme le psyllium qui contiennent beaucoup de mucilages¹² et qui peuvent donc retenir une partie du principe actif en délayant son absorption (88) ou empêcher son ionisation pour le cas du lithium (89). Il faudra donc faire attention à toutes les plantes contenant des mucilages et utilisées en quantité importantes. Dans la pratique, l'effet ne semble pas cliniquement important, mais il peut néanmoins exister. Le thé vert (*Camellia sinensis*) est une plante qui contient beaucoup de catéchines, des composés polyphénoliques. Celles-ci peuvent se lier à certains médicaments et précipiter dans la lumière du tube digestif. On retrouve le fer, mais aussi le sunitinib, un inhibiteur de tyrosine-kinase utilisé pour traiter le cancer du rein métastatique (90).

Tout ce qui va modifier l'ionisation du principe actif va modifier son absorption puisque cela va modifier son passage passif au niveau de la membrane cellulaire. Ce mécanisme semble peu important concernant les produits à base de plante, aucune mention n'en étant faite dans la littérature.

Les mécanismes de transports sont de loin les plus étudiés, il s'agit de protéines appelées ABC pour *ATP-Binding Cassette proteins*. La principale étant la célèbre glycoprotéine-P (P-gp), mais il existe également les *Multidrug Resistance-associated Protein 1 et 2* (Protéines associées à une résistance multiple aux médicaments, MRP1 et 2) et la *Breast Cancer Resistance Proteine* (Protéine de résistance du cancer du sein, BCRP). La P-gp est un mécanisme au cœur de nombreuses interactions supposées, comme avec le millepertuis (*Hypericum perforatum*) ou le Ginkgo (*Ginkgo biloba*).

Il existe une autre famille, les SLC pour *SoLute Carrier* (transporteur de soluté), qui est beaucoup plus complexe mais qui peut être impliquée dans certaines interactions, comme une catéchine de *C. sinensis* qui bloquerait la protéine SLCO1A2, diminuant l'absorption du nadolol (91).

b) Distribution

L'étape de distribution semble peu étudiée dans le cas des interactions avec des produits phytopharmaceutiques, sans doute car leur biodisponibilité est souvent faible comme nous l'avons évoqué plus tôt. Un produit ayant une forte liaison aux protéines plasmatiques pourrait augmenter la

12 Les mucilages sont des polysaccharides prenant une consistance visqueuse, voire collante, au contact de l'eau.

fraction libre d'un médicament, cependant cela n'aurait un effet cliniquement significatif que si le médicament est à marge thérapeutique étroite et fortement lié aux protéines plasmatiques, comme les antivitamines K ou les sulfamides hypoglycémifiants.

c) Métabolisation

Cette étape implique les différentes enzymes métabolisant le principe actif. On distingue des enzymes de phase I comme la famille des cytochromes P450 (CYP), qui vont oxyder ou réduire le médicament, des enzymes de phases II qui vont le conjuguer avec une molécule facilitant son élimination, comme les glucuronosyltransférases qui vont le conjuguer avec un groupement glucuronate.

Les différents isotypes des CYP vont être les principaux mécanismes des interactions de cette phase, mais il est important de noter qu'il existe des CYP3A4 dans les entérocytes et qu'elles peuvent donc jouer dans la phase d'absorption. De même, les P-gp sont présentes dans les entérocytes et donc leurs substrats peuvent agir au niveau de la métabolisation.

Il s'agit de l'étape la plus étudiée concernant les interactions plante-médicament. Il existe de nombreuses études *in vitro* sur les interactions possibles avec les enzymes du métabolisme cependant cela ne se traduit pas forcément *in vivo*. Cette étape est critique car elle peut influencer sur la demi-vie du médicament, mais aussi sur ses voies de métabolisations. Dans le cas de médicaments dont le métabolite est actif, on peut avoir une augmentation ou une diminution importante de l'effet. Le CYP3A4 est impliqué dans le métabolisme de 50 à 60 % des médicaments (92), c'est donc une cible particulièrement sensible. De même, une grande partie des médicaments à marge thérapeutique étroite est métabolisée par des CYP, il faut donc être prudent dans l'utilisation de plantes avec ces médicaments.

L'exemple le plus connu d'inducteur enzymatique est *H. perforatum*. Les extraits contiennent de l'hyperforine, une molécule pouvant activer des récepteurs nucléaires induisant l'expression des CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19 et 3A4 *in vitro* mais principalement les CYP3A4, 1A2 et 2C19 chez l'humain (93). La prise d'*H. perforatum* diminue l'AUC¹³ de l'alprazolam de 54 % (94) mais également les concentrations du métabolite actif de l'irinotécan, le SN-38, de 42 % (95), diminuant son efficacité de manière importante. De manière générale, il faut proscrire l'utilisation de *H. perforatum* avec la plupart des médicaments.

13 AUC : *Area Under Curve* (Aire sous la courbe), il s'agit de l'intégrale de toutes les concentrations instantanées d'un principe actif, cela donne une appréciation de la quantité de principe actif qu'il y a eu dans l'organisme. Elle reflète la biodisponibilité du produit.

À l'inverse, *S. marianum* est un inhibiteur enzymatique du CYP 2C9 dont la prise augmente l'AUC du losartan en diminuant son métabolisme (96). On peut noter que dans ce cas, une approche pharmacogénétique a été utilisée et que *S. marianum* n'agit que sur le génotype *1*/1 et pas sur le génotype *3*/3. L'approche pharmacogénétique permet de distinguer de manière encore plus précise le métabolisme d'un individu, cependant c'est un champ encore jeune et on ne dispose que rarement d'informations aussi précises sur l'activité des extraits de plantes. Il faut aussi ajouter qu'en pratique courante on ne dispose pas de la carte pharmacogénétique du patient en officine.

d) Élimination

De même que pour la phase de distribution, la phase d'élimination ne semble pas être très étudiée, sans doute pour la même raison, une faible biodisponibilité des phytopharmaceutiques. Il est possible en théorie qu'un médicament éliminé de manière active par des transporteurs puisse être la cible d'une interaction similaire à celle des transporteurs dans la phase d'absorption mais il n'est pas évident que cela puisse avoir une importance clinique.

e) Interactions pharmacodynamiques

Le dernier cas de figure est celui des interactions pharmacodynamiques. C'est lorsque le phytopharmaceutique va agir sur l'effet du médicament, directement ou non. Lorsque le médicament et les phytopharmaceutiques ont la même cible, on peut avoir un effet additif ou bien une inhibition, par compétition ou non. Des phytopharmaceutiques peuvent également avoir un effet sur le même système que le médicament mais avec des cibles différentes. Là encore, l'effet peut-être additif ou inhibiteur.

Le cas de la warfarine est de loin le plus étudié concernant ceci. La warfarine est un anticoagulant agissant par inhibition de la synthèse de vitamine K via inhibition de la vitamine K epoxyde réductase. On peut mesurer l'efficacité de l'anticoagulation en mesurant l'INR. Un certain nombre de plantes contiennent des coumarines, c'est-à-dire des composés très proches de la warfarine. On peut par exemple citer *Angelicae sinensis*. Cependant les concentrations ne semblent pas significatives pour obtenir un effet clinique (97).

D'autres composés comme l'ail (*Allium sativum*) ou la partenelle (*Tanacetum parthenium*) ont une activité sur l'agrégation plaquettaire qui pourrait donc s'ajouter à l'activité anticoagulante de la warfarine (98). *A. sativum* possède également des propriétés anti- thromboxane qui pourraient encore s'y ajouter.

En cancérologie, un pan entier de la phytothérapie est étudié pour ses effets synergiques avec les médicaments usuels, cependant l'étude de ces effets va au-delà du cadre des SOS. Il s'agit généralement de combinaisons de plantes issues de la médecine traditionnelle chinoise. On peut citer par exemple une meta-analyse de Chen et col. qui perçoit une augmentation du taux de réponse de la tumeur à des protocoles impliquant l'oxaliplatine si des mélanges de plantes sont ajoutés (99). Les mécanismes sont souvent multiples, complexes et mal compris ou mal décrits. Cependant de nombreuses pistes pouvant être prometteuses sont découvertes, que ce soit pour l'ajout d'extraits de plantes à des protocoles ou comme modèle pour développer de nouvelles molécules (100).

f) Limites

S'il faut être conscient des problèmes d'interactions que posent les phytopharmaceutiques, il convient également de revenir sur les données dont nous disposons réellement. Les premières sources de données correspondent à des études *in vitro*, ou *in silico* pour les plus récentes. Il s'agit de tester si tel extrait de plante a un effet sur telle cible en utilisant des modèles en laboratoire ou dans un ordinateur. Cependant les modèles utilisés ne correspondent pas à la réalité, même si des modèles *in vitro* de plus en plus perfectionnés existent, comme des cultures d'hépatocytes reflétant beaucoup mieux la réalité que la simple mesure sur une enzyme purifiée. Ces sources de données sont les plus abondantes, mais ne sont pas toujours les plus pertinentes car il peut être hasardeux d'extrapoler ces résultats à un être humain. Il est plus sage de les considérer comme un guide de ce qui est possible, voir probable, mais sans garantie que ce soit le cas (101).

Ensuite viennent les modèles *in vivo*, consistant à utiliser des animaux vivants pour mesurer les paramètres recherchés. Ils sont beaucoup plus fiables que les modèles *in vitro* car toutes les étapes pharmacocinétiques sont présentes, même si les enzymes peuvent différer entre l'animal et l'humain. Les études *in vivo* sont cependant beaucoup plus chères et moins pratiques à réaliser. On peut également se poser la question éthique d'un recours à l'animal qui se traduit souvent par la mort de ce dernier.

Les compte-rendus de cas (*case-reports* en anglais) présentent des cas cliniques le plus souvent uniques. Leur valeur de preuve est faible et la qualité du compte-rendu est très variable. Ils ont pour avantage de traiter de cas concrets mais il est souvent difficile, dans le cas des interactions, d'être certain du lien avec la prise de phytopharmaceutiques. En 2019, Awortwe et col. ont effectué une revue complète des compte-rendus de cas d'interactions entre médicament et plantes (102). Ils ont relevé 49 compte-rendus d'une qualité suffisante pour être recevables et publiés en anglais entre 2000 et 2018 ainsi que deux études observationnelles. On peut remarquer le très faible nombre de

ces compte-rendus. Le principal médicament incriminé est la warfarine (environ 25 % des cas), suivi par les antinéoplasiques (22%, avec des alkylants et des inhibiteurs de kinases) et les immunosuppresseurs (16%). Seulement un peu plus de la moitié des interactions sont considérées par les auteurs comme probables (51%) ou très probables (8%). Quant aux plantes les plus incriminées, on trouve *C. sinensis* et *H. perforatum* comme à risque d'interactions et *E. purpurea* comme possiblement source d'interactions, tandis que *G. biloba* et *S. marianum* sont à faible risques d'interactions. Les auteurs relèvent la faible disponibilité d'outils pour évaluer les probabilités des interactions supposées ainsi que le manque de données des compte-rendus et proposent leur propre adaptation d'outils existant dans ce but afin qu'à l'avenir un plus grand nombre de données soient exploitables.

Enfin, la dernière source de données primaire est l'étude clinique (RCT pour *Randomized Controlled Trial*, essai contrôlé et randomisé). Il s'agit le plus souvent d'administrations de phytopharmaceutiques à des volontaires sains afin d'estimer les différents paramètres pharmacocinétiques. C'est le meilleur type de source primaire dont nous disposons car elles ont lieu en environnement contrôlé sur une dizaine d'individus et sont donc beaucoup plus fiables. Seules les méta-analyses de bonne qualité méthodologique sont à un niveau de preuve supérieur, mais le faible nombre d'études cliniques dans ce domaine ne permet souvent pas de faire de méta-analyses pertinentes.

Afin d'illustrer les problèmes de fiabilité des sources, nous allons prendre deux exemples, le premier est celui de *S. marianum*. *In vitro*, un extrait de *S. marianum* inhibe les CYP3A4, 2D6, 2E1, 2C9 et la P-gp, mais aux concentrations atteignables *in vivo*, on ne détecte pas d'inhibition des CYP3A4, 2D6, 2E1 ni de la P-gp (93,103). Cependant, l'inhibition du CYP2C9, elle, reste cliniquement significative. Cet exemple illustre la difficulté d'extrapoler un résultat animal chez l'humain.

On peut également citer l'exemple plus complexe de *G. biloba*, qui est considéré comme augmentant le risque hémorragique chez des patients prenant des anticoagulants ou des antiagrégants, suite à une série de compte-rendus de cas cliniques (97). Plusieurs mécanismes ont été proposés, avec d'abord l'inhibition des CYP2C9 et 3A4, métabolisant la warfarine et vérifié *in vitro*. Chez le rat, les extraits de ginkgo semblent également jouer le rôle d'inducteurs enzymatiques pour plusieurs CYP dont le CYP2C9 (104). Une inhibition enzymatique n'a pas pu être démontrée dans des essais cliniques, y compris en mesurant les paramètres pharmacocinétiques de la warfarine, ou l'INR (105,106). Malgré tout, un autre essai clinique a montré une augmentation de la concentration d'un métabolite de la nifédipine, engendré par le CYP3A4 (93), il est donc délicat de

se prononcer sur les modifications pharmacocinétiques des extraits *G. biloba* même s'ils ne semblent pas agir sur la warfarine de manière cliniquement significative. Au niveau pharmacodynamique, le ginkgolide B est un antagoniste du récepteur au Facteur d'Agrégation Plaquettaire, pouvant donc augmenter les effets de la warfarine. Sur le plan clinique, une méta-analyse systématique n'a pas détecté d'augmentation de risque hémorragique chez des patients prenant un extrait standardisé de *G. biloba*, ni de modification des marqueurs de la coagulation à part une diminution de la viscosité (107). Mais une analyse rétrospective sur les fichiers patients de vétérans de l'armée étasunienne a trouvé une augmentation du risque de saignement dans le groupe associant warfarine et *G. biloba* par rapport au groupe warfarine seule (108).

On voit par cet exemple qu'il est difficile de détecter de façon certaine une interaction clinique entre un médicament à base de plante et un autre traitement, même s'il faut mieux se montrer prudent dans les cas où les signaux sont contradictoires comme celui du Ginkgo.

Dans ce cas précis, le lieu exact de l'interaction n'est pas clair, il ne semble pas se situer au niveau pharmacodynamique, l'INR et les marqueurs de la coagulation étant normaux dans la plupart des études publiées, mais une interaction pharmacocinétique ne semble pas non plus évidente. Une fois de plus les études animales n'ont pas permis une extrapolation de l'animal vers l'homme. Une autre catégorie de données, permises par l'informatisation des systèmes de santé, est également illustrée ici : l'exploitation des bases de données des systèmes de santé. Malgré tout, cette exploitation est limitée par l'alimentation des bases de données par les professionnels de santé et l'on a vu plus tôt que les patients sont nombreux à ne pas communiquer leur prise de RNC. Il faut donc être prudent avec ces analyses et avoir en tête leurs limites.

Pour conclure sur les risques pharmacologiques liés aux plantes, le profil d'utilisation des plantes est relativement inoffensif, avec quelques exceptions comme les cancers hormono-dépendants. Cependant, le risque d'interaction avec les autres médicaments est réel et nécessite de vérifier le profil pharmacologique du médicament ainsi que de la plante pour éviter des EIS. Les niveaux de preuves des articles traitant de ce sujet est variable, de faible à bon, ce qui nécessite de prendre du recul, surtout si il ne s'agit que d'interactions théoriques non vérifiées *in vivo*. Malgré tout, la sécurité du patient doit primer et il ne faut pas hésiter à être prudent en cas de doute.

Nous avons pour l'instant surtout parlé de ce qu'on pourrait appeler la phytothérapie occidentale, même si certaines herbes utilisées n'appartiennent pas à nos pharmacopées traditionnelles. Cependant, en phytothérapie la médecine traditionnelle chinoise occupe une place importante que ce soit pour l'ancienneté ou la popularité de son utilisation, l'importance des

ressources disponibles et produites, ou les possibilités qu'elle recèle. Nous allons à présent aborder ses spécificités, que ce soit son approche non conventionnelle ou la prudence avec laquelle il faut accueillir les découvertes qui en sont issues.

II.3) Médecine Traditionnelle Chinoise

La Médecine Traditionnelle Chinoise (MTC) est un système médical complet basée sur une définition de la nature différente de celle des sciences expérimentales et n'ayant pas pu être vérifiée, il s'agit donc d'une pseudoscience¹⁴(109). Elle intègre de nombreuses notions de philosophie et de religion, dont l'« énergie vitale » ou *qi* qui circule dans des méridiens à travers le corps, en parallèle au sang. Un autre élément important est le *yin-yang*, une philosophie complexe basée sur des oppositions en équilibre. Parmi les méridiens où circule le *qi*, certains sont *yin* et certains sont *yang*. La notion d'éléments opposés en équilibre est très importante en MTC car les maladies y sont dues à des déséquilibres et un moyen de soigner le patient est d'apporter un élément opposé manquant. On peut rapprocher ce système du système des humeurs dans la médecine occidentale, basé également sur des croyances et des observations pré-scientifiques (110).

La notion importante suivante est celle des cinq éléments de base du système de croyance chinois : eau, feu, terre, métal et bois. On peut les rapprocher des quatre éléments d'Aristote. Chacun de ces éléments est associé à un organe, par exemple le foie correspond au bois car il ressemble à du bois, les reins sont d'élément eau, le cœur d'élément feu... Pour illustrer la manière dont cela fonctionne, un dysfonctionnement du rein (eau) va agir sur le cœur (feu) car l'eau éteint le feu (111).

Parmi les techniques utilisées pour soigner les personnes, on retrouve l'acupuncture qui va jouer sur la circulation du *qi*, la moxibustion qui va avoir un but similaire en faisant brûler une poudre de plantes du genre *Artemisia* sur des points des méridiens. De même le *Qigong* est une discipline par laquelle une personne va réguler la circulation de son *qi* via des exercices physiques, de respiration et de méditation.

Cependant la partie de ce système qui va nous intéresser est la pharmacopée chinoise. Elle est bien entendu composée de plantes, mais aussi de champignons, de morceaux d'animaux et de minéraux. Plus de 13 000 composés sont utilisés en combinaison dans plus de 100 000 « remèdes » enregistrés (112). Dans la pratique courante, environ 500 composés sont utilisés dont une majorité de plantes (113).

14 Une pseudoscience est une discipline qui se présente comme scientifique mais n'en a pas la démarche.

Le problème intrinsèque de la MTC est qu'elle est totalement personnalisée en fonction de ce que le praticien va relever comme déséquilibre énergétique chez le patient, ce qui rends son évaluation en essai clinique compliquée. Le plus souvent, les équipes vont donner un traitement « standard » à un groupe de patients atteints de la même pathologie diagnostiquée en termes biomédicaux. Cependant on voit également des publications qui évaluent la pratique en elle-même avec un groupe de patient voyant un tradipraticien et l'autre non, sans que l'on sache ce qui a été donné puisque chaque patient est susceptible de recevoir un mélange différent.

L'évaluation de la MTC est donc compliquée à cause de la manière dont elle se pratique, mais ce n'est pas le seul problème à appréhender. La production scientifique dans ce domaine se fait surtout en Chine et cela limite la qualité des études pour plusieurs raisons.

La langue des publications est souvent le chinois, ce qui implique que les journaux qui les publient sont également en langue chinoise. Or, les journaux en langue chinoise ont des standard de qualité plus bas que les journaux internationaux, ils n'adhèrent pas aux normes internationales de publications ou du moins pas toujours et/ou pas depuis longtemps. Sur la période 1999-2004, Wang et col. ont étudié la qualité des essais cliniques de MTC publiés en Chine et même si on observe une amélioration du score de Jaddad moyen des articles, il reste faible passant de 0,85 à 1,2 (114). En moyenne, les auteurs n'ont trouvé que 40 % des items CONSORT de rapportés dans les essais et aucun des journaux n'incluait les recommandations CONSORT dans ses consignes aux auteurs sur la période donnée.

En symétrie de l'article de Nartey et col. précédemment analysé où ils comparaient la production de données en phytothérapie et en biomédecine, la même équipe a également comparé des essais cliniques sur la pharmacopée chinoise avec des essais équivalents en biomédecine réalisés dans des pays occidentaux (115). À l'opposé du résultat concernant la phytothérapie, ils trouvent une proportion d'essais de bonne qualité inférieur dans le groupe évaluant la MCT (2%) par rapport au groupe biomédical (7%).

Une autre raison de leur faible qualité est le manque de ce que l'on pourrait appeler « culture de la qualité ». Dans l'article de Wang et col. les auteurs relèvent que 17 % des études présentées comme des RCT ne sont en fait pas randomisées en se basant sur les données présentes dans l'article (114). Wu et col. se sont penchés en 2009 sur la randomisation réelle des essais cliniques chinois (116). Ils ont recherché des essais sur 20 maladies courantes publiés entre 1994 et 2005 et trouvé 3137 résultats dont 53 % sont sur la MTC. En questionnant les auteurs de ces études, ils ont trouvé que seulement 6,8 % des essais pour lesquels ils avaient obtenus une réponse(IC₉₅ :

[5,9%;7,7%]) étaient correctement randomisés. Mais ils n'ont pas détecté de différence entre les essais sur la MTC et les autres, ce qui montre un problème systémique. Ils ont également remarqué que les hôpitaux liés à des universités avaient de meilleurs taux d'essais « authentiques », probablement grâce à un personnel plus au fait de la manière de conduire correctement un essai clinique.

En 2013, Li et col. ont effectué une revue systématique des publications impliquant la MTC utilisée en oncologie. Ils ont pu inclure 2385 essais publiés entre 1985 et 2011 mais on voit une nette augmentation du nombre de publications après 2000 car seulement 14 % des études datent d'avant 2001 (117). L'étude de la qualité méthodologique donne des résultats similaires, avec seulement 16,52 % des essais qui sont correctement randomisés, 2,6 % qui sont faits avec un insu (qui est cependant correctement rapporté dans 63 % des cas) et de manière générale les études étaient rapportées de manière incomplètes.

Nous parlons de l'utilisation de la MTC, mais cela inclut également des pratiques proches retrouvées dans la sphère d'influence de la Chine médiévale comme la médecine Kampo au Japon, mais aussi les médecines traditionnelles coréenne ou vietnamienne (118). Elles sont pratiquées par une grande partie de la population, comme nous l'avons vu précédemment. 90 % des hôpitaux chinois possèdent un service de MTC et elle y est prise en charge tout comme en Corée. Cette institutionnalisation et sa popularité ont pour conséquence une forte recherche sur la MTC. Il faut également ajouter que le gouvernement chinois supporte l'utilisation de la MTC de manière agressive, en supprimant une partie des études nécessaires à leur équivalent de l'AMM tant que la formule utilisée fait partie d'un recueil de formules traditionnelles (119). Cependant, les plantes utilisées peuvent être dangereuses, comme les plantes de la famille des Aristolochiacées qui contiennent un composant cancérigène, l'acide aristolochique (120); un article d'un site d'information médicale chinois mentionnant les risques de l'acide aristolochique a été censuré au bout de 3 jours alors qu'il avait déjà plus de 700 000 vues (119). De plus, les étudiants en MTC n'ont plus besoin de passer un examen sur les connaissances biomédicales afin de devenir praticien (119), ce qui peut poser des problèmes en terme de santé publique. Cette promotion du gouvernement chinois peut être due à une volonté de diminuer le coût de la santé dans l'économie. Les médicaments de la MTC étant moins chers que les traitements biomédicaux, surtout les thérapies innovantes, et sont produits en Chine, ce qui ne déséquilibre pas la balance commerciale.

La MTC sert aussi de moyen pour la Chine d'exporter sa culture et ses produits. En 2012, la production de matière première de la pharmacopée chinoise était évaluée à 83,1 milliards de dollars au niveau mondial, ce qui représentait une augmentation de 20 % par rapport à l'année précédente

pour un marché en pleine expansion (56). La MTC sert aussi de *soft power* pour le pouvoir chinois qui y voit un bon moyen d'exporter sa culture dans un monde encore très marqué par l'influence des États-Unis. Des hôpitaux employant la MTC sont financés par la Chine à Barcelone (121), Budapest (122) ou encore Dubai (123), dans un contexte international de relation tendues avec les États-Unis et de recherche d'alliances. Cette intrication de la MTC dans la politique étrangère chinoise peut également se voir dans les accords passés entre l'OMS, sous la direction de Margaret Wang une grande supportrice de la MTC (124,125), et l'état chinois concernant les « nouvelles routes de la soie » visant à renforcer la présence chinoise en Asie centrale (126). On peut également voir l'aboutissement de cette politique dans l'inclusion de la MTC dans le chapitre XXVI du CIM-11¹⁵ en 2022 après avoir été votée par l'Assemblée Mondiale de la Santé en mai 2019. L'inclusion de termes de *Traditional Chinese Medicine* (TCM) dans le CIM-11 institutionnalise et légitime grandement sa pratique partout où la CIM est utilisée. L'OMS et les « pro-TCM » avancent que cette inscription permettra une plus grande standardisation des pratiques et accélérera l'intégration de la médecine traditionnelle dans les systèmes de santé, permettant aussi un plus grand contrôle et une production de données plus importante pour juger de leur efficacité (124). Le camp adverse, lui, estime que cela ne fait que légitimer une pseudo-science, ce qui ne permet pas de la réguler mais ne va faire qu'augmenter son utilisation et que tant qu'il n'existe pas de preuve recevable sur l'efficacité de la MTC il ne faut pas l'utiliser (127).

Enfin, un dernier problème peut être soulevé, il s'agit de la production d'articles frauduleux. En effet, en Chine, pour de jeunes chercheurs ou médecins, il est indispensable de publier des articles afin d'obtenir des promotions permettant de vivre décemment (128). Cependant, le contexte de travail ne permettant souvent pas à ces personnes de réaliser correctement des expériences, ils achètent des articles à des « moulins à papier » (*paper mill* en anglais) qui créent de toute pièce un article sur le sujet voulu par le chercheur, en piochant dans une base de données de figures pour illustrer le tout. Ce n'est pas moins de 430 articles qui ont été repérés par des chercheurs et journalistes scientifiques (128) et ayant été produits par le même service. C'est en comparant les figures des western blot et de la cytométrie en flux qu'Elisabeth Bik s'est aperçue de la supercherie. Depuis deux autres moulins à papier ont été repérés par la même équipe, rajoutant une centaine d'articles supplémentaires (129). Le phénomène de publications frauduleuses n'est pas propre à la Chine, mais il y a atteint une dimension industrielle avec des publicités postées par ces services et une mécanique bien huilée d'auto-référencements afin d'augmenter la valeur des articles créés.

15 Classification statistique Internationale des Maladies et des problèmes de santé connexes, une classification médicale faisant office de standard partout dans le monde et produite par l'OMS.

Pour conclure sur la MTC, il n'est pas possible actuellement d'évaluer correctement son efficacité pour toutes les raisons citées plus haut. Non seulement le niveau de preuve est faible car les études sont de mauvaise qualité, mais l'utilisation de la MTC est devenue un outil politique pour le gouvernement chinois ce qui jette la suspicion sur toutes les études produites en Chine et montrant son efficacité. Il faut donc bien garder en tête que certaines plantes utilisées dans les remèdes traditionnels peuvent être dangereuses et que leur efficacité n'est généralement pas encore été prouvée. La MTC inclus en plus dans sa pharmacopée des morceaux d'animaux, dont certains sont en voie de disparition et sont chassés dans ce but précis (130). Cependant certaines plantes issues de la pharmacopée chinoise, comme *P. ginseng*, ont été étudiées au-delà de leur utilisation en MTC et peuvent se montrer efficaces.

III Apports de la phytothérapie aux Soins Oncologiques de Support

Le faible niveau de preuve et les EIS sont les deux points faibles de la phytothérapie, cependant cette dernière peut apporter sa contribution à la prise en charge des besoins spécifiques des patients atteints de cancer. La phytothérapie peut aussi être utilisée pour répondre à des besoins pour lesquels il existe déjà un traitement. Elle pourra alors s'ajouter au traitement ou être une alternative en cas d'échec.

III.1) Protection contre les inflammations topiques

III.1.1 Les Mucites

Un des effets les plus courants de la radiothérapie et de la chimiothérapie est l'inflammation de la peau ou des muqueuses. On estime les inflammations de la muqueuse buccale (mucite) ou du système digestif présentes chez 40 % des patients recevant une chimiothérapie standard, entre 30 et 60 % pour ceux recevant une radiothérapie et près de 80 % pour ceux subissant une transplantation médullaire (131). Les chimiothérapies les plus associées à une mucite sont le 5-FluoroUracile (5-FU), le methotrexate et les antagonistes des bases puriques (132). Mais les anthracyclines, les taxanes et d'autres traitements encore peuvent également en causer (132).

L'apparition des thérapies ciblées n'a pas fait baisser le nombre de mucites, c'est près de 33,5% des patients recevant des inhibiteurs de mTOR comme le sirolimus (133), on parle dans ce cas de mIAS (*mTOR Inhibitor Associated Stomatitis*, stomatite associée aux inhibiteurs de mTOR), elle est caractérisée par une inflammation, souvent associée à une perte du goût, des douleurs avec parfois l'absence de lésions cliniques. Les inhibiteurs de protéine kinase comme l'imatinib sont également associés à des mucites et stomatites, entre 10 % et 38 % (134) et c'est grossièrement un tiers des patients sous thérapies ciblées qui risque de présenter ce type de lésions.

Les mucites peuvent être évaluées selon leur gravité par l'échelle OMS et distribuées en quatre grades de 0 (pas de lésions) à 4. Dès le grade III, la qualité de vie du patient diminue drastiquement, seule une alimentation liquide est possible et le grade IV met en jeu le pronostic vital. Cependant même les lésions de bas grade touchent la vie quotidienne, peuvent diminuer la facilité à s'alimenter et causer un retentissement sur la vie sociale. C'est le type

d'EIS qui nécessite le plus souvent l'utilisation d'antalgiques (135). On peut également évaluer les lésions en utilisant l'échelle OMAS (*Oral Mucositis Assessment Scale*, Échelle d'évaluation des mucites orales), une échelle mise en place par le *Radiation Therapy Oncology Group* (Groupe pour la radiothérapie en oncologie, RTOG) et qui permet d'évaluer de manière plus fine l'état des lésions, cependant elle est plutôt utilisée pour la recherche clinique car elle est bien évaluée (136).

Les traitements existants sont limités (137), pour les lésions de grade 1 l'AFSOS recommande dans ses référentiels l'utilisation des bains de bouche d'hydrogencarbonate de sodium, des antalgiques de palier I et II et la consommation de glace (138). Les autres traitements sont indiqués sur l'arbre décisionnel de la Figure 2.

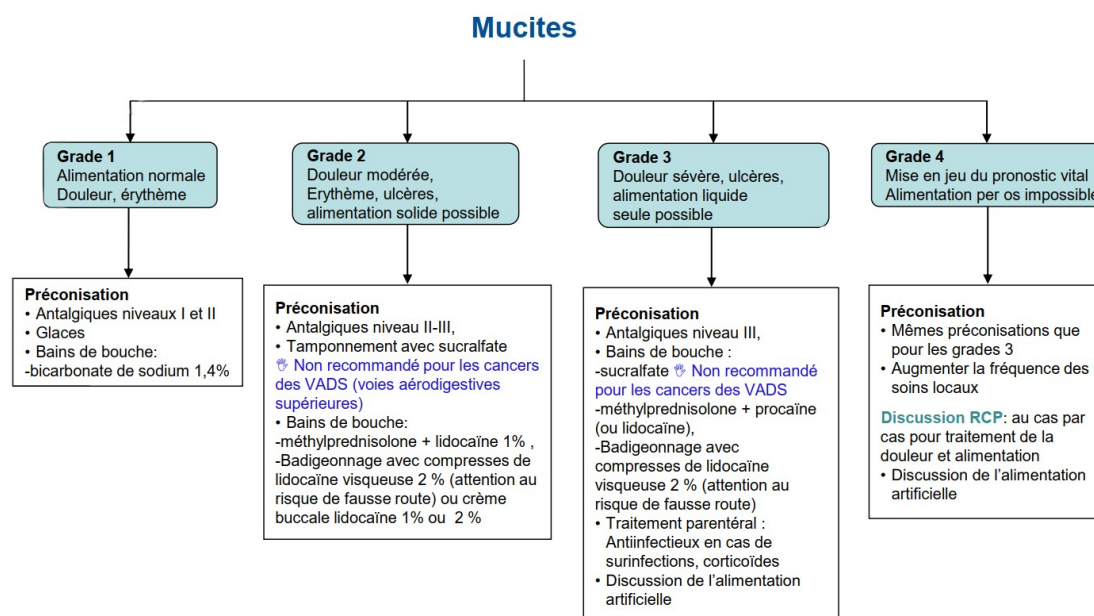


Figure 2: Arbre décisionnel de traitement des mucites (recommandations AFSOS, 2015)

Le traitement des mucites par phytothérapie reste très peu développé, pour l'instant, seuls des essais de bain de bouche avec des extraits de plantes ont été testés, avec assez peu de succès. Dans une étude de 1991, Carl et Emerich ont donné un bain de bouche à base d'extrait fluide alcoolique d'une variété brevetée de *Chamomilla recutita*, la camomille Manzana¹⁶, le Kamillosan (139) à 98 patients et trouvent que cela améliore leur état, cependant il n'y a pas de groupe contrôle (140). Ils rapportent dans le même article l'effet prophylactique de ce bain de bouche et trouvent une diminution de l'incidence des lésions de grade 3 par rapport à un groupe témoin que l'on ne connaît pas. Le niveau de preuve est donc très bas. Suite à cette

16 Une variété sans anthécotulides, une famille de molécules allergisantes

étude, en 1996, Fidler et col. ont réalisé un essai de phase III sur l'évaluation de ce même bain de bouche sur 164 patients, randomisés dans deux groupes (141). L'essai a été fait en double aveugle avec un placebo ressemblant au produit et le nombre de patient nécessaires avait été calculé à l'avance. Les auteurs n'ont pas détecté de différence significative entre le bain de bouche à *C. recutita* et le placebo, cependant ils ont détecté un étrange effet lié au sexe des patients puisque les hommes bénéficiaient d'un effet positif du bain de bouche sur les lésions tandis que les femmes semblaient avoir un effet négatif. Les auteurs n'ont pas trouvé d'explications et avancent que le résultat est dû à la chance. Il n'y avait donc pas pour l'instant de preuves convaincantes de l'efficacité de *C. recutita* dans la prévention des mucites. Plus récemment une équipe a réessayé d'utiliser la camomille contre les mucites dans le cadre de la cryothérapie. En effet la cryothérapie semble bien fonctionner pour traiter les mucites et est recommandée par le MASCC pour gérer les mucites dues au 5-FU et au melphalan (142). En 2016, une équipe brésilienne (143) a essayé de réaliser la cryothérapie avec un extrait aqueux à 2,5 % de *C. recutita* à la place de l'eau. L'essai a été réalisé sur 38 personnes randomisées entre un groupe témoin avec des glaçons d'eau pure et un groupe intervention avec des glaçons faits d'une infusion. La randomisation a été décrite mais l'étude était en insu du seul dentiste chargé d'examiner les plaies, les patients pouvaient connaître leur traitement grâce au goût et à la couleur. Il s'agit d'une étude pilote donc les chercheurs ont choisi un seuil de 0,1 pour risque α afin de pouvoir détecter un effet dont ils ignoraient l'ampleur. Concernant les résultats, les patients du groupe camomille rapportaient une douleur significativement moindre aux jours 8 et 15 mais pas au jour 22 ($p=0,14$). La gravité des lésions était moindre dans le groupe camomille à tous les temps mais pas de manière significative, cependant cela peut être dû au manque de puissance de l'étude, s'agissant d'une étude pilote dont le but était justement d'évaluer cet effet, s'il existait. Les chercheurs ont également enquêté sur la compliance vis à vis du traitement et si le pourcentage de patients trouvant que la cryothérapie a « bon goût » est plus élevée dans le groupe camomille (55 % contre 17%), c'est également le cas pour le « mauvais goût » (17 % contre 0%). Cela pourrait poser des problèmes pour la prise correcte du traitement. Cette étude présente des résultats intéressants pouvant servir de base à un véritable essai clinique impliquant un plus grand nombre de patient. Cependant, il n'y a pas à l'heure actuelle assez de preuves pour conseiller la camomille à un patient, que ce soit en bain de bouche ou en cryothérapie.

L'*Aloe vera* a également été testé en bain de bouche. Un essai de phase II de 2004 par Su et col. (144) en a administré à 58 patients randomisés entre un groupe Aloe et un placebo. L'étude se passait en double aveugle et le placebo est décrit comme ayant le même goût mais

sans *A. vera*. L'étude trouve moins de patients avec une mucite de grade 2 ou 3 dans le groupe Aloe mais la différence n'est pas significative ($p=0,39$), de même pour la qualité de vie et les autres résultats testés. L'étude avait à l'origine été prévue pour 114 patients il est donc possible qu'elle ait manqué de puissance. Depuis, deux autres études ont été publiées, la première date de 2009 et a été réalisée par Puataweepong et col (145). Elle a été réalisée sur 61 patients randomisés en deux groupes et semble méthodologiquement correcte même si elle avait été calculée pour nécessiter 79 patients. Le placebo est décrit comme possédant les mêmes propriétés organoleptiques que le bain de bouche à l'Aloe. Les chercheurs décrivent significativement moins de patients avec une mucite de grade > 1 dans le groupe Aloe par rapport au groupe placebo ($p=0,004$), mais cela n'a pas d'incidence sur l'apparition de mucite ou sur les autres résultats suivis (perte de poids, utilisation d'antibiotique ou d'antifongiques, arrêt de la radiothérapie ou utilisation d'antalgiques). *A. vera* semble donc simplement diminuer la gravité des mucites d'après cette publication. Les auteurs attribuent leur résultat positif opposé à celui de Su et col. à une différence de processus dans l'extraction du gel d'*A. vera*. Ils utilisent une technique de désactivation enzymatique pour préserver les constituants du gel frais. Cependant le nombre de participants reste faible et malgré la randomisation il y avait une différence significative entre les deux groupes concernant le sexe et l'historique de chirurgie.

La dernière étude clinique publiée date de 2015 et est une étude iranienne publiée dans un journal avec un impact factor inférieur à 1. Malgré cela, l'étude semble bien construite, décrit la méthode de randomisation, le produit du groupe contrôle a une couleur identique et parle de triple aveugle (146). L'étude compare un bain de bouche à base d'*A. vera* et un bain de bouche à base de benzydamine, un anti-inflammatoire non stéroïdien indazolé et qu'on peut retrouver en France uniquement dans la spécialité Opalgyn® 0,1 % solution vaginale en récipient unidose (147). L'étude a porté sur 26 patients répartis en deux groupes et aucune différence significative n'a été trouvée entre le groupe Aloe et le groupe benzydamine. Cette équipe a également utilisé un gel frais après désactivation enzymatique. Le nombre de participants est très faible. Une revue de l'utilisation d'*A. vera* dans les pathologies de la muqueuse buccale révèle des résultats intéressants pour d'autres pathologies comme le lichen plan, mais pas pour les mucites induites par les traitements du cancer (148). De manière générale les informations dont nous disposons ne sont pas suffisantes pour conseiller l'utilisation de gel d'*A. vera* dans la mucite ; de plus que comme nous le verrons plus tard, il échoue à montrer une efficacité dans les dermatites radioinduites. Il existe cependant un faisceau d'indices pour l'utilisation de gel extrait avec désactivation enzymatique qui

nécessiterait plus de recherche. En cas de demande d'un patient, il faudra penser à vérifier le mode d'extraction de l'Aloe.

Le curcuma (*Curcuma longa*) a fait également l'objet de recherche. Tout d'abord en 2013 avec la publication d'une série de cas dans un hôpital israélien sur des patients en pédiatrie (149). 7 patients ont suivi l'intervention, les exclusions et perdus de vue sont bien rapportés. Tous ont utilisé du Curcumall®, un bain de bouche à base d'extrait de curcuma, de curcumine et de gingembre. L'étude avait été planifiée contre placebo mais suite à des nausées et vomissements intenses empêchant la compliance chez trois patients, la randomisation a été levée et comme tous étaient dans le groupe placebo les chercheurs ont décidé qu'il n'était pas éthique de garder un placebo. Trois des patients n'étaient pas assez compliants pour être évalués et parmi les quatre restant, les mucites étaient de grade 1 ou 2 au maximum. Aucun effet secondaire n'a été notifié à l'exception d'un trouble gastrointestinal, le bain de bouche semble bien toléré. Concernant l'effet de l'intervention, sans groupe témoin les chercheurs ne peuvent conclure mais ils estiment que les faibles grades des mucites comparé aux hautes doses de chimiothérapie sont encourageantes.

En 2014, deux études indiennes ont été publiées. La première comparait l'efficacité d'un bain de bouche au curcuma contre une solution saline avec 20 patients dans chaque groupe (150). On ne peut pas considérer qu'il y ait ni randomisation ni insu. Les échelles utilisées ne sont pas décrites mais ont une variabilité inter-opérateur de 0,89, ce qui est correct (151). On observe un score moyen significativement plus faible dans le groupe curcuma après 5 jours d'utilisation. Il est difficile de conclure quelque chose de cette étude, les outils utilisés n'étant pas décrits et à cause du manque de rigueur de l'intervention (pas de description des inclusions/rejets, de méthode de randomisation ; presque aucune information pertinente n'est décrite dans les matériels et méthode), mais il semble que le bain de bouche au curcuma soit une intervention plus efficace que le sérum physiologique dans le traitement des mucites. L'autre étude, plus formelle, porte sur 80 patients randomisés dans deux groupes comparant l'efficacité du curcuma (groupe A) contre un bain de bouche à la povidone iodée (groupe B) (152). Le nombre de patients nécessaires avait été calculé, les inclusions et exclusions rapportés, la méthode de randomisation semble convenable et la préparation est bien décrite. L'étude se faisait à l'insu du personnel soignant mais pas du patient à cause de la différence entre les produits. Le bain de bouche au curcuma a retardé significativement l'apparition des mucites ainsi que leur gravité ($p < 0,001$). De plus, le groupe A présentait une perte de poids significativement plus faible que le groupe B (respectivement 3,92 contre 4,45kg en moyenne). Les résultats de cette deuxième étude sont très encourageants et semblent aller

dans le sens de l'hypothèse d'une efficacité du curcuma dans les mucites. En 2015, une autre étude indienne a été publiée cette fois-ci contre un bain de bouche à la chlorhexidine (153). Dix patients ont été randomisés dans chaque groupe, l'étude ne semble pas faite en insu et ne mentionne pas la méthode de randomisation, mais les échelles et scores sont bien décrits. Les résultats sont obtenus au bout de 20 jours et le groupe prenant un bain de bouche au curcuma présente une douleur significativement moins intense et un grade de mucite moins élevé. Pour conclure sur le curcuma, son utilisation en bain de bouche semble prometteuse dans le traitement des mucites mais une étude utilisant un extrait standardisé et bien menée sur un nombre suffisant de patients est nécessaire avant de pouvoir le conseiller. Il semble cependant bien toléré.

Les autres traitements phytothérapeutiques envisagés sont surtout à l'état de pistes. Tout d'abord on peut noter le succès obtenu par un bain de bouche à l'achillée millefeuille (*Achillea millefolium*) (154) par une équipe iranienne sur 56 patients randomisés en deux groupes de 28, cependant la méthode n'est pas précisée. Le calcul du nombre de patients a été fait au préalable et a été augmenté pour pallier l'attrition et augmenter la puissance. Le groupe témoin recevait un bain de bouche de « routine » composé de lidocaïne, de dexaméthasone, de sucralfate et de diphénhydramine tandis que le groupe avec intervention recevait un mélange 50/50 de ce même bain de bouche et de distillat d'*A. millefolium*. En plus, tous les patients ont été entraînés aux soins de base pour la bouche. L'insu était réalisé pour les patients, le personnel soignant et le statisticien. L'intervention a duré 14 jours, avec une mesure de la sévérité des mucites avant et à 7 jours par une échelle validée. Avant intervention, 42 % des patients de chaque groupe avaient une mucite de grade 3 et 7 % de grade 4. Dès le 7^{ème} jour, le nombre de mucite de grade élevé diminue dans le groupe avec intervention contrairement au groupe témoin. Après 14 jours, il n'y a plus aucun patient avec une mucite de grade 3 ou 4 dans le groupe d'intervention tandis que 32 % des témoins ont une mucite de grade 3 et 32 % une mucite de grade 4. Le résultat est spectaculaire à tel point qu'on se demande pourquoi la piste n'est pas plus explorée. Les auteurs ne parlent pas des limites de leur étude, pourtant il est possible que la randomisation ait été mal faite et que l'insu des soignants n'ait pas été bien réalisé. Cependant il serait très intéressant de mener d'autres études sur *A. millefolium* dans les mucites pour voir si le résultat est répliquable.

L'extrait de feuille d'olivier (*Olea europaea*) a été testé comme bain de bouche par une équipe irakienne en 2013 (155). L'essai portait sur 25 patients, dont des enfants, randomisés en trois groupes, extrait de feuille d'olivier, placebo et benzydamine. Les patients changeaient de groupe entre chaque cycle afin d'avoir suffisamment de participants (plan d'étude croisé).

Les critères d'inclusion et d'exclusion sont bien rapportés, tout comme les pertes. Le groupe avec l'extrait de feuilles d'olivier présentait significativement moins de mucites et des mucites moins graves que les deux autres groupes tandis que le groupe benzydamine faisait mieux que le seul placebo. Les chercheurs ont également mesuré les taux de cytokines pro-inflammatoires dans la salive et ont trouvé une diminution du TNF- α et de l'IL-1 β dans le groupe extrait de feuilles d'olivier uniquement. La même équipe a publié la même année un article sur l'extrait de feuille d'olivier incluant des essais microbiologiques, des essais chez l'animal et une étude clinique sur 62 patients au design similaire à celle qui vient d'être décrite (156). Seuls 54 patients ont terminé l'étude, les pertes ne sont pas décrites. Les résultats sont similaires avec des mucites moins graves et moins fréquentes dans le groupe avec l'extrait de feuille d'olivier par rapport aux autres groupes, cependant la différence de grade OMS des mucites avec le groupe benzydamine après 15 jours de chimiothérapie n'était plus significative. Dans les deux cas, l'extrait de feuille d'olivier semble avoir des propriétés intéressantes pour le traitement et la prévention des mucites et nécessiterait des études plus poussées avec un protocole plus strict.

Une équipe iranienne a testé un extrait de *Silybum marianum* standardisé à 140 mg de silymarine (Livergol[®]) par voie orale en prévention des mucites (157). 30 patients ont été randomisés dans deux groupes, A pour le Livergol[®] et B pour le contrôle. Le nombre de participants a été bien calculé, la randomisation est décrite, comme les critères d'inclusion/exclusion. L'essai est réalisé en double aveugle, les perdus de vue sont décrits, de manière générale le risque de biais semble faible. Le groupe A présente des mucites significativement moins importantes à toutes les semaines à partir de la seconde et l'apparition des symptômes semble significativement retardée. Dans l'ensemble les résultats sont prometteurs mais une étude à plus grande échelle est requise pour en vérifier l'effet réel.

L'étude suivante utilise un extrait de *Rhodiola algida*, une plante de la médecine traditionnelle tibétaine, et le teste dans de nombreux domaines : phytochimie, activité sur des lymphocytes, activité sur l'animal mais également une étude clinique chez l'homme (158). Cependant l'étude clinique ne semble pas de bonne qualité, la randomisation n'est pas décrite, le placebo est de l'eau avec du miel ce qui est facile à différencier d'une décoction de racine de *Rhodiola*. Peu d'informations sont disponibles sur la manière dont est conduite l'étude qui est d'ailleurs menée en Chine. Les résultats montrent une diminution significative des ulcérations orales et de leur durée mais il est compliqué de savoir si ces résultats sont réellement exploitables. Il ne semble pas pertinent pour l'heure de conseiller la consommation de *R. algida* dans les mucites.

Le calendula (*Calendula officinalis*) a également fait l'objet d'un essai, utilisé sous forme de gel oral à 2 % d'extrait de calendula (159) par une équipe iranienne. Les 40 patients sont randomisés dans deux groupes, intervention et placebo, mais la méthode n'est pas décrite. Le placebo a le même aspect organoleptique et l'étude est menée en double aveugle. La préparation du produit est très bien décrite mais la méthodologie de l'essai clinique est peu claire, surtout sur les sorties de l'étude. L'évolution de la moyenne des scores OMAS est prise comme paramètre principal et est significativement plus faible dans le groupe calendula ($p < 0,001$), tout comme l'intensité des mucites ($p = 0,048$). Encore une fois, cette étude ne justifie pas à elle seule l'utilisation d'un gel de calendula dans la prise en charge des mucites mais doit encourager de nouveaux essais incluant plus d'individus et réalisés de manière plus rigoureuse.

La racine du pastel (*Isatis indigotica* dans cette étude, très proche de *I. tinctoria*) est utilisée en MTC et a fait l'objet d'un essai pour traiter les mucites induites par radiothérapies (160). Cette étude d'une équipe chinoise a été menée sur 22 personnes randomisées en deux groupes, pastel et placebo. Il n'y a pas de détails sur la randomisation ni sur le placebo, ni sur les insu, l'étude semble à haut risque de biais. Les résultats sont positifs, avec une diminution de la gravité des mucites, de l'anorexie et des difficultés à avaler. Cependant la manière dont a été conduite l'étude laisse à désirer et il est nécessaire d'avoir des preuves de meilleure qualité pour se prononcer sur l'utilisation de *I. indigotica* dans les mucites.

Enfin, la racine de réglisse (*Glycyrrhiza glabra*), appelée *Yashtimadhu choorna* en médecine ayurvédique a fait l'objet d'un essai par une équipe indienne en 2011 (161). 75 patients ont été randomisés en 4 groupes, le groupe A recevait de la réglisse et du miel en application locale et un extrait de réglisse par voie orale. Le groupe B seulement réglisse et miel en local. Le groupe C seulement du miel et le groupe D seulement les soins conventionnels administrés à tous les patients. La technique de préparation du médicament est bien décrite mais la randomisation, les perdus de vue ou les techniques statistiques ne sont pas décrites. Les patients présentent une diminution des mucites, de la xerostomie et des réactions cutanées dans les groupes A et B mais pas C. Les chercheurs expliquent l'effet observé par des notions ayurvédiques. Dans l'ensemble l'article est très douteux et ne permet pas d'avancer d'arguments concernant l'efficacité de la racine de réglisse dans les mucites mais peut servir de base à un essai pilote mieux mené.

Pour conclure sur les mucites, malgré des résultats encourageants, la recherche est trop peu avancée pour pouvoir conseiller tel quel des traitements à nos patients au comptoir.

Cependant l'utilisation de *C. longa* en bain de bouche commence à être bien documentée et pourrait déboucher sur une spécialité. De plus, des études sur *S. marianum* seraient très intéressantes puisqu'il existe déjà une spécialité sur le marché en France, le Legalon[®], ce qui permettrait aux patients d'en profiter rapidement. Des pistes intéressantes pour d'autres plantes comme *A. vera*, *C. officinalis* ou *A. millefolium* devraient également être explorées compte tenu des résultats préliminaires que l'on a pu aborder.

III.1.2 Inflammations de la peau

Si les inflammations des muqueuses, au premier rang desquelles les mucites, sont un effet indésirable handicapant, l'inflammation de la peau, qu'on appelle radiodermite lorsqu'elle est causée par un rayonnement ionisant, peut également le devenir. Il s'agit d'un effet indésirable courant pour les patients en radiothérapie, plus de 90 % des patients présentant un érythème et plus de 30% une radiodermite exsudative (162,163). C'est un effet indésirable qui a un retentissement important sur la qualité de vie des patients, surtout à cause de la douleur ressentie (164). La prise en charge de ces symptômes peut poser problème car aucun traitement n'a fait montre de son efficacité (165). En France, l'AFSOS ne recommande aucun produit en prévention et ses recommandations en curatif sont résumées dans la Figure 3. Malgré son AMM, la Biafine[®] (Trolamine 0,1%) ne dispose pas d'un niveau de preuve acceptable pour être recommandée y compris en curatif, la MASCC recommande même de ne pas l'utiliser en préventif (recommandation de grade A, niveau de preuve I¹⁷) comme en curatif (recommandation de grade C, niveau de preuve II) (165).

Comme pour les mucites, on différencie la gravité des dermatites entre cinq grades, le grade 0 correspondant à l'absence de symptôme, le grade 1 un érythème, jusqu'au grade 4 qui peut mettre en jeu le pronostic vital du patient. Il n'y avait à l'origine pas de grade 4 mais l'apparition des anti-EGF¹⁸ et d'une toxicité croisée avec la radiothérapie a imposé son apparition (166). Le RTOG a également une échelle pour mesurer plus précisément les lésions cutanées (167) et elle est régulièrement utilisée dans les essais cliniques.

17 Le niveau de preuve dépend des essais cliniques publiés et va de I à IV, I étant le maximum. Les recommandations sont gradées de A à D, A étant une très forte recommandation et D reflétant un niveau de preuve trop faible pour juger.

18 Inhibiteurs du facteur de croissance épidermique (*Epidermal Growth Factor*)

La gestion des radiodermites est donc un champ où l'utilisation de la phytothérapie peut s'avérer particulièrement intéressant puisqu'il y a un manque de traitement aussi bien en préventif qu'en curatif.

	Dermo-épidermite sèche		Dermo-épidermite exsudative			
Description	Erythème léger	Erythème intense	Petites zones de suintements	Suintements par plaques	Suintements sur tout le champ	Ulcération, nécrose
Classification	GRADE I	GRADE II		GRADE III		GRADE IV
Produits utilisés Sauf patients sous oxygène	Crèmes émoullientes et/ou dermocorticoïdes	Crèmes émoullientes topiques et/ou dermocorticoïdes et/ou pansement hydro- colloïde hydrocellulaire mince non adhésif	Topiques et/ou asséchant	Topiques et/ou asséchant	Topiques et/ou asséchant et choix du pansement le plus approprié en fonction de la plaie	Prise en charge spécifique par équipe spécialisée (service de grands brûlés)
Fréquence des soins	Au minimum 1 fois par jour : après les séances et le soir au coucher			1 fois par jour	1 à 2 fois par jour	
					Discuter l'arrêt de la radiothérapie	ARRÊT DE LA RADIOTHERAPIE
			Nettoyage de la plaie au sérum physiologique Pansement hydrocellulaire non adhésif			

Figure 3: Recommandations de prise en charge de l'AFSOS pour les radiodermites (Fleury et Bigeard-Chevallay, 2014)

La plante avec la bibliographie la plus étendue est l'*Aloe vera*. En 2005 Richardson et col. avaient déjà publié une revue (168) sur les cinq essais cliniques publiés avant cette date (169–172). La qualité des essais est variable, un d'entre eux était très pauvre en données (172), mais même les autres n'incluaient pas les méthodes de randomisation, de mise en place d'insu, d'inclusion/exclusion, des pertes ou des différences entre placebo et intervention. De plus, une partie des essais n'incluaient pas la composition exacte du gel. Un essai n'a pas montré d'efficacité supérieure du gel d'Aloe par rapport à un gel placebo (169), trois essais ont détecté une infériorité du gel d'Aloe par rapport aux crèmes utilisées en contrôle (169,171,172) tandis que le dernier essai détecte un effet de protection du gel d'Aloe à de forte dose cumulatives, mais un effet délétère à de faibles doses, ce qui semble contradictoire (170). Dans les essais qui ont publié les effets indésirables apparus, on retrouve plusieurs réactions allergiques dans les groupe Aloe. Dans l'ensemble, les preuves semblent aller à l'encontre du conseil du gel d'Aloe pour les radiodermites et c'est la conclusion à laquelle arrive l'équipe de Richardson.

Depuis, deux nouveaux essais ont été publiés, tout d'abord en 2007 par une équipe étasunienne (173). Elle comparait l'utilisation d'une crème à base d'aniophospholipides

contre un gel d'*A.vera*. Cependant il s'agit d'une republication de l'étude de Bosley et col. de 2003 (172), l'équipe est la même à l'exception du premier auteur, le nombre de patients est le même, tout comme le résultat. Puis en 2015 une étude canadienne (174) a comparé l'efficacité d'une crème à partir d'extrait d'*A.vera* de haute qualité contre une crème placebo et un régime de soins sec pour la peau (à partir d'utilisation de talc ou d'amidon). 237 patientes ont été réparties entre ces trois bras, la randomisation, la mise en place d'insu, les critères d'inclusion et d'exclusion ont été bien rapportés tout comme la fabrication des crèmes. Le nombre de patientes nécessaires avait été calculé en fonction de la puissance, les analyses statistiques ont été bien menées. L'échelle utilisée pour évaluer la gravité avait été évaluée auparavant et les patients évaluaient également de leur côté la douleur, la démangeaison, la rougeur et la sécheresse. La toxicité aiguë était moins forte dans le groupe « soins secs »¹⁹ par rapport aux deux crèmes, la douleur était également significativement moins importante dans ce groupe par rapport aux crèmes. L'étude n'a pas permis de détecter de différence entre la crème à l'Aloe et la crème placebo. Toutes ces études négatives permettent de déconseiller l'utilisation de gel à base d'Aloe dans les radiodermites car au mieux il n'a pas d'efficacité et au pire il risque de provoquer des allergies ou une moins bonne récupération de la peau par rapport aux autres soins.

Une autre plante populaire pour les irritations cutanées est le *C. officinalis* que nous avons également vu dans le chapitre précédent. La Pommade au Calendula® est une spécialité existant déjà en France et Pommier et col. en 2004 ont testé cette pommade contre la trolamine (175). 254 patientes ont été randomisés entre deux bras, la méthode est décrite et adaptée, inclusion et exclusions sont décrites, l'étude est à l'insu des soignants mais pas des patientes et la méthode d'insu est décrite. Le groupe calendula a présenté significativement moins de radiodermite de grade 2 ou supérieur que le groupe trolamine, les paramètres secondaire (douleur, interruption de traitement et satisfaction du patient) sont également meilleurs dans le groupe calendula. En 2013, une équipe suédoise a également mené un essai sur une pommade au calendula (176), cette fois contre une crème aqueuse sans parfum (Essex®). Le paramètre principal est le taux de radiodermite aiguë sévère, mesuré par l'échelle RTOG et les paramètres secondaires sont la qualité de vie et le sommeil mesurés par des échelles déjà éprouvées. Les critères d'inclusion et d'exclusion, la méthode de randomisation, les protocoles et les perdus de vue sont bien décrits mais aucune donnée sur la mise en place du double insu indiqué dans le résumé n'est donné et dans l'étude de Pommier et col. l'insu

19 Application d'une poudre durant le traitement (amidon, poudre pour bébé) puis un mois de crème hydratante.

des patients était impossible à cause des propriétés organoleptiques du calendula, la manière dont l'équipe a pu mettre en place l'insu des patients et soignants est importante et peut impliquer une brèche de l'insu. Il n'y a pas de différences significative entre les deux groupes concernant le paramètre principal ou les principaux paramètres secondaires. La seule différence réside dans la facilité d'application qui est meilleure dans le groupe Essex®. Les limites et les points forts des deux études font qu'il est difficile de se prononcer sur l'efficacité d'une pommade à l'extrait de *C. officinalis*. Cependant, contrairement au gel d'aloë, il ne semble pas y avoir d'infériorité de ces pommades aux autres soins, il n'y a donc pas besoin de la déconseiller.

C. longa est également étudié dans le cadre de la prévention des radiodermites et deux essais cliniques ont mesuré son efficacité. Tout d'abord une équipe étasunienne en 2013 a donné 2 g de curcumine à une cohorte de patientes atteintes de cancer du sein (177). 30 patientes ont été randomisées dans deux groupes, curcumine ou placebo. La randomisation est décrite mais le nombre de patientes est sensé avoir été calculé cependant les chercheurs n'ont eu que 54 % de participation à leur étude donc il risque d'avoir un manque de puissance. Les retraits sont bien décrits, l'échelle d'évaluation pour la radiodermite utilisée est adaptée de l'échelle RTOG mais ne semble pas avoir été évaluée, les autres outils semblent adéquats. Après cinq séances de radiothérapie, le groupe curcumine avait un score de gravité moyen significativement plus bas que celui du groupe placebo et présentaient moins de suintements (28,6 % contre 87,5 %, $p=0,002$). Il n'y avait pas de différence significative dans les scores de douleur entre les groupes cependant sur certain types de douleur il existait une différence, mais vu la taille de l'échantillon il est difficile de réellement conclure dessus. La limite principale de cette étude est le faible nombre de participantes malgré des résultats positifs. C'est pourquoi en 2018, la même équipe a publié une nouvelle étude sur une cohorte de 686 patientes atteintes de cancer du sein (178). Dans cette étude multicentrique, les patientes étaient randomisées en deux groupes, l'un prenant 6 g de curcumine par jour et l'autre un placebo de la même couleur. La randomisation est décrite et adéquate, tout comme le protocole. Les échelles utilisées sont documentées, le paramètre principal est la sévérité de la radiodermite et l'échelle permet de détecter des demi-grades (de 0,5 en 0,5). Le nombre de sujets nécessaire avait été calculé. L'étude a échoué à détecter une différence de grade moyen entre les deux groupes même si il y a une tendance à avoir moins de grade >3 dans le groupe curcumine (7,4 % contre 12,9 %, $p=0,08$). Pas de différence significative n'a été détectée dans les paramètres secondaires (douleur, qualité de vie) ni pour les effets indésirables. Cette étude prouve bien la nécessité d'avoir des études bien menées sur un nombre important de patients

pour pouvoir affirmer l'efficacité ou non d'un produit. Cependant, cette étude a malgré tout permis de montrer qu'un extrait de *C. longa* est bien toléré jusqu'à l'équivalent de 6 g par jour de curcumine. Malgré tout, le curcuma peut être utile en voie locale plutôt que par voie générale où il est mal absorbé.

En 2014, une équipe indienne a publié un essai sur une crème combinant extrait de *C. longa* et de Santal (*Santalum album*) appelée Vicco® (179). 50 patients ont été randomisés en deux groupes, le groupe 1 avec la crème testée et un groupe 2 témoin utilisant l'huile hydratante pour bébé Johnson's®, un produit populaire en Inde pour le traitement des radiodermites. Le nombre de patients avait été calculé, la randomisation décrite, tout comme les protocoles. L'étude était réalisée à la seule insu du personnel soignant à cause de la différence entre les deux produits, les patients ne devaient pas utiliser la crème durant les 2h précédant les évaluations afin de préserver l'insu. Les abandons sont décrits, les échelles utilisées adéquates et décrites. On observe un retard significatif de l'apparition des radiodermites dans le groupe 1 (jusqu'à la 5^{ème} semaine), avec des lésions significativement moins importantes à toutes les périodes selon l'échelle RTOG et également significativement moins de lésions de grade 3 (13,63 % contre 29,2%, $p < 0,05$). Ces résultats sont concordant avec ceux obtenus pour les mucites et indiqueraient que l'activité anti-inflammatoire des extraits de *C. longa* pourraient être utiles en SOS, mais uniquement par voie locale.

Mis à part ces plantes, les autres n'ont fait l'objet que d'un essai, le plus souvent pilote ou de qualité discutable. En 1991, une équipe Suédoise avait essayé un onguent à base d'huile d'amande douce et d'extrait de *C. recutita* (le Kamillosan®, vu précédemment) (180). 50 patientes étaient traitées à la fois par l'intervention et le placebo (aléatoirement au dessus ou au dessous de la zone traitée par radiothérapie). Pas de différence significative n'a été détectée par l'équipe, cependant le protocole peu orthodoxe est peut-être à blâmer. Des réactions allergiques ont été détectées dans les deux groupes. Il n'y a donc pas d'argument fort en faveur ou en défaveur de l'utilité d'extrait de *C. recutita* pour les radiodermites mais son utilisation ne peut pas être conseillée.

Une étude chinoise publiée en 2007 (181) a testé l'efficacité du *Lianbai*, un mélange de racine de *Coptis chinensis*²⁰ et de *Huang bai*²¹ Cependant l'article révèle une méconnaissance de la manière de mener un essai clinique, les auteurs parlent de « randomisation par la méthode du simple aveugle », aucun comité d'éthique n'a validé l'étude, les critères

20 Une plante de la famille des Renonculacées utilisée en MCT

21 Une des cinquantes herbes fondamentales de la MTC, il s'agit de l'écorce de *Phellodendron amurense* ou de *P. chinense*.

d'inclusion ne sont pas décrits... L'étude est donc à très fort risque de biais et son interprétation douteuse.

La dernière étude a été réalisée par une équipe italienne et publiée en 2010 (182). L'objectif était double, montrer l'efficacité d'un produit mais aussi d'une méthode de mesure des dégâts causés à la peau par spectrométrie de réflectance²² en la comparant aux résultats de l'échelle RTOG. La crème utilisée mélange des extraits de feuille de *Olea europaea*, de bouton floral de *Capparis spinosa* (Câprier commun) et des cladodes²³ de *Opuntia ficus-indica* (Figuier de barbarie). La composition exacte et la préparation est bien indiquée. L'étude porte sur 68 patientes randomisées dans le groupe A (crème phytopharmaceutique), B (Biafine[®]), ou sans intervention. La méthode de randomisation est bien décrite tout comme la mise en place de l'insu. Le groupe A a présenté des lésions significativement moins sévères que le groupe B à partir de la quatrième semaine et les deux groupes étaient moins atteints que le groupe sans intervention à chaque point en utilisant la spectrométrie de réflectance, mais pas de différence significative entre A et B n'a été détectée avec l'échelle RTOG, même si les deux groupes étaient là aussi moins touchés que le groupe sans intervention. Il est difficile d'interpréter cette étude car il y a beaucoup de choses différentes de testées. On peut dire que le mélange des trois plantes n'est pas inférieur à la trolamine mais cela pourrait n'être que l'effet du véhicule puisque d'autres études ont échoué à mettre en évidence la supériorité de la trolamine contre un placebo. La nouvelle méthode utilisée pour décrire les lésions semble fonctionner mais il est difficile de juger de son efficacité avec cette seule étude. Aucune recommandation ne peut donc être tirée.

Pour conclure sur les radiodermites, il n'y a malheureusement toujours pas de traitement optimal ni de consensus, on a vu que le gel d'*A. vera* peut être déconseillé tout comme la prise orale d'extrait de *C. longa*, les essais autour de la pommade au Calendula ont des résultats discordants et tout comme pour l'utilisation topique de *C. longa* plus d'études sont donc nécessaires pour se prononcer.

III.1.3 Syndrome main-pied

Dans un registre proche de celui des radiodermites, le syndrome main pied (SMP), appelé aussi erythrodysesthésie palmo-plantaire, est un effet secondaire courant et potentiellement handicapant de certaines chimiothérapies. Il se caractérise par un érythème sur les mains et/ou les pieds, des dysesthésies ou des paresthésies et peut progresser vers une

22 Une nouvelle technique d'endoscopie sans excision

23 Les cladodes sont des rameaux spécialisés ayant l'apparence et la fonction d'un feuille

atteinte de l'intégrité de la peau. Les grades utilisés par l'OMS sont décrits dans le Tableau 4. L'apparition de SMP limite l'utilisation du produit et aboutit à une interruption de la chimiothérapie ou une diminution de la dose (183) car c'est un symptôme qui peut très rapidement empêcher les patients de vivre au quotidien (184). Les chimiothérapies à haut risque de provoquer cet EIS sont en premier lieu la capécitabine, une prodrogue du 5-FU, ainsi que les inhibiteurs de kinase comme le sorafenib ou le sunitinib (185,186) pour toucher environ 40 % des patients (187).

La prévention et la prise en charge initiale utilise des crèmes hydratantes émoullientes type Dexeryl[®], la phase d'état peut impliquer des dermocorticoïdes, des topiques dits cicatrisants comme le Cicaplast B5[®] ou des kératolytiques. La phytothérapie pourrait apporter d'autres spécialités servant à gérer les symptômes du SMP mais pourraient également retarder ou diminuer leur apparition en agissant sur la cause.

Tableau 4: Les échelles de gradation du SMP utilisées, adapté de Gresset et col., 2006 (188)

Grade	NCI ²⁴	Définition	Lésion clinique	Histologie
1	Changements minimes de la peau ou dermite, avec altération des sensations mais n'interférant pas dans la vie quotidienne	Dysesthésie/paresthésie, picotements des mains ou des pieds	Érythème	Dilatation des vaisseaux sanguins du plexus dermique superficiel
2	Changements de la peau accompagnés de douleur interfèrent peu dans la vie quotidienne	Inconfort lorsque l'ont tiens des objets en main ou durant la marche, gonflement sans douleur ou érythème	1 + œdème	
3	Dermite ulcéraire ou changements de la peau avec une douleur sévère interférant avec une vie normale ; destruction tissulaire évidente (œdème, saignements, ampoules)	Érythème douloureux ou gonflement de la paume ou de la plante des pieds, érythème périunguéal et gonflement	2 + fissuration	Kératinocytes nécrosés isolés dans les couches supérieures de l'épiderme
4	Pas de grade 4	Desquamation, ulcération, ampoules, douleur sévère	3 + ampoules	Nécrose de l'épiderme complète

Elyasi et col. ont continué leur travail sur *S. marianum*, que l'on a pu voir dans les mucites, mais cette fois-ci sous la forme de gel, dans une étude pilote (189). 61 patients ont

24 National Cancer Institute, c'est l'échelle utilisée par l'institut national du cancer étasunien

été randomisés dans deux groupes, le nombre de patients a été calculé en fonction des patients disponibles car aucune donnée concernant l'effet n'était disponible. Comme pour leur étude précédente, tout est bien décrit, le placebo a le même aspect que le gel et les perdus de vue sont bien mentionnés. Le paramètre principal est l'apparition du SMP sous capécitabine, ainsi que sa gravité. L'apparition des symptômes a été significativement retardée dans le groupe utilisant le gel testé, tout comme la sévérité des lésions mais uniquement à la neuvième semaine. Les chercheurs ne rapportent pas d'effets indésirables et mentionnent une bonne compliance mais il y a eu 8 patients n'ayant pas assez utilisé le gel dans le groupe test comparé à 4 dans le groupe témoin. Un retour des patients sur l'utilisation du gel aurait été le bienvenu. Dans l'ensemble cette étude pilote remplit son rôle et ne demande qu'à être suivie par une étude de plus grande ampleur.

Malheureusement, peu d'études en phytothérapie clinique consacrées à la prévention ou au traitement du SMP sont publiées à l'exception d'essais sur la MTC. Deng et Sun ont publié en 2018 une méta-analyse de la plupart des études sur le sujet, dont une partie sont indisponibles ou publiées en chinois. Nous avons déjà abordé les problèmes relatifs aux études sur la MTC et réalisées en Chine et malheureusement cette méta-analyse ne fait pas exception malgré la prudence exercée par les chercheurs. Ils utilisent une échelle de Jaddad modifiée afin de jauger du risque de biais de chaque étude, l'échelle va de 0 à 7 et l'équipe n'a retenu que celles dont le score dépassait ou égalait 4. 35 études ont été retenues, seulement quatre de ces études ont un score strictement supérieur à 4 et la seule à avoir obtenu un score de 7 est celle d'Elyasi et col. citée plus haut. 15 études sur les 35 n'évaluent pas des mélanges fixes mais évaluent la MTC de manière globale puisque le tradipraticien modifiera son traitement selon les symptômes qu'il relèvera chez le patient. Les résultats obtenus par cette méta-analyse sont donc à prendre avec beaucoup de recul. La phytothérapie semble efficace pour diminuer les SMP provoquée par les fluoropyrimidines²⁵ quel que soit le grade (RR à 0,64 IC₉₅[0,56;0,73]), mais aussi pour les soigner avec un risque relatif de rémission complète de 2,32 (IC₉₅[1,71;3,14]). La qualité de vie semble aussi être améliorée dans les groupes prenant de la phytothérapie avec une augmentation cliniquement significative du KPS (RR=1,58 IC₉₅[1,34;1,87]). Les chercheurs ne détectent pas de biais de publication et ont réalisé une étude secondaire sur les plantes qui semblent les plus efficaces à l'intérieur de ces mélanges. On retrouve la racine de *Paeonia lactiflora*, les fleurs séchées de *Carthamus tinctorius*, les feuilles, l'écorce et les branches de *Cinnamomum cassia*, et le rhizome ou les racines de *Glycyrrhiza glabra*, *G. uralensis* et *G. inflata*. Les auteurs dans la

25 Famille pharmacologique incluant le 5-FU et la capécitabine

conclusion admettent eux-même que l'absence d'insu dans la plupart des études a pour effet une exagération des résultats positifs et qu'il n'est pas possible de tirer des conclusions fermes de leur méta-analyse, cependant les quatre plantes de la MTC qui ressortent le plus méritent sans doute d'être étudiées plus en profondeur dans le cadre du SMP.

Pour conclure sur la gestion de cet EIS, la phytothérapie n'apporte pas grand-chose à l'heure actuelle, même si la piste de *S. marianum* semble prometteuse.

III.2) Qualité de vie et fatigue

La qualité de vie est un paramètre complexe à aborder. En effet ce n'est pas une constante biologique ou un symptôme physique objectivable puisqu'il s'agit du ressenti du patient. Cependant ce n'est pas parce qu'il est difficilement discernable qu'il n'a pas d'effet sur l'évolution de la maladie cancéreuse ou plus globalement de la santé de la personne. La qualité de vie semble en effet un facteur prédictif de la survie (190,191), en plus d'être un indicateur de la manière dont le patient vit son traitement et sa maladie. Il y a donc un intérêt clinique à vouloir améliorer la qualité de vie du patient, en plus de l'intérêt éthique.

La définition large de la qualité de vie est définie par l'OMS en 1994 comme « la perception qu'a un individu de sa place dans l'existence, dans le contexte de la culture et du système de valeurs dans lesquels il vit, en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes. Il s'agit d'un large champ conceptuel, englobant de manière complexe la santé physique de la personne, son état psychologique, son niveau d'indépendance, ses relations sociales, ses croyances personnelles et sa relation avec les spécificités de son environnement » (192), cependant les premiers essais d'évaluation de la qualité de vie des malades du cancer ont lieu dès l'introduction des chimiothérapies et se concentrent surtout sur l'autonomie du patient. En 1948 est publiée l'échelle de performance de Karnofsky (KPS) qui évalue en pourcentage la capacité du patient à effectuer les tâches de sa vie quotidienne (193). C'est encore aujourd'hui un outil très utilisé malgré de nombreuses critiques à son encontre car il est simple et compréhensible et est évalué depuis longtemps. En général une amélioration ou une diminution de 10 points au minimum est considérée comme cliniquement significative, sauf mention contraire c'est ce qui sera adopté dans les essais cliniques rapportés. En 1982 est créée l'échelle de Zubrod, ou échelle ECOG²⁶/OMS(194) du nom des deux entités qui ont participé à sa création, afin d'intégrer plusieurs facettes de la qualité de

26 L'*Eastern Cooperative Oncology Group* (Groupe oriental coopératif en oncologie) est un réseau de centres publics et privés créé en 1955 pour réaliser des essais cliniques multicentriques dans la partie orientale des États-Unis.

vie en un seul score, plus satisfaisant, et à partir d'expériences de cultures différentes pour que l'échelle soit utilisable dans le plus de contextes possibles. Le KPS et l'échelle ECOG/OMS peuvent être comparés dans une certaine mesure car une équivalence a été montrée, même si il existe une perte d'information entre les deux (195). Par la suite beaucoup d'autres échelles ont été publiées en rendant une exploration exhaustive très longue et complexe avec des échelles adaptées pour mesurer des dimensions plus spécifiques ou dans des contextes particuliers. La plupart de ces échelles ne sont pas interchangeable ce qui complexifie d'autant la comparaison de résultats entre des études. On peut néanmoins citer le QLQ-C30, un questionnaire très utilisé et développé par l'Organisation Européenne pour la Recherche et le Traitement du Cancer (EORTC) qui permet d'analyser neuf dimensions de la qualité de vie via des échelles fonctionnelles (physique, cognitif, rôle, social, émotionnel), trois échelles symptomatiques (fatigue, douleur, nausées) et une échelle globale de la santé (196).

Il est important de distinguer les échelles de performance qui indiquent surtout l'impact que la maladie ou le traitement a sur le patient des échelles de qualité de vie publiées plus récemment qui incluent la santé psychique et sociale car ce sont ces dernières qui sont liées à la survie du patient, tandis que les premières sont surtout un indicateur de la dégradation de l'état du patient et sont utiles pour prendre rapidement des décisions concernant les traitements. Ceci est illustré par la création par l'OMS d'une autre échelle pour mesurer la qualité de vie globale, la WHOQOL (*World Health Organisation Quality Of Life*, Qualité de vie OMS), existant en version courte (197) et qui se distingue de l'ECOG/OMS qui est une échelle de performance. Cette variété d'outils de mesure de la qualité de vie fait qu'en fonction de ce qui est utilisé on ne mesurera pas forcément la même chose, ce qui sera précisé dans la revue des essais cliniques. La qualité de vie au sens large peut inclure d'autres symptômes comme la fatigue ou la dépression qui seront souvent traitées ensemble car ce sont des syndromes interdépendants ; une grande fatigue diminue la qualité de vie et peut entraîner une dépression, la dépression est souvent aussi marquée par une grande fatigue... La qualité de vie est aussi affectée par tous les autres symptômes abordés dans les autres chapitres mais ne sont pas aussi fortement intriqués que ces trois-là. Dans tous les cas l'évaluation de la qualité de vie du patient devrait être mise en place de manière plus systématique dans les unités de soin afin de détecter plus facilement les patients ayant besoin d'un suivi plus important, surtout dans le cadre de la faible accession aux SOS que nous avons vue plus tôt.

La fatigue est également un symptôme dur à objectiver pour les mêmes raisons que la qualité de vie. Elle sera traitée en même temps que cette dernière car la fatigue a un retentissement très important sur la qualité de vie et les traitements visant à améliorer la

fatigue liée au cancer visent aussi une amélioration de la qualité de vie. La fatigue liée au cancer (FLC) est quasi-systématique chez les patients traités autrement que par seule chirurgie (198,199), avec en moyenne 80 % des patients sous chimiothérapie et 90 % des patients en radiothérapie. La fatigue peut avoir un lourd impact sur la vie quotidienne en empêchant de réaliser les tâches nécessaires à la vie de tous les jours, mais également en empêchant la personne de travailler ce qui peut la mettre en danger financièrement, accentuant la détresse psychologique des patients atteints de cancer. De plus la fatigue perdure chez près d'un tiers des patients en rémission et peut freiner leur réintégration dans la société (15,200). Pour mesurer la fatigue, on peut utiliser le *Brief Fatigue Inventory* (BFI, Bref inventaire de la fatigue), une échelle solide et testée dans plusieurs langages qui va explorer plusieurs axes de la fatigue et de son retentissement (201). Il est aussi possible d'utiliser une simple échelle analogique de 0 à 10 (202) et des échelles évaluant la qualité de vie comme le QLQ-C30 incluent une mesure de la fatigue. Pour une mesure plus précise il existe d'autres échelles, plus longues à remplir et plus complexe comme la *MultiDimensional Fatigue Symptom Inventory* (MDFSI, Inventaire multidimensionnel des symptômes de la fatigue) qui seront surtout réservé à des cas particuliers ou à la recherche clinique (203,204).

La prise en charge de la fatigue aujourd'hui se fait surtout de manière non-pharmacologique. Les recommandations de la NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) mettent en avant l'activité physique, la prise en charge psychologique et sociale, nutritionnelle et du sommeil. On peut voir que la plupart sont déjà des SOS disponibles en France dans le panier élargi. L'apport de la phytothérapie va surtout se faire par des plantes aux effets stimulants.

Le ginseng asiatique, *Panax ginseng* ou le ginseng américain *Panax quinquefolius* sont traditionnellement utilisés pour lutter contre les états de fatigue. *P. quinquefolius* est particulièrement bien étudié pour le cas de la FLC, avec d'abord une étude pilote publiée en 2006 (205) par une équipe étasunienne qui a cherché à évaluer la faisabilité d'un essai à grande échelle et de cerner la taille et le délai de l'effet du ginseng. La fatigue a été mesurée à l'aide des deux sous-échelles pertinentes du *Profile of Mood States* (POMS), une échelle servant à évaluer l'humeur. Cinq femmes ont été recrutées pour l'étude et les chercheurs rapportent la difficulté que l'insu a posé à cause de la forte odeur du ginseng ainsi que l'échec du fonctionnement de certains appareils de mesure. À cause de tout cela, l'équipe n'a pas été capable de produire de données concernant l'effet du ginseng mais a permis à d'autres équipes de ne pas tomber dans les mêmes écueils.

En 2010, une autre équipe a mis au point une étude pilote afin d'évaluer l'effet de *P. quinquefolius* sur la fatigue et cette fois-ci avec plus de succès (206). Le but était d'évaluer l'effet de 750, 1000 et 2000mg de racine de ginseng sur la fatigue évaluée par le BFI. 290 patients ont été répartis dans les différents bras, dont un placebo, la randomisation est décrite, le nombre de patients bien calculé, cependant aucune différence d'odeur n'est mentionnée. La production et le contrôle du médicament est bien rapportée. Seulement 175 patients ont complété l'étude mais il n'y avait pas de différence de pertes entre les bras et il n'y avait pas non plus de différence d'effets indésirables. La dose de 750mg n'a pas apporté d'amélioration significative de la fatigue comparée au placebo mais les doses de 1000mg et surtout 2000mg ont diminué l'interférence dans les tâches quotidiennes, la fatigue et amélioré la qualité de vie, avec un effet plus marqué pour le plus haut dosage, à la fois pour les mesures via les échelles mais aussi pour la fatigue ressentie et la satisfaction par rapport au traitement. Cependant la qualité du sommeil était meilleure dans le bras placebo, ce qui pourrait être lié au côté stimulant. En 2013, la même équipe a publié un RCT multicentrique en double aveugle à partir des résultats de leur pilote (207). Les chercheurs ont testé l'effet de 2000mg de racine de *P. quinquefolius* sur la fatigue mesurée par le MSFI. Les paramètres secondaires étaient le BFI et les sous-échelles « fatigue-inertie » et « vigueur-activité » du POMS. La randomisation est décrite et adéquate, l'analyse statistique est bien menée, notamment le calcul du nombre de participants et les données manquantes. Cependant, la racine utilisée dans cette étude ne contient que 3 % de ginsenosides contre 5 % dans l'étude pilote, bien que la production se soit faite au même endroit. 364 patients ont été randomisés entre les groupes placebo et ginseng, 78 % ont complété l'étude, pas de différence entre les abandons des deux groupes qui sont rapportés. Au bout de 4 semaines une amélioration du MSFI non significative ($p=0,07$) est rapportée pour le groupe ginseng et au bout de 8 semaines, l'amélioration est significative ($p=0,003$). L'analyse plus précise montre que c'est la dimension « fatigue physique » du MSFI qui est significativement modifiée dans le groupe ginseng, tout comme l'échelle « fatigue-inertie » du POMS, de même l'effet est significativement plus marqué chez les patients qui sont en cours de traitement que chez les patients en rémission. Il n'y a pas d'augmentation significative des effets indésirables dans le groupe ginseng. Les auteurs estiment que la racine de *P. quinquefolius* est prometteuse dans le soulagement de la FLC.

En parallèle pour *P.ginseng*, une première étude pilote coréenne, publiée en 2006, a évalué l'effet de 3000mg de racine sur le résultat du score WHOQOL-BREF (la version courte du WHOQOL) (208). 53 patients ont été randomisés entre un groupe ginseng et un

groupe placebo. Il n'y a pas de description de la randomisation, du produit, du placebo ou de l'insu. Les chercheurs ont relevé une amélioration du score WHOQOL-BREF, particulièrement des dimensions physique, psychologique et environnementale de l'échelle. Aucun effet secondaire n'est rapporté. Le risque de biais de l'étude n'est pas clair et elle fut financée par la société Ginseng Science, Inc, les résultats sont donc à prendre avec beaucoup de recul.

En 2015, une équipe étasunienne a commencé par une étude pilote non contrôlée (209) avec 800mg d'extrait de racine de *P. ginseng* standardisé à au moins 7 % de ginsenosides, ce qui correspond à une dose élevée. 30 personnes ont fini l'essai et les chercheurs relèvent une amélioration significative des scores de fatigue physique utilisés par rapport au départ, mais également de l'appétit et de la douleur. L'équipe n'a pas relevé d'effet secondaire imputable au ginseng. Fort de ces résultats un essai de plus grande ampleur a été conduit et publié en 2017 (210). Le paramètre principal est l'évolution du score FACIT-F (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue*, la sous-échelle mesurant la fatigue de l'évaluation fonctionnelle des traitements contre les maladies chroniques), les paramètres secondaires sont l'humeur et l'auto-évaluation du bénéfice perçu par le patient ainsi que la fonction physique mesurée par un test de marche et un dynamomètre. Toutes les échelles utilisées ont été validées pour une population atteinte de cancer. 112 patients ont complété l'étude, randomisés entre groupe ginseng et placebo. Le nombre de patient a été calculé, la méthode de randomisation n'est pas décrite, pas d'indication sur l'insu, les pertes sont décrites. Les chercheurs n'ont pas détecté de différence significative entre le placebo et le ginseng, à part concernant les EIS qui étaient inférieurs dans le groupe ginseng, tout grades confondus ($p=0,02$). Concernant la différence entre leur étude et celle de Barton et col. sur *P. quinquefolius*, les auteurs avancent plusieurs pistes. Tout d'abord les patients de leur étude sont à un stade plus avancé de cancer et les causes de la fatigue peuvent être différentes, ce qui pourrait être en lien avec l'effet plus marqué chez les patients en traitement anticancéreux par rapport aux patients en rémission (207). Ensuite, les proportions des ginsenosides sont différentes entre les deux espèces. Et enfin l'effet placebo dans l'étude de Yennurajalingam et col. est plus important que celui de l'étude de Barton et col. sans qu'une explication puisse être avancée.

Pour conclure sur le ginseng, les résultats de *P. ginseng* sont mitigés tandis que ceux de *P. quinquefolius* sont encourageants. Cependant l'utilisation du ginseng doit se faire avec précaution à cause des risques d'interaction avec les traitements et des effets œstrogéniques.

Une autre plante étudiée dans ce but, surtout en Amérique du sud, est le guarana (*Paullina cupana*). En 2009, une étude pilote menée par da Costa Miranda et col. est publiée où elles testent l'efficacité de 75mg d'extrait de *P. cupana* sur la fatigue et la dépression de femmes sous radiothérapie (211). L'essai est un plan d'étude croisé randomisé en double aveugle, mené sur 36 patientes. L'étude a échoué à détecter un effet significatif malgré un nombre de patientes calculé. Cependant, en 2011, une autre équipe a publié un essai en plan d'étude croisé de phase II, randomisé et contrôlé pour mesurer l'effet de 100 mg d'extrait de guarana sur la FLC (212). 75 patients ont été randomisés en deux groupes, A (placebo puis guarana) et B (guarana puis placebo), la méthode de randomisation est décrite, l'insu semble bien réalisé, les perdus de vue sont décrits et l'extrait aqueux sec utilisé est bien caractérisé. Après analyse, les patients sous guarana ont un score FACIT-F significativement meilleur que ceux sous placebo, ainsi qu'un meilleur BFI mais pas de différence dans l'humeur et la dépression mesurée par HADS (*Hospital Anxiety and Depression Scale*, Échelle d'anxiété et de dépression à l'hôpital). Au final, les patients ont développé plus d'EIS en prenant le placebo que le guarana. Les chercheurs remarquent que la quantité de caféine dans l'extrait ne dépassait pas les 5mg et ne pouvait donc pas expliquer seule l'effet observé. Suite à cet essai prometteur, une partie des auteurs dans une nouvelle équipe ont publié une autre étude en 2013, sur un extrait alcoolique de *P. cupana* (213). Le protocole suit une étude d'arrêt précoce puisque les patients ont tous reçu du guarana durant 21 jours (phase d'induction) et que seuls ceux présentant une amélioration ont été randomisés entre guarana et placebo pour la phase de maintenance. On peut mettre en doute l'utilité d'un tel protocole car rien ne laisse penser que le guarana n'est efficace que sur une partie des patients alors que cela risque de faire perdre de la puissance à l'étude (206, 207). Au final, 10 % des patients ne sont pas passés en phase de maintenance car leur fatigue s'était aggravée et les auteurs n'ont pas montré de différence significative entre le bras placebo et guarana durant la phase de maintenance sur le BFI, le FACIT-F, le HADS ou le score de fatigue de Chalder, un autre score de fatigue. Deux EIS de grade 3 (dépression et étourdissements) ont été noté dans le groupe guarana et pas dans le groupe placebo, cependant vu le faible nombre de patient il est compliqué de l'imputer au produit. Durant la phase d'induction, les patients ont noté une amélioration cliniquement significative de leur fatigue, cependant contrairement à ce qu'avancent les auteurs on peut l'attribuer à l'effet placebo puisque l'arrêt de la substance n'a pas diminué l'effet. Cependant, leur explication d'un effet de conditionnement est également possible et d'autres études sont nécessaires pour trancher. C'est pourquoi le même département a publié une nouvelle étude en 2017 sur l'effet d'extrait de *P. cupana* sur la fatigue et la qualité de vie de patients atteint

de cancer de la tête et du cou subissant radio et chimiothérapie (216). En plus du FACIT et du QLQ-30, les chercheurs ont utilisé le QLQH&N-25²⁷ ainsi qu'un questionnaire de détection des EIS du guarana. La randomisation n'est pas décrite, tout comme les mesures assurant l'insu. Le nombre de participants est calculé pour assurer la puissance du test. 60 patients ont été randomisés dans deux groupes et aucune différence significative n'a été observée sur les résultats du FACIT et du QLQ-30 entre les deux groupes. Concernant le QLQH&N-25, le groupe sous guarana a montré une amélioration de la douleur, de la toux, de l'appétit et de la perte de poids mais qui n'a pas duré jusqu'au bout du traitement anticancéreux. Les auteurs supputent que la fatigue liée à la radiothérapie est différente de la chimiothérapie et que cela explique l'échec du guarana, en se basant sur l'étude pilote de 2009 qui était également faite sur des patients en radiothérapie et qui avait aussi échoué à montrer une amélioration. Dans l'ensemble les preuves de l'efficacité de *P.cupana* sont faibles, il semble inefficace sur les patients en radiothérapie et l'efficacité sur les patients sous chimiothérapie est discutable et nécessiterait d'autres études. Il ne convient pas de recommander le guarana à des patients au comptoir pour la FLC, surtout si ceux-ci sont sous radiothérapie.

Fructus bruceae est un remède très utilisé en MTC et correspond aux fruits mûrs de *Brucea javanica*. L'huile tirée de ces fruits semble avoir des propriétés anticancéreuse et plusieurs essais ont testé l'injection d'une émulsion à base de cette huile comme adjuvant aux anticancéreux et pour améliorer la qualité de vie des patients. En 2011 l'équipe chinoise de Shan et col. a testé l'huile extraite des fruits de *Brucea javanica* (BJO) (217). Le but était d'évaluer l'efficacité de la prise orale d'huile de *B. javanica* avec la radiothérapie (groupe A) contre de la radiothérapie seule (groupe B) chez des patients atteints de cancer de l'œsophage, le paramètre principal étudié était l'évolution du cancer et les paramètres secondaires étaient la myelosuppression, les nausées et vomissements, la qualité de vie (mesurée par le KPS) et les inflammations de la muqueuse œsophagienne et des poumons. 80 patients ont été randomisés dans les deux groupes, l'étude n'est pas déroulée en insu et la méthode de randomisation n'est pas indiquée. Les chercheurs rapportent significativement moins d'inflammations des muqueuses dans le groupe A que dans le groupe B (27,5 % contre 32,5 %, $p < 0,05$). De même il y aurait eu deux fois plus d'amélioration du KPS dans le groupe A (84,6 % contre 47,5 %) et même deux fois plus de rémission complètes, une diminution significative des myélosuppressions et des vomissements de grade III et IV. Les résultats extraordinaires de l'étude et la méthodologie douteuse exigent une interprétation très

27 QLQ Head and Neck -25. Un complément du QLQ30 spécialement à destination des patients avec un cancer de la tête et du cou.

prudente. En 2013, Lu et col. publient un essai de phase II pour une solution injectable de BJO, le Yadanzi® (218). L'étude porte sur 58 patients atteints de cancer du poumon avancé subissant le même traitement. Il n'y a ni insu, ni placebo sans doute à cause de la forme injectable. Le taux de réponse²⁸ est significativement meilleur dans le groupe BJO (89,7 % contre 86,2 %), on a également une proportion plus élevée de patients dont le KPS a augmenté (82,8 % contre 51,7 %). Les chercheurs ne détectent pas de différence de myélosuppressions ou d'hépatotoxicité mais signalent un taux d'immunosuppression plus faible dans le groupe BJO. Contrairement à l'étude de Shan et col. les résultats de celle-ci ne sont pas extraordinaires et sont mieux rapportés. Cependant l'amélioration du KPS peut être en partie due à un effet placebo ou à un biais de performance ou de détection du personnel soignant et l'étude reste très faible.

Une méta-analyse sur l'effet de *B. javanica* a été publiée par Yan et col. en 2017 (219). Elle concerne majoritairement des études publiées en chinois mais ne discute absolument pas la qualité des études publiées et n'étudie que l'effet anticancéreux de la BJO en mentionnant seulement que « presque toute la littérature montre que les EIS de la chimiothérapie et la radiothérapie sont diminués et que la qualité de vie des patients est augmentée par l'administration de BJO ». Pour conclure sur *B. javanica*, l'huile tirée de ses fruits pourrait avoir des propriétés intéressantes mais les données disponibles sont pauvres et sujettes à beaucoup de biais comme la plupart des autres études sur la MTC que nous avons pu voir.

Cette conclusion sur la MTC est partagée par Molassiotis et col. dans leur méta-analyse de 2009 sur l'effet de la MTC sur la gestion des EIS et de la qualité de vie des patients atteints de cancer (220). 49 études pour 3992 patients sont incluses dans leur article, 43,8 % ont un score de Jaddad à zéro, 41,7 % ont un score à 1 et 10,4 % un score à 2. Seules deux études sont d'assez bonne qualité pour avoir la moyenne mais elles ne concernent pas la qualité de vie. Cependant l'on peut tirer de cet ensemble de données plusieurs pistes. Tout d'abord il y a suffisamment de résultats positifs pour que cela vaille la peine d'approfondir nos connaissances en la matière. Deuxièmement, l'équipe relève certains mélanges plus souvent cités que les autres : le Fuzheng et le Ai Di. Troisièmement une plante semble revenir dans la majorité des mélanges utilisés : *Astragalus membranaceus*. Ces pistes semblent donc les plus intéressantes à creuser en premier lieu.

Concernant *A. membranaceus*, dès 2006, McCulloch et col. ont publié une méta-analyse sur l'efficacité de mélanges de MTC comprenant cette plante dans le cancer du poumon à

28 Correspond à la somme des patients en rémission complète, partielle ou dont la maladie s'est stabilisée, divisée par le total des patients.

petite cellule (SCLG, *Small Cell Lung Cancer*) traité par du platine (221). Ils ont trouvés 34 RCT correspondant à leurs critères dont la qualité, mesurée par le score de Jaddad, est comparable à ce qui a été vu précédemment (une étude a un score de 4, deux un score de 2, le reste 0 ou 1). De plus on peut voir une hétérogénéité importante sur certains résultats et même un biais de publication. Le résultat des analyses donne une augmentation de la survie à 6, 12 et 24 mois, une augmentation des chances de réponse tumorale au traitement, une augmentation des chances d'avoir une amélioration du KPS, une diminution du risque d'immunosuppression et d'anémie de grade III ou IV. La conclusion des auteurs est que la qualité des études est trop mauvaise pour en conclure sur l'utilité d'*A. membranaceus* mais que le nombre de résultats positifs doit refléter une certaine efficacité et que des essais plus rigoureux devraient être menés. En 2012, Guo et col. ont publié un essai sur l'efficacité d'injection d'un extrait de *A. membranaceus* sur la survie et la qualité de vie de patients atteints de cancer du poumon non à petite cellule (NSCLG) traités par du platine (222). 136 patients ont été randomisés dans les deux groupes, contrôle ou injection, l'étude était faite sans insu et la randomisation n'est pas décrite. L'équipe n'a pas détecté de différence significative entre les deux groupes concernant la survie ou la réponse au traitement ni les EIS de grade III ou IV. Le groupe recevant l'extrait d'*A. membranaceus* présente cependant une amélioration significative de la qualité de vie mesurée par le QLQ30, uniquement dans la sous-échelle fonctionnement physique, ainsi qu'une diminution du ressenti de la fatigue, de la douleur, des nausées et vomissements et une amélioration de l'appétit. Le fait que l'étude n'était pas en insu et que les seuls paramètres améliorés sont le ressenti des patients la possibilité d'un effet placebo est très importante. La même année, Chen et col. ont également testé un extrait injectable de *A. membranaceus*, le PG2, contre la FLC (223). 90 patients ont été randomisés en deux groupes, PG2 et placebo. L'insu a été maintenu durant une première phase puis tous les patients ont reçu le PG2 durant une seconde phase. 58 patients ont complété l'étude, les pertes sont bien rapportées tout comme la mise en place de l'insu mais pas la randomisation. La fatigue était évaluée par le BIF et une amélioration de 10 % était considérée cliniquement significative. Durant la première phase, il y avait significativement plus de patients avec une amélioration de la fatigue dans le groupe PG2 que dans le groupe placebo durant la semaine 1, puis une tendance non significative ($p=0,1$) durant les semaines 2 et 3. Il n'y a plus de différence entre les groupes une fois que tous les patients sont sous PG2. Il pourrait également y avoir un effet sur l'appétit car 17,6 % des patients du groupe PG2 ont gagné plus de 5 % de leur poids et aucun dans le groupe placebo, cependant ceci

peut-être dû au hasard. Aucun EIS grave imputable au PG2 n'a été observé, les chercheurs rapportent des rash et prurits.

Il existe de nombreuses méta-analyses sur l'utilisation de *A. membranaceus*, la plupart s'attachent à mesurer son efficacité sur les tumeurs en adjuvant du traitement biomédical. En 2013, He et col. ont publié une méta-analyse sur l'effet de *A. membranaceus* sur des patients atteints de NSCLG traités par radiothérapie (224), la méthodologie utilisée est bonne, la qualité des études est faible, comparable à ce que l'on a vu précédemment (randomisation non décrite, insu non décrit, pas de mention des pertes). 6 études (615 patients) mentionnent le KPS et celui-ci semble significativement amélioré par l'utilisation de MCT à base d'*A. membranaceus* comparé à la radiothérapie seule (RR=1,66; CI_{95%}[1,36 ;2,01]). Les essais sont homogènes mais trop peu nombreux pour détecter un biais de publication. 18 essais rapportent un effet sur la pneumonie radiative, qui semble être prévenue par la MCT contenant *A. membranaceus* (RR=0,47 ; CI_{95%} [0,36;0,61]). Cependant un biais de publication est détecté. Il en va de même pour la leucopénie, mentionnée par 14 essais, significativement diminuée (RR=0,49 ; CI_{95%} [0,38;0,63]) mais sujette à un biais de publication. En 2016, une autre revue de Wang et col. traite de l'utilisation de MTC à base d'*A. membranaceus* chez les patients atteints de NSCLC avancé (225). 17 essais ont été inclus, pour 1552 patients, les auteurs ont rejeté les études n'ayant pas un score de Jaddad d'au moins 2 mais un seul essai a un score supérieur ou égal à 4 correspondant à un risque de biais faible. Aucun biais de publication n'est détecté selon les auteurs qui utilisent un seuil à 0,05. Cependant, la faible puissance statistique de ces tests, surtout pour un nombre d'études inférieur à 30, implique l'utilisation d'un seuil à 0,1 (226,227). En utilisant ce seuil, la survie à 1 an et le taux de réponse global (ORR pour *Overall Response Rate*) semblent présenter un biais de publication. Ce n'est pas le cas pour l'analyse portant sur le KPS qui semble être significativement amélioré par l'utilisation de mélanges contenant *A. membranaceus*, ou un extrait seul (RR=0,43 CI_{95%}:[0,34;0,53]). L'utilisation de traitement à base d'astragale semble également diminuer l'apparition d'anémie (RR=0,52 CI_{95%}[0,28;0,99]), de neutropénie (RR=0,48 CI_{95%}[0,39;0,59]) et de thrombocytopénie (RR=0,38 CI_{95%}[0,22;0,65]) de grade III ou IV tout comme les nausées et vomissements de grade III ou IV (RR=0,37 CI_{95%}[0,26;0,53]). L'utilisation de *A. membranaceus* semble être liée à une amélioration du KPS et de certains effets secondaires, mais le fait que les études sont à risque de biais moyen ou haut, ainsi que l'existence de facteurs confondant puisque les plantes sont souvent en mélange ne permettent pas de conclure. La grande quantité de données positives doit cependant nous inciter à mener

des essais de meilleure qualité méthodologique pour un jour disposer d'un phytomédicament à base d'*A. membranaceus*.

En conclusion, une plante semble prometteuse pour lutter contre la fatigue liée au cancer et améliorer la qualité de vie : *Panax quinquefolius*. *P. ginseng* pourrait également être une piste malgré des résultats plus mitigés. Le guarana ne semble pas apporter d'amélioration significative. Deux plantes issues de la MTC sortent du lot : *Brucea javanica* et *Astragalus membranaceus*, cependant les preuves disponibles sont de mauvaises qualité et biaisées, des essais bien conduits seront nécessaires pour se prononcer.

III.2.1 Anorexie et perte de poids

Un autre symptôme fortement lié à la fatigue et à la qualité de vie est la perte de poids, pouvant être liée ou non à une perte d'appétit. On considère une perte de poids importante comme >5 % du poids total (220, 221). Cette perte de poids est un des symptômes de ce qu'on appelle la cachexie-anorexie liée au cancer (CACS *Cancer Anorexia-Cachexia Syndrome*), qui touche 40 % des personnes atteintes de cancer et jusqu'à 80 % pour les cancers avancés (230). Ce syndrome est causé par des déséquilibres hormonaux liés au cancer ou à ses traitements ainsi qu'aux EIS de tout le tractus digestif. Les causes sont donc multiples et la première étape est de prendre en charge tous les symptômes qui peuvent en être la cause, comme des mucites ou des vomissements. Ensuite une prise en charge nutritionnelle est indispensable, avec l'ajout à l'alimentation d'aliments hypercaloriques et hyperprotéinés si besoin (230). La prise en charge médicamenteuse n'est pas standardisée mais les traitements pour lesquels les preuves sont les plus fortes sont l'acétate de mégestrol (AcM) et les corticostéroïdes (230).

La première plante dont il faut parler est le cannabis, *Cannabis sativa*, dont les dérivés synthétiques ont montré une efficacité dans l'anorexie, surtout chez des patients atteints du SIDA. Le dronabinol, nom donné au Δ -9-tétrahydrocannabinol (THC) de synthèse, a fait l'objet d'une première étude en 1994, de taille réduite, par Nelson (231). Cependant l'étude a souffert d'un nombre de désistement important dont 17 % pour cause de toxicité. En 2002, Jatoi et col. ont publié une autre étude sur l'utilisation du dronabinol en complément ou non de l'AcM (232). L'AcM a donné une amélioration significativement meilleure de l'appétit (75 % contre 49 %, $p=0,0001$) et une prise de poids importante significativement meilleure (10 % contre 3 %, $p=0,02$) que le dronabinol tandis que la combinaison des deux n'apportait aucun bénéfice supplémentaire. En 2006, Strasser et col. ont comparé l'utilisation de THC, d'extrait fluide de cannabis (EFC) et d'un placebo dans la cachexie durant 6 semaines (233).

Le recrutement de patients a été arrêté par un organisme indépendant à cause du manque d'efficacité du traitement, aucune différence n'a été détectée concernant l'appétit ou la qualité de vie entre les trois bras de l'étude. Une méta-analyse récente a inclus l'étude de Strasser et col. ainsi que deux autres études de Johnson et col. en 2010 (234) et de Brisbois et col. en 2011 (235) qui avaient donné des résultats plus positifs. La méta-analyse conclut à une possible efficacité du cannabis dans l'augmentation de l'appétit cependant dans les données décrites l'effet n'est pas significatif ($IC_{95\%}=[-0,51;1,04]$) (236). La qualité de vie quant à elle baisserait avec l'utilisation de THC ou d'EFC ($\mu=-12,39$ $IC_{95\%}=[-24,21 ; -0,57]$) ce que les auteurs attribuent aux EIS de *C. sativa*. En conclusion l'utilisation du cannabis ou d'un extrait autre que le dronabinol ne semble pas pertinente pour le CACS et même ce dernier ne devrait être utilisé qu'après échec des autres thérapies.

Une autre plante qui a été étudiée pour lutter contre le CACS est *P. cupana* dont nous avons parlé dans la partie sur la fatigue. Deux études ont été menées sur le sujet, la première a été publiée en 2016 et a été menée par Palma et col. (237). Cette étude pilote porte sur 30 personnes dont seulement 18 ont terminé le protocole, il n'y a pas de groupe témoin. Les résultats sont encourageants avec 2 personnes ayant regagné plus de 5 % de leur poids et une amélioration de l'appétit, cependant cela peut-être dû à l'effet placebo. Dans une étude de 2017 déjà citée plus tôt, Martins et col. ont montré l'absence d'efficacité du guarana dans la prévention de la perte de poids (216). En conclusion aucune preuve ne vient supporter l'utilisation du guarana dans la perte de poids.

En MTC, une revue pointe trois remèdes pouvant avoir une efficacité dans le CACS : la racine d'*A. membranaceus* que nous avons vu précédemment, le PHY906 dont nous parlerons dans la prochaine section, ainsi que le Ryo-Jen-Zhu-Tang (en chinois) ou Rikkunshito (en japonais) (238). Bien que les preuves concernant la MTC sont toujours très problématiques, le Rikkunshito a fait l'objet d'une revue par Mogami et Hattori en 2014 (239). Ce mélange de 8 plantes contient, du ginseng et du gingembre, mais aussi de la racine de *Glycyrrhiza*, du péricarpe de *Citrus reticulata* subsp. *Unshiu*, la racine de *Pinellia ternata*, *Wolfiporia extensa* et le fruit de *Ziziphus jujuba*. Les autrices ont relevé des preuves allant dans le sens d'une amélioration de l'anorexie suite à la prise de ce mélange, ainsi qu'une amélioration de la plupart des symptômes digestifs (diarrhées, douleurs abdominales, vidange gastrique...). Des preuves précliniques sont également décrites sur des modèles de souris anorexiques. Il ne semble pas y avoir d'interaction avec le cisplatine, le docétaxel ou le 5-FU et les autrices rapportent une amélioration des EIS de ces médicaments dans des petits essais cliniques (<30 patients). Cependant la plupart des études sont publiées en japonais ou en chinois et il est

compliqué d'en étudier la validité. On ne peut donc pas conseiller son utilisation mais on peut néanmoins attendre de nouvelles études ou méta-analyses plus détaillées qui pourraient modifier cet état de fait.

Pour conclure sur l'anorexie, mis à part le dronabinol, aucune plante ou extrait n'a fait montre de son efficacité et même ce dernier n'est pas à recommander avant l'échec des autres thérapies.

III.3) Les symptômes gastrointestinaux

III.3.1 Nausées et vomissements

Les nausées et vomissements chimio-induits (NVCi) sont un des EIS les plus craints par les patients, malgré les progrès apportés par les sétrons²⁹ (240). On distingue plusieurs types de NVCi :

- Les NVCi anticipés, d'origine psychologique ; ils ont lieu avant la chimiothérapie.
- Les NVCi aigus qui surviennent dans les 24h après la chimiothérapie.
- Les NVCi retardés qui surviennent après les 24h.
- Les NVCi réfractaires qui surviennent malgré un traitement antiémétique bien mené.

Le NCI définit cinq grades pour les NVCi décrits dans le Tableau 5. Toutes les chimiothérapies ne provoquent pas de NVCi avec la même fréquence ou la même intensité (241). La prise en charge actuelle recommandée par l'AFSOS (242) inclut une prévention primaire dès le premier cycle, selon la puissance émétisante de la chimiothérapie, une prophylaxie secondaire en cas de survenue de NVCi au précédent cycle et un traitement de secours pour les NVCi réfractaires. En complément, ils recommandent l'acupuncture ou l'électrostimulation ainsi que des mesures hygiéno-diététiques (hydratation, fractionnement et enrichissement de l'alimentation, compléments alimentaires).

29 Famille d'antiémétiques inhibant le récepteur de la sérotonine 5-HT₃

Tableau 5: Classification des nausées et vomissements chimio-induits selon le NCI, traduction de la Fédération Française de Cancérologie digestive (www.ffcd.fr)

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Nausées	Perte d'appétit	Réduction des apports caloriques sans perte de poids, déshydratation ou malnutrition	Apport calorique ou hydrique insuffisant, nécessite une sonde de nutrition entérale, une nutrition parentérale ou une hospitalisation		
Vomissements	1 fois par 24h	2 à 5 fois par 24h	Plus de 6 fois par 24h nécessite une sonde de nutrition entérale, une nutrition parentérale ou une hospitalisation	Mise en jeu du pronostic vital	Provoque le décès

Le traitement typique de prophylaxie primaire comprend de la dexaméthasone 1h avant la chimiothérapie avec de l'aprépitant³⁰ et un sétron pour les thérapies moyennement ou fortement émétisantes puis de l'aprépitant avec de la dexaméthasone les jours 2, 3 voir 4. La métoclopramide et les benzodiazépines peuvent y être ajoutées en complément. Malgré tout cela le contrôle des NVCI n'est pas total, les NVCI anticipés ou réfractaires peuvent bénéficier des SOS et des RNC. De plus, les patients ayant des traitements faiblement émétisants et présentant des symptômes mineurs pourraient bénéficier d'une prophylaxie plus légère, diminuant le risque lié aux antiémétiques (243), en y incluant la phytothérapie.

La plante la plus étudiée dans cette indication est traditionnellement utilisée comme antiémétique, le gingembre (*Zingiber officinale*). En 2013, Lee et Oh ont publié une méta-analyse des différents RTC publiés jusque là dans la NVCI (244). Les auteurs ont conclu que les preuves ne vont pas dans le sens d'une efficacité du gingembre dans cette indication. Leurs résultats sont basés sur cinq études, dont trois avaient conclu à l'efficacité du gingembre dans le contrôle des nausées aiguës (245–247) et une sur le contrôle des vomissements aigus (246). La quatrième étude a détecté une efficacité similaire au métoclopramide dans les NVCI retardés et n'a pas détecté de bénéfice dans les NVCI aigus (248). La dernière étude, de Zick et col., n'a pas trouvé de bénéfice à l'ajout de gingembre et même une augmentation significative de la gravité des nausées chez les patients sous apnéritant ayant pris 2 g de gingembre comparé aux patients ayant 1 g de gingembre ou le placebo (249). L'explication avancée est une augmentation de la motilité gastrointestinale et

30 L'aprépitant est un antagoniste de la substance P inhibant les récepteurs à la neurokinine 1 (NK₁)

de la vidange gastrique par le gingembre, diminuant l'absorption de l'aprépitant. De plus chez Ryan et col. la dose de 1,5 g de gingembre semble moins efficace que les doses de 0,5g et 1g (247), ce qui conduit à ne pas préconiser de doses supérieures à 1g par jour. Toutes les études sont à faible risque de biais (3 études avec un score de Jaddad à 5/5 et deux à 4/5), mais mise à part les études de Ryan et col. en 2012 et Zick et col. en 2009, elles incluaient peu de patients. Cependant, l'essai de Ryan et col. , incluant le plus d'individus (576 patients), n'a pas été inclus dans la méta-analyse à cause du manque de certaines données brutes. Cet essai ayant eu des résultats positifs, cela a sans doute influencé négativement le résultat de la méta-analyse.

À la même époque, deux revues systématiques incluant à peu près les mêmes essais, l'une par Haniadka et col. en 2012 et l'autre par Marx et col. en 2013, ont abouti à une conclusion plus optimiste sur l'effet du gingembre (250,251). Pour les deux équipes, les preuves concernant l'utilisation clinique du gingembre sont ambiguës et des essais supplémentaires portant sur un plus grand nombre de patients sont nécessaires. Cependant le faible risque d'effet secondaire et la disponibilité de la matière première en font un traitement avec du potentiel. Marx et col. en suivant les recommandations de la *National Health and Medical Research Council* (Conseil national pour la recherche en santé et médecine), l'agence australienne de financement de la recherche en santé, attribuent le grade C à l'utilisation du gingembre comme antinauséux dans le cadre de chimiothérapie. Ceci correspond à un niveau de preuve faible.

Depuis, on peut rajouter trois essais qui aboutissent peu ou prou aux mêmes conclusions. Une thèse de pharmacie à l'université Shahid Beheshti de Teheran portant sur 36 patients recevant du cisplatine n'a pas détecté de différence entre 1g de gingembre et un placebo (252). L'essai était un plan d'étude croisé, randomisé et en double aveugle, le risque de biais est peu clair mais potentiellement moyen. En 2017, Thamlikitkul et col. ont également publié un essai en plan d'étude croisé, randomisé et en double aveugle portant sur 34 personnes atteintes de cancer du sein pour un total de 68 cycles de chimiothérapie (253). Les patients recevaient 1g de gingembre ou de placebo. durant 5 jours après la chimiothérapie. Les auteurs n'ont pas détecté de différence entre les deux groupes concernant les NNCI aigus ou retardés ou les effets indésirables. Enfin, en 2018, Li et col. ont publié un autre essai en plan d'étude croisé, randomisé et en double aveugle, sur 146 patients prenant 0,5g de gingembre ou un placebo (254). Les chercheurs n'ont pas détecté de différence significative de NNCI entre les deux groupes, y compris chez les patients ayant reçu de l'aprépitant. La particularité de cette étude est qu'elle a été réalisée avec un protocole de

contrôle des NVCI optimal, avec ondansétron, dexaméthasone et souvent aprépitant, ce qui n'était pas le cas des études précédentes.

Deux autres essais ont eu des résultats plus positifs. Un RCT mené par Marx et col. et publié en 2017 (255) incluait 51 patients qui prenaient soit 1,2 g d'extrait standardisé de gingembre, soit un placebo. Les chercheurs n'ont pas détecté de différence significative en terme de prévalence ou de sévérité des NVCI mais ont détecté une amélioration significative de la qualité de vie et de la fatigue dans les cycle 1 et 3, dont une amélioration de la qualité de vie liée aux NVCI mais uniquement pour le premier cycle. Cependant les auteurs ne peuvent pas dire avec certitude si cette différence dans les scores de qualité de vie a un véritable impact clinique, de plus avec l'attrition³¹, l'étude n'avait pas un effectif suffisant pour détecter les changements prévus passé le premier cycle. Les chercheurs n'ont pas détecté d'effets indésirables liés au gingembre, y compris dans la sous-population traitée par aprépitant, mis à part un arrière goût de gingembre dans la bouche pouvant altérer l'insu. Un autre RCT mené par Konmun et col. et publié en 2017, testait un composé extrait du gingembre, le 6-gingerol (256). 88 patients recevaient 10 mg de 6-gingerol ou un placebo et le paramètre principal était la réponse complète (RC), soit l'absence de vomissement ou d'utilisation de traitement de secours durant un cycle de chimiothérapie. Les patients de cette étude sont traités en continu durant 12 semaines et ne reçoivent pas d'aprépitant. La RC était significativement plus importante dans le groupe prenant du 6-gingerol que dans le groupe placebo, pour les phases aiguë et retardée. De même la gravité des NVCI est moins importante dans le groupe traité que dans le groupe placebo (0 % contre 17 % de vomissements de grade 3 et 5 % contre 34 % de nausées sévères). La qualité de vie mesurée est également meilleure dans le groupe traité, sans doute grâce à la diminution des NVCI, tout comme la fatigue. Le risque de biais de l'étude est modéré à faible, la technique de randomisation n'est pas décrite ni les mesures concernant l'insu. Cependant les résultats sont prometteurs et nécessiteraient d'être confirmés dans un essai de plus grande ampleur.

D'après les études publiées, il semble que le gingembre ait un intérêt limité dans le contrôle des NVCI qu'ils soient aigus ou retardés, malgré un effet dans d'autres pathologies comme les nausées chez la femme enceinte (257). En effet, les résultats des études sont variables et s'il existe un effet, il est sans doute faible et semble surtout cibler les NVCI aigus. Cependant les études semblent unanimes sur la bonne tolérance des différentes formes de *Z. officinale* utilisées et une dose de 1g par jour répartie en deux prises semble être la plus favorable puisqu'elle ne semble pas interagir avec l'aprépitant. Des essais bien menés sur un

31 Dans un essai clinique, l'attrition est l'abandon de l'essai par des patients participants

plus grand nombre de patients convenablement traités par les protocoles antiémétiques actuels permettraient de pouvoir conclure sur l'effet cliniquement utile ou non d'extrait de *Z. officinale*. Les facteurs intéressants à contrôler sont tout d'abord le genre des patients inclus dans les essais puisque dans la plupart des essais actuellement publiés il y a une majorité de femmes et qu'elles sont plus sensibles aux NVCI (258). Les études devront également essayer de contrôler les NVCI anticipés, comme cela a été le cas dans l'étude de Marx et col. (255). Les autres études incluaient uniquement des patients ayant déjà eu des NVCI, or ces patients sont particulièrement à risque de NVCI anticipés et sont potentiellement plus résistants aux traitements antiémétiques (259). Les traitements utilisés devraient également être mieux décrits et standardisés, surtout concernant la quantité de 6-gingerol qui semble être le composé le plus prometteur du gingembre (256). La question du traitement en continu peut également se poser car l'essai ayant eu les meilleurs résultats est également le seul à avoir proposé un traitement en continu (256). Il est intéressant de noter que l'insu dans les essais risque d'être facilement levé par les patients, notamment à cause de l'odeur des capsules ou l'arrière-goût laissé par le traitement (249,254,255). Dans les essais par Zick et col., Li et col. et Marx et col., les patients dans le groupe traité arrivaient significativement à prédire leur groupe.

Le cannabis (*Cannabis sativa*) et ses composants, les cannabinoïdes, sont utilisés contre les NVCI. Dans une revue de 2016 sur le dronabinol, May et Glode reviennent sur son efficacité dans les NVCI seul ou en combinaison avec l'ondansetron (260). De nombreux essais publiés avant 1998 montrent une efficacité du dronabinol, de la nabilone (un analogue du dronabinol) ou du levonantradol (également un analogue du dronabinol) contre les antiémétiques utilisés à l'époque (dompéridone, metoclopramide et chlorpromazine par exemple) (261). Cependant, l'apparition des sétrons et plus tard des antagonistes NK₁ ne permet pas de justifier de leur efficacité actuelle dans la prise en charge des NVCI, d'autant que les cannabinoïdes présentaient un profil d'effets indésirables supérieur aux témoins, avec un nombre de patients se retirant des études plus important dans ce groupe (261). Dans un essai de Meiri et col. le dronabinol a été utilisé seul ou avec l'ondansetron, tandis que les témoins étaient ondansetron seul ou placebo (262). Les différences entre les trois groupes de traitement sont minimales et ne semblent pas favoriser l'ajout de dronabinol. May et Glode notent l'existence de plusieurs essais récents mais non publiés portant sur les cannabinoïdes et les NVCI qui pourraient éclairer plus avant les données dont nous disposons (260). La MASCC ne recommande pas l'utilisation de cannabinoïdes et ne retient que l'olanzapine dans les NVCI réfractaires (263), cependant le NCCN inclut le dronabinol en traitement éventuel

pour les NCVI réfractaires malgré le manque de données (264). On peut donc considérer réserver ces traitements pour les cas où rien d'autre n'est disponible.

La MTC est également utilisée pour réduire les NVCI et une méta-analyse de Chen et col. de 2016 a évalué le RR de l'incidence NVCI chez des patients atteints de cancer colorectal (CCR) traités par oxaliplatine et recevant un traitement par MTC. Pour les traitements oraux, il est à 0,62 (CI_{95%}:[0,55;0,69]), mais les chercheurs ont également utilisé une matrice pour extraire les plantes les plus intéressantes à partir des mélanges utilisés. Les six plantes sélectionnées sont *Atractyloides macrocephala* (poudre de racine), le champignon polypore *Wolfiporia extensa* (sclérote séché) et *Coix Lacryma-jobi* (poudre des graines) au plus haut niveau puis *Glycyrrhizza urlaensis* (poudre de racine) et enfin *Astragalus membranaceus* et *Panax ginseng* dont nous avons parlé précédemment. Malheureusement les articles utilisés dans cette méta-analyse sont en chinois et les auteurs relèvent les risques de biais des études qu'ils utilisent. Néanmoins, la consistance des résultats associés à ces plantes nécessiteraient une étude plus approfondie de chacune. On peut également citer le travail autour de l'huile extraite des baies de *Brucea javanica* que nous avons revu dans la partie relative à la qualité de vie. Shan et col. avaient rapporté en 2011 une diminution significative de l'incidence des nausées et vomissement de grade I et II (217) et en 2018, dans une méta-analyse de portant sur l'efficacité de l'huile des baies de *B. javanica* dans le cancer gastrique, Wu et col. ont calculé un RR pour l'incidence des nausées et vomissement de 0,69 (CI_{95%}:[0,52;0,93]). Cependant toutes ces études ont là encore des nombreux problèmes de biais et nécessitent des preuves plus concrètes avant de pouvoir établir une efficacité réelle ou non.

III.3.2 Diarrhées

Les diarrhées sont un autre EIS fréquent en oncologie. Son origine peut être variée, comme une intervention chirurgicale, une infection liée aux soins, la radiothérapie ou la chimiothérapie. Le principal danger des diarrhées est la déshydratation qui peut engendrer ensuite une insuffisance rénale, des troubles hydro-électrolytiques et peut aller jusqu'à causer le décès du patient (265).

Tableau 6: Gradation des diarrhées, adaptée de Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), National Institute of Health (2009)

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Augmentation du nombre de selles par jour jusqu'à 4	Augmentation de 4 à 6 selles par jour	Augmentation de plus de 7 selles par jour. Incontinence, interfère avec les tâches quotidiennes, hospitalisation	Mise en jeu du pronostic vital, prise en charge urgente	Décès

La prise en charge de la diarrhée est bonne et consiste tout d'abord dans la réhydratation du patient, l'administration de l'opéramide et les règles hygiéno-diététiques pour les diarrhées de grade 1-2 et en plus l'hospitalisation avec l'utilisation d'octréotide pour les diarrhées de grade 3-4 (266).

Il n'y a pas réellement de manque que pourrait pallier la phytothérapie pour cet EIS. Cependant la MTC est utilisée en Asie pour réduire tous les effets secondaires dont celui-ci. Un médicament en particulier est évalué dans le cas des cancers de la sphère digestive, le PHY906. Il s'agit d'un mélange de quatre plantes : *Scutellaria baicalensis*, *Glycyrrhiza uralensis*, *Paeonia lactiflora* et *Ziziphus jujuba*. En 2012, Liu et Cheng ont réalisé une revue des différents essais cliniques portant sur ce mélange (267). Les études revues ont toutes moins de 30 patients et sont de qualité méthodologique faible, mais Kumar et col. en 2011 (268) ont détecté une diminution des diarrhées de grade 3/4 et une diminution de l'utilisation des antidiarrhéiques, tout comme Alsamarai et col l'année précédente (261). Ces deux études évaluaient une association avec l'irinotécan pour lequel la diarrhée est un facteur limitant. Chez Lam et col. en 2010 (270) l'utilisation de PHY906 est associée à une meilleure qualité de vie tandis que chez Saif et col. en 2014 (271), la prise de PHY906 améliore la qualité de vie, diminue l'utilisation d'antidiarrhéiques et améliore même la prise en charge de la douleur. On peut noter que même si les preuves sont faibles, les études n'étant pas réalisées en Chine donnent plus de crédit à l'utilisation de ce mélange de plantes qui nécessiterait une évaluation plus poussée, surtout en combinaison avec l'irinotécan et la capécitabine dans les cancers digestifs pour lesquels les résultats de phase I/II sont prometteurs.

III.4) Symptômes de la ménopause chez des femmes atteintes de cancer

La ménopause est la période de la vie des femmes durant laquelle elles ne peuvent plus se reproduire. Elle est caractérisé par la disparition des œstrogènes suite à l'épuisement des follicules ovariens. Les symptômes les plus courants sont les bouffées de chaleur, les troubles du sommeil, les problèmes du tractus génital (sécheresses, troubles urinaires) et des douleurs mammaires (272,273). Le principal traitement proposé est une supplémentation en hormones, cependant ce n'est pas possible pour les femmes ayant eu des cancers hormonodépendants car cela double le risque de récurrence (274). De plus, de nombreux traitements du cancer utilisent des anti-hormones comme le tamoxifène qui est un anti-œstrogène et qui provoque, entre autres, des EIS similaires à ceux de la ménopause (275). Pour toutes ces personnes, ces symptômes peuvent être vécus comme handicapants et leur prise en charge par les SOS améliorerait leur qualité de vie (273).

Une des plantes les plus utilisées dans le traitement des symptômes liés à la ménopause est l'actée à grappes (*Actea racemosa*). Cependant son utilisation chez les patientes atteintes de cancer ou en rémission est discutée à cause du mode d'action supposé de la plante, en modulant le récepteur sélectif aux œstrogènes, soit comme antagoniste compétitif en présence d'hormone, soit comme agoniste partiel en leur absence. Une revue systématique de Fritz et col. de 2014 (276) a retenu 26 articles, cependant 7 sont des essais non contrôlés ce qui n'a pas grande valeur dans le cas des symptômes de la ménopause où l'effet placebo explique une part importante de l'effet observé (277). Restent donc 14 RCT cherchant à évaluer l'effet d'extrait d'*A. racemosa* sur les symptômes ou sur les tissus sensibles aux œstrogènes et 5 études observationnelles dont l'objectif était d'évaluer l'impact sur la récurrence ou l'apparition de cancers. Les essais contrôlés sont tous non significatifs sur la réduction des bouffées de chaleur et la plupart des essais échouent à trouver un changement provoqué sur les tissus sensibles aux œstrogènes mis à part un essai sur des femmes infertiles qui ont présenté une épaisseur endométriale significativement plus importante (278). Le risque de biais des essais est moyen ou peu clair. Concernant le risque relatif de cancer du sein, deux des études n'ont pas trouvé de résultat significatif avec un RR=0,8 (CI_{95%}[0,36;1,00]) pour la cohorte de Obi et col. (279) et un RR=1,17 (CI_{95%}[0,75;1,82]) pour la cohorte de Brasky et col. (280). Cependant l'étude de Rebbeck et col. (281) a trouvé une réduction significative du risque relatif de cancer du sein chez les femmes prenant un extrait d'*A. racemosa*, RR=0,47 (CI_{95%}[0,27;0,82]) et l'étude de Henneicke von Zepelin et col. a donné une réduction des récurrences de cancer avec un rapport des risques instantanés de 0,83 (CI_{95%}: [0,69;0,99]).

Pour conclure sur *A. racemosa*, d'après une revue Cochrane de 2012 (282), il semblerait que la plante n'ait pas de réelle efficacité sur les bouffées de chaleur et il n'est pas possible de conclure sur les autres symptômes de la ménopause. C'est également la conclusion d'une méta-analyse de Franco et col. de 2016 (283). D'un autre côté, elle ne semble pas non plus présenter de risque chez les patientes ayant eu un cancer du sein. Il n'est donc pas nécessaire de dissuader les patientes de l'utiliser mais les preuves en sa faveur ne suffisent pas non plus à la conseiller.

Parmi les autres traitements, on peut retrouver les isoflavones de soja (*Glycine max*) et du trèfle des prés (*Trifolium pratense* appelé aussi trèfle rouge en référence à son nom anglais *red clover*), qui sont des phytoœstrogènes, c'est à dire des composés mimant l'activité des oestrogènes mais provenant de plantes. Les données sont là aussi mitigées sur leur efficacité. En 2013 déjà, une méta-analyse Cochrane (284) ne pouvait pas conclure sur les extraits de soja à cause de la grande variabilité des études, des différences de sévérité des symptômes entre les études et du risque de biais. Cependant un isoflavone du soja en particulier, la génistéine, semble réduire significativement l'incidence des bouffées de chaleur. Le niveau de preuve est faible car le nombre de sujets est faible les méthodes utilisées auraient pu amener des biais. Une méta-analyse de Chen et col. de 2015 (285) a tenté d'agrèger les données des essais sur le soja, prenant en compte l'avis de la méta-analyse de Lethaby et col. mais estimant pertinent de le faire malgré tout. Utilisant 15 RCT sur l'efficacité d'isoflavones de soja, ils aboutissent à la conclusion d'une absence d'efficacité des isoflavones de soja sur l'index de Kupperman (IK), un score portant sur 11 effets indésirables de la ménopause. Concernant la réduction de la fréquence des bouffées de chaleur contre un placebo, la méta-analyse trouve une amélioration significative (différence moyenne=0,89, $p<0,005$), mais dans le détail des dix études, six concluaient à l'absence d'efficacité et quatre à une amélioration alors que l'analyse du biais de publication concluait à la présence de ce biais ($p=0,036$), on peut donc douter de ce résultat et se ranger derrière l'avis plus prudent de Lethaby et col. L'étude des EIS ne montre pas de différence significative entre les isoflavones et un placebo et la recherche de biais de publication est cette fois non-significative. Dans une méta-analyse de 2016, Franco et col. ont abouti à une légère amélioration des bouffées de chaleur par la prise de phytoœstrogènes, soja et trèfle des prés confondus (283) avec en moyenne -1,31 événement par jour (IC_{95%}:[-2,02 ; -0,61]). Cependant, les études avaient toutes au moins un biais à haut risque, voire plusieurs, et 80 % de l'hétérogénéité entre les études pouvait être expliquée par la présence de ces biais. Il est encore une fois compliqué de conclure positivement sur ces études, il est possible que les extraits de soja aient un effet faible sur les

bouffées de chaleur, mais nous ne pouvons pas en être sûrs à l'heure actuelle ; la génistéine seule semble avoir une efficacité, même si elle reste inférieure à celle des traitements hormonaux.

Concernant *T. pratense*, une revue Cochrane de 2012 concluait à l'absence de preuves de son efficacité car les essais les plus biaisés étaient les seuls à détecter un effet significatif tandis que les autres ne détectaient rien (284). Depuis, une nouvelle méta-analyse par Myers et Vigar a conclu à l'efficacité de 80 mg d'un extrait standardisé de *T. pratense*, le Promensil® (286). La principale différence entre les deux étant une étude de Shakeri et col. de 2011 (287). Cette étude iranienne porte sur 72 patientes, le nombre de patientes est bien calculé, la méthode de randomisation décrite. Cependant le nombre de bouffées de chaleur, utilisés dans la méta-analyse de Myers et Vigar, n'est pas décrite dans l'article original où un score est utilisé. De plus la différence de résultat entre cette étude et les autres est telle qu'il est compliqué de comprendre pourquoi les autres études n'ont pas réussi à détecter ce même effet. Plus d'études sont donc nécessaires pour conclure sur cette plante, avec l'espoir d'une efficacité.

Le problème des phytoœstrogènes est qu'à cause de leur activité œstrogénique ils pourraient accroître le risque de cancer du sein ou sa récurrence. Dès 2005, l'AFSSA (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments), devenue aujourd'hui l'ANSES (Agence Nationale de Sécurité Sanitaire alimentation, environnement, travail) avait été saisie pour se prononcer sur les phytoœstrogènes et avait conclu à une absence d'efficacité ou un effet faible sur les symptômes de la ménopause mais pas d'augmentation du risque de cancer du sein (288). Cependant elle soulève aussi la faiblesse méthodologique des études référencées. Dans un triptyque sur les phytoœstrogènes (289–291), une équipe française a étudié en détail les différentes facettes de l'utilisation de ces derniers, notamment des variations interindividuelles importantes d'absorption et de métabolisation, ainsi que des variations très importantes des différents produits à base de phytoœstrogènes, ces deux facteurs rendant très compliqué d'assembler des études afin de construire une méta-analyse cohérente. Dans leur dernier articles, les auteurs et autrices analysent la littérature et concluent eux aussi à l'absence de preuve sur l'efficacité des phytoœstrogènes dans les bouffées de chaleur ainsi que sur l'absence de données rassurantes sur l'utilisation des phytoœstrogènes chez les femmes ayant eu un cancer du sein. Dans l'état actuel des connaissances, mieux vaut donc éviter les plantes contenant des phytoœstrogènes chez les patientes ayant eu des cancers hormono-dépendants.

III.5) La Douleur

La douleur est un EIS très handicapant pour lequel on distingue deux composantes, la douleur nociceptive et la douleur neuropathique. La douleur nociceptive est le fonctionnement normal de la douleur et provient de la stimulation des nocicepteurs ou des terminaisons libres. Au contraire, les douleurs neuropathiques viennent de lésions du système nerveux et sont beaucoup plus complexes à traiter car elles peuvent résister aux opiacés (292). La gestion de la douleur est prise très au sérieux dans les services de cancérologie et fait partie du panier de base des SOS depuis le début comme nous l'avons vu dans le chapitre I. L'évaluation de la douleur se base sur des échelles comme l'EVA (Échelle Visuelle Analogique), où le patient fait glisser un curseur sur une réglette entre « pas de douleur » et « douleur maximale imaginable » ce qui permet de quantifier la douleur et d'évaluer son évolution chez un même patient. Il existe également des questionnaires pour des types de douleurs spécifiques qui sont plus des outils qualitatifs (292).

La prise en charge actuelle des douleurs repose sur les antalgiques de palier II quand l'EVA est entre 30 mm et 70 mm et surtout de palier III si l'EVA est supérieure à 70 mm. Pour les douleurs neuropathiques, le traitement de première ligne comprend la gabapentine, les antidépresseurs tricycliques et la lidocaïne locale, mais on retrouve souvent également un morphinique associé dans le cas des douleurs cancéreuses mixtes et en cas d'échecs on peut également trouver des traitements comme la venlafaxine ou la capsaïcine (292). Les carences actuelles dans la gestion de la douleur sont surtout la prise en charge des douleurs neuropathiques cependant un traitement de la douleur nociceptive non opiacé permettrait de traiter la douleur dans les rares cas d'allergies croisées.

Le principal traitement phytothérapeutique dans le traitement de la douleur est le cannabis que nous avons déjà évoqué dans les CINV où il ne trouvait pas de réelle place pour l'instant. Nous n'aborderons pas la problématique de sa légalisation et nous attacherons uniquement à évaluer les preuves de son efficacité dans la prise en charge de la douleur. Cependant une différence majeure entre *C. sativa* et toutes les autres espèces évaluées au cours de ce travail est la voie d'administration. Si pour les autres plantes et extraits on retrouvait une seule voie, locale ou orale, rarement injectable, et l'on s'attachait à évaluer seulement l'efficacité, ici l'usage habituel du cannabis est l'inhalation des produits de combustion, dont la plupart sont dangereux pour la santé. Il est compliqué de lier directement l'usage de cannabis au développement de cancers mais les preuves actuelles tendent à donner la fumée de cannabis comme équivalente à celle du tabac (293). Il semble préférable d'axer la

recherche future sur la vaporisation du cannabis plutôt que sur sa combustion car la première émettrait moins de particules nocives (294,295). De même le système oromucosal du Sativex® permet de s'affranchir de toutes les particules mais il ne s'agit pas d'un médicament à base de plante puisqu'il ne contient que du THC et du CBD.

S'agissant de la voie d'administration historique la majorité des essais cliniques sur le cannabis médical portent sur l'inhalation des produits de combustion, mais des essais récents portent sur la vaporisation d'extrait de cannabis. Une revue de Kramer de 2015 (296) a répertorié les différents essais cliniques réalisés sur le cannabis médical et on peut voir que le nombre de sujets est faible dans chacune des études. Abrams et col. (297) ont réalisé une étude sur 50 sujets et trouvent une diminution d'au moins 30 % de la douleur, ce qui correspond au critère utilisé pour les analgésiques conventionnels. Wilsey et col. (298) ont réalisé une étude sur 38 patients et ont détecté une analgésie supérieure à celle du placebo, mais également un profil d'effets indésirables neurologiques (baisse des performances neuropsychologiques, effets psychoactifs) qui peuvent être recherchés en soins palliatifs mais délétères en traitement chronique. Toutes les autres études incluaient moins de 30 patients (299–302). Dans l'ensemble, les preuves avancées vont dans le sens d'une réduction des douleurs neuropathiques et nociceptives par le cannabis comparé à un placebo mais le niveau de preuve reste faible (303). Une méta-analyse originale de Andreae et col. évalue à 1/5,6 le nombre de personnes soulagées de leurs douleurs neurologiques à court terme par du cannabis, sans pouvoir juger de l'efficacité sur le long terme ni sur le risque associé (304). Il faut également noter que toutes les études précédentes ont été effectuées sur des douleurs neuropathiques dans d'autres contextes que le cancer (diabète, infection au VIH...), il n'y a pour l'instant pas de preuves d'efficacité dans les SOS mais il est envisageable d'extrapoler ces résultats (305).

Le profil d'effets indésirables du cannabis est neurologique d'abord avec une baisse de l'attention, fatigue, étourdissements, maux de tête, confusion, effets psychoactifs et troubles de la mémoire (287, 288, 291, 292, 296, 297). On trouve aussi des altérations psychiatriques, en particulier de l'anxiété ou une dysphorie (287, 291, 292). Elis et col. ont dû exclure deux patients de leur étude en raison d'une psychose induite par le cannabis et d'une toux irréductible, réversibles à l'arrêt du traitement, les autres exclusions n'étaient pas estimées liées au cannabis (302). De manière générale les EIS sont présents mais semblent modérés (304), il faut cependant faire attention dans des populations fragiles comme les personnes âgées ou des antécédents psychiatriques.

Les concentrations efficaces sont contradictoires entre les essais, Wallace et col. ne trouvent pas d'effet à 2 % m/m de THC, une réduction de la douleur à 4 % et une augmentation de la douleur à 8 % (300), quand au contraire Wisley et col. trouvent la même réduction de douleur à 3,53 % qu'à 1,29 % (298). Abrams et col. trouvent une analgésie efficace à 3,56 % tandis que Ware et col. ne trouvent pas d'analgésie efficace à 2,5 % ou 6 % mais en trouvent à 9 % (301). Ces disparités peuvent être dues à une variabilité individuelle importante ressortant d'autant plus que les études ne comportent pas beaucoup de patients. Peut-être que l'effet du cannabis n'est pas très élevé et que la disparité est liée au hasard. Dans tous les cas il semble plus efficace aujourd'hui de conseiller une titration du cannabis thérapeutique personnalisé jusqu'à la dose minimale efficace et la discussion de l'arrêt en cas d'EIS trop importants (308). Pour conclure, le cannabis thérapeutique pourrait avoir une place en SOS, plutôt sous forme vaporisée et uniquement dans le contexte des douleurs neurologiques. Son utilisation doit se faire de manière très prudente à cause du profil d'EIS et du manque de données solide sur son utilisation. Des essais cliniques plus importants sont nécessaires avant d'envisager son utilisation de manière extensive.

Nous avons fait la revue dans cette partie des différents symptômes pouvant bénéficier de l'apport de la phytothérapie dans le cadre des SOS. La première chose remarquable est la diversité des solutions possibles apportées par les plantes. Cette diversité est engendrée par le grand nombre d'espèces existantes et la grande variété de composants dans chacune d'elles. Il ne s'agit pourtant pour la plupart que d'espèces déjà traditionnellement utilisées et on peut se demander s'il n'existerait pas d'autres solutions dans des espèces jamais testées ou même non découvertes. Cette diversité se retrouve également dans l'ingéniosité des traitements proposés par les médecins du monde entier pour traiter leurs patients, parfois par manque de traitements modernes ou par l'absence d'autres solutions. Cependant cette diversité a aussi pour conséquences la réalisation de multiples études, souvent de très faible puissance et portant sur très peu d'individus. Pour une même plante testée, la variété des protocoles rend hasardeux l'assemblage des données en méta-analyse. La simple question de la dose de plante à utiliser n'est pas résolue, chacun testant dans son coin selon ses idées. Toutes les limites actuelles à l'utilisation de la phytothérapies abordées dans la seconde partie se ressentent terriblement dans la revue des différentes preuves disponibles et le manque de moyens attribués à la discipline ce qui se traduit par cette une difficulté de se prononcer sur l'efficacité des plantes abordées, à de rares exceptions près.

La prochaine partie se veut plus axée sur la pratique et sera composée de monographies des principales plantes abordées dans cette thèse avec l'usage qui peut en être conseillé ainsi que les éventuelles interactions avec les traitements anticancéreux, quand ces données sont disponibles.

IV Application à l'officine

Cette partie plus orientée vers la pratique est constituée de fiches récapitulatives effectuées pour les plantes les plus intéressantes (par leur utilité ou par leur utilisation importante). L'objectif est d'évaluer les données disponibles et d'en tirer des recommandations cliniques lorsque les données le permettent. Chaque fiche comporte 6 paragraphes traitant des items suivants :

- 1- Court texte descriptif et illustration de la plante
- 2- Description chimique de la plante
- 3- Indications
- 4- Mécanisme d'action
- 5- Contre-indications, précautions d'utilisation et interactions
- 6- Conclusion se basant sur les niveaux de preuves

Les références pour les interactions entre plante et métabolisme sont référencées sur la base de données Hedrine (*Herb-Drug Interaction Database*, base de donnée des interactions plante-médicament) ainsi que du document des hôpitaux universitaires de Genève « Interactions médicamenteuses, cytochromes P450 et P-glycoprotéine (Pgp) »(309,310)

Les niveaux de preuves utilisés (I à V) sont ceux des recommandations de la MASCC/ISOO (*Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society of Oral Oncology*, association internationale de soins de support en oncologie et la société internationale d'oncologie orale). Dans les critères ont été ajoutés les études à haut risque de biais comme décrites dans l'analyse des preuves en partie III.

Niveau de preuve	Critères
I	Preuves obtenues à partir de méta-analyses de plusieurs études bien réalisées et avec contrôle ; essais randomisés avec peu de faux positifs ou faux négatifs.
II	Preuves obtenues à partir d'au moins une étude avec contrôle bien réalisée ; de plusieurs essais randomisés bien conduits mais avec de fortes chances de faux positifs ou négatifs.
III	Preuves obtenues à partir de méta-analyses de plusieurs études à haut risque de biais ; d'études bien réalisées dans des conditions quasi-expérimentales.
IV	Preuves obtenues à partir d'essais non expérimentaux bien réalisés et décrits ; d'essais expérimentaux à haut risque de biais
V	Preuves obtenues à partir d'exemples cliniques et de rapport de cas

Achillea millefolium L.

Achillée millefeuille

A. millefolium est une plante herbacée polymorphe de la famille des *Asteraceae*, dont la taxonomie est complexe et est constituée de douze espèces dans la seule Europe centrale (311). On peut cependant la décrire comme une plante ayant des feuilles pubescentes à la face intérieure, doublement pennées, découpées en lanières courtes. Les fleurs souvent blanches sont organisées en capitules réunis en corymbes. On l'utilise depuis la Préhistoire en Europe (312).

La partie utilisée est la sommité fleurie qui doit comporter au moins 2 ml/kg d'huile essentielle et 0,02 % de proazulènes (313). La plante contient des lactones sesquiterpéniques comme les proazulènes, des acides-phénols (1,5%) et des flavonoïdes (0,6%) très variés.

L'utilisation traditionnelle reconnue est pour la voie orale la perte d'appétit, les troubles gastro-intestinaux légers et les spasmes associés aux menstruations. Pour la voie locale on reconnaît le traitement des petites plaies (313). Dans les SOS les données sont disponibles dans la mucite, sous forme de bain de bouche.

Le mécanisme d'action proposé est lié aux sesquiterpènes et semble multiple *in vitro* (inhibition des metalloprotéases, interférence avec le métabolisme de l'acide arachidonique (311)) et l'huile essentielle est antifongique et antibactérienne *in vitro*.

On contre-indique *A. millefolium* en cas d'allergie aux *Asteraceae* et on la déconseillera chez les enfants de moins de 12 ans et chez la femme enceinte ou allaitante.

Les preuves en faveur de l'utilisation de bain de bouche d'*A. millefolium* dans les mucites sont faibles (IV), le manque de standardisation de l'extrait et de preuves ne permet pas de recommander son utilisation.



Illustration 1: *Achillea millefolium* à Haßloch (Allemagne), par G. Slickers (2004)

Actaea racemosa L. , *Cimicifuga racemosa* Mutt.

Actée à grappe, *black cohosh*

A. racemosa est une plante de la famille des *Ranunculaceae* originaire des plaines d'Amérique du nord. Certains botanistes la classent dans le genre *Cimicifuga* mais les études phylogénétiques récentes l'ont replacée dans le genre *Actaea* (314). C'est une herbacée à larges feuilles composées qui poussent depuis un grand rhizome. Les fleurs n'ont ni pétales ni sépales et sont présentées sur une grande tige. La plante peut atteindre 2,50 m (315).

La partie utilisée est le rhizome (ou un extrait). Il contient entre autres des sucres, des acides gras, de l'acide caféique et des isoflavones et au moins 1 % de glucosides triterpéniques (316). Les composés les plus étudiés sont les triterpènes avec l'actéine, la cimicifugosine et la formonométine (282).

C'est une espèce traditionnellement utilisée par certaines tribus amérindiennes contre la malaria, les rhumatismes, mais aussi pour les dysménorrhées et les accouchements (317). La monographie de la plante ne comprend pas d'usage traditionnel mais un usage bien établi de soulagement de symptômes de la ménopause comme des bouffées de chaleur ou une sueur profuse (316). C'est ce même usage qui est recherché en SOS.

Le mécanisme d'action avancé est une action œstrogénique directe de la formonométine ainsi qu'une stimulation des récepteurs dopaminergiques D₂ de l'extrait total de la plante (276,311).

On contre-indiquera la prise d'extrait en cas d'allergie. De nombreux cas d'atteintes hépatiques ont été rapportés dans la littérature, l'AFFSAPS en 2006 mentionnait 42 cas notifiés et l'agence britannique du médicament 36 (318). On évitera donc son administration avec d'autres hépatotoxiques ou sur une insuffisance hépatique. Il pourrait également y avoir un risque en cas de co-administration avec le **tamoxifène**, une étude montre un risque accru de saignements vaginaux (319) (surtout liés au tamoxifène) et une étude *in vitro* trouve une diminution de la formation des métabolites du tamoxifène (320). Le mécanisme proposé est une inhibition des CYP2D6 et 3A4, cependant des études chez des volontaires sains ne détectent pas de modification du CYP2D6 (321,322) et si on détecte une modification *in vitro* du CYP3A4, on ne trouve pas de répercussion chez le volontaire sain (323). Même si le mécanisme d'action n'est pas connu, on évitera donc par précaution la co-administration avec le tamoxifène. L'extrait d'*A. racemosa* semble également diminuer l'activité du **cisplatine** chez l'animal, il faudra donc déconseiller l'association. On peut également mentionner une augmentation *in vitro* de la toxicité de la **doxorubicine** et du **docétaxel**, utilisés dans le cancer du sein. Par précaution il faudra également éviter cette association. Il est théoriquement possible que la prise d'*A. racemosa* puisse participer à un syndrome sérotoninergique, cependant la base de données Hedrine estime le risque comme faible. Enfin, il ne semble pas y avoir d'effet phytoœstrogène et donc pas de risque de récurrence de cancers hormonodépendants.

Les preuves sur l'utilisation d'*A. racemosa* montrent une inefficacité sur les bouffées de chaleur (II) et ne permettent pas de conclure sur les autres symptômes liés à la ménopause (IV). Il ne convient donc pas de la conseiller.



Illustration 2: Fleur d'*Actea racemosa* en Allemagne, par H. Zell (2009)

Allium sativum L.

Ail cultivé

A. sativum est une plante herbacée vivace de la famille des *Liliaceae*. Les feuilles sont linéaires et engainantes, les fleurs blanches ou roses sont sous forme d'ombelles mais la reproduction est plutôt végétative à partir d'un bulbe formé de caïeux enveloppés dans une tunique commune (324). On utilise son bulbe séché depuis l'Antiquité dans tout le pourtour méditerranéen.

La plante contient des sucres, des saponosides, mais surtout des dérivés soufrés dont le plus connu est l'alliine. Cette substance est ensuite dégradée en alliicine (0,3 % de la masse fraîche) puis continue sa dégradation jusqu'au disulfure de diallyle, le composé principal de l'odeur de l'ail. D'autres composés soufrés sont présents comme les ajoènes (325). Il existe également un extrait d'ail vieilli dans l'éthanol dépourvu d'alliicine.

La pharmacopée européenne ne reconnaît que deux indications traditionnelles à l'ail : prévention de l'athérosclérose et traitement des symptômes du rhume (326). Cependant l'ail est aussi utilisé comme antioxydant, notamment en prévention des cancers, et c'est dans cette indication qu'il peut être demandé par des patients atteints de cancers.

La pharmacologie de l'ail n'est pas totalement élucidée mais les propriétés antiagrégantes plaquettaires semble liée aux ajoènes tandis que l'alliicine inhiberait l'angiotensine II. Les sulfures d'allyle, eux, agiraient sur les CYP450 et diminueraient la production de cancérogènes chimiques. Les composés soufrés agissent également en absorbant les espèces réactives de l'oxygène (ERO) (98).

Les effets indésirables de l'ail sont surtout la mauvaise odeur et les troubles gastro-intestinaux, mais aussi des saignements et des allergies. Cependant l'ail présente un risque important d'interactions. Chez le volontaire sain il inhibe les CYP2E1, 2C9 et 2C19 (327). Il inhibe également le CYP3A5 chez les porteurs de l'allèle *1A ce qui diminue la clairance du **docétaxel**. Il y a une induction probable des CYP3A4 intestinaux, mais pas hépatiques qui serait due à l'alliicine (327). Malgré une inhibition *in vitro* du CYP1A2 il ne semble pas y avoir d'effet clinique chez le volontaire sain. Il semble exister une interaction dont le mécanisme n'est pas élucidé avec la glycoprotéine P (P-gp). Il existe également des cas d'interaction avec la warfarine conduisant à des hémorragies.

L'ail n'a pas de réelle indication en SOS mais sa réputation comme prévenant le cancer et ses capacités antioxydantes en font une plante couramment utilisée. Il faudra donc faire attention aux interactions chez les patients souhaitant continuer leur traitement à base d'ail et préférer l'extrait d'ail vieilli, dépourvu d'alliicine.



Illustration 3: *Allium sativum* dans William Woodville: « Medical botany », Londres, James Phillips, 1793, Vol. 3

Aloe vera L., *A. barbadensis* Mill.

Aloès des Barbades

Les aloès sont un genre de la famille des *Asphodelaceae* dont le représentant le plus connu est *A. vera*. Ce sont des plantes à port arborescent, aux feuilles succulentes, le plus souvent épineuses sur les bords, réunies en rosettes denses sur un tronc épais. Les fleurs sont jaunes et réunies en grappes denses portées par une hampe florale unique (311). L'origine d'*A. vera* est discutée mais elle a été cultivée dès l'Antiquité dans tout le pourtour méditerranéen, au Moyen-Orient, aux Canaries et au Cap-Vert (328).

On utilise soit le suc qui s'écoule spontanément des feuilles coupées et qu'on concentre ensuite par ébullition, soit le gel qui correspond à la partie mucilagineuse de la feuille et qui est raclée. Contrairement au suc séché, la pulpe est très fragile et nécessite un traitement stabilisateur pour être conservée (328). Dans le cadre des SOS, le gel est employé. Celui-ci contient 99 % d'eau, mais aussi des sucres simples ou complexes (60 % du poids sec du gel), dont le principal est l'acémannane (5 % du poids sec). On retrouve aussi de la cellulose et des substances pectiques, ainsi que des lipides, des protéines en faible quantité (311,328).

Le gel d'*A. vera* est traditionnellement utilisé comme cicatrisant, antibactérien et anti-inflammatoire. Dans le cadre des SOS on cherchera son action sur les mucites et les dermites.

Le mécanisme d'action supposé sur l'inflammation passerait par une action sur les cyclooxygénases, la phospholipase A₂, en détruisant la bradykinine et en ayant une action antihistaminique (328).

On contre-indique l'utilisation d'*A. vera* en cas d'allergie.

Les preuves dans l'indication des SOS ne sont pas en faveur de l'utilisation du gel d'*A. vera* dans les mucites (III) ou dans les dermatites radioinduites (II) à cause des preuves en faveur d'une inefficacité et du risque allergique.



Illustration 4: *Aloe vera* sur l'île de Lanzarote (Espagne), par H. Zell (2012)

Calendula officinalis L.

Souci des jardins

C. officinalis est une plante herbacée de la famille des *Asteraceae* dotée de feuilles alternes et sessiles. Les capitules floraux sont jaune à orange, radiés et donnent trois types d'akènes différents : petits et courbés au centre, grand et courbés en périphérie et large doté d'ailes en périphérie.

On utilise les capitules floraux séchés, souvent sous forme d'extrait éthanolique à 80 % appelé teinture-mère. Les capitules contiennent des flavonoïdes (0,3-1,5 % dont du quercétol), du lycopène, des xanthophylles comme la lutéine donnant la couleur, 2-3 ml/kg d'huile essentielle et des polysaccharides. On y retrouve également des composés triterpéniques dont certains sous forme de saponosides comme les calendulosides avec une teneur de 2 à 10 % (311).

Son utilisation traditionnelle est locale, comme traitement pour les petites plaies, adoucissant et antiprurigineux en cas d'affection dermatologiques, dans les brûlures légères et comme antalgique local dans les affections de la cavité buccale (329).

Le mécanisme d'action retenu pour l'effet anti-inflammatoire passe par les composés triterpéniques non osidiques, comme le faradiol. La fraction lipidique du souci est efficace sur l'inflammation de l'oreille de souris et la cicatrisation du rat (330).

Il n'existe pas de contre-indication du souci mise à part une allergie à des *Asteraceae* qui pourrait être croisée.

Les preuves en faveur de l'utilisation de *C. officinalis* dans les mucites sont faibles (IV) et il ne convient pas d'en conseiller l'utilisation. Dans le cadre des radiodermites, les preuves sont contradictoires mais permettent d'envisager son utilisation (III) grâce à un risque faible et à une non-infériorité envers les traitements habituellement utilisés.



Illustration 5: *Calendula officinalis* par F. Köhler dans « Köhler's Medizinal-Pflanzen » (1897)

Cannabis sativa L.

Chanvre, Cannabis

C. sativa est une plante herbacée annuelle de la famille des *Cannabinaceae* divisée en plusieurs phénotypes selon son utilisation. Pour la production de THC on utilise *C. sativa* *subsp. indica*. La tige est cannelée et peut atteindre 1 à 4 m de haut, à la base les feuilles sont opposées et palmatiséquées en 5 ou 7 ; plus haut elles sont alternes et simples ou 3-segmentées (331).

Les composés chimiques les plus importants sont le THC et le CBD. La sélection des plants visera à obtenir des concentrations spécifiques de ces deux produits. Classiquement on recherche une concentration forte en THC avec des taux jusqu'à près de 15 % aujourd'hui. Cependant pour le cannabis médical on cherchera un équilibre entre THC et CBD à des ratio 1/1 ou 1/20 par exemple (308).

L'usage traditionnel pour le cannabis est très ancien et varié. On citera en priorité, outre l'usage récréatif, les effets antalgiques et spasmolytiques, l'effet sédatif, l'effet anticonvulsivant et l'effet antiémétique. Ce sont surtout les effets antalgiques et dans une moindre mesure antiémétiques qui seront étudiés en SOS, ainsi qu'un effet positif sur la cachexie.

On a longtemps cru que seul le THC était responsable de l'activité pharmacologique (332), mais le CBD possède également un profil pharmacologique intéressant dont l'étude est en forte augmentation car il n'a pas d'effet psychoactif (305). Le THC est un ligand à haute affinité aux récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2, tandis que le CBD n'a qu'une faible affinité pour ces récepteurs mais prolonge l'activité de CB1 et va moduler d'autres récepteurs comme le récepteur sérotoninergique 5-HT1A.

L'usage du cannabis médical n'est pas encore autorisé en France mais des expérimentations sont en cours en 2020 ainsi que dans d'autres pays européens. Néanmoins son utilisation devra se faire avec prudence à cause de ses effets psychoactifs et de son profil d'effets indésirables, surtout neurologiques et psychiatriques. Il sera donc déconseillé chez des patients avec des antécédents psychiatriques. Il ne semble pas y avoir d'interactions décrites avec d'autres médicaments.

Le cannabis est à déconseiller dans la cachexie-anorexie liée au cancer (III), il ne convient pas de le conseiller dans les nausées et vomissements chimio-induits (III) mais il peut être utilisé en dernière ligne dans les douleurs neuropathiques liées au cancer (II), sous réserve d'études plus poussées sur les dosages optimaux.



Illustration 6: *Cannabis sativa* par F. Köhler dans « Köhler's Medizinal-Pflanzen » (1897)

Curcuma longa L.

Curcuma

C. longa est une plante herbacée de la famille des *Zingiberaceae*, vivace faisant jusqu'à 1 m de haut. Elle possède de larges feuilles engainantes, lancéolées et alternes, ses fleurs jaunes sont groupées en épis et dispose d'un rhizome aromatique jaune à orange à la coupe.

On utilise le rhizome séché, composé majoritairement d'amidon, dans lequel on retrouve entre 25 et 60 ml/kg d'huile essentielle (majoritairement des sesquiterpènes monocycliques) ainsi que des molécules colorantes, les curcuminoïdes (50 à 60 % de curcumine). De nombreux cultivars existent avec des différentes proportions des constituants.

L'usage traditionnel dans la médecine Ayurvédique ou chinoise est très large, tandis que l'usage traditionnel reconnu en Europe est lié à la sphère gastro-intestinale (cholagogue, cholérétique, apéritive, troubles digestifs d'origine hépatique). Dans les SOS ce sont les propriétés anti-inflammatoires qui sont recherchées.

Les propriétés anti-inflammatoires seraient dues à la curcumine, mais le mode d'action ne semble pas totalement élucidé tant le nombre de cibles *in vitro* sur lesquelles la curcumine semble active sont nombreuses (333).

Le curcuma est contre-indiqué en cas d'allergie, en voie générale en cas d'obstruction des voies biliaires et semble interagir avec de nombreux enzymes. Chez le volontaire sain il inhibe le CYP1A2 et induit le CYP2A6. En se basant sur les études *in vitro*, le service de pharmacologie et toxicologie clinique des hôpitaux de Genève le classe également inhibiteur des CYP2B6, 3A5, 2D6 et 2C9 (310). Cependant vu la faible biodisponibilité de la curcumine il n'est pas évident que ces interactions soient cliniquement valides (333).

Le curcuma par voie orale en prévention des radiodermites est à déconseiller (III) à cause de son manque d'efficacité et des interactions possibles. Le curcuma en voie locale dans le traitement des radiodermites ne peut être conseillé en raison d'un niveau de preuves faible (IV), tout comme pour le traitement des mucites (IV)



Illustration 7: *Curcuma longa* en fleur, île de la Réunion, auteur inconnu (2006)

Glycine max (L.) Merr.

Soja, soya

G. max est une plante herbacée annuelle de la famille des *Fabaceae* d'une hauteur de 30 à 130 cm. La plante est entièrement recouverte de poils fins, les feuilles sont trifoliées, les fleurs sont très petites, blanches à pourpres, et poussent en grappes à l'aisselle des feuilles. Les fruits sont des gousses contenant 2 à 4 graines (334).



Illustration 8: *Glycine max*, Pennsylvanie (États-Unis) par PookieFugglestein (2013)

La partie utilisée est la graine, comme pour l'alimentation, elle est très riche en protéines (35-40%). L'activité provient des isoflavonoïdes (1 à 3 mg/g), sous forme d'hétérosides ou aglycone. Les principaux sont la génistéine, la daidzéine et la glycitéine. On retrouve également de l'acide phytique et des saponosides. On utilise un extrait sec standardisé en isoflavonoïdes.

L'usage traditionnel est alimentaire mais des études observationnelles ont montré une corrélation entre la consommation de soja et des risques réduits de cancer du sein mais aussi une moindre incidence des symptômes de la ménopause, surtout les bouffées de chaleur, chez les femmes asiatiques. C'est dans ces deux indications que le soja est susceptible d'être demandé à l'officine.

Le mécanisme d'action supposé est une faible affinité des isoflavones pour les récepteurs de l'oestrogène, avec une préférence pour ER β (plutôt présent au niveau du système nerveux central ou des vaisseaux sanguins) par rapport à ER α (plus présent au niveau du sein et de l'utérus), c'est pourquoi on les appelle phytoœstrogènes (284).

Il est prudent de contre-indiquer les extraits de soja en cas de **cancers hormonodépendants** car théoriquement les phytoœstrogènes stimulent les tissus ce qu'aucune donnée clinique ne vient contredire. De même en cas d'antécédents familiaux de cancers hormonodépendants, de saignements génitaux non diagnostiqués ou d'hyperplasie endométriale et d'allergie potentiellement croisée avec le bouleau (335). Le soja est également **inhibiteur du CYP1A2** et **inducteur du CYP2A6** chez le volontaire sain (336) ce qui nécessite une surveillance des traitements pris par les patientes en cas de prise de compléments à base de soja.

Concernant l'activité du soja sur les bouffées de chaleur, l'efficacité est possible mais pas prouvée (IV) et nécessite 30 à 60 mg de génistéine.

Matricaria chamomilla L.

Matricaire, Camomille allemande

M. recutita est une herbacée annuelle de la famille des *Asteraceae* de 20 à 50 cm, dont les feuilles sont très découpées, bi à tri pennatiséquées. Le capitule est composé d'un disque jaune-verdâtre central et de fleurs ligulées blanches en périphérie (337).

La drogue est constituée des capitules floraux séchés. Elle contient des mucilages, des coumarines et d'autres constituants variés mais surtout une huile essentielle (3-15 ml/kg) qui lui donne ses propriétés. Cette dernière contient 1 à 15 % de chamazulène qui lui donne une couleur bleue, du bisabolol et ses dérivés (338).

L'usage traditionnel de la matricaire reconnu dans la pharmacopée est celui d'anti-inflammatoire de la peau et des muqueuses et spasmolytique intestinal (339). C'est l'effet anti-inflammatoire contre les mucites qui est recherché dans les SOS.

L'activité anti-inflammatoire semble provenir du chamazulène et du (-)- α -bisabolol et a été montré *in vitro* et *in vivo*. Le (-)- α -bisabolol semble également avoir une activité anti-ulcération gastrique (338).

La camomille est contre-indiquée en cas d'allergie pouvant être croisée avec les autres *Asteraceae*, cependant une variété spéciale dite « Manzanita » est dépourvue d'anthécotulides, des lactones sesquiterpéniques allergisantes.

Les preuves en faveur de l'utilisation d'extraits de matricaire dans les mucites et dans les radiodermites sont faibles (IV) et ne permettent pas de conseiller son utilisation. Néanmoins le profil de tolérance est bon et la non-infériorité face à la trolamine dans les radiodermites ne justifie pas de la déconseiller non plus.



Illustration 9: *Matricaria recutita* à Michelstetten (Autriche), par Stefan Lefnaer (2017)

Panax ginseng C.A. Mey. ; *Panax quinquefolius* L.

Ginseng asiatique ; Ginseng américain

P. ginseng et *P. quinquefolius* sont deux herbacées annuelles de la famille des *Araliaceae* et les deux espèces les plus connues du genre *Panax*. Il s'agit de plantes à feuilles palmatilobées, trois pour le ginseng asiatique et cinq pour le ginseng américain à fleurs blanches en ombelles donnant des baies rouges et dont les racines âgées ont parfois un aspect anthropomorphe.

On utilise la racine séchée, parfois étuvée (« ginseng rouge »). Elle contient de très nombreux composés dont des glycopeptides et une huile essentielle, mais surtout de nombreux saponosides appelés ginsénosides. Certains ginsénosides ne sont pas communs aux deux espèces comme le quinquenoside de *P. quinquefolius* mais même dans une seule espèce la variété et les taux sont très variables entre deux provenances (340).



Illustration 10: *Panax quinquefolius* par U.S. Fish and Wildlife Service Division of Public Affairs (2008)

Traditionnellement utilisé comme panacée (d'où son nom de genre), on le retrouvait surtout décrit comme énergisant et aphrodisiaque. C'est dans l'indication de l'état de fatigue lié au cancer qu'on le trouvera en SOS.

La pharmacologie du ginseng n'est pas élucidée et est parfois contradictoire.

Le ginseng est seulement contre-indiqué en cas d'hypersensibilité mais est également déconseillé avant 18 ans ou en prise continue plus de trois mois (341). Le ginseng américain est également à contre-indiquer en cas de prise de warfarine à cause de l'induction du CYP2C9 (342). Le ginseng asiatique est chez le volontaire sain inhibiteur du CYP2D6, mais sans effet sur le CYP2C9 (343). Il existerait une interaction avec les IMAO et un allongement du QT. Une interaction théorique existe également avec les anticorps monoclonaux via l'action immunomodulatrice du ginseng.

L'extrait de *P. quinquefolius* semble efficace dans les états de fatigue liée au cancer (III) et peut être conseillé, tandis que les résultats de *P. ginseng* sont plus mitigés (III).

Paullinia cupana Kunth

Guarana

P. cupana est un arbuste grimpant de la famille des *Sapindaceae* originaire d'Amérique du sud. Les fleurs sont jaunes à blanches, les fruits rouges sont des capsules contenant des graines noires avec une arille blanche lui donnant l'air d'un œil.

On utilise la graine séchée qui doit contenir au moins 3,5 % de caféine et contient aussi de la théophylline et de la théobromine. Il s'agit de la drogue la plus riche en caféine, avec jusqu'à 6 %. On y trouve également des tanins (catéchine et épicatechine), de l'amidon et des protéines.

Traditionnellement utilisée comme excitante et antidiarrhéique par les populations indigènes, l'indication retenue par la pharmacopée européenne est la sensation de fatigue et de faiblesse (344). On va chercher cet effet dans la fatigue induite par le cancer.

Le principe actif principal est la caféine, qui est un inhibiteur compétitif des récepteurs à l'adénosine, ce qui lui donne ses propriétés excitantes.

Le guarana est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité mais aussi d'ulcère gastrique ou duodéal, de troubles cardiovasculaires comme l'arythmie ou l'hypertension ainsi qu'en cas d'hyperthyroïdie. Le profil d'interaction est sensiblement le même que celui de la caféine avec une inhibition du CYP1A2.

Le guarana doit être déconseillé dans la fatigue liée au cancer en cas de radiothérapie (III) et ne doit pas être conseillé dans la fatigue liée au cancer en cas de chimiothérapie (IV).



Illustration 11: *Paullinia cupana* par F. Köhler dans « Köhler's Medizinal-Pflanzen » (1897)

Silybum marianum (L.) Gaertn.

Chardon-marie

S. marianum est une herbacée bisannuelle de la famille des *Asteraceae* à racine pivotante, elle est dotée de feuilles alternes pennatilobées bordées de dents épineuses et ses fleurs sont des capitules violets. Les fruits sont des akènes dotés d'une aigrette.

On utilise les fruits séchés qui doivent contenir au moins 1,5 % de silymarine (exprimée en silybinine), des flavonolignanes qui sont le principe actif principal de la plante. On retrouve également d'autres flavonoïdes, des phytostérols et des acides gras. La silymarine est en fait un composé de plusieurs molécules proches : les silybinine A et B, les isosilybinines A et B et d'autres produits minoritaires.

L'utilisation traditionnelle reconnue par la pharmacopée européenne est le soulagement des troubles digestifs mineurs et du soutien de la fonction hépatique. Cependant, même si elle est étudiée, ce n'est pas l'indication favorisée en SOS qui est le traitement des mucites et des syndromes main-pied.

Les flavonolignanes du chardon-marie fonctionnent comme des antioxydants, absorbent les espèces réactives de l'oxygène et inhibent la peroxydation des lipases. Il y aurait également une composante immunomodulatrice et même comme modulateur de la transcription (189).

La contre-indication principale est l'allergie, pouvant être croisée avec les autres *Asteracées*. Le chardon-marie semble être un inhibiteur du CYP2C9 et un inhibiteur faible du CYP2A6. Le chardon-marie augmente la concentration plasmatique du tamoxifène aussi il est à déconseiller en association ou bien les doses devraient être adaptées (345). Cependant la silymarine n'est quasiment pas absorbée par la peau aussi ces interactions ne valent que pour la voie générale.

Les données sont trop faibles pour conseiller le chardon marie par voie orale en prévention des mucites (IV), il en est de même pour une utilisation topique dans le syndrome main-pied (IV)



Illustration 12: *Silybum marianum* par Jan Kops dans « Flora Batava of Afbeelding en Beschrijving van Nederlandsche Gewassen », XI. Deel. (1853)

Trifolium pratense L.

Trèfle rouge, trèfle des prés

T. pratense est une herbacée vivace de la famille des *Fabaceae*. Les feuilles sont composées de trois folioles ovales, l'inflorescence est composée de fleurs roses qui produiront des gousses.

On utilise la plante fleurie séchée. Elle contient comme le soja des isoflavones glycosylées ou non dont la génistéine et la daidzéine mais aussi de la biochanine A qui lui est propre.

Le trèfle des prés est traditionnellement utilisé dans les troubles de la ménopause et c'est cette utilisation que l'on peut également retrouver chez des patientes atteintes de cancer.

Le trèfle des prés est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité. Il est déconseillé chez les femmes ayant des antécédents personnels ou familiaux de cancers hormonodépendants à cause de la présence de phytoœstrogènes. Le trèfle rouge peut interagir avec le **méthotrexate**, il est donc à déconseiller en association. Il inhibe faiblement la P-gp chez le rat et les CYP 1A2, 2D6, 2C9 et 3A4 *in vitro* sans qu'il soit possible d'extrapoler chez l'homme.

Les données sont contradictoires dans l'efficacité du trèfle rouge pour soulager les bouffées de chaleur (III).



Illustration 13: *Trifolium pratense*, Keila (Estonie) par Ivar Leidus (2016)

Zingiber officinale Roscoe

Gingembre

Z. officinale est une herbacée vivace de la famille des *Zingiberaceae*. Elle est dotée de feuilles lancéolées, sa fleur est asymétrique blanche et jaune et dispose d'un rhizome par lequel elle se multiplie.

On utilise le rhizome séché et pulvérisé. Il doit contenir au moins 15 ml/kg d'une huile essentielle avec plus d'une centaine de constituants, majoritairement des terpènes. Les principaux composés aromatiques, les gingérols, sont une série de phénols proches dont le principal est le 6-gingérol. Une fois déshydratés ces gingérols deviennent en partie des shogaols.

Le gingembre est traditionnellement utilisé dans les cinétoses et le traitement symptomatique des troubles gastrointestinaux légers. Dans les SOS on l'utilisera pour soulager les nausées et vomissements chimio-induits.

Le mécanisme d'action supposé du gingembre est via le blocage des récepteurs 5-HT³ des entérocytes via le 6-gingérol, ainsi que par l'inhibition de récepteurs centraux et périphériques à la substance P, NK-1 et à la dopamine (256).

La contre-indication est l'hypersensibilité, mais on le déconseillera aux enfants de moins de 6 ans également. Le gingembre est un inhibiteur fort du CYP3A4, il peut augmenter le risque de saignements et élever l'INR. On déconseillera donc sa prise concomitante avec des anticoagulants ou de médicaments métabolisés par le CYP3A4.

Les données sur l'utilité du gingembre ne permettent pas de déterminer si l'effet est visible cliniquement dans le cadre d'un traitement antiémétique bien conduit (III), cependant il semble bien toléré et n'a pas à être déconseillé.



Illustration 14: *Zingiber officinale* par F. Köhler dans « Köhler's Medizinal-Pflanzen » (1897)

V Conclusion

En conclusion, nous avons pu voir dans ce travail que les SOS, d'une part, représentent un manque actuellement pour le patient qui n'en bénéficie pas toujours, et d'autre part, qu'ils se développent lentement mais sûrement en France, qu'ils sont nécessaires à une bonne prise en charge du patient atteint de cancer et qu'ils s'étoffent en terme d'offre et de robustesse des preuves de leur efficacité au fil des années. En parallèle, le vide laissé dans la prise en charge du bien-être physique et psychologique des patients a été en partie occupé par les RNC. Leur utilisation par une grande partie des patients atteints de cancer nécessite de les prendre en compte dans la prise en charge globale. Cette prise en compte peut se faire en extrayant les pratiques utiles et en proposant une offre de soins adaptée aux besoins des patients.

Parmi les RNC, la phytothérapie occupe une place importante, tant au niveau de la fréquence d'utilisation que des bénéfices qu'elle peut apporter, ainsi que par son mécanisme d'action qui est explicable dans le cadre du modèle biomédical. Le fait que son efficacité puisse être comprise et mesurée au même titre que le reste des traitements biomédicaux rend son utilisation plus simple par le personnel médical car elle ne demande pas d'adhérer à une croyance ou à un mode d'action non élucidé. Cependant la contrepartie de cette efficacité est également un risque d'EIS ou d'interaction avec les traitements biomédicaux, via la pharmacologie des produits. Cela met surtout en œuvre des mécanismes de pharmacocinétique, dont le plus important est l'induction ou l'inhibition des enzymes du métabolisme. De plus, l'utilisation des plantes n'est pas forcément synonyme de médecine basée sur les preuves, car la médecine traditionnelle des différentes régions du monde les emploient souvent, tout comme certains RNC ne voulant pas se plier à l'exigence des demandes de preuves statistique de leur efficacité. Il est donc nécessaire de faire le tri entre les plantes efficaces ou non, en passant par des essais cliniques, ce qui nécessite des financements qui ne sont pas à la hauteur des enjeux, les essais cliniques étant souvent financés par des entreprises. Il y a également le cas particulier de la MTC, financée par le gouvernement chinois qui cherche à promouvoir son propre système médical pour des raisons politiques et économiques.

De nombreux essais cliniques ont été publiés, pour beaucoup dans des pays en voie de développement ou par de petites équipes, ce qui rend les données publiées de qualité insuffisante et qu'il est facile de douter des résultats obtenus, surtout à cause des biais. Cependant ces biais ne sont pas spécifiques à l'étude de la phytothérapie et l'on trouve

souvent un faisceau d'indices mettant en lumière des plantes ou des composés intéressants, que des essais cliniques de plus grande ampleur pourraient valoriser. On peut parfois même avoir des preuves suffisantes pour pouvoir conseiller l'utilisation d'un produit, s'il est disponible à la vente. La partie commerciale de la phytothérapie est également un des axes du problème, car les plantes étant des êtres vivants complexes, les lieux de culture, les conditions météorologiques et la durée des cultures peuvent influencer sur leur composition. C'est pour cela que des normes de qualité sont nécessaires afin de garantir une teneur en principes actifs suffisante pour obtenir un effet et donc que les essais cliniques sont si importants.

À l'officine, il n'est pas toujours facile de savoir quelles plantes conseiller car même les plantes utilisées traditionnellement n'ont pas forcément une utilité clinique. Les fiches récapitulatives permettent de cibler les plantes les plus importantes retrouvées dans la littérature des SOS tandis que le corps du texte argumentatif permet d'avoir les détails des références ainsi que les pistes à suivre pour de futures essais cliniques ou mises sur le marché. Du côté des interactions cliniques, des outils comme la base de données Hedrine permettent en quelques clics au comptoir de vérifier les données de la littérature concernant beaucoup de plantes, même utilisées hors des SOS.

Ce travail a été très orienté vers l'utilisation des essais cliniques avec beaucoup de travaux sur des composés particuliers, les principes actifs, pour chaque plante. Mais parfois l'activité ne peut se réduire à un seul composé ou même à l'activité de la somme des effets séparés, mais à une synergie entre les différents composés, ce qui est nommé effet « totum ». Au contraire, un antagonisme entre plusieurs composés d'une plante peut également entrer en jeu. Si on y ajoute la variabilité des concentrations des différents composés entre deux plantes, il devient très compliqué de correctement évaluer les produits de phytothérapie et on peut imaginer des cas où les extraits seraient moins efficaces que la totalité des composants ou d'autres pour lesquels des extraits sont nécessaires pour éliminer certains composants diminuant l'efficacité. Prendre en compte ces effets de synergies est donc très important pour les progrès en phytothérapie et pour obtenir de meilleurs résultats (346).

Le véritable enjeu pour la phytothérapie est cependant le passage de la phase expérimentale à la commercialisation de spécialités. Il ne sera pas très utile aux patients d'avoir des données fiables sur l'efficacité de plantes si celles-ci ne sont pas disponibles. Tout d'abord l'approvisionnement en matière première de bonne qualité est un point central qui peut poser problème, même en Europe (347). Cela doit également inclure une surveillance des taux de certains principes actifs afin de ne pas sous-doser ou sur-doser les patients. C'est pour

cela qu'un dossier d'AMM devrait être déposé et pas seulement un dossier simplifié. Cependant cela ne peut se faire sans l'implication des entreprises, des législateurs et des systèmes de financement des soins, à commencer par la sécurité sociale.

VI Bibliographie

1. Incidence et mortalité des cancers : quelles évolutions depuis 1990 ? Santé publique France [En ligne]. 2 juillet 2019 [cité le 21 janvier 2020]. Disponible: <https://www.santepubliquefrance.fr/presse/2019/incidence-et-mortalite-des-cancers-quelles-evolutions-depuis-1990>
2. Azeddine L, Blanchard G, Poncin C. Le cancer dans la presse écrite d'information générale. Quelle place pour les malades ? *Quest Commun.* 2007;(11):111-27. DOI: 10.4000/questionsdecommunication.7334
3. Hopital.fr. E-Santé [En ligne]. Une campagne pour changer la représentation du cancer [cité le 21 janvier 2020]. Disponible: <https://www.e-sante.fr/campagne-pour-changer-representation-cancer/actualite/373>
4. Renoncement aux soins, délais de consultation : pour 65 % des Français, le système se dégrade. *Le Quotidien du médecin* [En ligne]. 2 février 2015 [cité le 21 janvier 2020]. Disponible: <https://www.lequotidiendumedecin.fr/archives/renoncement-aux-soins-delaiss-de-consultation-pour-65-des-francais-le-systeme-se-degrade>
5. Marketing E. En 2018, on passe au naturel ! [En ligne]. *Euro Marketing* [cité le 21 janvier 2020].
6. Alimentation : on se met enfin à regarder les étiquettes des produits. *Le Huffington Post* [En ligne]. 8 juillet 2013 [cité le 21 janvier 2020]. Disponible: https://www.huffingtonpost.fr/2013/07/08/alimentation-francais-naturel-marques-_n_3561377.html
7. Fassin D. « Avant propos. Les politiques de la médicalisation ». Dans: *L'ère de la médicalisation. Ecce homosanita*. Paris: Economica; 1998. p. 5.
8. Foucault M. *Naissance de la biopolitique*. Cours au collège de France. Paris: Gallimard/Seuil; 1978.
9. Pinell P. Propagande, éducation, contrôle. Dans: *Naissance d'un fléau*. [En ligne]. Paris: Métailié; 1992 [cité le 13 novembre 2018]. Disponible: <https://www.cairn.info/naissance-d-un-fleau--9782864241324-page-253.htm>
10. Klastersky J. Supportive care in cancer patients. *Lung Cancer.* 1993;9(1):397-404. DOI: 10.1016/0169-5002(93)90697-V
11. Compagnon C, Cuillère J-C, Maignien M, Tisseyre P, Cardin H, Hingue F, et al. Les malades prennent la parole. *Le livre blanc des 1ers états généraux des malades du cancer*. Paris: Ramsay; 1999.
12. Circulaire DHOS/SDO no 2005-101 relative à l'organisation des soins en cancérologie. SANH0530076C 22 février 5apr. J.-C.
13. Krakowski I, Boureau F, Bugat R, Chassignol L, Colombat P, Copel L, et al. Pour une coordination des soins de support pour les personnes atteintes de maladies graves: proposition d'organisation dans les établissements de soins publics et privés. *Oncologie.* 2004;6(1):7-15. DOI: 10.1007/s10269-004-0008-9

14. HCSP. Évaluation de la politique de lutte contre le cancer [En ligne]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 8 avril 2016 [cité le 16 octobre 2018]. Disponible: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=557>
15. Peretti-Watel P. La vie deux ans après un diagnostic de cancer - De l'annonce à l'après-cancer [En ligne]. INCa; juin 2014 [cité le 23 octobre 2018]. (Études et Enquêtes). Disponible: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/La-vie-deux-ans-apres-un-diagnostic-de-cancer-De-l-annonce-a-l-apres-cancer>
16. CCNE. Rapport du CCNE sur le débat public concernant la fin de vie. Comité Consultatif National d'Éthique; 21 octobre 2014.
17. Safy-Godineau F. La souffrance au travail des soignants : une analyse des conséquences délétères des outils de gestion. *Nouv Rev Trav.* 2013;(3). DOI: 10.4000/nrt.1042
18. Krakowski I, Dorval É, Meyer N, Nallet G, Bouchand P, Ellien F. Axes opportuns d'évolution du panier de Soins Oncologiques de Support, réponse saisine. INCa; octobre 2016 p. 40.
19. Castel P, Vézian A. Le gouvernement de la biomédecine par l'organisation. Le cas de la cancérologie française. Dans: *Le cancer : un regard sociologique.* [En ligne]. Paris: La Découverte; 2018 [cité le 20 octobre 2018]. Disponible: <https://www.cairn.info/le-cancer-un-regard-sociologique--9782707195784-p-277.htm>
20. Cohen P, Rosi I, Sarradon A, Schmitz O. Des systèmes pluriels de recours non conventionnels des personnes atteintes de cancer : Une approche socioanthropologique comparative (France, Belgique, Suisse). 2010;
21. Begot A-C. Médecines parallèles et cancer. Une étude sociologique. Paris: Seuil; 2010.
22. Champion F, Hourmant L. « Nouveaux mouvements religieux » et sectes. Dans: *Sectes et démocraties.* Paris: Seuil; 1999. p. 144-81.
23. L'appel de 124 professionnels de la santé contre les «médecines alternatives». 18 mars 2018 [cité le 20 octobre 2018]. Disponible: <http://sante.lefigaro.fr/article/l-appel-de-124-professionnels-de-la-sante-contre-les-medecines-alternatives/>
24. Newell, Sanson-Fisher, Girgis, Ackland. The physical and psycho-social experiences of patients attending an outpatient medical oncology department: a cross-sectional study. *Eur J Cancer Care (Engl).* 1999;8(2):73-82. DOI: 10.1046/j.1365-2354.1999.00125.x
25. Mulders M, Vingerhoets A, Breed W. The impact of cancer and chemotherapy: Perceptual similarities and differences between cancer patients, nurses and physicians. *Eur J Oncol Nurs.* 2008;12(2):97-102. DOI: 10.1016/j.ejon.2007.10.002
26. Di Maio M, Gallo C, Leighl NB, Piccirillo MC, Daniele G, Nuzzo F, et al. Symptomatic toxicities experienced during anticancer treatment: agreement between patient and physician reporting in three randomized trials. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2015;33(8):910-5. DOI: 10.1200/JCO.2014.57.9334
27. Montemurro F, Mittica G, Cagnazzo C, Longo V, Berchiolla P, Solinas G, et al. Self-evaluation of Adjuvant Chemotherapy-Related Adverse Effects by Patients With Breast Cancer. *JAMA Oncol.* 2016;2(4):445-52. DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.4720

28. Jodar M, Jacquin J-P, Vallée J. Perception des effets indésirables de la chimiothérapie et de l'hormonothérapie par les femmes prises en charge pour un cancer du sein. *Thérapie*. 2016;71(3):263-73. DOI: 10.1016/j.therap.2016.02.025
29. Russo S, Cinausero M, Gerratana L, Bozza C, Iacono D, Driol P, et al. Factors affecting patient's perception of anticancer treatments side-effects: an observational study. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13(2):139-50. DOI: 10.1517/14740338.2013.830710
30. HAS. Avis - Évaluation des postiches pour homme et femme. [En ligne]. 2015 [cité le 17 novembre 2018].
31. Carelle N, Piotto E, Bellanger A, Germanaud J, Thuillier A, Khayat D. Changing patient perceptions of the side effects of cancer chemotherapy. *Cancer*. 2002;95(1):155-63. DOI: 10.1002/cncr.10630
32. Ménoret M, Pharo P (1947-), Pharo P. *Les temps du cancer / Marie Ménoret*. Paris: CNRS éditions; 1999. (CNRS sociologie (Paris)).
33. Jarthon J-M, Durand C. Bien vieillir ou rester jeune. *Retraite Société*. 2015;N° 71(2):91-110.
34. Vega A. Le point de vue de patientes sur la prise en charge en secteur ambulatoire : mutations ou permanences du modèle de santé français ? *Sci Léducation - Pour L'Ère Nouv*. 2014;47(3):13-40. DOI: 10.3917/lsdle.473.0013
35. Frenkel M, Engebretson JC, Gross S, Peterson NE, Giveon AP, Sapire K, et al. Exceptional patients and communication in cancer care—are we missing another survival factor? *Support Care Cancer*. 2016;24(10):4249-55. DOI: 10.1007/s00520-016-3255-6
36. Marmorat T, Canat HL, Préau M, Farsi F. Dispenser des anticancéreux oraux à l'officine. Contraintes professionnelles et pistes d'actions. *Santé Publique*. 2017;Vol. 29(1):89-93.
37. [En ligne]. Education Thérapeutique du patient (ETP) | ICM [cité le 23 novembre 2018]. Disponible: <http://www.icm.unicancer.fr/fr/soins/education-therapeutique-du-patient-etp>
38. [En ligne]. RESAMEST, réseau de santé de Moselle prévention et lutte contre le cancer [cité le 23 novembre 2018]. Disponible: <http://www.resamest.com/etp/etp-cancer>
39. Marmorat T, Rioufol C, Ranchon F, Caffin A-G, Préau M. Expériences médicamenteuses et expériences du cancer. *Sci Soc Santé*. 2018;36(2):73-96. DOI: 10.1684/sss.2018.0113
40. Baszanger I. Une autonomie incertaine : les malades et le système de soins. Dans: *Traité de bioéthique*. [En ligne]. ERES; 2010 [cité le 13 novembre 2018]. Disponible: <https://www.cairn.info/traite-de-bioethique-2--9782749213064-page-189.htm>
41. Colombat P, Antoun S, Aubry R, Banterla-Dadon I, Barruel F, Bonel JM, et al. A propos de la mise en place des soins de support en cancérologie : pistes de réflexions et propositions. *InfoKara*. 2009;24(2):61-7. DOI: 10.3917/inika.092.0061
42. Ministère des Affaires Sociales et de la Santé. INSTRUCTION N° DGOS/R3/INCa/2017/62 du 23 février 2017 relative à l'amélioration de l'accès aux soins de support des patients atteints de cancer. 23 février 2017.
43. Zéau P. Sera-t-il bientôt possible d'acheter ses médicaments sur ordonnance... sans ordonnance? *Le Figaro* [En ligne]. 19 octobre 2018 [cité le 12 décembre 2018]. Disponible:

- <http://www.lefigaro.fr/conso/2018/10/19/20010-20181019ARTFIG00182-il-sera-bientot-possible-d-acheter-ses-medicaments-sur-ordonnance-sans-ordonnance.php>
44. [En ligne]. 5 millions de personnes ont ouvert leur DMP [cité le 1 mai 2019]. Disponible: <https://www.ameli.fr/assure/actualites/5-millions-de-personnes-ont-ouvert-leur-dmp>
 45. Ninot G, Debourdeau P, Blanc-Legier F, De Crozals F, De Rauglaudre G, Khouri S, et al. Pour des soins de support de l'après cancer. *Bull Cancer (Paris)*. 2018;105(9):763-70. DOI: 10.1016/j.bulcan.2018.04.007
 46. KPMG. Moyennes Professionnelles Pharmacie. 2017.
 47. Demarti C. Quel avenir pour les entretiens pharmaceutiques ? *Le Quotidien du Pharmacien* [En ligne]. [cité le 12 décembre 2018]. Disponible: https://www.lequotidiendupharmacien.fr/marketing-et-gestion-dune-officine/article/2018/01/22/quel-avenir-pour-les-entretiens-pharmaceutiques-_270190
 48. Cour des Comptes. Rapport sur l'application des lois de financement de la Sécurité sociale [En ligne]. 2015 [cité le 12 décembre 2018] p. 715. Disponible: <https://www.ccomptes.fr/sites/default/files/EzPublish/20150915-rapport-securite-sociale-2015.pdf>
 49. Rapport annuel 2010 [En ligne]. MIVILUDES; 2010 [cité le 17 décembre 2018]. Disponible: https://www.derives-sectes.gouv.fr/sites/default/files/publications/francais/ra2010_mise_en_ligne.pdf
 50. Evidence Based Acupuncture [En ligne]. Evidence Based Acupuncture - better health through better information [cité le 15 janvier 2019]. Disponible: <https://www.evidencebasedacupuncture.org/>
 51. Proctor M, Hing W, Johnson TC, Murphy PA, Brown J. Spinal manipulation for dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(3). DOI: 10.1002/14651858.CD002119.pub3
 52. Organisation mondiale de la santé. Stratégie de l'OMS pour la médecine traditionnelle pour 2002-2005. Genève: Organisation mondiale de la santé; 2002.
 53. James PB, Wardle J, Steel A, Adams J. Traditional, complementary and alternative medicine use in Sub-Saharan Africa: a systematic review. *BMJ Glob Health*. 2018;3(5):e000895. DOI: 10.1136/bmjgh-2018-000895
 54. Abdullahi AA. Trends and Challenges of Traditional Medicine in Africa. *Afr J Tradit Complement Altern Med*. 2011;8(5 Suppl):115-23. DOI: 10.4314/ajtcam.v8i5S.5
 55. Gouvernement de la Chine, bureau national des statistiques de la Chine. China Statistical Yearbook 2011 : Chinese Medicine (1987-2010) [En ligne]. The State Administration of Traditional Chinese Medicine, Chine; 2011 [cité le 20 février 2019]. Disponible: <http://www.stats.gov.cn/tjsj/ndsj/2011/indexeh.htm>
 56. Organisation mondiale de la santé. Stratégie de l'OMS pour la médecine traditionnelle pour 2014-2023. Genève: Organisation mondiale de la santé; 2013.
 57. Wu C-H, Wang C-C, Tsai M-T, Huang W-T, Kennedy J. Trend and Pattern of Herb and Supplement Use in the United States: Results from the 2002, 2007, and 2012 National Health

- Interview Surveys. Evid-Based Complement Altern Med ECAM. 2014;2014. DOI: 10.1155/2014/872320
58. Eardley S, Bishop FL, Prescott P, Cardini F. CAM use in Europe – The patients’ perspective. Part I: A systematic literature review of CAM prevalence in the EU. Munich: CAMbrella project; 2012 p. 68.
 59. Eardley S, Bishop FL, Cardini F, Santos-Rey K, Jong MC, Ursoniu S, et al. CAM use in Europe – The patients’ perspective. Part II: A pilot feasibility study of a questionnaire to determine EU wide CAM use. Munich: CAMbrella project; 2012 p. 112.
 60. Yates JS, Mustian KM, Morrow GR, Gillies LJ, Padmanaban D, Atkins JN, et al. Prevalence of complementary and alternative medicine use in cancer patients during treatment. *Support Care Cancer*. 2005;13(10):806-11. DOI: 10.1007/s00520-004-0770-7
 61. Gupta D, Lis CG, Birdsall TC, Grutsch JF. The use of dietary supplements in a community hospital comprehensive cancer center: implications for conventional cancer care. *Support Care Cancer*. 2005;13(11):912-9. DOI: 10.1007/s00520-005-0820-9
 62. Molassiotis A, Fernandez-Ortega P, Pud D, Ozden G, Scott JA, Panteli V, et al. Use of complementary and alternative medicine in cancer patients: a European survey. *Ann Oncol*. 2005;16(4):655-63. DOI: 10.1093/annonc/mdi110
 63. Samur M. Factors associated with utilization of nonproven cancer therapies in Turkey. *Support Care Cancer*. 2001;9(6):452-8. DOI: 10.1007/s005200100238
 64. Sagar SM. The integrative oncology supplement—a paradigm for both patient care and communication. *Curr Oncol*. 2008;15(4):166-7.
 65. Rossi E, Vita A, Baccetti S, Stefano MD, Voller F, Zanobini A. Complementary and alternative medicine for cancer patients: results of the EPAAC survey on integrative oncology centres in Europe. *Support Care Cancer*. 2015;23(6):1795-806. DOI: 10.1007/s00520-014-2517-4
 66. Simon L, Prebay D, Beretz A, Bagot J-L, Lobstein A, Rubinstein I, et al. Médecines complémentaires et alternatives suivies par les patients cancéreux en France. *Bull Cancer (Paris)*. 2007;94(5):483-8. DOI: 10.1684/bdc.2007.0234
 67. Legrand A. Etude de la prévalence de l’utilisation des médecines complémentaires par les patients atteints de cancer : A partir de 535 questionnaires recueillis d’avril à juin 2017 à Strasbourg. Strasbourg; 2018.
 68. Morandini C. La place des médecines complémentaires chez les patients sous chimiothérapie: étude prospective multicentrique réalisée auprès des patients et des professionnels de santé de cancérologie dans 4 hôpitaux de la région Rhône-Alpes. Grenoble; 2010.
 69. Rodrigues M. Utilisation des médecines alternatives et complémentaires par les patients en cancérologie : résultats de l’étude MAC-AERIO. Dans: Eurocancer 2010. [En ligne]. John Libbey Eurotext; 2010 [cité le 5 mars 2019]. Disponible: https://www.jle.com/fr/ouvrages/e-docs/eurocancer_2010_285595/ouvrage.phtml
 70. Saghatchian M, Bihan C, Chenailler C, Mazouni C, Dauchy S, Delalogue S. Exploring frontiers: Use of complementary and alternative medicine among patients with early-stage breast cancer. *The Breast*. 2014;23(3):279-85. DOI: 10.1016/j.breast.2014.01.009

71. He T-T, Ung COL, Hu H, Wang Y-T. Good manufacturing practice (GMP) regulation of herbal medicine in comparative research: China GMP, cGMP, WHO-GMP, PIC/S and EU-GMP. *Eur J Integr Med.* 2015;7(1):55-66. DOI: 10.1016/j.eujim.2014.11.007
72. NCCIH [En ligne]. 21 mars 2017. NCCIH Clinical Trial Funding Opportunity Announcements [cité le 21 mars 2019]. Disponible: <https://nccih.nih.gov/grants/funding/clinicaltrials>
73. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJM, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996;17(1):1-12. DOI: 10.1016/0197-2456(95)00134-4
74. Olivo SA, Macedo LG, Gadotti IC, Fuentes J, Stanton T, Magee DJ. Scales to Assess the Quality of Randomized Controlled Trials: A Systematic Review. *Phys Ther.* 2008;88(2):156-75. DOI: 10.2522/ptj.20070147
75. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2011;343:d5928. DOI: 10.1136/bmj.d5928
76. Röhrig B, du Prel J-B, Wachtlin D, Kwiecien R, Blettner M. Sample Size Calculation in Clinical Trials. *Dtsch Arztebl Int.* 2010;107(31-32):552-6. DOI: 10.3238/arztebl.2010.0552
77. Kroll DJ, Oberlies NH. The impact of newly proposed dietary supplement manufacturing guidelines on patient safety and clinical trials outcomes. *Focus Altern Complement Ther.* 2003;8(3):302-6. DOI: 10.1211/fact.2003.00303
78. Committee on Herbal Medicinal Products. European Union herbal monograph on *Silybum marianum* (L.) Gaertn., fructus. [En ligne]. EMA/HMPC/294187/2013 5 juin 2018 p. 7.
79. Base de données publique des médicaments [En ligne]. 21 juillet 2017. Fiche info - ARKOGELULES CHARDON MARIE, gélule [cité le 8 avril 2019]. Disponible: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=69615679>
80. Kroll DJ, Shaw HS, Oberlies NH. Milk Thistle Nomenclature: Why It Matters in Cancer Research and Pharmacokinetic Studies. *Integr Cancer Ther.* 2007;6(2):110-9. DOI: 10.1177/1534735407301825
81. Lee JY, Andriole G, Avins A, Crawford ED, Foster H, Kaplan S, et al. A Negative Finding from a Single Center Study Led to Re-Design of a Large-Scale Clinical Trial of Phytotherapy for Benign Prostatic Hyperplasia: the CAMUS study. *Clin Trials Lond Engl.* 2009;6(6):628-36. DOI: 10.1177/1740774509352199
82. Andriole GL, McCullum-Hill C, Sandhu GS, Crawford ED, Barry MJ, Cantor A. The Effect of Increasing Doses of Saw Palmetto Fruit Extract on Serum PSA Levels: Analysis of the CAMUS Randomized Trial. *J Urol.* 2013;189(2):486-92. DOI: 10.1016/j.juro.2012.09.037
83. Yoon J, Yoo H-S, Lee Y-W, Cho C-K. An overview of current oriental medicine herbal cancer research in Korea. *Chin J Integr Med.* 2011;17(4):251-6. DOI: 10.1007/s11655-011-0710-6
84. Wood L, Egger M, Gluud LL, Schulz KF, Jüni P, Altman DG, et al. Empirical evidence of bias in treatment effect estimates in controlled trials with different interventions and outcomes: meta-epidemiological study. *BMJ.* 2008;336(7644):601-5. DOI: 10.1136/bmj.39465.451748.AD

85. Nartey L, Huwiler-Müntener K, Shang A, Liewald K, Jüni P, Egger M. Matched-pair study showed higher quality of placebo-controlled trials in Western phytotherapy than conventional medicine. *J Clin Epidemiol*. 2007;60(8):787.e1-787.e15. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2006.11.018
86. Gagnier JJ, Boon H, Rochon P, Moher D, Barnes J, Bombardier C, et al. Reporting randomized, controlled trials of herbal interventions: an elaborated CONSORT statement. *Ann Intern Med*. 2006;144(5):364-7.
87. Huet M. Les plantes médicinales chez les malades atteints de cancers : pratiques courantes et éléments de leur évaluation. *Bull Cancer (Paris)*. 2013;100(5):485-95. DOI: 10.1684/bdc.2013.1741
88. Díez R, García JJ, Díez MJ, Sierra M, Sahagun AM, Fernández N. Influence of *Plantago ovata* husk (dietary fiber) on the bioavailability and other pharmacokinetic parameters of metformin in diabetic rabbits. *BMC Complement Altern Med*. 2017;17. DOI: 10.1186/s12906-017-1809-x
89. Perlman BB. Interaction between lithium salts and ispaghula husk. *Lancet Lond Engl*. 1990;335(8686):416.
90. Yang CS, Pan E. The effects of green tea polyphenols on drug metabolism. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2012;8(6):677-89. DOI: 10.1517/17425255.2012.681375
91. Awortwe C, Bruckmueller H, Cascorbi I. Interaction of herbal products with prescribed medications: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res*. 2019;141:397-408. DOI: 10.1016/j.phrs.2019.01.028
92. Pelkonen O, Mäeenpää J, Taavitsainen P, Rautio A, Raunio H. Inhibition and induction of human cytochrome P450 (CYP) enzymes. *Xenobiotica*. 1998;28(12):1203-53. DOI: 10.1080/004982598238886
93. Sparreboom A, Cox MC, Acharya MR, Figg WD. Herbal Remedies in the United States: Potential Adverse Interactions With Anticancer Agents. *J Clin Oncol*. 2004;22(12):2489-503. DOI: 10.1200/JCO.2004.08.182
94. Markowitz JS, Donovan JL, DeVane CL, Taylor RM, Ruan Y, Wang J-S, et al. Effect of St John's wort on drug metabolism by induction of cytochrome P450 3A4 enzyme. *JAMA*. 2003;290(11):1500-4. DOI: 10.1001/jama.290.11.1500
95. Mathijssen RHJ, Verweij J, de Bruijn P, Loos WJ, Sparreboom A. Effects of St. John's Wort on Irinotecan Metabolism. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2002;94(16):1247-9. DOI: 10.1093/jnci/94.16.1247
96. Han Y, Guo D, Chen Y, Chen Y, Tan Z-R, Zhou H-H. Effect of silymarin on the pharmacokinetics of losartan and its active metabolite E-3174 in healthy Chinese volunteers. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009;65(6):585-91. DOI: 10.1007/s00228-009-0624-9
97. Stanger MJ, Thompson LA, Young AJ, Lieberman HR. Anticoagulant activity of select dietary supplements. *Nutr Rev*. 2012;70(2):107-17. DOI: 10.1111/j.1753-4887.2011.00444.x
98. Li L, Sun T, Tian J, Yang K, Yi K, Zhang P. Garlic in clinical practice: an evidence-based overview. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2013;53(7):670-81. DOI: 10.1080/10408398.2010.537000
99. Chen M, May BH, Zhou IW, Xue CCL, Zhang AL. Meta-Analysis of Oxaliplatin-Based Chemotherapy Combined With Traditional Medicines for Colorectal Cancer: Contributions of

- Specific Plants to Tumor Response. *Integr Cancer Ther.* 2016;15(1):40-59. DOI: 10.1177/1534735415596424
100. Tuorkey MJ. Cancer Therapy with Phytochemicals: Present and Future Perspectives. *Biomed Environ Sci BES.* 2015;28(11):808-19. DOI: 10.3967/bes2015.112
 101. Goey AKL, Mooiman KD, Beijnen JH, Schellens JHM, Meijerman I. Relevance of in vitro and clinical data for predicting CYP3A4-mediated herb-drug interactions in cancer patients. *Cancer Treat Rev.* 2013;39(7):773-83. DOI: 10.1016/j.ctrv.2012.12.008
 102. Awortwe C, Makiwane M, Reuter H, Muller C, Louw J, Rosenkranz B. Critical evaluation of causality assessment of herb–drug interactions in patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84(4):679-93. DOI: 10.1111/bcp.13490
 103. Chen X-W, Sneed KB, Pan S-Y, Cao C, Kanwar JR, Chew H, et al. Herb-drug interactions and mechanistic and clinical considerations. *Curr Drug Metab.* 2012;13(5):640-51.
 104. Shinozuka K, Umegaki K, Kubota Y, Tanaka N, Mizuno H, Yamauchi J, et al. Feeding of Ginkgo biloba extract (GBE) enhances gene expression of hepatic cytochrome P-450 and attenuates the hypotensive effect of nicardipine in rats. *Life Sci.* 2002;70(23):2783-92. DOI: 10.1016/S0024-3205(02)01530-8
 105. Greenblatt DJ, Moltke LL von. Interaction of Warfarin With Drugs, Natural Substances, and Foods. *J Clin Pharmacol.* 2005;45(2):127-32. DOI: 10.1177/0091270004271404
 106. Chen X-W, Serag ES, Sneed KB, Liang J, Chew H, Pan S-Y, et al. Clinical herbal interactions with conventional drugs: from molecules to maladies. *Curr Med Chem.* 2011;18(31):4836-50.
 107. Kellermann AJ, Kloft C. Is there a risk of bleeding associated with standardized Ginkgo biloba extract therapy? A systematic review and meta-analysis. *Pharmacotherapy.* 2011;31(5):490-502. DOI: 10.1592/phco.31.5.490
 108. Stoddard GJ, Archer M, Shane-McWhorter L, Bray BE, Redd DF, Proulx J, et al. Ginkgo and Warfarin Interaction in a Large Veterans Administration Population. *AMIA Annu Symp Proc.* 2015;2015:1174-83.
 109. Baran GR, Kiani MF, Samuel SP. Science, Pseudoscience, and Not Science: How Do They Differ? Dans: Baran GR, Kiani MF, Samuel SP, directeurs. *Healthcare and Biomedical Technology in the 21st Century: An Introduction for Non-Science Majors.* New York, NY: Springer; 2014. DOI: 10.1007/978-1-4614-8541-4_2
 110. Novella S. What Is Traditional Chinese Medicine? Science-Based Medicine [En ligne]. 2012 [cité le 25 avril 2019]. Disponible: <https://sciencebasedmedicine.org/what-is-traditional-chinese-medicine/>
 111. Hu J, Liu B. The basic theory, diagnostic, and therapeutic system of traditional Chinese medicine and the challenges they bring to statistics. *Stat Med.* 2012;31(7):602-5. DOI: 10.1002/sim.4409
 112. Chen K, Yu B. Certain progress of clinical research on Chinese integrative medicine. *Chin Med J (Engl).* 1999;112(10):934-7.
 113. Li L. Opportunity and Challenge of Traditional Chinese Medicine in Face of the Entrance to WTO (World Trade Organization). *Chin J Inf Tradit Chin Med.* 2000;7:7-8.

114. Wang G, Mao B, Xiong Z-Y, Fan T, Chen X-D, Wang L, et al. The Quality of Reporting of Randomized Controlled Trials of Traditional Chinese Medicine: A Survey of 13 Randomly Selected Journals from Mainland China. *Clin Ther.* 2007;29(7):1456-67. DOI: 10.1016/j.clinthera.2007.07.023
115. Shang A, Huwiler K, Nartey L, Jüni P, Egger M. Placebo-controlled trials of Chinese herbal medicine and conventional medicine—comparative study. *Int J Epidemiol.* 2007;36(5):1086-92. DOI: 10.1093/ije/dym119
116. Wu T, Li Y, Bian Z, Liu G, Moher D. Randomized trials published in some Chinese journals: how many are randomized? *Trials.* 2009;10:46-46. DOI: 10.1186/1745-6215-10-46
117. Li X, Yang G, Li X, Zhang Y, Yang J, Chang J, et al. Traditional Chinese Medicine in Cancer Care: A Review of Controlled Clinical Studies Published in Chinese. *PLoS ONE.* 2013;8(4). DOI: 10.1371/journal.pone.0060338
118. Dharmananda S. *Kampo Medicine: The Practice of Chinese Herbal Medicine in Japan.* [En ligne]. 2010 [cité le 30 avril 2019].
119. Cyranoski D. China to roll back regulations for traditional medicine despite safety concerns. *Nat News.* 2017;551(7682):552. DOI: 10.1038/nature.2017.23038
120. Ng AWT, Poon SL, Huang MN, Lim JQ, Boot A, Yu W, et al. Aristolochic acids and their derivatives are widely implicated in liver cancers in Taiwan and throughout Asia. *Sci Transl Med.* 2017;9(412). DOI: 10.1126/scitranslmed.aan6446
121. Singla L. Le centre de médecine traditionnelle chinoise de Barcelone ouvrira en 2020. [En ligne]. *Equinox* 2017 [cité le 30 avril 2019].
122. Lajtai-Szabó G. Budapest's haunted Soviet hospital awaiting Chinese. [En ligne]. *Daily News Hungary* 2017 [cité le 30 avril 2019].
123. TCM Shanghai [En ligne]. Traditional Chinese Medicine Dubai UAE [cité le 30 avril 2019]. Disponible: <https://www.tcmshanghai.ae/>
124. Cyranoski D. Why Chinese medicine is heading for clinics around the world. *Nature.* 2018;561:448. DOI: 10.1038/d41586-018-06782-7
125. Chan M. Supporting the integration and modernization of traditional medicine. *Science.* 2014;346(6216 Suppl):S2. DOI: 10.1126/science.346.6216.1569-d
126. Wang M. CGTN [En ligne]. 2017. China, WHO to build 'healthy' Silk Road [cité le 30 avril 2019]. Disponible: https://news.cgtn.com/news/3d49444e786b544d/share_p.html
127. Novella S. World Health Organization Endorses Quackery. *Science-Based Medicine* [En ligne]. 2018 [cité le 30 avril 2019]. Disponible: <https://sciencebasedmedicine.org/world-health-organization-endorses-quackery/>
128. Schneider L. The full-service paper mill and its Chinese customers. [En ligne]. *For Better Science* 2020 [cité le 7 mars 2020].
129. Schneider L. Dark Satanic Papermills. [En ligne]. *For Better Science* 2020 [cité le 7 mars 2020].

130. Fine Maron D. La médecine traditionnelle chinoise va-t-elle condamner les animaux sauvages ? National Geographic [En ligne]. 14 janvier 2019 [cité le 30 avril 2019]. Disponible: <https://www.nationalgeographic.fr/animaux/la-medecine-traditionnelle-chinoise-va-t-elle-condamner-les-animaux-sauvages>
131. Naidu MUR, Ramana GV, Rani PU, Mohan IK, Suman A, Roy P. Chemotherapy-Induced and/or Radiation Therapy-Induced Oral Mucositis—Complicating the Treatment of Cancer. *Neoplasia* N Y N. 2004;6(5):423-31.
132. Knox JJ, Puodziunas ALV, Feld R. Chemotherapy-Induced Oral Mucositis. *Drugs Aging*. 2000;17(4):257-67. DOI: 10.2165/00002512-200017040-00002
133. Shameem R, Lacouture M, Wu S. Incidence and risk of high-grade stomatitis with mTOR inhibitors in cancer patients. *Cancer Invest*. 2015;33(3):70-7. DOI: 10.3109/07357907.2014.1001893
134. Watters AL, Epstein JB, Agulnik M. Oral complications of targeted cancer therapies: A narrative literature review. *Oral Oncol*. 2011;47(6):441-8. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2011.03.028
135. Harris DJ. Cancer Treatment-Induced Mucositis Pain: Strategies for Assessment and Management. *Ther Clin Risk Manag*. 2006;2(3):251-8.
136. Sung L, Tomlinson GA, Greenberg ML, Koren G, Judd P, Ota S, et al. Validation of the oral mucositis assessment scale in pediatric cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;49(2):149-53. DOI: 10.1002/pbc.20863
137. Kwon Y. Mechanism-based management for mucositis: option for treating side effects without compromising the efficacy of cancer therapy. *OncoTargets Ther*. 2016;9:2007-16. DOI: 10.2147/OTT.S96899
138. Boulot P, Plancon M, Thevenet G. Mucites et candidoses. AFSOS; 2015 p. 28. (Référentiels Interrégionaux en Soins Oncologiques de Support).
139. [En ligne]. Camomille Manzana [cité le 2 mai 2019]. Disponible: <http://www.kamillosan.ch/fr-fr/manzana-chamomile>
140. Carl W, Emrich LS. Management of oral mucositis during local radiation and systemic chemotherapy: A study of 98 patients. *J Prosthet Dent*. 1991;66(3):361-9. DOI: 10.1016/0022-3913(91)90264-W
141. Fidler P, Loprinzi CL, O'Fallon JR, Leitch JM, Lee JK, Hayes DL, et al. Prospective evaluation of a chamomile mouthwash for prevention of 5-FU-induced oral mucositis. *Cancer*. 1996;77(3):522-5. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0142(19960201)77:3<522::AID-CNCR14>3.0.CO;2-6
142. Peterson DE, Öhrn K, Bowen J, Fliedner M, Lees J, Loprinzi C, et al. Systematic review of oral cryotherapy for management of oral mucositis caused by cancer therapy. *Support Care Cancer*. 2013;21(1):327-32. DOI: 10.1007/s00520-012-1562-0
143. dos Reis PED, Ciol MA, de Melo NS, Figueiredo PT de S, Leite AF, Manzi N de M. Chamomile infusion cryotherapy to prevent oral mucositis induced by chemotherapy: a pilot study. *Support Care Cancer*. 2016;24(10):4393-8. DOI: 10.1007/s00520-016-3279-y

144. Su CK, Mehta V, Ravikumar L, Shah R, Pinto H, Halpern J, et al. Phase II double-blind randomized study comparing oral aloe vera versus placebo to prevent radiation-related mucositis in patients with head-and-neck neoplasms. *Int J Radiat Oncol*. 2004;60(1):171-7. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2004.02.012
145. Puataweepong P, Dhanachai M, Dangprasert S, Sithatani C, Sawangsilp T, Narkwong L, et al. The efficacy of oral Aloe vera juice for radiation induced mucositis in head and neck cancer patients: a double-blind placebo-controlled study. *Asian Biomed*. 2009;3(4):375-82. DOI: 10.5372/abm.v3i4.233
146. Sahebjamee M, Mansourian A, Hajimirzamohammad M, Mohammad HMM, Zadeh MT, Bekhradi R, et al. Comparative Efficacy of Aloe vera and Benzydamine Mouthwashes on Radiation-induced Oral Mucositis: A Triple-blind, Randomised, Controlled Clinical Trial. *Oral Health Prev Dent*. 2015;13(4):309-15. DOI: 10.3290/j.ohpd.a33091
147. Base de données publique des médicaments [En ligne]. 15 janvier 2018. Résumé des caractéristiques du produit - OPALGYNE 0,1 POUR CENT, solution vaginale en récipient unidose [cité le 4 mai 2019]. Disponible: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65687211&typedoc=R>
148. Nair GR, Naidu GS, Jain S, Nagi R, Makkad RS, Jha A. Clinical Effectiveness of Aloe Vera in the Management of Oral Mucosal Diseases- A Systematic Review. *J Clin Diagn Res JCDR*. 2016;10(8):ZE01-7. DOI: 10.7860/JCDR/2016/18142.8222
149. Elad S, Meidan I, Sellam G, Simaan S, Zeevi I, Waldman E, et al. Topical Curcumin for the Prevention of Oral Mucositis in Pediatric Patients: Case Series. *Altern Ther Health Med*. 2013;19:21-4.
150. Saldanha SP, Almeida VD. A Comparative Study to Assess the Effectiveness of Turmeric Mouth Wash versus Saline Mouth Wash on Treatment Induced Oral Mucositis (Tiom) in a Selected Hospital at Mangalore. *J Clin Res Bioeth*. 2014;5(6):1-5. DOI: 10.4172/2155-9627.1000200
151. Fleiss JL, Cohen J. The Equivalence of Weighted Kappa and the Intraclass Correlation Coefficient as Measures of Reliability. *Educ Psychol Meas*. 1973;33(3):613-9. DOI: 10.1177/001316447303300309
152. Rao S, Dinkar C, Vaishnav LK, Rao P, Rai MP, Fayad R, et al. The Indian Spice Turmeric Delays and Mitigates Radiation-Induced Oral Mucositis in Patients Undergoing Treatment for Head and Neck Cancer: An Investigational Study. *Integr Cancer Ther*. 2014;13(3):201-10. DOI: 10.1177/1534735413503549
153. Patil K, Guledgud MV, Kulkarni PK, Keshari D, Tayal S. Use of Curcumin Mouthrinse in Radio-Chemotherapy Induced Oral Mucositis Patients: A Pilot Study. *J Clin Diagn Res JCDR*. 2015;9(8):ZC59-62. DOI: 10.7860/JCDR/2015/13034.6345
154. Miranzadeh S, Adib-Hajbaghery M, Soleymanpoor L, Ehsani M. Effect of adding the herb *Achillea millefolium* on mouthwash on chemotherapy induced oral mucositis in cancer patients: A double-blind randomized controlled trial. *Eur J Oncol Nurs Off J Eur Oncol Nurs Soc*. 2015;19(3):207-13. DOI: 10.1016/j.ejon.2014.10.019
155. Ahmed KM. The effect of olive leaf extract in decreasing the expression of two pro-inflammatory cytokines in patients receiving chemotherapy for cancer. A randomized clinical trial. *Saudi Dent J*. 2013;25(4):141-7. DOI: 10.1016/j.sdentj.2013.09.001

156. Ahmed KM, Talabani N, Al-Taei T. Olive Leaf Extract as a New Topical Management for Oral Mucositis Following Chemotherapy: A Microbiological Examination, Experimental Animal Study and Clinical Trial. *Pharm Anal Acta* [En ligne]. 2013 [cité le 9 mai 2019];04(09). Disponible: https://www.academia.edu/12524817/Olive_Leaf_Extract_as_a_New_Topical_Management_for_Oral_Mucositis_Following_Chemotherapy_A_Microbiological_Examination_Experimental_Animal_Study_and_Clinical_Trial
157. Elyasi S, Hosseini S, Moghadam MRN, Aledavood SA, Karimi G. Effect of Oral Silymarin Administration on Prevention of Radiotherapy Induced Mucositis: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Phytother Res*. 2016;30(11):1879-85. DOI: 10.1002/ptr.5704
158. Loo WT, Jin LJ, Chow LW, Cheung MN, Wang M. *Rhodiola algida* improves chemotherapy-induced oral mucositis in breast cancer patients. *Expert Opin Investig Drugs*. 2010;19(sup1):S91-100. DOI: 10.1517/13543781003727057
159. Babae N, Moslemi D, Khalilpour M, Vejdani F, Moghadamnia Y, Bijani A, et al. Antioxidant capacity of calendula officinalis flowers extract and prevention of radiation induced oropharyngeal mucositis in patients with head and neck cancers: a randomized controlled clinical study. *DARU J Pharm Sci*. 2013;21(1):18. DOI: 10.1186/2008-2231-21-18
160. You WC, Hsieh CC, Huang JT. Effect of Extracts from Indigowood Root (*Isatis indigotica* Fort.) on Immune Responses in Radiation-Induced Mucositis. *J Altern Complement Med*. 2009;15(7):771-8. DOI: 10.1089/acm.2008.0322
161. Das D, Agarwal SK, Chandola HM. Protective effect of Yashtimadhu (*Glycyrrhiza glabra*) against side effects of radiation/chemotherapy in head and neck malignancies. *Ayu*. 2011;32(2):196-9. DOI: 10.4103/0974-8520.92579
162. Pignol J-P, Olivotto I, Rakovitch E, Gardner S, Sixel K, Beckham W, et al. A Multicenter Randomized Trial of Breast Intensity-Modulated Radiation Therapy to Reduce Acute Radiation Dermatitis. *J Clin Oncol*. 2008;26(13):2085-92. DOI: 10.1200/JCO.2007.15.2488
163. Chan RJ, Webster J, Chung B, Marquart L, Ahmed M, Garantziotis S. Prevention and treatment of acute radiation-induced skin reactions: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cancer*. 2014;14:53. DOI: 10.1186/1471-2407-14-53
164. Vaz AF, Pinto-Neto AM, Conde DM, Costa-Paiva L, Morais SS, Esteves SB. Quality of life of women with gynecologic cancer: associated factors. *Arch Gynecol Obstet*. 2007;276(6):583. DOI: 10.1007/s00404-007-0397-2
165. Wong RKS, Bensadoun R-J, Boers-Doets CB, Bryce J, Chan A, Epstein JB, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of acute and late radiation reactions from the MASCC Skin Toxicity Study Group. *Support Care Cancer*. 2013;21(10):2933-48. DOI: 10.1007/s00520-013-1896-2
166. Russi EG, Bensadoun R-J, Merlano MC, Bourhis J, Ricardi U, Giralt J, et al. Bio-radiation dermatitis: the need of a new grading: in regard to Bernier et al: *Ann Oncol* 2011; 22(10): 2191–2200. *Ann Oncol*. 2013;24(9):2463-5. DOI: 10.1093/annonc/mdt281
167. [En ligne]. RTOG/EORTC Late Radiation Morbidity Scoring Schema [cité le 16 mai 2019]. Disponible:

<https://www.rtog.org/ResearchAssociates/AdverseEventReporting/RTOGEORTCLateRadiationMorbidityScoringSchema.aspx>

168. Richardson J, Smith JE, McIntyre M, Thomas R, Pilkington K. Aloe Vera for Preventing Radiation-induced Skin Reactions: A Systematic Literature Review. *Clin Oncol*. 2005;17(6):478-84. DOI: 10.1016/j.clon.2005.04.013
169. Williams MS, Burk M, Loprinzi CL, Hill M, Schomberg PJ, Nearhood K, et al. Phase III double-blind evaluation of an aloe vera gel as a prophylactic agent for radiation-induced skin toxicity. *Int J Radiat Oncol*. 1996;36(2):345-9. DOI: 10.1016/S0360-3016(96)00320-3
170. Olsen DL, Raub W, Bradley C, Johnson M, Macias JL, Love V, et al. The effect of aloe vera gel/mild soap versus mild soap alone in preventing skin reactions in patients undergoing radiation therapy. *Oncol Nurs Forum*. 2001;28(3):543-7.
171. Heggie S, Bryant GP, Tripcony L, Keller J, Rose P, Glendenning M, et al. A Phase Iii Study on the Efficacy of Topical Aloe Vera Gel on Irradiated Breast Tissue. *Cancer Nurs*. 2002;25(6):442-51.
172. Bosley C, Smith J, Baratti P, Pritchard DL, Xiong X, Li C, et al. A phase III trial comparing an anionic phospholipid-based (APP) cream and aloe vera-based gel in the prevention and treatment of radiation dermatitis. *Int J Radiat Oncol*. 2003;57(2, Supplement):S438. DOI: 10.1016/S0360-3016(03)01404-4
173. Merchant TE, Bosley C, Smith J, Baratti P, Pritchard D, Davis T, et al. A phase III trial comparing an anionic phospholipid-based cream and aloe vera-based gel in the prevention of radiation dermatitis in pediatric patients. *Radiat Oncol Lond Engl*. 2007;2:45. DOI: 10.1186/1748-717X-2-45
174. Hoopfer D, Holloway C, Gabos Z, Alidrisi M, Chafe S, Krause B, et al. Three-Arm Randomized Phase III Trial: Quality Aloe and Placebo Cream Versus Powder as Skin Treatment During Breast Cancer Radiation Therapy. *Clin Breast Cancer*. 2015;15(3):181-190.e1-4. DOI: 10.1016/j.clbc.2014.12.006
175. Pommier P, Gomez F, Sunyach M p., D'Hombres A, Carrie C, Montbarbon X. Phase III Randomized Trial of Calendula Officinalis Compared With Trolamine for the Prevention of Acute Dermatitis During Irradiation for Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22(8):1447-53. DOI: 10.1200/JCO.2004.07.063
176. Sharp L, Finnilä K, Johansson H, Abrahamsson M, Hatschek T, Bergenmar M. No differences between Calendula cream and aqueous cream in the prevention of acute radiation skin reactions--results from a randomised blinded trial. *Eur J Oncol Nurs Off J Eur Oncol Nurs Soc*. 2013;17(4):429-35. DOI: 10.1016/j.ejon.2012.11.003
177. Ryan JL, Heckler CE, Ling M, Katz A, Williams JP, Pentland AP, et al. Curcumin for Radiation Dermatitis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial of Thirty Breast Cancer Patients. *Radiat Res*. 2013;180(1):34-43. DOI: 10.1667/RR3255.1
178. Wolf JR, Heckler CE, Guido JJ, Peoples AR, Gewandter JS, Ling M, et al. Oral curcumin for radiation dermatitis: A URCC NCORP study of 686 breast cancer patients. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. 2018;26(5):1543-52. DOI: 10.1007/s00520-017-3957-4
179. Palatty PL, Azmidah A, Rao S, Jayachander D, Thilakchand KR, Rai MP, et al. Topical application of a sandal wood oil and turmeric based cream prevents radiodermatitis in head and neck

- cancer patients undergoing external beam radiotherapy: a pilot study. *Br J Radiol*. 2014;87(1038). DOI: 10.1259/bjr.20130490
180. Maiche AG, Gröhn P, Mäki-Hokkonen H. Effect of chamomile cream and almond ointment on acute radiation skin reaction. *Acta Oncol Stockh Swed*. 1991;30(3):395-6.
181. Ma H, Zhang X, Bai M, Wang X. Clinical effects of lianbai liquid in prevention and treatment of dermal injury caused by radiotherapy. *J Tradit Chin Med Chung Tsa Chih Ying Wen Pan*. 2007;27(3):193-6.
182. Rizza L, D'Agostino A, Girlando A, Puglia C. Evaluation of the effect of topical agents on radiation-induced skin disease by reflectance spectrophotometry. *J Pharm Pharmacol*. 2010;62(6):779-85. DOI: 10.1211/jpp.62.06.0015
183. Scheithauer W, Blum J. Coming to grips with hand-foot syndrome - Insights from clinical trials evaluating capecitabine. *Oncol Williston Park N*. 2004;18:1161-+.
184. Anderson RT, Keating KN, Doll HA, Camacho F. The Hand-Foot Skin Reaction and Quality of Life Questionnaire: An Assessment Tool for Oncology. *The Oncologist*. 2015;20(7):831-8. DOI: 10.1634/theoncologist.2014-0219
185. Chu D, Lacouture ME, Weiner E, Wu S. Risk of hand-foot skin reaction with the multitargeted kinase inhibitor sunitinib in patients with renal cell and non-renal cell carcinoma: a meta-analysis. *Clin Genitourin Cancer*. 2009;7(1):11-9. DOI: 10.3816/CGC.2009.n.002
186. Belum VR, Wu S, Lacouture ME. Risk of hand-foot skin reaction with the novel multikinase inhibitor regorafenib: a meta-analysis. *Invest New Drugs*. 2013;31(4):1078-86. DOI: 10.1007/s10637-013-9977-0
187. Keating KN, Anderson RT, O'Leary JJ. Hand-foot syndrome: Symptom assessment and the impact on quality of life—A review of the peer-reviewed literature. *J Clin Oncol*. 2008;26(15_suppl):20685-20685. DOI: 10.1200/jco.2008.26.15_suppl.20685
188. Gressett SM, Stanford BL, Hardwicke F. Management of hand-foot syndrome induced by capecitabine. *J Oncol Pharm Pract*. 2006;12(3):131-41. DOI: 10.1177/1078155206069242
189. Elyasi S, Shojaee FSR, Allahyari A, Karimi G. Topical Silymarin Administration for Prevention of Capecitabine-Induced Hand-Foot Syndrome: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Phytother Res PTR*. 2017;31(9):1323-9. DOI: 10.1002/ptr.5857
190. Kypriotakis G, Vidrine DJ, Francis LE, Rose JH. The longitudinal relationship between quality of life and survival in advanced stage cancer. *Psychooncology*. 2016;25(2):225-31. DOI: 10.1002/pon.3846
191. Ediebah DE, Quinten C, Coens C, Ringash J, Dancey J, Zikos E, et al. Quality of life as a prognostic indicator of survival: A pooled analysis of individual patient data from canadian cancer trials group clinical trials. *Cancer*. 2018;124(16):3409-16. DOI: 10.1002/cncr.31556
192. Group W. Development of the WHOQOL: Rationale and Current Status. *Int J Ment Health*. 1994;23(3):24-56. DOI: 10.1080/00207411.1994.11449286
193. Karnofsky DA, Abelmann WH, Craver LF, Burchenal JH. The use of the nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma. With particular reference to bronchogenic carcinoma.

- Cancer. 1948;1(4):634-56. DOI: 10.1002/1097-0142(194811)1:4<634::AID-CNCR2820010410>3.0.CO;2-L
194. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982;5(6):649.
 195. Buccheri G, Ferrigno D, Tamburini M. Karnofsky and ECOG performance status scoring in lung cancer: A prospective, longitudinal study of 536 patients from a single institution. *Eur J Cancer*. 1996;32(7):1135-41. DOI: 10.1016/0959-8049(95)00664-8
 196. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A Quality-of-Life Instrument for Use in International Clinical Trials in Oncology. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 1993;85(5):365-76. DOI: 10.1093/jnci/85.5.365
 197. The WHOQOL group. Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment. *Psychol Med*. 1998;28(3):551-8.
 198. Henry DH, Viswanathan HN, Elkin EP, Traina S, Wade S, Cella D. Symptoms and treatment burden associated with cancer treatment: results from a cross-sectional national survey in the U.S. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. 2008;16(7):791-801. DOI: 10.1007/s00520-007-0380-2
 199. Hofman M, Ryan JL, Figueroa-Moseley CD, Jean-Pierre P, Morrow GR. Cancer-related fatigue: the scale of the problem. *The Oncologist*. 2007;12 Suppl 1:4-10. DOI: 10.1634/theoncologist.12-S1-4
 200. Behringer K, Goergen H, Müller H, Thielen I, Brillant C, Kreissl S, et al. Cancer-Related Fatigue in Patients With and Survivors of Hodgkin Lymphoma: The Impact on Treatment Outcome and Social Reintegration. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2016;34(36):4329-37. DOI: 10.1200/JCO.2016.67.7450
 201. Mendoza TR, Wang XS, Cleeland CS, Morrissey M, Johnson BA, Wendt JK, et al. The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients: use of the Brief Fatigue Inventory. *Cancer*. 1999;85(5):1186-96.
 202. Wang XS, Zhao F, Fisch MJ, O'Mara AM, Cella D, Mendoza TR, et al. Prevalence and characteristics of moderate-to-severe fatigue: a multicenter study in cancer patients and survivors. *Cancer*. 2014;120(3):425-32. DOI: 10.1002/cncr.28434
 203. Stein KD, Martin SC, Hann DM, Jacobsen PB. A multidimensional measure of fatigue for use with cancer patients. *Cancer Pract*. 1998;6(3):143-52.
 204. Stein KD, Jacobsen PB, Blanchard CM, Thors C. Further Validation of the Multidimensional Fatigue Symptom Inventory-Short Form. *J Pain Symptom Manage*. 2004;27(1):14-23. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2003.06.003
 205. Elam JL, Carpenter JS, Shu X-O, Boyapati S, Friedmann-Gilchrist J. Methodological Issues in the Investigation of Ginseng as an Intervention for Fatigue. *Clin Nurse Spec*. 2006;20(4):183.
 206. Barton DL, Soori GS, Bauer BA, Sloan JA, Johnson PA, Figueras C, et al. Pilot study of Panax quinquefolius (American ginseng) to improve cancer-related fatigue: a randomized, double-blind, dose-finding evaluation: NCCTG trial N03CA. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. 2010;18(2):179-87. DOI: 10.1007/s00520-009-0642-2

207. Barton DL, Liu H, Dakhil SR, Linqvist B, Sloan JA, Nichols CR, et al. Wisconsin Ginseng (*Panax quinquefolius*) to Improve Cancer-Related Fatigue: A Randomized, Double-Blind Trial, N07C2. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2013;105(16):1230-8. DOI: 10.1093/jnci/djt181
208. Kim J-H, Park CY, Lee S-J. Effects of Sun Ginseng on subjective quality of life in cancer patients: a double-blind, placebo-controlled pilot trial. *J Clin Pharm Ther.* 2006;31(4):331-4. DOI: 10.1111/j.1365-2710.2006.00740.x
209. Yennurajalingam S, Reddy A, Tannir NM, Chisholm GB, Lee RT, Lopez G, et al. High-Dose Asian Ginseng (*Panax Ginseng*) for Cancer-Related Fatigue: A Preliminary Report. *Integr Cancer Ther.* 2015;14(5):419-27. DOI: 10.1177/1534735415580676
210. Yennurajalingam S, Tannir NM, Williams JL, Lu Z, Hess KR, Frisbee-Hume S, et al. A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial of *Panax Ginseng* for Cancer-Related Fatigue in Patients With Advanced Cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2017;15(9):1111-20. DOI: 10.6004/jnccn.2017.0149
211. da Costa Miranda V, Trufelli DC, Santos J, Campos MP, Nobuo M, da Costa Miranda M, et al. Effectiveness of guaraná (*Paullinia cupana*) for postradiation fatigue and depression: results of a pilot double-blind randomized study. *J Altern Complement Med N Y N.* 2009;15(4):431-3. DOI: 10.1089/acm.2008.0324
212. de Oliveira Campos MP, Riechelmann R, Martins LC, Hassan BJ, Casa FBA, Giglio AD. Guarana (*Paullinia cupana*) Improves Fatigue in Breast Cancer Patients Undergoing Systemic Chemotherapy. *J Altern Complement Med.* 2011;17(6):505-12. DOI: 10.1089/acm.2010.0571
213. del Giglio AB, Cubero D de IG, Lerner TG, Guariento RT, de Azevedo RGS, Paiva H, et al. Purified dry extract of *Paullinia cupana* (guaraná) (PC-18) for chemotherapy-related fatigue in patients with solid tumors: an early discontinuation study. *J Diet Suppl.* 2013;10(4):325-34. DOI: 10.3109/19390211.2013.830676
214. Capra WB. Comparing the power of the discontinuation design to that of the classic randomized design on time-to-event endpoints. *Control Clin Trials.* 2004;25(2):168-77. DOI: 10.1016/j.cct.2003.11.005
215. Freidlin B, Simon R. Evaluation of Randomized Discontinuation Design. *J Clin Oncol.* 2005;23(22):5094-8. DOI: 10.1200/JCO.2005.02.520
216. Martins SP dos S, Ferreira CL, Giglio A del. Placebo-Controlled, Double-Blind, Randomized Study of a Dry Guarana Extract in Patients with Head and Neck Tumors Undergoing Chemoradiotherapy: Effects on Fatigue and Quality of Life. *J Diet Suppl.* 2017;14(1):32-41. DOI: 10.1080/19390211.2016.1193081
217. Shan G, Zhang S, Li G, Chen Y, Liu X, Wang J. Clinical evaluation of oral *Fructus bruceae* oil combined with radiotherapy for the treatment of esophageal cancer. *Chin J Integr Med.* 2011;17(12):933-6. DOI: 10.1007/s11655-011-0953-2
218. Lu Y-Y, Huang X-E, Cao J, Xu X, Wu X-Y, Liu J, et al. Phase II study on Javanica oil emulsion injection (Yadanzi®) combined with chemotherapy in treating patients with advanced lung adenocarcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP.* 2013;14(8):4791-4.
219. Yan Z, Guo G, Zhang B. Research of *Brucea javanica* against cancer. *Chin J Integr Med.* 2017;23(2):153-60. DOI: 10.1007/s11655-016-2501-6

220. Molassiotis A, Potrata B, Cheng KKF. A systematic review of the effectiveness of Chinese herbal medication in symptom management and improvement of quality of life in adult cancer patients. *Complement Ther Med*. 2009;17(2):92-120. DOI: 10.1016/j.ctim.2008.11.002
221. McCulloch M, See C, Shu X, Broffman M, Kramer A, Fan W, et al. Astragalus -Based Chinese Herbs and Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Meta-Analysis of Randomized Trials. *J Clin Oncol*. 2006;24(3):419-30. DOI: 10.1200/JCO.2005.03.6392
222. Guo L, Bai S-P, Zhao L, Wang X-H. Astragalus polysaccharide injection integrated with vinorelbine and cisplatin for patients with advanced non-small cell lung cancer: effects on quality of life and survival. *Med Oncol Northwood Lond Engl*. 2012;29(3):1656-62. DOI: 10.1007/s12032-011-0068-9
223. Chen H-W, Lin I-H, Chen Y-J, Chang K-H, Wu M-H, Su W-H, et al. A novel infusible botanically-derived drug, PG2, for cancer-related fatigue: a phase II double-blind, randomized placebo-controlled study. *Clin Investig Med Med Clin Exp*. 2012;35(1):E1-11.
224. He H, Zhou X, Wang Q, Zhao Y. Does the Couse of Astragalus-Containing Chinese Herbal Prescriptions and Radiotherapy Benefit to Non-Small-Cell Lung Cancer Treatment: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Evid-Based Complement Altern Med ECAM*. 2013;2013. DOI: 10.1155/2013/426207
225. Wang SF, Wang Q, Jiao LJ, Huang YL, Garfield D, Zhang J, et al. Astragalus-containing Traditional Chinese Medicine, with and without prescription based on syndrome differentiation, combined with chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: a systemic review and meta-analysis. *Curr Oncol*. 2016;23(3):e188-95. DOI: 10.3747/co.23.2920
226. Sterne JAC, Gavaghan D, Egger M. Publication and related bias in meta-analysis: Power of statistical tests and prevalence in the literature. *J Clin Epidemiol*. 2000;53(11):1119-29. DOI: 10.1016/S0895-4356(00)00242-0
227. Sterne JAC, Egger M, Smith GD. Investigating and dealing with publication and other biases in meta-analysis. *BMJ*. 2001;323(7304):101-5. DOI: 10.1136/bmj.323.7304.101
228. Dewys WD, Begg C, Lavin PT, Band PR, Bennett JM, Bertino JR, et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Med*. 1980;69(4):491-7. DOI: 10.1016/s0149-2918(05)80001-3
229. Walsh D, Donnelly S, Rybicki L. The symptoms of advanced cancer: relationship to age, gender, and performance status in 1,000 patients. *Support Care Cancer*. 2000;8(3):175-9. DOI: 10.1007/s005200050281
230. Tuca A, Jimenez-Fonseca P, Gascón P. Clinical evaluation and optimal management of cancer cachexia. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013;88(3):625-36. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2013.07.015
231. Nelson. A Phase II Study of Delta-9-Tetrahydrocannabinol for Appetite Stimulation in Cancer-Associated Anorexia. *J Palliat Care*. 1994;10(1):14-8. DOI: 10.1177/082585979401000105
232. Jatoi A, Windschitl HE, Loprinzi CL, Sloan JA, Dakhil SR, Mailliard JA, et al. Dronabinol versus megestrol acetate versus combination therapy for cancer-associated anorexia: A North Central Cancer Treatment Group study. *J Clin Oncol*. 2002;20(2):567-73. DOI: 10.1200/JCO.20.2.567

233. Strasser F, Luftner D, Possinger K, Ernst G, Ruhstaller T, Meissner W, et al. Comparison of orally administered cannabis extract and delta-9-tetrahydrocannabinol in treating patients with cancer-related anorexia-cachexia syndrome: a multicenter, phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial from the Cannabis-In-Cachexia-Study-Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2006;24(21):3394-400. DOI: 10.1200/JCO.2005.05.1847
234. Johnson JR, Burnell-Nugent M, Lossignol D, Ganae-Motan ED, Potts R, Fallon MT. Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy, safety, and tolerability of THC:CBD extract and THC extract in patients with intractable cancer-related pain. *J Pain Symptom Manage*. 2010;39(2):167-79. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2009.06.008
235. Brisbois TD, de Kock IH, Watanabe SM, Mirhosseini M, Lamoureux DC, Chasen M, et al. Delta-9-tetrahydrocannabinol may palliate altered chemosensory perception in cancer patients: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2011;22(9):2086-93. DOI: 10.1093/annonc/mdq727
236. Wang J, Wang Y, Tong M, Pan H, Li D. Medical Cannabinoids for Cancer Cachexia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioMed Res Int*. 2019;2019. DOI: 10.1155/2019/2864384
237. Palma CGL, Lera AT, Lerner T, de Oliveira MM, de Borta TM, Barbosa RP, et al. Guarana (*Paullinia cupana*) Improves Anorexia in Patients with Advanced Cancer. *J Diet Suppl*. 2016;13(2):221-31. DOI: 10.3109/19390211.2015.1008612
238. Cheng M, Li Y-X, Cheng J-T. The use of herbal medicine in cancer-related anorexia/ cachexia treatment around the world. *Curr Pharm Des*. 2012;18(31):4819-26.
239. Mogami S, Hattori T. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine [En ligne]. 2014. Beneficial Effects of Rikkunshito, a Japanese Kampo Medicine, on Gastrointestinal Dysfunction and Anorexia in Combination with Western Drug: A Systematic Review [cité le 24 mai 2018]. Disponible: <https://www.hindawi.com/journals/ecam/2014/519035/>
240. Hickok JT, Roscoe JA, Morrow GR, King DK, Atkins JN, Fitch TR. Nausea and emesis remain significant problems of chemotherapy despite prophylaxis with 5-hydroxytryptamine-3 antiemetics. *Cancer*. 2003;97(11):2880-6. DOI: 10.1002/cncr.11408
241. Durand J-P, Madelaine I, Scotté F. Recommandations pour la prévention et le traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie. *Bull Cancer (Paris)*. 2009;96(10):951-60. DOI: 10.1684/bdc.2009.0924
242. Jovenin N, Durand P, Dolizy I, Jonveaux E, Jouannaud C, Lancry L, et al. Coordination Mise à jour 2012. :56.
243. Okuyama A, Nakamura F, Higashi T. Prescription of Prophylactic Antiemetic Drugs for Patients Receiving Chemotherapy With Minimal and Low Emetic Risk. *JAMA Oncol*. 2017;3(3):344-50. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.4096
244. Lee J, Oh H. Ginger as an Antiemetic Modality for Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oncol Nurs Forum*. 2013;40(2):163-70. DOI: 10.1188/13.ONF.163-170
245. Pace JC. Oral ingestion of encapsulated ginger and reported self-care actions for the relief of chemotherapy-associated nausea and vomiting. *Diss Abstr Int*. 1987;(8):3297.

246. Sontakke S, Thawani V, Naik MS. Ginger as an antiemetic in nausea and vomiting induced by chemotherapy: A randomized, cross-over, double blind study. *Ind J Pharmacol.* 2003;35:32-6.
247. Ryan JL, Heckler CE, Roscoe JA, Dakhil SR, Kirshner J, Flynn PJ, et al. Ginger (*Zingiber officinale*) reduces acute chemotherapy-induced nausea: A URCC CCOP study of 576 patients. *Support Care Cancer.* 2012;20(7):1479-89. DOI: 10.1007/s00520-011-1236-3
248. Manusirivithaya S, Sripramote M, Tangjitgamol S, Sheanakul C, Leelahakorn S, Thavaramara T, et al. Antiemetic effect of ginger in gynecologic oncology patients receiving cisplatin. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* 2004;14(6):1063-9. DOI: 10.1111/j.1048-891X.2004.14603.x
249. Zick SM, Ruffin MT, Lee J, Normolle DP, Siden R, Alrawi S, et al. Phase II trial of encapsulated ginger as a treatment for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer.* 2009;17(5):563. DOI: 10.1007/s00520-008-0528-8
250. Marx WM, Teleni L, McCarthy AL, Vitetta L, McKavanagh D, Thomson D, et al. Ginger (*Zingiber officinale*) and chemotherapy-induced nausea and vomiting: a systematic literature review. *Nutr Rev.* 2013;71(4):245-54. DOI: 10.1111/nure.12016
251. Haniadka R, Rajeev AG, Palatty PL, Arora R, Baliga MS. *Zingiber officinale* (ginger) as an antiemetic in cancer chemotherapy: a review. *J Altern Complement Med N Y N.* 2012;18(5):440-4. DOI: 10.1089/acm.2010.0737
252. Fahimi F, Khodadad K, Amini S, Naghibi F, Salamzadeh J, Baniasadi S. Evaluating the Effect of *Zingiber Officinalis* on Nausea and Vomiting in Patients Receiving Cisplatin Based Regimens. *Iran J Pharm Res IJPR.* 2011;10(2):379-84.
253. Thamlikitkul L, Srimuninnimit V, Akewanlop C, Ithimakin S, Techawathanawanna S, Korphaisarn K, et al. Efficacy of ginger for prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting in breast cancer patients receiving adriamycin-cyclophosphamide regimen: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer.* 2017;25(2):459-64. DOI: 10.1007/s00520-016-3423-8
254. Li X, Qin Y, Liu W, Zhou X, Li Y, Wang L. Efficacy of Ginger in Ameliorating Acute and Delayed Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting Among Patients With Lung Cancer Receiving Cisplatin-Based Regimens: A Randomized Controlled Trial. *Integr Cancer Ther.* 2018;17(3):747-54. DOI: 10.1177/1534735417753541
255. Marx W, McCarthy AL, Ried K, McKavanagh D, Vitetta L, Sali A, et al. The Effect of a Standardized Ginger Extract on Chemotherapy-Induced Nausea-Related Quality of Life in Patients Undergoing Moderately or Highly Emetogenic Chemotherapy: A Double Blind, Randomized, Placebo Controlled Trial. *Nutrients.* 2017;9(8). DOI: 10.3390/nu9080867
256. Konmun J, Danwilai K, Ngamphaiboon N, Sripanidkulchai B, Sookprasert A, Subongkot S. A phase II randomized double-blind placebo-controlled study of 6-gingerol as an anti-emetic in solid tumor patients receiving moderately to highly emetogenic chemotherapy. *Med Oncol.* 2017;34(4):69. DOI: 10.1007/s12032-017-0931-4
257. Viljoen E, Visser J, Koen N, Musekiwa A. A systematic review and meta-analysis of the effect and safety of ginger in the treatment of pregnancy-associated nausea and vomiting. *Nutr J.* 2014;13:20. DOI: 10.1186/1475-2891-13-20

258. Osoba D, Zee B, Pater J, Warr D, Latreille J, Kaizer L. Determinants of postchemotherapy nausea and vomiting in patients with cancer. Quality of Life and Symptom Control Committees of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol*. 1997;15(1):116-23. DOI: 10.1200/JCO.1997.15.1.116
259. Stockhorst U, Steingrueber H-J, Enck P, Klosterhalfen S. Pavlovian conditioning of nausea and vomiting. *Auton Neurosci*. 2006;129(1):50-7. DOI: 10.1016/j.autneu.2006.07.012
260. May MB, Glode AE. Dronabinol for chemotherapy-induced nausea and vomiting unresponsive to antiemetics. *Cancer Manag Res*. 2016;8:49. DOI: 10.2147/CMAR.S81425
261. Tramèr MR, Carroll D, Campbell FA, Reynolds DJM, Moore RA, McQuay HJ. Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review. *BMJ*. 2001;323(7303):16.
262. Meiri E, Jhangiani H, Vredenburg JJ, Barbato LM, Carter FJ, Yang H-M, et al. Efficacy of dronabinol alone and in combination with ondansetron versus ondansetron alone for delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Curr Med Res Opin*. 2007;23(3):533-43. DOI: 10.1185/030079907X167525
263. Einhorn LH, Rapoport B, Navari RM, Herrstedt J, Brames MJ. 2016 updated MASCC/ESMO consensus recommendations: prevention of nausea and vomiting following multiple-day chemotherapy, high-dose chemotherapy, and breakthrough nausea and vomiting. *Support Care Cancer*. 2017;25(1):303-8. DOI: 10.1007/s00520-016-3449-y
264. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncologie: Antiemesis. NCCN Guidel [En ligne]. 2018; Disponible: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf
265. Andreyev J, Ross P, Donnellan C, Lennan E, Leonard P, Waters C, et al. Guidance on the management of diarrhoea during cancer chemotherapy. *Lancet Oncol*. 2014;15(10):e447-60. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70006-3
266. Dischl-Antonioni DI, Berthod G, Hiroz P. Diarrhées provoquées par les traitements systémiques anticancéreux. *Rev MÉDICALE SUISSE*. 2016;5.
267. Liu S-H, Cheng Y-C. Old formula, new Rx: the journey of PHY906 as cancer adjuvant therapy. *J Ethnopharmacol*. 2012;140(3):614-23. DOI: 10.1016/j.jep.2012.01.047
268. Kummar S, Copur MS, Rose M, Wadler S, Stephenson J, O'Rourke M, et al. A Phase I Study of the Chinese Herbal Medicine PHY906 as a Modulator of Irinotecan-based Chemotherapy in Patients with Advanced Colorectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2011;10(2):85-96. DOI: 10.1016/j.clcc.2011.03.003
269. Alsamarai S, Ravage-Mass L, Kaley K, Dutschman G, Zhang W, Jiang Z, et al. A phase I study of PHY906 as a modulator of irinotecan (CPT-11) in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol*. 2010;28(15_suppl):e13571-e13571. DOI: 10.1200/jco.2010.28.15_suppl.e13571
270. Lam W, Bussom S, Guan F, Jiang Z, Zhang W, Gullen EA, et al. The Four-Herb Chinese Medicine PHY906 Reduces Chemotherapy-Induced Gastrointestinal Toxicity. *Sci Transl Med*. 2010;2(45):45ra59-45ra59. DOI: 10.1126/scitranslmed.3001270
271. Saif MW, Li J, Lamb L, Kaley K, Elligers K, Jiang Z, et al. First-in-human Phase II trial of the Botanical Formulation PHY906 with Capecitabine as Second-line Therapy in Patients with

- Advanced Pancreatic Cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2014;73(2):373-80. DOI: 10.1007/s00280-013-2359-7
272. Hill DA, Crider M, Hill SR. Hormone Therapy and Other Treatments for Symptoms of Menopause. *Am Fam Physician.* 2016;94(11):884-9.
273. Gupta P, Sturdee DW, Palin SL, Majumder K, Fear R, Marshall T, et al. Menopausal symptoms in women treated for breast cancer: the prevalence and severity of symptoms and their perceived effects on quality of life. *Climacteric.* 2006;9(1):49-58. DOI: 10.1080/13697130500487224
274. Holmberg L, Iversen O-E, Rudenstam CM, Hammar M, Kumpulainen E, Jaskiewicz J, et al. Increased Risk of Recurrence After Hormone Replacement Therapy in Breast Cancer Survivors. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2008;100(7):475-82. DOI: 10.1093/jnci/djn058
275. Base de données publique des médicaments. Base de données publique des médicaments [En ligne]. Résumé des caractéristiques du produit - NOLVADEX 10 mg, comprimé pelliculé - [cité le 30 juillet 2019]. Disponible: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61961476&typedoc=R>
276. Fritz H, Seely D, McGowan J, Skidmore B, Fernandes R, Kennedy DA, et al. Black cohosh and breast cancer: a systematic review. *Integr Cancer Ther.* 2014;13(1):12-29. DOI: 10.1177/1534735413477191
277. Sloan JA, Loprinzi CL, Novotny PJ, Barton DL, Lavasseur BI, Windschitl H. Methodologic Lessons Learned From Hot Flash Studies. *J Clin Oncol.* 2001;19(23):4280-90. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.23.4280
278. Shahin AY, Ismail AM, Shaaban OM. Supplementation of clomiphene citrate cycles with *Cimicifuga racemosa* or ethinyl oestradiol – a randomized trial. *Reprod Biomed Online.* 2009;19(4):501-7. DOI: 10.1016/j.rbmo.2009.06.007
279. Obi N, Chang-Claude J, Berger J, Braendle W, Slinger T, Schmidt M, et al. The Use of Herbal Preparations to Alleviate Climacteric Disorders and Risk of Postmenopausal Breast Cancer in a German Case-Control Study. *Cancer Epidemiol Prev Biomark.* 2009;18(8):2207-13. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0298
280. Brasky TM, Lampe JW, Potter JD, Patterson RE, White E. Specialty Supplements and Breast Cancer Risk in the VITamins And Lifestyle (VITAL) Cohort. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* 2010;19(7):1696-708. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0318
281. Rebbeck TR, Troxel AB, Norman S, Bunin GR, DeMichele A, Baumgarten M, et al. A retrospective case-control study of the use of hormone-related supplements and association with breast cancer. *Int J Cancer.* 2007;120(7):1523-8. DOI: 10.1002/ijc.22485
282. Leach MJ, Moore V. Black cohosh (*Cimicifuga* spp.) for menopausal symptoms. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;2012(9). DOI: 10.1002/14651858.CD007244.pub2
283. Franco OH, Chowdhury R, Troup J, Voortman T, Kunutsor S, Kavousi M, et al. Use of Plant-Based Therapies and Menopausal Symptoms: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2016;315(23):2554-63. DOI: 10.1001/jama.2016.8012

284. Lethaby A, Marjoribanks J, Kronenberg F, Roberts H, Eden J, Brown J. Phytoestrogens for menopausal vasomotor symptoms. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(12). DOI: 10.1002/14651858.CD001395.pub4
285. Chen M-N, Lin C-C, Liu C-F. Efficacy of phytoestrogens for menopausal symptoms: a meta-analysis and systematic review. *Climacteric.* 2015;18(2):260-9. DOI: 10.3109/13697137.2014.966241
286. Myers S, Vigar V. Effects of a standardised extract of *Trifolium pratense* (Promensil) at a dosage of 80mg in the treatment of menopausal hot flashes: A systematic review and meta-analysis. *Phytomedicine.* 2017;24:141-7. DOI: 10.1016/j.phymed.2016.12.003
287. Shakeri F, Taavoni S, Goushegir A, Haghani H. Effectiveness of red clover in alleviating menopausal symptoms: a 12-week randomized, controlled trial. *Climacteric.* 2015;18(4):568-73. DOI: 10.3109/13697137.2014.999660
288. AFSSA, AFSAPS. Rapport sécurité et bénéfices des phyto-estrogènes apportés par l'alimentation - Recommandations [En ligne]. ANSES; 2 mars 2005 [cité le. Rapport no NUT-Ra-Phytoestrogène. Disponible: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT-Ra-Phytoestrogenes.pdf>
289. This P, de Cremoux P, Leclercq G, Jacquot Y. A critical view of the effects of phytoestrogens on hot flashes and breast cancer risk. *Maturitas.* 2011;70(3):222-6. DOI: 10.1016/j.maturitas.2011.07.001
290. Leclercq G, de Cremoux P, This P, Jacquot Y. Lack of sufficient information on the specificity and selectivity of commercial phytoestrogens preparations for therapeutic purposes. *Maturitas.* 2011;68(1):56-64. DOI: 10.1016/j.maturitas.2010.10.003
291. de Cremoux P, This P, Leclercq G, Jacquot Y. Controversies concerning the use of phytoestrogens in menopause management: Bioavailability and metabolism. *Maturitas.* 2010;65(4):334-9. DOI: 10.1016/j.maturitas.2009.12.019
292. Arbiol É, Basset P, Ben Abdesslem L. Prise en charge de la douleur du cancer chez l'adulte. *AFSOS; 2012 p. 75.* (Référentiels Interrégionaux en Soins Oncologiques de Support).
293. Volkow ND, Baler RD, Compton WM, Weiss SRB. Adverse Health Effects of Marijuana Use. *N Engl J Med.* 2014;370(23):2219-27. DOI: 10.1056/NEJMra1402309
294. Abrams DI, Vizoso HP, Shade SB, Jay C, Kelly ME, Benowitz NL. Vaporization as a Smokeless Cannabis Delivery System: A Pilot Study. *Clin Pharmacol Ther.* 2007;82(5):572-8. DOI: 10.1038/sj.clpt.6100200
295. Hazekamp A, Ruhaak R, Zuurman L, van Gerven J, Verpoorte R. Evaluation of a vaporizing device (Volcano) for the pulmonary administration of tetrahydrocannabinol. *J Pharm Sci.* 2006;95(6):1308-17. DOI: 10.1002/jps.20574
296. Kramer JL. Medical marijuana for cancer. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(2):109-22. DOI: 10.3322/caac.21260
297. Abrams DI, Jay CA, Shade SB, Vizoso H, Reda H, Press S, et al. Cannabis in painful HIV-associated sensory neuropathy: A randomized placebo-controlled trial. *Neurology.* 2007;68(7):515-21. DOI: 10.1212/01.wnl.0000253187.66183.9c

298. Wilsey B, Marcotte TD, Deutsch R, Gouaux B, Sakai S, Donaghe H. Low Dose Vaporized Cannabis Significantly Improves Neuropathic Pain. *J Pain Off J Am Pain Soc.* 2013;14(2):136-48. DOI: 10.1016/j.jpain.2012.10.009
299. Abrams DI, Couey P, Shade SB, Kelly ME, Benowitz NL. Cannabinoid–Opioid Interaction in Chronic Pain. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;90(6):844-51. DOI: 10.1038/clpt.2011.188
300. Wallace M, Schulteis G, Atkinson JH, Wolfson T, Lazzaretto D, Bentley H, et al. Dose-dependent Effects of Smoked Cannabis on Capsaicin-induced Pain and Hyperalgesia in Healthy Volunteers. *Anesthesiol J Am Soc Anesthesiol.* 2007;107(5):785-96. DOI: 10.1097/01.anes.0000286986.92475.b7
301. Ware MA, Wang T, Shapiro S, Robinson A, Ducruet T, Huynh T, et al. Smoked cannabis for chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial. *CMAJ Can Med Assoc J.* 2010;182(14):E694-701. DOI: 10.1503/cmaj.091414
302. Ellis RJ, Toperoff W, Vaida F, van den Brande G, Gonzales J, Gouaux B, et al. Smoked Medicinal Cannabis for Neuropathic Pain in HIV: A Randomized, Crossover Clinical Trial. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol.* 2009;34(3):672-80. DOI: 10.1038/npp.2008.120
303. Lee G, Grovey B, Furnish T, Wallace M. Medical Cannabis for Neuropathic Pain. *Curr Pain Headache Rep.* 2018;22(1):8. DOI: 10.1007/s11916-018-0658-8
304. Andreae MH, Carter GM, Shaparin N, Suslov K, Ellis RJ, Ware MA, et al. Inhaled Cannabis for Chronic Neuropathic Pain: A Meta-analysis of Individual Patient Data. *J Pain.* 2015;16(12):1221-32. DOI: 10.1016/j.jpain.2015.07.009
305. Kleckner AS, Kleckner IR, Kamen CS, Tejani MA, Janelsins MC, Morrow GR, et al. Opportunities for cannabis in supportive care in cancer. *Ther Adv Med Oncol.* 2019;11. DOI: 10.1177/1758835919866362
306. Wilsey B, Marcotte T, Tsodikov A, Millman J, Bentley H, Gouaux B, et al. A Randomized, Placebo-Controlled, Crossover Trial of Cannabis Cigarettes in Neuropathic Pain. *J Pain.* 2008;9(6):506-21. DOI: 10.1016/j.jpain.2007.12.010
307. Wallace MS, Marcotte TD, Umlauf A, Gouaux B, Atkinson JH. Efficacy of Inhaled Cannabis on Painful Diabetic Neuropathy. *J Pain.* 2015;16(7):616-27. DOI: 10.1016/j.jpain.2015.03.008
308. MacCallum CA, Russo EB. Practical considerations in medical cannabis administration and dosing. *Eur J Intern Med.* 2018;49:12-9. DOI: 10.1016/j.ejim.2018.01.004
309. [En ligne]. Hedrine : Herb Drug Interaction Database: Enter [cité le 14 janvier 2020]. Disponible: <https://hedrine.univ-grenoble-alpes.fr/>
310. Centre d'informations thérapeutiques et de pharmacovigilance. Carte Cytochromes (CYP) 2017. [En ligne]. Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, Hôpitaux Universitaires, 1211 Genève 14; 2017.
311. Bruneton J. Herbe aux Punaises. Dans: *Pharmacognosie, Phytochimie, Plantes médicinales.* 5ème édition éd. Paris: Lavoisier; 2016. p. 761-2.
312. Perkins S. Neandertals ate woolly rhinos and mushrooms, may have used painkillers and antibiotics. *Science | AAAS* [En ligne]. 8 mars 2017 [cité le 6 novembre 2019]. Disponible:

<https://www.sciencemag.org/news/2017/03/neandertals-ate-woolly-rhinos-and-mushrooms-may-have-used-painkillers-and-antibiotics>

313. Committee on Herbal Medicinal Products. Community herbal monograph on *Achillea millefolium* L., herba. [En ligne]. EMA/HMPC/290284/2009 12 juillet 2011.
314. Compton JA, Culham A, Jury SL. Reclassification of *Actaea* to include *Cimicifuga* and *Souliea* (Ranunculaceae): phylogeny inferred from morphology, nrDNA ITS, and cpDNA trnL-F sequence variation. *TAXON*. 1998;47(3):593-634. DOI: 10.2307/1223580
315. *Actaea racemosa*. Dans: Wikipedia [En ligne]. 13 décembre 2019 [cité le 2 janvier 2020]. Disponible: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Actaea_racemosa&oldid=930598018
316. Committee on Herbal Medicinal Products. European Union herbal monograph on *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt., rhizoma. [En ligne]. EMA/HMPC/48745/2017 17 septembre 2018.
317. Betz JM, Anderson L, Avigan MI, Barnes J, Farnsworth NR, Gerdén B, et al. Black Cohosh: Considerations of Safety and Benefit. *Nutr Today*. 2009;44(4):155. DOI: 10.1097/NT.0b013e3181af63f9
318. Hedrine : Herb Drug Interaction Database. [En ligne]. Actée à grappes [cité le 2 janvier 2020]. Disponible: <https://hedrine.univ-grenoble-alpes.fr/herbs/view/36>
319. Rostock M, Fischer J, Mumm A, Stammwitz U, Saller R, Bartsch HH. Black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) in tamoxifen-treated breast cancer patients with climacteric complaints – a prospective observational study. *Gynecol Endocrinol*. 2011;27(10):844-8. DOI: 10.3109/09513590.2010.538097
320. Li J, Gödecke T, Chen S-N, Imai A, Lankin D, Farnsworth NR, et al. In vitro metabolic interactions between black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) and tamoxifen via inhibition of cytochromes P450 2D6 and 3A4. *Xenobiotica Fate Foreign Compd Biol Syst*. 2011; DOI: 10.3109/00498254.2011.603385
321. Yoon S-JL, Horne CH. Herbal products and conventional medicines used by community-residing older women. *J Adv Nurs*. 2001;33(1):51-9.
322. Gurley BJ, Swain A, Hubbard MA, Williams DK, Barone G, Hartsfield F, et al. Clinical assessment of CYP2D6-mediated herb–drug interactions in humans: Effects of milk thistle, black cohosh, goldenseal, kava kava, St. John’s wort, and Echinacea. *Mol Nutr Food Res*. 2008;52(7):755-63. DOI: 10.1002/mnfr.200600300
323. Gurley B, Hubbard MA, Williams DK, Thaden J, Tong Y, Gentry WB, et al. Assessing the clinical significance of botanical supplementation on human cytochrome P450 3A activity: Comparison of a milk thistle and black cohosh product to rifampin and clarithromycin. *J Clin Pharmacol*. 2006;46(2):201-13. DOI: 10.1177/0091270005284854
324. Ail cultivé. Dans: Wikipédia [En ligne]. 27 décembre 2019 [cité le 2 janvier 2020]. Disponible: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Ail_cultiv%C3%A9&oldid=165736410
325. Bruneton J. Ail. Dans: *Pharmacognosie, Phytochimie, Plantes médicinales*. 3ème édition éd. Paris: Lavoisier; 1999. p. 207-9.
326. Committee on Herbal Medicinal Products. European Union herbal monograph on *Allium sativum* L., bulbus. [En ligne]. EMA/HMPC/7685/2013 25 juillet 2016.

327. Hedrine : Herb Drug Interaction Database. [En ligne]. Ail [cité le 3 janvier 2020]. Disponible: <https://hedrine.univ-grenoble-alpes.fr/herbs/view/8>
328. Emmanuel M. Aloe vera (L.) Burm.f . : aspects pharmacologiques et cliniques. [S.l.]: [s.n.]; 2008.
329. Committee on Herbal Medicinal Products. European Union herbal monograph on *Calendula officinalis* L., flos. [En ligne]. EMA/HMPC/437450/2017 27 mars 2018.
330. Parente LML, Júnior R de SL, Tresvenzol LMF, Vinaud MC, Paula JR de, Paulo NM. Wound Healing and Anti-Inflammatory Effect in Animal Models of *Calendula officinalis* L. Growing in Brazil. Evid-Based Complement Altern Med ECAM. 2012;2012. DOI: 10.1155/2012/375671
331. Paczesny M. Cannabis sativa L.: étude botanique et chimique: propriétés médicales et état des lieux sur la réglementation [thèse d'exercice]. faculté de pharmacie: Grenoble; 2014.
332. Bruneton J. Cannabis (Chanvre indien). Dans: Pharmacognosie, Phytochimie, Plantes médicinales. 3ème édition éd. Paris: Lavoisier; 1999. p. 447-56.
333. Nelson KM, Dahlin JL, Bisson J, Graham J, Pauli GF, Walters MA. The Essential Medicinal Chemistry of Curcumin. J Med Chem. 2017;60(5):1620-37. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.6b00975
334. Soja. Dans: Wikipédia [En ligne]. 29 décembre 2019 [cité le 3 janvier 2020]. Disponible: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Soja&oldid=165795340>
335. Committee on Herbal Medicinal Products. Assessment report on *Glycine max* (L.) Merr., semen. [En ligne]. EMA/HMPC/461813/2016 5 juin 2018.
336. [En ligne]. Hedrine : Herb Drug Interaction Database: Herbs [cité le 4 janvier 2020]. Disponible: <https://hedrine.univ-grenoble-alpes.fr/herbs/view/28>
337. *Matricaria recutita*. Dans: Wikipédia [En ligne]. 10 novembre 2019 [cité le 3 janvier 2020]. Disponible: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Matricaria_recutita&oldid=164363938
338. Bruneton J. Matricaire. Dans: Pharmacognosie, Phytochimie, Plantes médicinales. 3ème édition éd. Paris: Lavoisier; 1999. p. 521-4.
339. Committee on Herbal Medicinal Products. European Union herbal monograph on *Matricaria recutita* L., flos. [En ligne]. EMA/HMPC/55843/2011 7 juin 2015.
340. Bruneton J. Ginseng. Dans: Pharmacognosie, Phytochimie, Plantes médicinales. 3ème édition éd. Paris: Lavoisier; 1999. p. 707-10.
341. Committee on Herbal Medicinal Products. Community herbal monograph on *Panax ginseng* C.A.Meyer, radix. [En ligne]. EMA/HMPC/321233/2012 Corr.1 17 septembre 2018.
342. Hedrine : Herb Drug Interaction Database. [En ligne]. Ginseng américain [cité le 5 janvier 2020]. Disponible: <https://hedrine.univ-grenoble-alpes.fr/herbs/view/117>
343. Hedrine : Herb Drug Interaction Database. [En ligne]. Ginseng asiatique [cité le 5 janvier 2020]. Disponible: <https://hedrine.univ-grenoble-alpes.fr/herbs/view/18>

344. Committee on Herbal Medicinal Products. Community herbal monograph on *Paullinia cupana* Kunth ex H.B.K. var. *sorbilis* (Mart.) Ducke, semen. [En ligne]. EMA/HMPC/897344/2011 15 janvier 2013.
345. Kim C-S, Choi S-J, Park C-Y, Li C, Choi J-S. Effects of Silybinin on the Pharmacokinetics of Tamoxifen and Its Active Metabolite, 4-Hydroxytamoxifen in Rats. *Anticancer Res.* 2010;30(1):79-85.
346. Caesar LK, Cech NB. Synergy and antagonism in natural product extracts: when 1 + 1 does not equal 2. *Nat Prod Rep.* 2019;36(6):869. DOI: 10.1039/c9np00011a
347. Zovko Končić M. Getting More Than You Paid For: Unauthorized « Natural » Substances in Herbal Food Supplements on EU Market. *Planta Med.* 2018;84(6-07):394-406. DOI: 10.1055/s-0044-100042



VU, LE PRESIDENT DU JURY

CAEN, LE

VU, LE DIRECTEUR DE LA FACULTE
DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

CAEN, LE

L'université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses et mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

TITREPHYTOTHÉRAPIE DANS LES SOINS DE SUPPORT EN ONCOLOGIE

Résumé

Le cancer est la première cause de décès en France et sa prise en charge évolue avec l'ajout des soins oncologiques de support (SOS) pour prendre en compte les besoins des patients. L'utilisation des recours-non conventionnels dont la phytothérapie est également important dans le cadre des cancers mais cela ne va pas sans causer de nombreuses interrogations sur leur sécurité et leur efficacité, y compris dans le cadre des SOS.

La phytothérapie présente des particularités intéressantes pour son utilisation dans les SOS à condition de pouvoir témoigner de son efficacité. Les données disponibles ne sont pas toujours d'une qualité suffisante mais les études cliniques publiées sont analysées afin de pouvoir en tirer des recommandations sur les plantes à utiliser, à abandonner ou dont l'étude devrait s'avérer bénéfique. Les données les plus pertinentes sont ensuite présentées plus simplement sous forme de fiches à destination des professionnels de santé. On y retrouve quinze plantes : *Achillea millefolium*, *Actaea racemosa*, *Aloe vera*, *Calendula officinalis*, *Cannabis sativa*, *Curcuma longa*, *Glycine max*, *Matricaria chamomilla*, *Panax ginseng* et *panax quinquefolium*, *Paullinia cupana*, *Silybum marianum*, *Trifolium pratense* et *Zingiber officinale*.

TITLEPHYTOTHERAPY IN SUPPORTIVE CARE IN ONCOLOGY

Summary

Cancer is the first cause of mortality in France and its management is evolving with the addition of supportive care to account for all the needs of the patient. Use of complementary and alternative medicine is important as well in the management of cancer, amongst whom phytotherapy is pretty important. But its usage don't come without interrogation about security and efficacy, including in supportive care.

Phytotherapy presents some particularity for its use in supportive care. On condition of proving its usefulness. Available data isn't always good enough to conclude, but every clinical trial have been analysed to attempt extracting recommendations on which plant to use, to avoid or to conduct clinical trial on next. The most relevant data have been summarised into forms for health professionals. Fifteen plants have been processed this way: *Achillea millefolium*, *Actaea racemosa*, *Aloe vera*, *Calendula officinalis*, *Cannabis sativa*, *Curcuma longa*, *Glycine max*, *Matricaria chamomilla*, *Panax ginseng* et *panax quinquefolium*, *Paullinia cupana*, *Silybum marianum*, *Trifolium pratense* and *Zingiber officinale*.

Mots-clés

Phytothérapie, cancer, soins de support, oncologie, médecine non conventionnelle