



**HAL**  
open science

# Hépatocarcinome : quelle place pour la phytothérapie

Sonia Bourezgui

► **To cite this version:**

Sonia Bourezgui. Hépatocarcinome : quelle place pour la phytothérapie. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-03132592

**HAL Id: dumas-03132592**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03132592>**

Submitted on 5 Feb 2021

**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 D'EXERCICE**  
pour le  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement  
Le 06 Novembre 2020  
par  
**Sonia BOUREZGUI**

---

**HEPATOCARCINOME : QUELLE PLACE POUR LA  
PHYTOTHERAPIE ?**

---

Directrice de thèse : **Mme Caroline PEYRODE**

**Jury :**

- Président : **Mme Laëtitia DELORT,** Maitre de conférences HDR,  
Sciences Végétales et Fongiques,  
UFR de Pharmacie Clermont-Fd
- Membres : **Mme Caroline PEYRODE,** Docteur en Pharmacie,  
Maitre de conférences,  
UFR de Pharmacie Clermont-Fd
- Mme Chantal SAVANOVITCH,** Maitre de conférences,  
Santé Publique et Service Sanitaire,  
UFR de Pharmacie Clermont-Fd
- Mme Odile PESTRE,** Docteur en Pharmacie,  
Maitre de conférences retraitée,  
Pharmacien d'officine retraitée
- Mme Catherine FELGINES,** Docteur en Pharmacie,  
Maitre de conférences HDR,  
UFR Pharmacie Clermont-Fd



**THESE D'EXERCICE**  
pour le  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement

Le 06 Novembre 2020

par

**Sonia BOUREZGUI**

---

**HEPATOCARCINOME : QUELLE PLACE POUR LA  
PHYTOTHERAPIE ?**

---

Directrice de thèse : **Mme Caroline PEYRODE**

**Jury :**

- Président : **Mme Laëtitia DELORT,** Maitre de conférences HDR,  
Sciences Végétales et Fongiques,  
UFR de Pharmacie Clermont-Fd
- Membres : **Mme Caroline PEYRODE,** Docteur en Pharmacie,  
Maitre de conférences,  
UFR de Pharmacie Clermont-Fd
- Mme Chantal SAVANOVITCH,** Maitre de conférences,  
Santé Publique et Service Sanitaire,  
UFR de Pharmacie Clermont-Fd
- Mme Odile PESTRE,** Docteur en Pharmacie,  
Maitre de conférences retraitée,  
Pharmacien d'officine retraitée
- Mme Catherine FELGINES,** Docteur en Pharmacie,  
Maitre de conférences HDR,  
UFR Pharmacie Clermont-Fd

# REMERCIEMENTS

---

A ma directrice de thèse, **Madame PEYRODE Caroline**,

Je vous adresse toute ma reconnaissance pour votre accompagnement tout au long de ce travail. Merci pour tout l'intérêt que vous avez pu apporter à ce sujet qui me tenait à cœur d'exploiter au mieux, merci pour votre aide et vos conseils qui ont permis de mener à bien cette thèse.

A Mme **DELORT Laëtitia**, pour m'avoir fait l'honneur de présider cette thèse.

**Aux membres du jury,**

**Madame SAVANOVITCH Chantal**,

Merci pour votre investissement, le bel accompagnement et toute l'attention que vous portez à vos étudiants chaque année.

**Madame PESTRE Odile**,

Merci pour tout le soutien que vous avez pu m'apporter tant comme enseignante que comme collègue de travail. Merci d'avoir si bien partagé votre savoir et de m'avoir transmis cet intérêt pour cette thérapeutique qui est la phytothérapie.

**Madame FELGINES Catherine**,

Merci d'avoir accepté votre rôle de suppléante.

A toutes, merci d'avoir accepté d'être membre du jury et pour toute l'attention que vous avez apporté à mon travail.

**Aux filles de la Pharmacie Laporte**,

C'est à vos côtés que tout a commencé et ce sont vos conseils, votre patience et votre écoute qui m'auront permis pendant quatre années de découvrir ce si beau métier. Merci pour ces bons moments passés ensemble, tant de fous rires qui resteront gravés dans ma mémoire...

**A toute l'équipe de la Pharmacie Flori-Mester**,

Merci pour ce si bel accueil au sein de votre officine, pour votre bienveillance, et pour votre confiance qui m'apporte énormément au quotidien. Merci pour cette perspective d'avenir que vous m'offrez.

**A tous ceux qui ont croisé ma route professionnelle** dans les différentes pharmacies ou j'ai eu la chance de pouvoir travailler. Merci pour vos conseils, votre disponibilité, votre écoute et tous les bons moments passés avec vous.

### **A ma Mamounette,**

*La plus importante, celle sans qui tout ça ne serait jamais arrivé.*

Merci pour ton soutien sans faille, merci d'avoir toujours su tirer le meilleur de moi-même en me poussant vers le haut quand je perdais espoir, merci pour tous tes encouragements et la confiance que tu as su m'apporter.

Merci d'avoir été cette femme tellement courageuse en endossant si brillamment le rôle d'un père absent, merci pour les sacrifices que tu as dû faire pour m'offrir ce merveilleux avenir.

Merci pour toutes ces heures passées à me faire réciter mes leçons de la primaire jusqu'au concours, merci pour tous ces conseils que tu m'apportes au quotidien pour me permettre de construire au mieux ma vie.

Tu es ma boussole, ma plus grande fierté, merci pour tout l'amour que tu m'apportes au quotidien, je t'aime fort fort fort mamounette.

### **A ma Soeurette,**

Loin d'être démonstratives l'une envers l'autre, il est temps de te dire que je suis fière de t'avoir comme sœur. Merci d'avoir toujours cru en ma réussite, et même si c'était à ta façon, merci de m'avoir toujours poussé à aller de l'avant.

Merci de m'avoir offert les plus beaux cadeaux, ma nièce et mon neveu qui m'ont apporté tellement de joie et de bonheur.

Bien que l'on ne se le dise pas assez souvent, n'oublie pas que je vous aime très fort et que, quoi qu'il se passe, je serais toujours là pour vous soutenir.

### **A mes amis,**

*Surya, Coralie, Lola*, merci d'avoir toujours cru en moi, merci de m'avoir toujours encouragé et d'avoir été présentes dans les moments importants de ma vie qu'ils aient été bons ou mauvais.

A tous ces merveilleux moments passés à vos côtés et à toutes ces nouvelles aventures qui nous attendent.

Bien plus que des amies, vous faites partie de ma famille, je vous aime.

*« Un ami c'est quelqu'un qui croit toujours en toi lorsque tu as cessé de croire en toi-même »*

*A Anouk et Marianne*, ces fous rires resteront inoubliables. Merci pour cette bonne humeur sans faille, je suis très heureuse d'avoir croisé votre chemin.

Malgré la distance qui nous sépare, j'espère que nous arriverons à rester en contact.

Je vous embrasse très fort et je vous souhaite tout le bonheur et la réussite que vous méritez.

**A toi, mon Crocodile,**

Merci de m'avoir toujours encouragé dans l'écriture de cette thèse, et surtout d'avoir supporté mon stress et mon sale caractère au quotidien.

Merci de m'avoir apporté la stabilité qui manquait à ma vie, et de me redonner confiance en moi chaque jour.

Merci pour tous ces voyages et ces magnifiques moments que nous avons vécus.

A tous nos projets futurs, ... Je t'aime.

**A toi ma petite Jacline,**

Tu étais si joyeuse, si généreuse, si intelligente et surtout si courageuse...

Je voudrais te remercier pour la merveilleuse personne que tu as été et pour tout ce que tu as su apporter à mon enfance et à ma maman.

Par ce travail j'ai voulu te montrer, que ce jour-là, tu as eu raison de vouloir « miser sur l'avenir ». Tu continueras de briller dans mon cœur autant que j'ai pu briller dans le tiens.

**A toi Léna,**

*Ma source de motivation dans le choix de ce sujet,*

Petite princesse, du haut de tes 11 mois, par ton courage, ta combativité et ta joie de vivre, tu as su m'offrir une véritable leçon de vie.

Merci de m'avoir ouvert les yeux sur l'importance des choses simples, toujours dans un coin de ma tête tu continueras à me guider chaque jour.

*Enfin je voudrais avoir une pensée particulière à tous ceux qui sont confrontés de près ou de loin à cette maladie.*

# TABLE DES MATIERES

---

REMERCIEMENTS .....	2
TABLE DES MATIERES.....	5
TABLE DES FIGURES .....	7
INTRODUCTION .....	9
PREMIERE PARTIE : PHYSIOPATHOLOGIE DU CANCER DU FOIE .....	12
1. <i>Physiologie du foie sain</i> .....	13
1.1 Structure .....	13
1.1.1 Anatomie .....	13
1.1.2 Vascularisation .....	13
1.1.3 Les cellules hépatiques .....	15
1.1.4 La régénération hépatique.....	17
1.2 Fonctions .....	19
1.2.1 Rôle dans le stockage : Le métabolisme glucidique .....	20
1.2.2 Rôle dans la synthèse .....	20
1.2.3 Rôle dans l'excrétion biliaire .....	26
1.2.4 Rôle dans la métabolisation.....	28
2. <i>L'hépatocarcinome</i> .....	29
2.1 Epidémiologie .....	29
2.2 Facteurs de risques .....	29
2.3 Diagnostic.....	32
2.3.1 Examens.....	32
2.3.2 Les examens du bilan d'extension.....	34
2.4 Les différents stades de l'hépatocarcinome.....	34
3. <i>Les Traitements de l'hépatocarcinome</i> .....	35
3.1 La résection partielle du foie .....	36
3.2 L'ablation par radiofréquence .....	37
3.3 La Greffe.....	37
3.4 La chimiothérapie .....	38
3.4.1 Chimioembolisation .....	38
3.4.2 Thérapie ciblée : Le Sorafénib – NEXAVAR®.....	39



<b>DEUXIEME PARTIE : PLACE DE LA PHYTOTHERAPIE DANS LA GESTION DES EFFETS INDESIRABLES INDUITS PAR LES TRAITEMENTS DE L'HEPATOCARCINOME.....</b>	<b>42</b>
1. <i>Troubles cutanéomuqueux</i> .....	43
1.1 Description des différents troubles.....	43
1.1.1 Syndrome Mains-Pieds (SMP) .....	44
1.1.2 Xérose cutanée .....	46
1.1.3 Erythème facial.....	47
1.2 La phytothérapie dans la gestion de la toxicité cutanéomuqueuse .....	48
1.2.1 L'Aloe - <i>Aloe barbadensis</i> - Liliacées.....	48
1.2.2 Le Souci des jardins - <i>Calendula officinalis</i> - Asteraceae .....	53
1.2.3 Onagre (huile) – <i>Oenothera biennis</i> – Onagraceae et Bourrache – <i>Borago officinalis</i> - Boraginaceae.....	56
2. <i>Troubles Digestifs</i> .....	64
2.1 Diarrhées .....	64
2.1.1 Les Plantes à Tanins .....	65
2.2 Nausées / Vomissements .....	72
2.2.1 Le Gingembre – <i>Zingiber officinale</i> - Zingibéracées .....	75
3. <i>Hypertension Artérielle</i> .....	81
3.1 L'Ail – <i>Allium sativum</i> – Alliées.....	82
3.2 L'Olivier – <i>Olea europea</i> - Oléacées.....	84
3.3 L'Aubépine - <i>Crataegus sp</i> - Rosacées .....	87
4. <i>Asthénie</i> .....	90
4.1 Les Plantes à Caféine.....	91
4.2 Les Plantes Adaptogènes.....	98
4.2.1 Le Ginseng – <i>Panax ginseng</i> - Araliées.....	98
4.2.2 La Rhodiola – <i>Rhodiola rosea</i> - Crassulacées.....	101
5. <i>Stress / Anxiété</i> .....	107
5.1 La Passiflore - <i>Passiflora incarnata</i> - Passifloracées .....	110
5.2 La Valériane - <i>Valeriana Officinalis</i> - Caprifoliacees .....	114
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>119</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>121</b>

## TABLE DES FIGURES

---

Figure 1 : Localisation du foie (9)	13
Figure 2 : Anatomie du foie (10)	13
Figure 3 : Vascularisation hépatique (11)	14
Figure 4 : Vascularisation hépatique (9)	14
Figure 5 : Structure du tissu hépatique (12)	15
Figure 6 : La région périsinusoïdale de Disse (14)	16
Figure 7 : LKB1 – Un gardien d’une prolifération hépatocytaire contrôlée (17)	18
Figure 8 : LKB1 – Gardien de l’intégrité génomique (16)	18
Figure 9 : Les diverses fonctions hépatiques (18)	19
Figure 10 : Métabolisme glucidique (20)	20
Figure 11 : Synthèse du Cholestérol (22)	21
Figure 12 : Structure d’une lipoprotéine (22)	22
Figure 13 : Métabolisme des lipoprotéines (23)	23
Figure 14 : Lipogenèse et Lipolyse (24)	23
Figure 15 : Cascade de coagulation (25)	25
Figure 16 : Dissolution du caillot de fibrine (27)	25
Figure 17 : Métabolisme des acides biliaires (28)	26
Figure 18 : La dégradation de l’hémoglobine (28)	27
Figure 19 : De la cirrhose au cancer (34)	30
Figure 20 : Les facteurs de risques des cancers du foie (38)	32
Figure 21 : Scanner d’un carcinome hépatocellulaire sur foie sain : sans injection, lésion isodense déformant les contours du foie gauche (A) ; phase artérielle, lésion prenant le contraste avec un centre hypodense. Présence d’un nodule satellite sous-capsulaire dans le segment IV (B) (3)	33
Figure 22 : Différentes thérapeutiques en fonction du stade tumoral (39)	36
Figure 23 : Principe de l’ablation par radiofréquence (43)	37
Figure 24 : La chimioembolisation (45)	38
Figure 25 : Mécanisme d’action du Sorafénib (51)	39
Figure 26 : Posologie et mode d’administration du Sorafénib (55)	40
Figure 27 : Fiche de bon usage du Sorafénib - Nexavar® (56)	41
Figure 28 : Fréquence des effets secondaires cutanés chez les patients traités par Sorafénib (48)	43
Figure 29 : Syndrome mains-pieds (58)	44
Figure 30 : Les différents grades du syndrome mains-pieds (58)	44
Figure 31 : Adaptation des doses de Sorafénib en fonction de la sévérité du syndrome mains-pieds (57)	45
Figure 32 : Xérose cutanée de grade 1 (62)	46
Figure 33 : Erythème du visage sous Sorafénib (63)	47
Figure 34 : Description botanique de l’Aloe vera (65)	48
Figure 35 : Coupe d’une feuille d’Aloe vera (64)	49

Figure 36 : Composition chimique d'un extrait sec de gel d'aloë (68)	49
Figure 37 : Les différents principes actifs du gel d'Aloe vera et leur(s) propriétés (69)	50
Figure 38 : Description botanique du soucis des jardins (84)	53
Figure 39 : Métabolisme des acides gras (97)	57
Figure 40 : Description botanique de l'Onagre (84,100)	58
Figure 41 : Description botanique de la Bourrache (101,102)	59
Figure 42 : Comparatif de la composition en acides gras de l'huile d'onagre et de bourrache (67)	59
Figure 43 : Les différents grades de toxicité des diarrhées chimioinduites (117)	64
Figure 44 : Adaptation posologique du Sorafénib en fonction du grade de toxicité (53)	64
Figure 45 : Prise en charge des diarrhées chimioinduites (118)	65
Figure 46 : Classification des tanins (119)	65
Figure 47 : Description botanique du chêne (84)	66
Figure 48 : Description botanique du noyer (84,121)	67
Figure 49 : Description botanique de la Salicaire (122)	67
Figure 50 : Description botanique de la Myrtille (84)	68
Figure 51 : Description botanique de l'Alchémille (84)	69
Figure 52 : Les différents grades de toxicité des nausées et vomissements (127)	73
Figure 53 : Classification des molécules anticancéreuses per os en fonction du risque de vomissement attendu en l'absence de traitement antiémétique (127)	74
Figure 54 : Description botanique du gingembre (84,128,129)	75
Figure 55 : Grade de toxicité de l'hypertension artérielle (53)	81
Figure 56 : Description botanique de l'ail (84,138)	82
Figure 57 : Description botanique de l'Olivier (84)	85
Figure 58: Description botanique de l'Aubépine (84,151)	87
Figure 59 : Diagnostic et évaluation de la fatigue (159)	90
Figure 60 : Les différents grades de l'asthénie (57)	91
Figure 61: Description botanique du Kolatier (84,169)	93
Figure 62 : Description botanique du Guarana (84)	94
Figure 63: Description botanique du théier (84)	95
Figure 64: Description botanique du Ginseng (172,173)	98
Figure 65 : Description de la rhodiola (84)	102
Figure 66 : Diagnostic de l'anxiété (191)	107
Figure 67 : Différencier l'anxiété et la dépression (191)	109
Figure 68 : Prise en charge de l'anxiété par la phytothérapie (64)	110
Figure 69 : Description de la Passiflore (192,193)	111
Figure 70 : Description botanique de la Valériane (84)	114

## **INTRODUCTION**

Le Cancer, pathologie particulièrement redoutée, constitue la première cause de décès en France. Malgré de nombreux progrès thérapeutiques, son incidence ne fait qu'augmenter : En 2017, 399 500 nouveaux cas ont été recensés en France métropolitaine dont 214 000 chez l'homme et 185 000 chez la femme. Le nombre de décès a été estimé à 150 000 dont 84 000 hommes et 66 000 femmes (1).

Parmi les cancers les plus fréquents, celui du sein se classe au premier rang suivi du cancer du poumon puis du cancer colorectal avec respectivement 59 000, 49 500 et 45 000 nouveaux cas recensés en France pour l'année 2017.

En termes de mortalité, le cancer du poumon prend la première place suivi du cancer colorectal et du sein avec respectivement 31 000, 17 700 et 12 000 décès (1).

Le cancer du foie, quant à lui, touche plus de 8 000 nouvelles personnes par an en France, et se situe au 4<sup>ème</sup> rang en termes de mortalité (8 620 décès en 2017).

Généralement de mauvais pronostic, il se manifeste sous différentes formes et ses facteurs de risques sont variés (cirrhose, hépatite, alcool...) (2).

L'hépatocarcinome, ou carcinome hépatocellulaire, est le plus répandu des cancers du foie en France puisqu'il représente 85% des tumeurs primitives (3). Il est, dans la majeure partie des cas, la conséquence d'une cirrhose hépatique elle-même déclenchée par le virus de l'hépatite C ou B, une consommation excessive d'alcool ou encore une hémochromatose (4).

Sa prise en charge thérapeutique, enjeu important de Santé Publique, dépend du stade tumoral et de l'état général du patient. Lorsque le cancer est diagnostiqué à un stade précoce, la thérapie choisie est la chirurgie ou bien la radiothérapie. En revanche si la tumeur est plus avancée, les médecins auront recours à la chimiothérapie ou aux thérapies ciblées (5).

Dans le cas de l'hépatocarcinome comme pour tous les autres cancers, les différentes alternatives thérapeutiques sont souvent associées à de nombreux effets indésirables qui peuvent parfois être à l'origine d'un arrêt du traitement voire d'un refus total de prise en charge par le patient.

Pour autant, ces effets indésirables ne sont pas systématiques et peuvent être limités ou évités grâce à des traitements préventifs ou curatifs, naturels ou non, et des conseils pratiques. C'est ici que le rôle du pharmacien d'officine prend tout son sens.

Avec l'engouement pour le « naturel » depuis quelques années, la fréquence d'utilisation des médecines alternatives et complémentaires est en augmentation en France : 15 % en 1980 contre 56 % en 2015 (6). En oncologie plus particulièrement, 60% des français ont recours à ces thérapeutiques naturelles (7). C'est ainsi que les patients cancéreux sont de plus en plus nombreux à se tourner vers leur pharmacien en quête d'une solution naturelle pouvant les aider à soulager les maux générés par la maladie et/ou par leur traitement.

Dans le cadre de cette thèse, nous nous intéresserons à l'intérêt de la phytothérapie dans la gestion des effets indésirables chez des patients atteints d'hépatocarcinome. Dans une première partie, la physiopathologie de l'hépatocarcinome et son arsenal thérapeutique seront abordés. Puis dans une deuxième partie, nous nous intéresserons aux éventuels effets indésirables de ces traitements, et nous proposerons des solutions de phytothérapie.

**PREMIERE PARTIE : PHYSIOPATHOLOGIE DU**  
**CANCER DU FOIE**

# 1. PHYSIOLOGIE DU FOIE SAIN

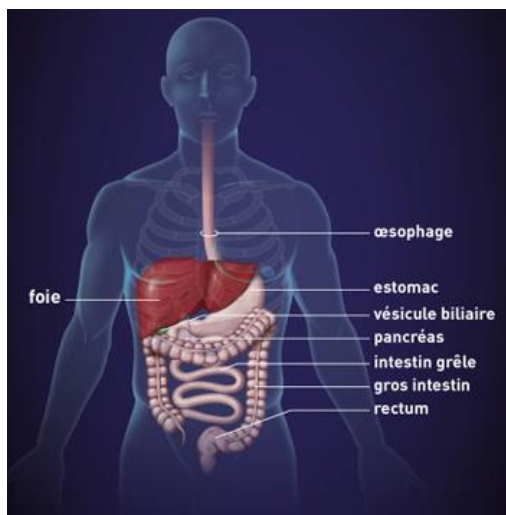
---

## 1.1 STRUCTURE

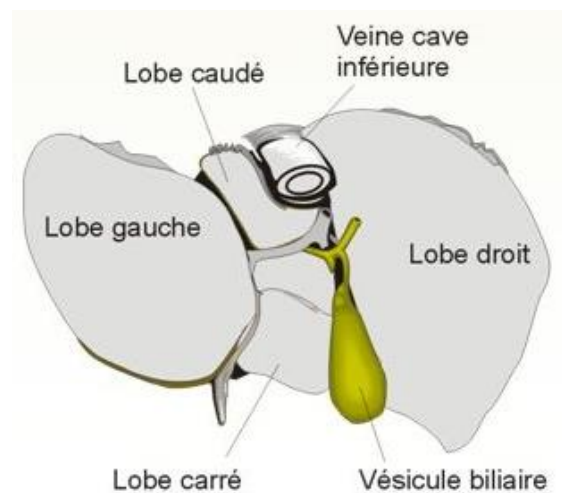
### 1.1.1 Anatomie

Situé sous les côtes, le foie est une glande volumineuse annexe au système digestif (Figure 1). Il est divisé en quatre lobes : un lobe droit volumineux, un lobe gauche plus petit et, entre les deux, le lobe carré et le lobe caudé (Figure 2). Ces deux derniers sont séparés par un sillon appelé le hile du foie. C'est à ce niveau que les vaisseaux afférents pénètrent dans le foie.

Chaque lobe est divisé en segments, 8 en tout. Cette division anatomique est fondamentale dans le cas d'une intervention chirurgicale, notamment en cas d'ablation partielle du foie où l'incision suit généralement les contours d'un ou plusieurs segments hépatiques (8).



*Figure 1 : Localisation du foie (9)*



*Figure 2 : Anatomie du foie (10)*

### 1.1.2 Vascularisation

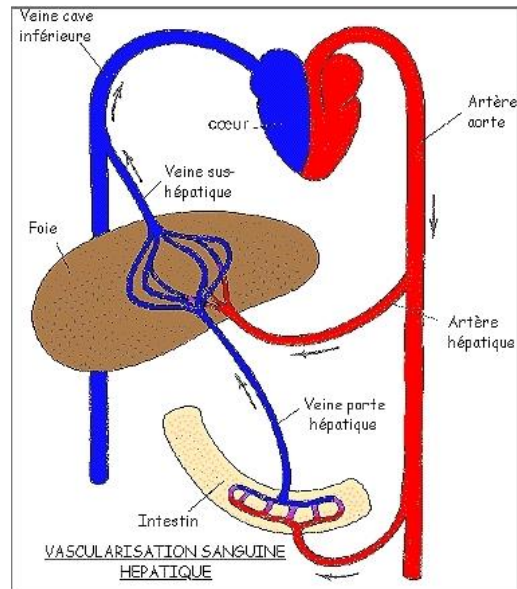
Le foie est constitué de deux systèmes vasculaires afférents.

La veine porte draine le sang veineux provenant de l'œsophage, de l'estomac et des intestins. Elle permet l'apport au foie d'un sang riche en nutriments et pauvre en oxygène. L'artère hépatique, elle, provient du cœur et apporte au foie un sang riche en oxygène.



Ces deux vaisseaux se divisent en plusieurs branches pour alimenter les différentes parties hépatiques appelées « segments » lorsqu'elles sont irriguées à la fois par la veine porte et par l'artère hépatique (8) .

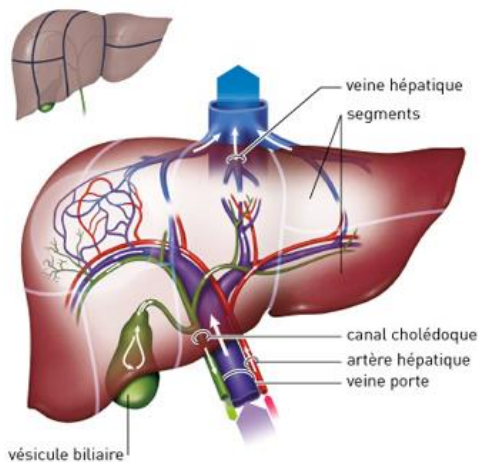
Une fois l'ensemble des cellules hépatiques irriguées, le sang est évacué par la veine hépatique, qui se jette ensuite dans la veine cave inférieure pour retourner au cœur (Figure 3).



*Figure 3 : Vascularisation hépatique (11)*

Parallèlement aux vaisseaux sanguins, le foie est parcouru par un grand nombre de canaux biliaires (Figure 4). Ils ont pour rôle de recueillir la bile pour l'acheminer vers la sortie du foie dans le canal hépatique commun, appelé canal cholédoque. Ce canal débouche dans le duodénum où la bile jouera un rôle dans la digestion.

En chemin, une partie de la bile est stockée sous forme concentrée dans la vésicule biliaire. Celle-ci est reliée au canal cholédoque par le canal cystique (8).



*Figure 4 : Vascularisation hépatique (9)*

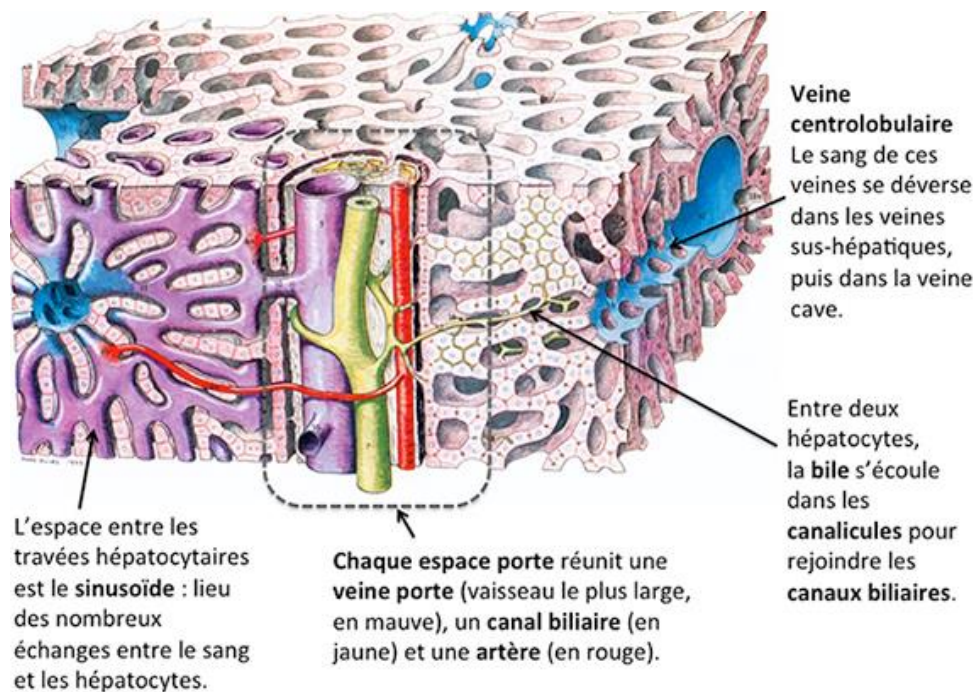
### 1.1.3 Les cellules hépatiques

Le foie est composé essentiellement de cellules appelées hépatocytes qui se regroupent par milliers sous forme de lobules (Figure 5).

Au sein de ces lobules, les cellules sont disposées en travées (travée de Remak) séparées les unes des autres par des capillaires sinusoides, lieux d'échange entre les vaisseaux sanguins et les hépatocytes (12).

Le sang arrivant au foie permet de déposer l'oxygène ainsi que les substances devant être transformées par les hépatocytes (8). La veine centrolobulaire présente au centre de chaque lobule collecte le sang sortant afin de l'acheminer en dehors du foie.

Entre ces millions de lobules hépatiques, on retrouve également les canaux biliaires chargés de collecter la bile produite par les cellules.



*Figure 5 : Structure du tissu hépatique (12)*

On retrouve six principaux types de cellules hépatiques : les hépatocytes, les cellules épithéliales biliaires, les cellules endothéliales, les cellules de Kupffer, les cellules de Ito et les pit cells (13). Celles-ci interagissent et contribuent à la réalisation de nombreuses fonctions métaboliques et de transport.

Les hépatocytes, représentent environ 70 % des cellules hépatiques et sont à l'origine des principaux métabolismes hépatiques tel que la synthèse des protéines plasmatiques, la sécrétion de la bile ou encore le métabolisme de nombreux composés qu'ils soient endogènes ou exogènes (comme les médicaments par exemple).

Les cellules épithéliales biliaires bordent les canaux biliaires intra-hépatiques. En contact direct avec les hépatocytes, ces deux types de cellules forment le canal de Hering, qui transporte la bile depuis les canalicules biliaires vers les canaux biliaires interlobulaires situés dans les espaces portes.

Les cellules endothéliales dont la plupart bordent les capillaires sinusoides sont caractérisées par leur cytoplasme fenêtré et l'absence de membrane basale. Elles permettent ainsi des échanges faciles entre le sang et les hépatocytes. Elles sont séparées des hépatocytes par l'espace périsinusoïdal de Disse (Figure 6).

Les cellules de Kupffer, habituellement localisées dans les capillaires sinusoides et atteignant parfois les hépatocytes, jouent un rôle dans la phagocytose des hématies et dans la dégradation de l'hémoglobine, ce sont des macrophages.

Les cellules de Ito, aussi appelées cellules étoilées du foie, sont localisées dans la région périsinusoïdale de Disse. Elles détiennent de longs prolongements cytoplasmiques leur permettant d'entourer plusieurs capillaires sinusoides adjacents.

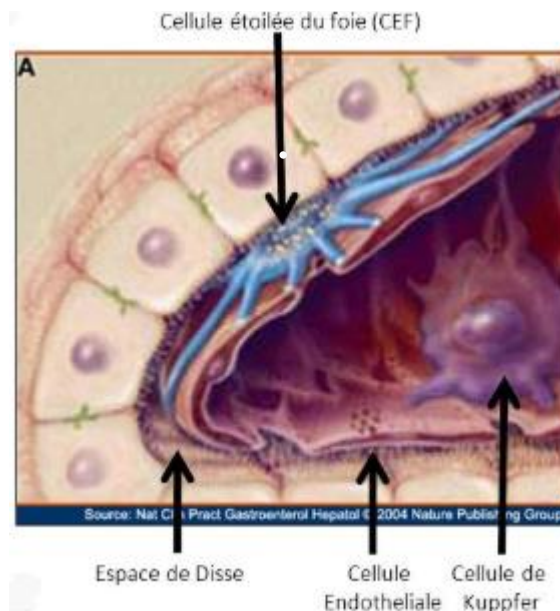


Figure 6 : La région périsinusoïdale de Disse (14)

Les pit cells, sont des lymphocytes possédant des activités antitumorales de type *natural killer*. Elles se situent dans la lumière capillaire et peuvent parfois pénétrer la barrière endothéliale. Ils sont visibles dans la lumière capillaire mais peuvent avoir des prolongements pénétrant la barrière endothéliale.

#### **1.1.4 La régénération hépatique**

Les cellules hépatiques ont une durée de vie limitée (300 à 500 jours). Les cellules quiescentes sont donc remplacées par divisions d'autres cellules hépatiques, mais celles-ci restent rares : 1 mitose pour 200 000 cellules (15).

En revanche, lorsqu'une hépatectomie est réalisée, on constate un phénomène de mitose spontanée des hépatocytes, une recrudescence des divisions cellulaires où chaque hépatocyte est capable de se diviser une à deux fois permettant ainsi la récupération de la masse hépatique (15).

Ainsi, au terme de sa régénération, le foie récupère son poids initial mais aussi toutes ses fonctions physiologiques indispensables à la survie. La durée de ce processus varie selon l'importance de l'ablation, mais aussi selon l'âge du patient, son hygiène de vie, ou encore l'état de sa fonction hépatique.

Il existe donc des mécanismes permettant de réguler la croissance hépatique. Ceux-ci ont fait l'objet de nombreuses études dont l'objectif est de maîtriser la régénération du tissu.

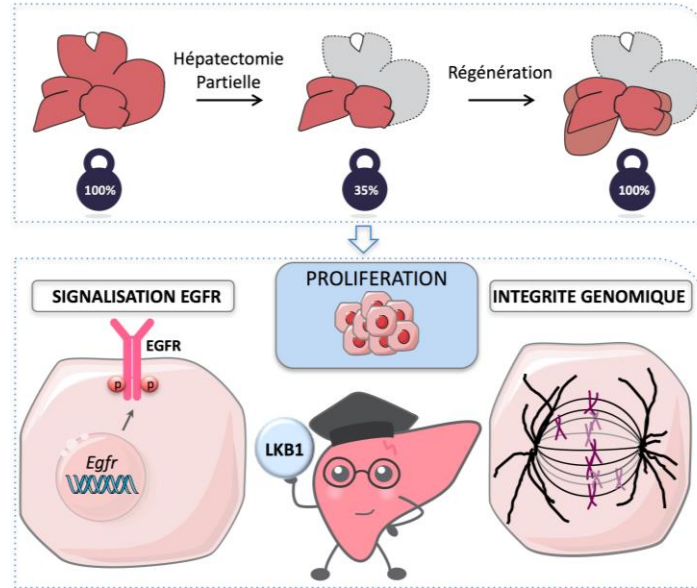
Par exemple, une étude récemment menée par l'équipe de Chantal Desdouets (Inserm - Institut Cochin), a mis en évidence le rôle majeur de la kinase LKB1 (liver kinase B1) dans la régénération hépatique (16).

La protéine LKB1 a initialement été découverte comme gène suppresseur de tumeur, mais celle-ci est également mutée dans divers cancers humains.

En réalisant des hépatectomies sur des souris déficientes en LKB1, spécifiquement dans les hépatocytes, les chercheurs ont pu attribuer à cette enzyme deux rôles essentiels dans la régénération hépatique (Figure 7).

Tout d'abord, LKB1 contrôle la prolifération des hépatocytes en régulant l'activité du récepteur liant le facteur de croissance épidermique EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) : LKB1 régule la phosphorylation de l'EGFR, mais aussi l'expression du gène codant pour ce récepteur (16).

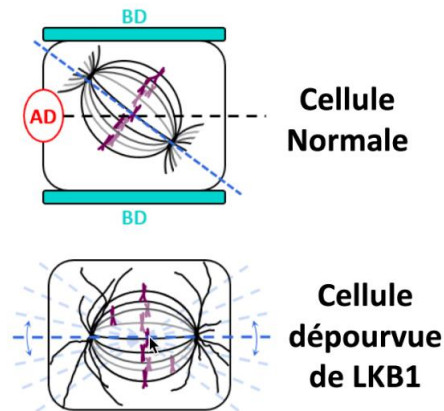
Par ailleurs, il est intéressant de noter que l'activation du récepteur est essentielle à la réponse régénérative, mais aussi que la voie de l'EGFR est connue pour être dérégulée dans le cancer du foie.



*Figure 7 : LKB1 – Un gardien d'une prolifération hépatocytaire contrôlée (17)*

D'autre part, les auteurs démontrent que LKB1 est un gardien de l'intégrité génomique en contrôlant la progression en mitose (Figure 8).

Au cours de la métaphase, LKB1 assure l'organisation et l'orientation d'un fuseau de microtubules intègre. Ceci est indispensable à une ségrégation correcte des chromosomes et permet une répartition équivalente du matériel génomique lors de la division cellulaire. LKB1 permet ainsi d'éviter l'émergence d'une instabilité chromosomique.

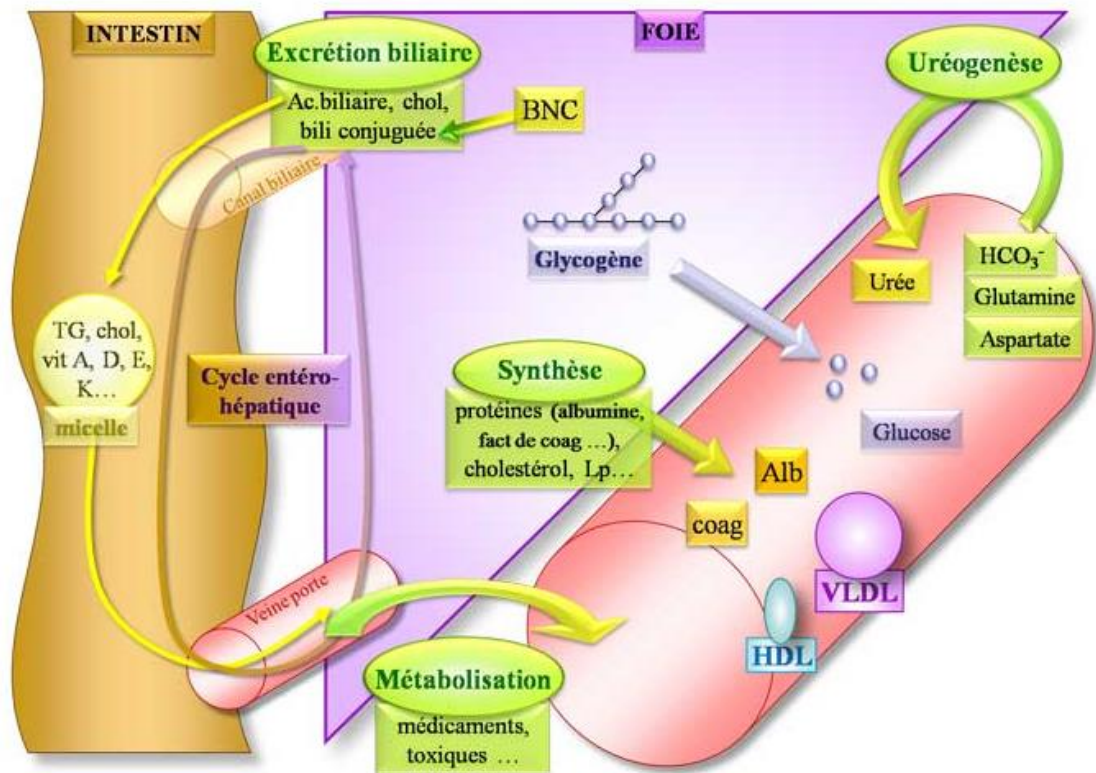


*Figure 8 : LKB1 – Gardien de l'intégrité génomique (16)*

## 1.2 FONCTIONS

Les cellules hépatiques sont de véritables petites usines de transformation (8). Les substances digérées sont acheminées vers le foie via la veine porte afin qu'elles soient métabolisées.

Ces modifications chimiques sont vitales, elles permettent la répartition et le stockage des nutriments (sucres, protéines et vitamines) issus de la digestion, la synthèse des éléments sanguins, la détoxification de l'organisme mais aussi la synthèse de la bile (Figure 9).



chol = cholestérol

TG = triglycérides

Coag = facteurs de la coagulation

Alb = albumine

VLDL : Very Low Density Lipoprotein

HDL = High Density Lipoprotein

BNC = Bilirubine Non Conjuguée

Lp = Lipoprotéines

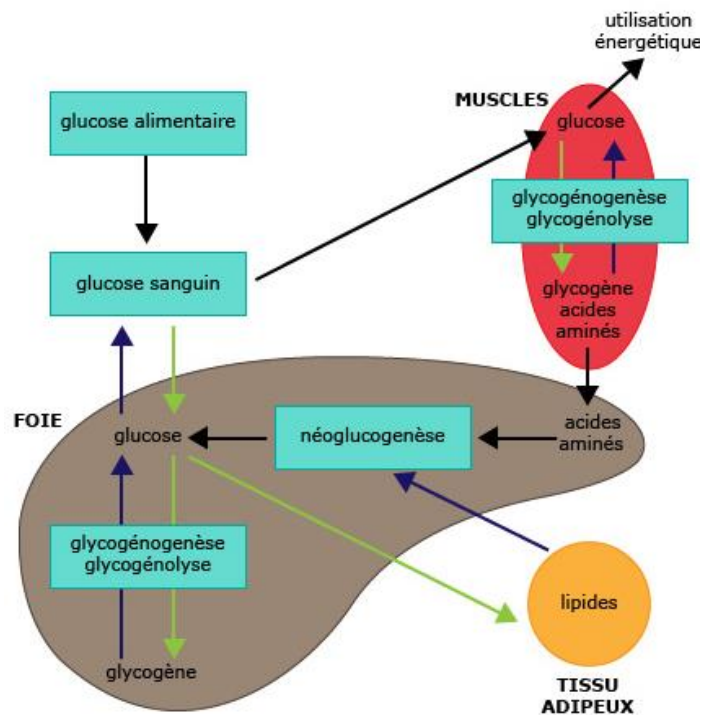
Figure 9 : Les diverses fonctions hépatiques (18)

### 1.2.1 Rôle dans le stockage : Le métabolisme glucidique

Au niveau du foie, le glucose est stocké sous forme de glycogène : c'est la glycogénogenèse (Figure 10).

En fonction des besoins de l'organisme, ce glycogène sera à nouveau transformé en glucose et libéré dans la circulation sanguine : C'est la glycogénolyse (19).

Lorsque les réserves en glycogène sont épuisées, les cellules hépatiques peuvent former du glucose à partir de précurseurs non glucidiques comme des acides aminés. C'est ce que l'on appelle la néoglucogénèse (8).



*Figure 10 : Métabolisme glucidique (20)*

### 1.2.2 Rôle dans la synthèse

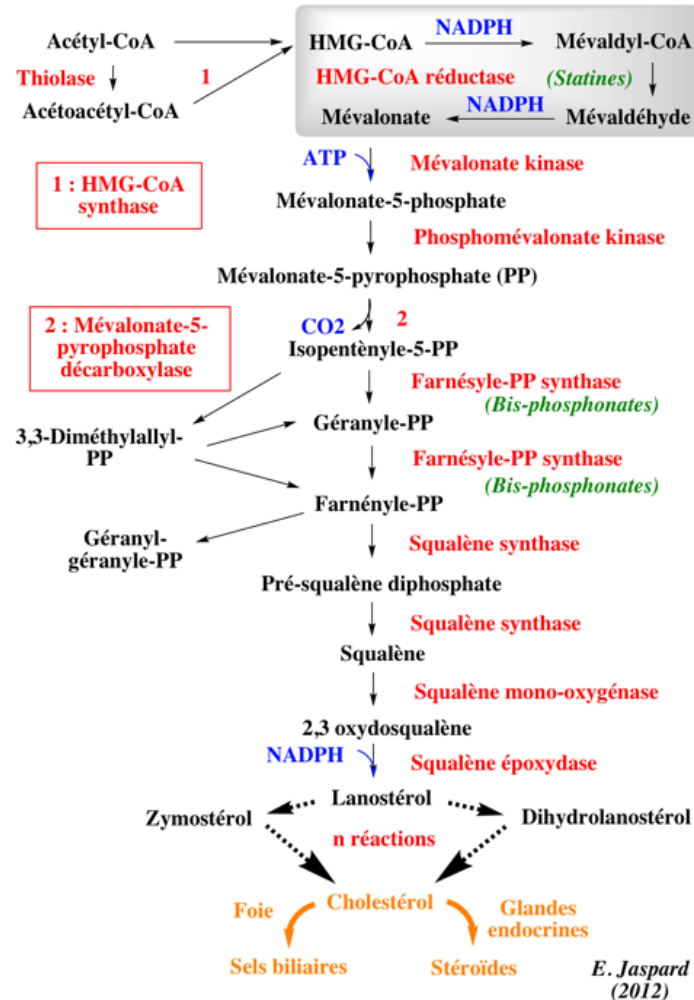
#### Le métabolisme lipidique

Le foie représente un site privilégié pour la captation des différents constituants lipidiques. Avec la muqueuse intestinale, il est le lieu principal de la synthèse du cholestérol et surtout, le site exclusif de son catabolisme et de son élimination (21). Ainsi, il joue un rôle indispensable dans son homéostasie.

## Le cholestérol

Le cholestérol est une molécule indispensable à la synthèse de nos membranes cellulaires, mais c'est aussi le précurseur des acides biliaires, des hormones stéroïdes et de la vitamine D3.

Sa synthèse a lieu dans le cytosol et comporte de nombreuses étapes (Figure 11).



*Figure 11 : Synthèse du Cholestérol (22)*

Tout d'abord, deux molécules d'Acétyl Coenzyme A (Acétyl-CoA) se condensent sous l'action d'une thiolase pour donner de l'Acétoacétyl-CoA qui se condense avec une molécule d'Acétyl-CoA pour obtenir l'Hydoxyméthylglutaryl Coenzyme A (HMG-CoA) (22).

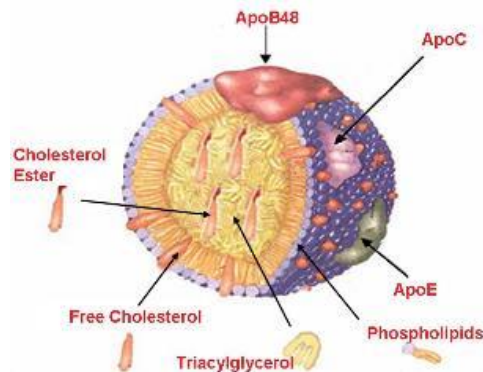
Par la suite, sous l'action de la HMG-CoA réductase, l'HMG-CoA est réduit en mévalonate, composé fondamental de la synthèse du cholestérol, puisque c'est à partir de celui-ci que découlent plusieurs réactions enzymatiques conduisant à la formation du cholestérol (22).



Le cholestérol ainsi formé est libre et ne pourra être stocké qu'une fois estérifié par l'ACAT (Acyl-CoA Cholestérol Acyl-Transférase) et la LCAT (Lécithine-Cholestérol Acyl-Transférase). A l'inverse, pour être utilisé, le cholestérol estérifié devra être hydrolysé par la cholestérol-hydrolase afin de reformer du cholestérol libre (21).

## Les lipoprotéines

Le cholestérol n'étant pas hydrosoluble, il doit être transporté par des lipoprotéines (Figure 12) : association moléculaire formée de lipides et de protéines qui permet le transport des du cholestérol et des triglycérides (22).



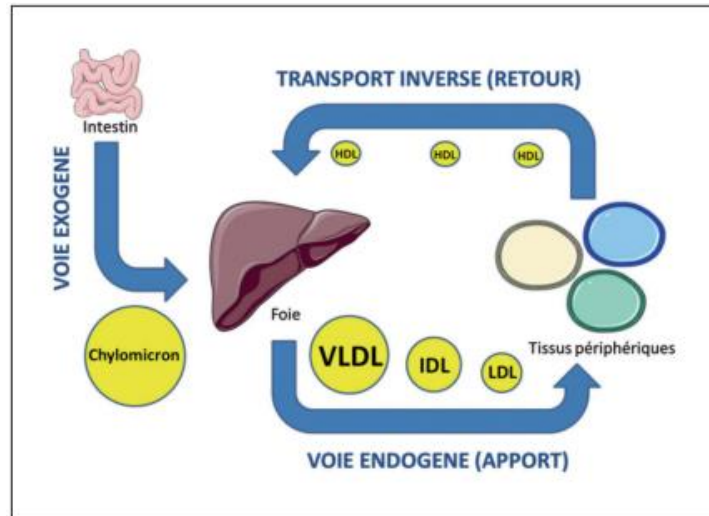
*Figure 12 : Structure d'une lipoprotéine (22)*

Deux voies métaboliques existent (Figure 13). On distingue tout d'abord la voie métabolique exogène, faisant référence à l'absorption des lipides alimentaires par l'intestin et leur sécrétion sous forme de chylomicrons. Ces derniers sont en grande partie pris en charge par le foie (23).

La seconde voie est une voie endogène qui fait appel aux lipoprotéines synthétisées au niveau hépatique indépendamment de tout apport de lipides alimentaires.

C'est ici que nous retrouvons les VLDL (Very Low Density Lipoproteins) et les LDL (Low Density Lipoproteins) principalement en charge d'apporter le cholestérol aux différents tissus de l'organisme, mais aussi les HDL (High Density Lipoproteins) capables de capter l'excès de cholestérol libre dans l'organisme afin de le ramener au tissu hépatique (23).

En effet, le cholestérol de la membrane plasmique peut être extrait par les HDL et estérifié par la LCAT (Lécithine-Cholestérol Acyl-Transférase), enzyme associée aux HDL. Par la suite, le cholestérol sera éliminé par le foie sous forme de cholestérol biliaire également appelé acides biliaires.

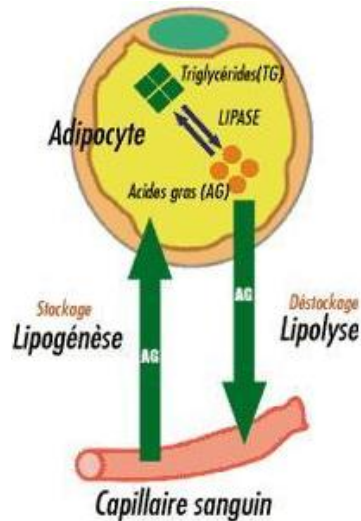


VLDL : lipoprotéines de très basse densité ; IDL : lipoprotéines de densité intermédiaire ; LDL : lipoprotéines de basse densité ; HDL : lipoprotéines de haute densité.

*Figure 13 : Métabolisme des lipoprotéines (23)*

A partir des acides gras circulants, le foie est également capable de synthétiser des triglycérides : c'est la lipogénèse (Figure 14).

A l'inverse, en réponse aux besoins de l'organisme, une succession de réactions chimiques permettra d'hydrolyser ces triglycérides en acides gras pour qu'ils puissent être libérés dans la circulation sanguine : c'est la lipolyse.



*Figure 14 : Lipogénèse et Lipolyse (24)*

Les acides gras circulants sont également indispensables à la synthèse énergétique de l'organisme sous forme de molécule d'ATP (Adénosine Triphosphate). Le mécanisme alors mis en jeu est la  $\beta$ -oxydation (23).

## **Le métabolisme protéique**

Le foie est un des organes les plus actifs dans la synthèse des protéines, que ce soit pour son propre usage (protéines de structure, enzymes, transporteurs), ou à destinée périphérique : à l'exception des immunoglobulines, les protéines plasmatiques sont toutes d'origine hépatique (21).

### **L'albumine**

L'albumine, protéine circulante au même titre que la transferrine, est synthétisée au niveau hépatique et représente plus de 50% des protéines totales du plasma. Elle permet le transport sanguin de nombreuses substances liposolubles (hormones thyroïdiennes, calcium, bilirubine non conjuguée, acides gras, médicaments...) et contribue grandement au maintien de la pression oncotique du plasma (8).

Le taux d'albumine dans le sang est un excellent marqueur du fonctionnement de la fonction hépatique. En effet, une diminution du taux d'albumine peut révéler une atteinte hépatique par diminution de la synthèse.

### **Les facteurs de la coagulation**

Le foie joue un rôle central dans le processus de la coagulation en participant aux trois phases de l'hémostase<sup>1</sup> (hémostase primaire, hémostase secondaire, fibrinolyse).

L'hémostase primaire correspond à la phase d'agrégation plaquettaire afin d'aboutir à la formation du clou plaquettaire également appelé thrombus blanc.

Les hépatocytes synthétisent l'hormone permettant de stimuler la production des plaquettes et la prolifération de leur précurseurs, les mégacaryocytes : la thrombopoïétine.

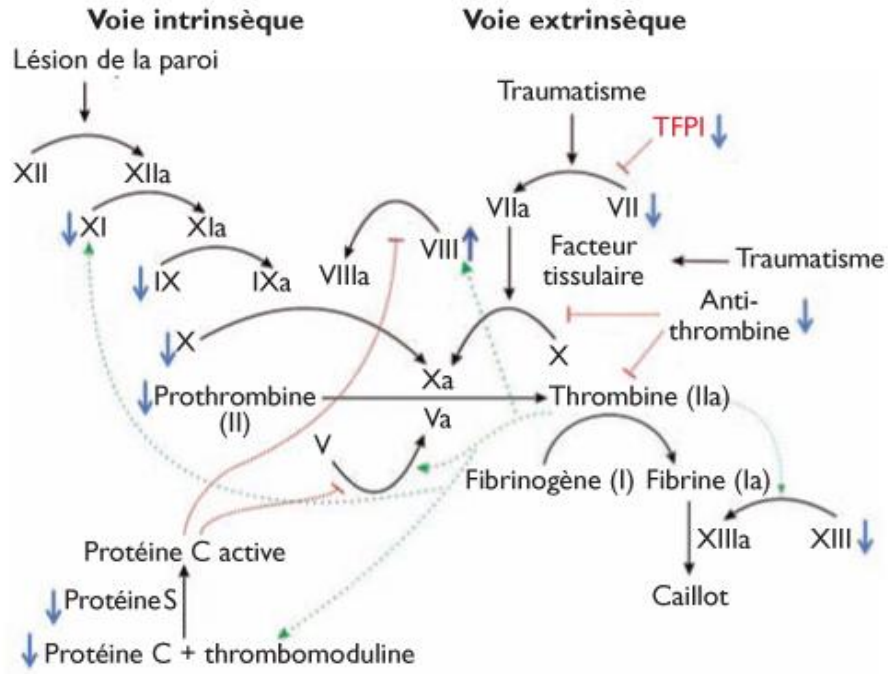
L'hémostase secondaire correspond à un ensemble de réactions enzymatiques en cascade menant à la transformation du sang fluide en un caillot (Figure 15) (25).

Lors de cette phase, un certain nombre de facteurs entrent en jeu :

- Les facteurs vitamine K dépendants : le facteur II (ou prothrombine), le facteur VII (ou pro-convertine), le facteur IX (ou anti-hémophilique B) et le facteur X (ou facteur Stuart),
- Le facteur V (ou pro-accélélerine),
- Le fibrinogène (26).

---

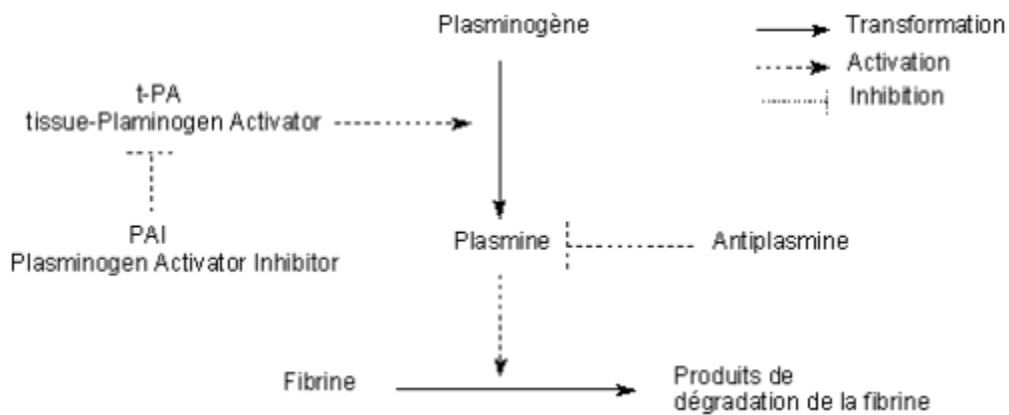
<sup>1</sup> **L'hémostase** : Ensemble des mécanismes permettant au sang de rester fluide et aboutissant à l'arrêt du saignement après une brèche vasculaire.



*Figure 15 : Cascade de coagulation (25)*

Enfin, la fibrinolyse intervient. Il s'agit de la dernière étape consistant à la dissolution du caillot par la plasmine.

La plasmine est obtenue par transformation du plasminogène sous l'action de l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA). C'est elle qui scindera la fibrine (Figure 16) (27).



*Figure 16 : Dissolution du caillot de fibrine (27)*

### 1.2.3 Rôle dans l'excrétion biliaire

#### Les Acides Biliaires

La bile, sécrétée continuellement par les hépatocytes, est un fluide complexe, iso-osmotique au plasma, composé d'eau, d'électrolytes, d'acides biliaires, de cholestérol, de phospholipides et de bilirubine (26).

Les acides biliaires, quant à eux, sont obtenus à partir du cholestérol et, ce, par deux voies d'obtention : l'acide cholique et l'acide chénodésoxycholique, tous deux étant des acides biliaires primaires (26).

Au niveau hépatique, les acides biliaires sont liés à la glycine ou à la taurine sous forme d'acides biliaires conjugués hydrosolubles qui rejoignent la vésicule biliaire où ils seront stockés (26).

Les acides biliaires conjugués peuvent être modifiés par déconjugaison, déshydroxylation ou encore oxydation, par la flore microbienne du colon pour former des acides biliaires secondaires insolubles qui seront éliminés dans les selles : c'est le cas notamment de l'acide lithocholique et de l'acide désoxycholique (Figure 17).

Ces acides gras secondaires peuvent également être réabsorbés au niveau de l'iléon et suivent le cycle entéro-hépatique pour être de nouveau excrétés dans la bile.

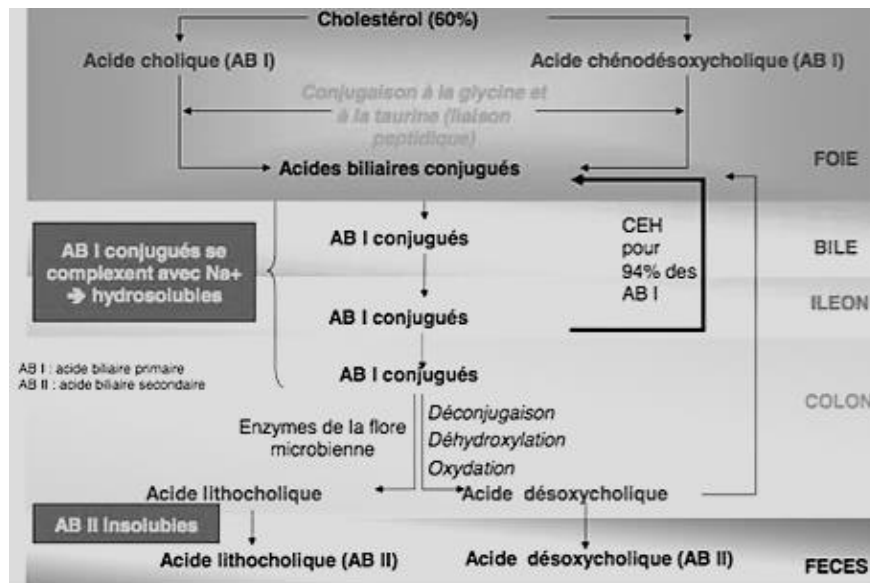


Figure 17 : Métabolisme des acides biliaires (28)

La bile est indispensable à l'absorption lipidique et donc à la digestion, elle joue un rôle clef dans le contrôle de la balance du cholestérol mais elle est aussi essentielle à l'excrétion de nombreux déchets endogènes (bilirubine) ou exogènes (médicaments) (8).

## Métabolisme de la bilirubine

La bilirubine provient de la dégradation de l'hème de l'hémoglobine des hématies. Celle-ci existe sous deux formes, une conjuguée et une libre (ou non conjuguée) (26).

Témoin de la dégradation des globules rouges, la bilirubine est également un marqueur biochimique et hématologique.

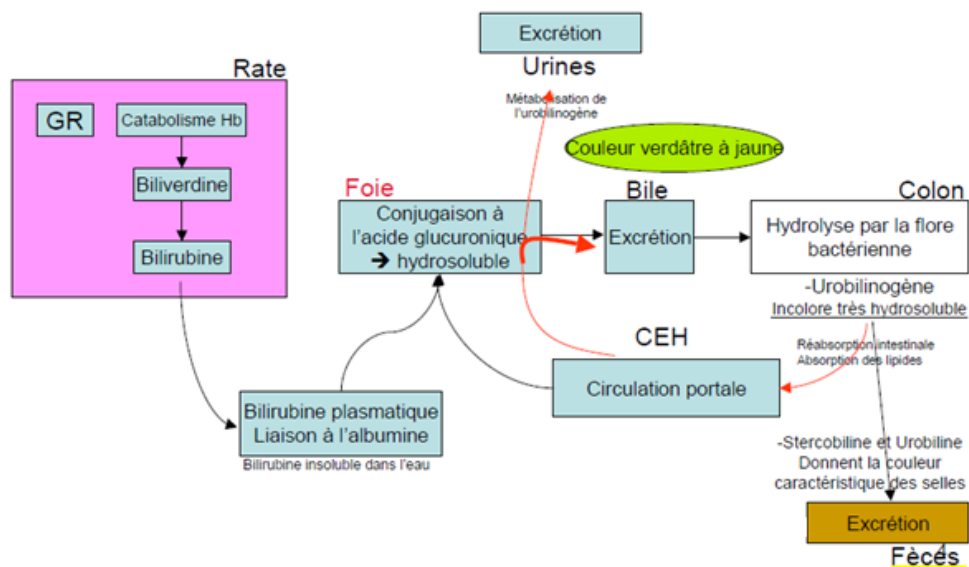
Les globules rouges, également appelés érythrocytes, ont une durée de vie d'environ 120 jours et à terme, ils sont détruits dans la rate (8).

Les érythrocytes sont alors piégés dans les macrophages, et l'hème de l'hémoglobine est dégradée en une nouvelle substance toxique appelée bilirubine libre (ou non conjuguée) (26).

Celle-ci est libérée dans le plasma où elle se lie à l'albumine pour être acheminée au foie. Au niveau hépatique, la bilirubine libre est peu soluble, elle est alors conjuguée à l'acide glucuronique. La bilirubine devient ainsi non toxique et hydrosoluble, cette conjugaison est indispensable pour qu'elle puisse être excrétée dans la bile et hydrolysée au niveau du colon.

La bilirubine peut être transformée en urobilinogène, substance incolore, très soluble réabsorbée au niveau intestinal pour aider à la solubilisation des lipides, processus au cours duquel l'urobilinogène sera finalement dégradé en stercobiline et urobiline pour être éliminé dans les selles. L'urobilinogène peut également rejoindre la circulation portale afin d'être éliminé dans les urines (Figure 18) (26).

Enfin, la bilirubine est un pigment biliaire, elle est responsable de la couleur orangée du plasma et de la couleur jaunâtre de la bile. D'autres pigments tel que l'urobiline et la stercobiline sont responsables de la coloration des selles et des urines.



*Figure 18 : La dégradation de l'hémoglobine (28)*

## 1.2.4 Rôle dans la métabolisation

Le foie joue un rôle clef dans la détoxification de l'organisme : il permet la dégradation de diverses substances toxiques en éléments non toxiques et facilite ainsi leur élimination. Ce mécanisme fait appel à des réactions de biotransformation.

Le foie est particulièrement sollicité lors du métabolisme des médicaments. En effet, celui-ci est chargé d'absorber, de transformer et d'éliminer une partie des substances actives. C'est ce que l'on appelle « l'effet de premier passage hépatique » à prendre en compte lors du choix de la forme pharmaceutique et du dosage du médicament.

Ce métabolisme peut faire intervenir plusieurs processus (oxydation, réduction, hydrolyse, conjugaison...) et se déroule généralement en deux phases (Phase I et Phase II) (29).

La phase I fait intervenir principalement les enzymes du cytochrome P-450 (CYP 450) permettant de catalyser l'oxydation de nombreux médicaments. Il faut alors porter une attention particulière aux substances ou médicaments pouvant interagir avec celles-ci, le risque étant une augmentation de la toxicité médicamenteuse et/ou la réduction de l'effet thérapeutique recherché.

La phase II fait généralement appel à la glucuroconjugaison. Ce processus permet de rendre la plupart des médicaments plus solubles et donc de les excréter plus facilement par les reins (29).

Lorsque les produits non toxiques sont liposolubles, ils sont conduits dans la bile puis dans les intestins pour pouvoir être éliminés par les selles.

Au contraire, lorsque ceux-ci sont hydrosolubles, ils sont reversés dans le sang puis acheminés aux reins pour être éliminés dans les urines (30).

Par exemple, l'ammoniaque, naturellement produite par le colon, possède une forte toxicité neurologique. Elle est alors acheminée au foie via la veine porte, et transformée en urée. L'urée est par la suite apportée aux reins et éliminée dans les urines (30).

Aussi, l'alcool ingéré parvient essentiellement au foie. Il est alors absorbé par les cellules hépatiques, et métabolisé en acétaldéhyde, substance toxique pour l'organisme. Celle-ci est alors transformée en acétate (ou acide acétique), molécule non toxique qui est alors reversée dans le sang et éliminée par voie rénale (30).

Une consommation excessive d'alcool perturbe gravement le fonctionnement des hépatocytes qui se trouvent alors dépassés et incapables de prendre en charge l'ensemble des toxines parvenant au foie.

## **2. L'HEPATOCARCINOME**

---

Il existe plusieurs formes de cancer du foie. Le plus connu est l'hépatocarcinome, ou carcinome hépatocellulaire. Il représente 85% des tumeurs primitives du foie diagnostiquées et se développe à partir des hépatocytes.

Les autres formes de cancer du foie sont plus rares. Le cholangiocarcinome se développe à partir des cellules des voies biliaires. L'angiosarcome, quant à lui, se développe à partir des cellules des vaisseaux hépatiques. Enfin, l'hépatoblastome de l'enfant fait suite au développement tumoral des cellules embryonnaires du foie (4).

### **2.1 EPIDEMIOLOGIE**

Selon l'OMS, l'hépatocarcinome est le 7<sup>ème</sup> cancer observé en termes d'incidence (5<sup>ème</sup> chez l'homme et 9<sup>ème</sup> chez la femme) avec environ 782 000 nouveaux cas mondiaux en 2012 (31).

En France, plus de 8 700 nouveaux carcinomes hépatocellulaires ont été diagnostiqués en 2012, dont 80% environ chez les hommes (4).

L'incidence annuelle en 2012 était de 12,1/100 000 chez l'homme et de 2,4/100 000 chez la femme (32).

L'âge médian des patients au moment du diagnostic est de 69 ans chez les hommes et de 74 ans chez les femmes.

Le diagnostic est souvent tardif ce qui explique le mauvais pronostic de la maladie : la survie à cinq ans après le diagnostic est de 11 à 12 % (4).

Parmi tous les cancers, l'hépatocarcinome constitue la 3<sup>ème</sup> cause de mortalité chez l'homme et la 5<sup>ème</sup> pour la femme (3).

### **2.2 FACTEURS DE RISQUES**

Un cancer n'est jamais le résultat d'une cause unique. Il faut un ensemble de facteurs, qui plus est, susceptibles d'interagir entre eux, pour que la maladie se développe.

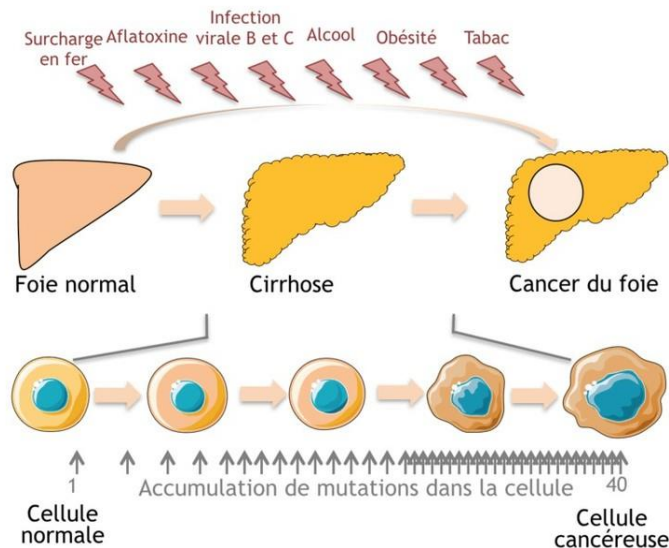
Dans les pays occidentaux, l'hépatocarcinome survient dans plus de 90% des cas chez les malades atteints de maladie chronique du foie sous-jacente, généralement parvenue au stade de cirrhose. Parmi ces maladies chroniques, nous pouvons citer les hépatites (B et C) qui seront développées plus bas.

D'autres facteurs de risques s'ajoutent, tels que le sexe masculin, les antécédents familiaux de 1<sup>er</sup> degré de d'hépatocarcinome, la consommation excessive d'alcool, l'hémochromatose, l'obésité et le diabète.



Autant de facteurs qui, parfois sur plusieurs années, entretiennent une inflammation chronique pouvant aboutir à un stade cancéreux (Figure 19) (31).

Au départ, les cellules du foie se régénèrent en formant un tissu cicatriciel fibreux : on parle alors de fibrose. Mais avec le temps, si l'inflammation persiste, la fibrose évolue en cirrhose, les hépatocytes sont alors altérés et le foie ne peut plus exercer ses fonctions normalement, ce qui l'expose à un risque de cancer (33).



*Figure 19 : De la cirrhose au cancer (34)*

### **Les virus de l'hépatite**

Les virus de l'hépatite B (VHB) et de l'hépatite C (VHC) sont la première cause de carcinome hépatocellulaire dans le monde (35). Pour cette raison, les personnes atteintes d'hépatite chronique B ou C font l'objet d'un suivi médical régulier.

En France, on estime que ces maladies chroniques touchent à elles deux plus de 500 000 personnes (4). Pour les prévenir, et donc éviter les situations à risque, les pouvoirs publics français communiquent sur la vaccination contre le VHB (*il n'existe pas à ce jour de vaccin contre le VHC*).

De plus, le VHB et le VHC étant deux virus transmissibles par le sang et sexuellement, des précautions peuvent être prises pour éviter d'être contaminé : éviter le contact avec le sang d'une personne infectée, le partage d'outils coupants, avoir des rapports sexuels protégés... (35)

## **La consommation d'alcool**

La consommation d'alcool est associée à une augmentation du risque de plusieurs cancers dont le cancer du foie. Une consommation répétée et prolongée entraîne une accumulation de graisse dans le foie, entraînant la formation de lésions qui évoluent en cirrhose (4).

Les premiers stades de l'atteinte du foie par l'alcool sont la stéatose et la stéatohépatite. La réponse inflammatoire au stress oxydatif et à l'hypoxie, stimule la fibrose avec augmentation de la fibrogenèse par l'acétaldéhyde, métabolite de l'éthanol (36).

Le risque de cancer augmente de manière linéaire dès que la consommation atteint ou dépasse un verre par jour en moyenne. Ce risque augmente avec la durée de la consommation (4).

En cas de consommation excessive d'alcool, une surveillance régulière et adaptée permet de prévenir et détecter précocement les complications.

## **La stéatose hépatique non alcoolique**

La stéatose hépatique non alcoolique est une maladie que l'on retrouve essentiellement chez les personnes en surpoids ou obèses, souffrant de diabète et/ou présentant un taux de triglycérides élevé (37).

Elle correspond à une accumulation de graisse au niveau hépatique, ce qui provoque une inflammation locale chronique (3).

La prise en charge et la normalisation de ces affections réduisent le risque de cirrhose.

## **L'exposition à des substances toxiques et maladies de surcharge**

L'exposition répétée à certains composés chimiques ou biologiques peut également être toxique pour le foie.

On retrouve ici, le tabagisme, la consommation régulière d'anabolisants stéroïdes (consommés par certains sportifs pour augmenter la masse musculaire), ou encore l'aflatoxine B1 (mycotoxine produite par un champignon et qui prolifère dans le maïs, les cacahuètes ou encore les graines de coton), ... (4,37)

L'hémochromatose est une maladie conduisant à un stockage excessif du fer provenant de l'alimentation. Cet excès entraîne sur le long terme une inflammation hépatique qui, si elle n'est pas prise en charge, peut conduire à une cirrhose (4).

Facteurs de risque connus	Facteurs de risque possibles
Cirrhose du foie	Bilharziose
Infection au virus de l'hépatite B ou C	Contraceptifs oraux
Alcool	Arsenic
Tabac	Exposition au trichloroéthylène
Aflatoxine	Exposition aux biphényles polychlorés
Dioxyde de thorium	Chique de bétel
Hémochromatose	Exposition au DDT
Troubles métaboliques	
Infections à certains types de douve	
Cholangite sclérosante primitive	
Stéatohépatite non alcoolique	
Obésité	
Exposition professionnelle au chlorure de vinyle	
Exposition professionnelle au plutonium	
Diabète	

*Figure 20 : Les facteurs de risques des cancers du foie (38)*

## 2.3 DIAGNOSTIC

Sans un suivi médical régulier, il est compliqué de diagnostiquer précocement l'hépatocarcinome en raison de l'absence de symptômes jusqu'aux stades avancés de la maladie.

Pour les patients atteints d'une cirrhose, un suivi est mis en place. Les médecins recommandent un examen clinique et un bilan échographique tous les six mois afin de surveiller une éventuelle évolution cancéreuse.

Dans le cas contraire, le diagnostic est souvent plus tardif : en effet, les premiers stades de l'hépatocarcinome n'entraînent que peu, voire pas de symptômes. C'est uniquement en évoluant qu'il peut provoquer des manifestations plus perceptibles (4).

### 2.3.1 Examens

#### L'examen clinique

La progression tumorale provoque une altération de l'état général des patients avec une asthénie ainsi qu'une perte d'appétit se traduisant généralement par un amaigrissement. Ils souffrent également de nausées et/ou de vomissements, mais aussi de douleurs dans la région hépatique. On observe parfois un ictère ainsi qu'un abdomen gonflé par la présence d'ascite (4).

En présence de ces symptômes, le patient est souvent amené à consulter son médecin traitant. Une série d'examens est alors réalisée pour poser le diagnostic.

Au cours d'une première consultation, en palpant l'abdomen du patient, le médecin peut repérer une hépatomégalie, c'est-à-dire une augmentation de volume du foie. Il est aussi attentif aux signes de douleurs locales, d'ictère ou d'ascite.

De plus, les antécédents personnels du patient sont importants pour le médecin afin de préciser le risque ou non de cancer.

### **Le bilan biologique**

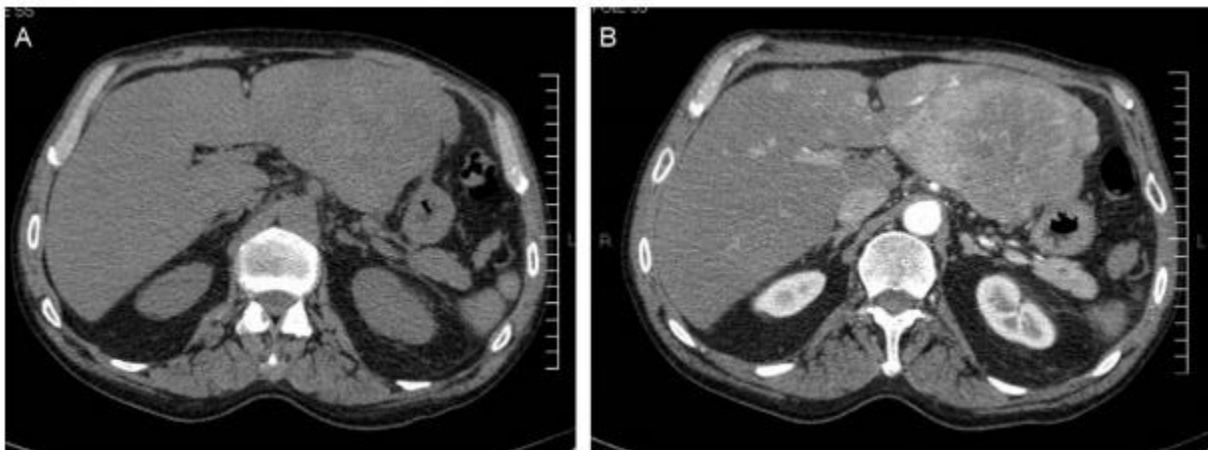
Une analyse de sang permet de doser les différents marqueurs hépatiques afin d'évaluer l'atteinte de l'organe, il s'agit entre autres du dosage des transaminases, de la bilirubine, des  $\gamma$ -GT et de la prothrombine (4).

De plus, le marqueur tumoral alpha-foetoprotéine (AFP), lorsqu'il est présent à une concentration supérieure à 250ng/ml, permet d'envisager deux types de tumeurs : la tumeur du foie ou du testicule (tératome) (4).

### **L'imagerie**

L'échographie est le premier examen d'imagerie réalisé pour poser un diagnostic.

En cas d'anomalies, un scanner et/ou une IRM seront nécessaires afin de différencier un cancer primaire, d'un cancer secondaire ou de nodules non cancéreux (bénins) (Figure 21) (3,4).



*Figure 21 : Scanner d'un carcinome hépatocellulaire sur foie sain : sans injection, lésion isodense déformant les contours du foie gauche (A) ; phase artérielle, lésion prenant le contraste avec un centre hypodense. Présence d'un nodule satellite sous-capsulaire dans le segment IV (B) (3)*

Plusieurs tailles de nodules peuvent alors être observées.

Lorsque les nodules sont petits (<1 cm de diamètre), il est difficile de déterminer leur nature bénigne ou maligne. Le même examen est alors réalisé trois mois plus tard pour constater une éventuelle évolution.

Lorsque les nodules sont plus gros (>3 cm de diamètre) et/ou nombreux, il est généralement possible de repérer facilement s'il s'agit ou non d'un cancer primaire.

Enfin, lorsque les nodules sont de taille intermédiaire, le diagnostic est plus difficile, une biopsie hépatique est indispensable (4).

### **La biopsie**

La biopsie est très souvent un examen de référence permettant de confirmer ou non le diagnostic du cancer. Elle consiste à prélever un échantillon du tissu suspect et de l'analyser en microscopie (32).

### **2.3.2 Les examens du bilan d'extension**

Suite à ce diagnostic, des examens complémentaires sont nécessaires pour évaluer l'avancée de la maladie et son éventuelle extension à d'autres organes. Ces informations permettent de déterminer le stade d'évolution de la tumeur (4).

Une imagerie complète du thorax et de l'abdomen par scanner permet de localiser précisément la ou les lésions et d'étudier l'environnement de la tumeur.

## **2.4 LES DIFFERENTS STADES DE L'HEPATOCARCINOME**

Le système de stadification le plus fréquemment employé pour le cancer du foie est la classification Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) (38). Elle ne s'applique qu'à l'hépatocarcinome et comprend 5 stades : le stade 0 suivi des stades A, B, C et D (Figure 22).

La classification BCLC prend en considération plusieurs critères :

- La gravité des dommages hépatiques causés par la cirrhose (score Child-Pugh) ;
- Les caractéristiques de la tumeur, dont le nombre de tumeurs hépatiques ainsi que leur taille, leur(s) emplacement(s) et leur possible propagation ;
- L'indice fonctionnel évaluant la capacité du patient à exercer des activités quotidiennes (score de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)).

Au stade 0, stade très précoce, on observe une seule tumeur mesurant 2 cm ou moins, ne causant aucun symptôme et n'ayant envahi aucun vaisseau sanguin.

Le stade A, stade précoce, est caractérisé par maximum 3 tumeurs mesurant toutes au moins 3 cm, ne causant aucun symptôme et n'ayant envahi aucun vaisseau sanguin.

Au stade B, stade intermédiaire, on retrouve plus de 3 tumeurs dans le foie, ou bien 1 à 3 tumeurs mais dont au moins 1 mesure plus de 3 cm. Elles ne causent aucun symptôme et n'ont pas envahi les gros vaisseaux sanguins du foie.

Au stade C, ou stade avancé, le cancer a envahi les gros vaisseaux sanguins du foie ou s'est propagé en dehors de celui-ci. Il est alors à l'origine de nombreux symptômes et la capacité d'autonomie du patient commence à être compromise.

Enfin, au stade D, stade terminal, le cancer a envahi les gros vaisseaux sanguins du foie et s'est propagé en dehors de celui-ci. D'avantage de symptômes se manifestent et le patient est complètement dépendant d'une tierce personne (38,39).

### **3. LES TRAITEMENTS DE L'HEPATOCARCINOME**

---

La prise en charge d'un hépatocarcinome est décidée suite à une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), réunissant plusieurs médecins de spécialités différentes. Le choix du traitement sera entre-autre basé sur le stade du cancer et l'état général du patient (Figure 22) (5).

Lorsqu'il s'agit d'un stade précoce (stade A ou B), un traitement curatif peut être mis en place. La tumeur sera alors traitée par chirurgie (résection partielle ou transplantation) ou bien détruite in situ par radiofréquence.

En revanche lorsque le stade est plus avancé, les médecins auront plutôt recours à un traitement palliatif et donc à la chimiothérapie et aux thérapies ciblées (39).

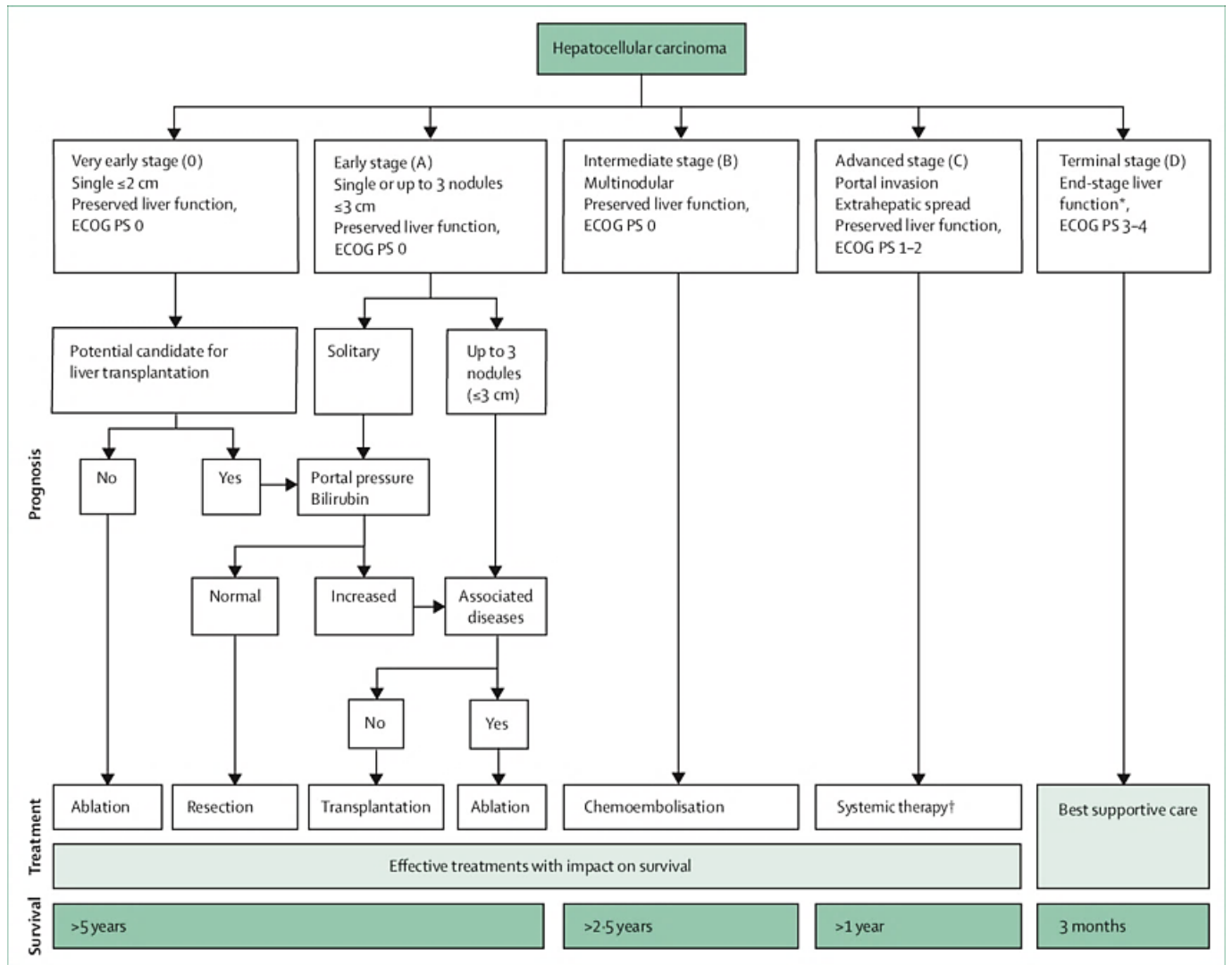


Figure 22 : Différentes thérapeutiques en fonction du stade tumoral (39)

### 3.1 LA RESECTION PARTIELLE DU FOIE

La résection, ou hépatectomie partielle, permet de retirer la tumeur ainsi qu'une marge de tissu sain tout autour. Il s'agit du traitement principal dans le cas d'un hépatocarcinome à un stade très précoce (stade 0) afin que la partie du foie restant puisse assurer à elle seule les fonctions habituelles et soit capable de se régénérer pour remplacer la partie retirée au cours de l'opération (40).

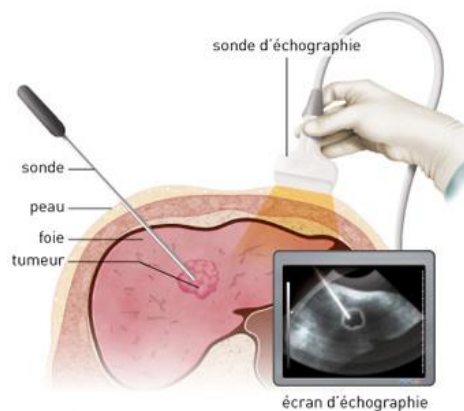
Le taux de survie sans récidence à 5 ans est alors de 65% (32).

## **3.2 L'ABLATION PAR RADIOFREQUENCE**

L'ablation par radiofréquence (ARF), ou destruction percutanée par radiofréquence, est utilisée dans les mêmes conditions que la résection partielle : dans le cas d'un hépatocarcinome de stade précoce (Stade 0 ou A), lorsque la chirurgie n'est pas envisageable (maladies concomitantes, attente de greffe ou tumeur trop avancée) (41).

Une sonde est placée dans la tumeur sous le contrôle de l'imagerie, le courant électrique alternatif haute fréquence (entre 420 et 500 kHz) émanant de son extrémité est converti en chaleur (Figure 23). C'est l'agitation ionique provoquée par le courant alternatif qui est responsable d'une friction et donc d'un échauffement tissulaire progressif (42).

Pour que l'ablation soit optimale, autrement dit pour que la mort cellulaire soit irréversible, la température cible doit se situer entre 50°C et 100°C (42). Cette technique permet alors de détruire les cellules tumorales tout en essayant de protéger le tissu sain voisin.



*Figure 23 : Principe de l'ablation par radiofréquence (43)*

## **3.3 LA GREFFE**

La transplantation hépatique est une thérapie potentiellement curative puisqu'elle présente l'avantage de traiter la tumeur ainsi que la cirrhose sous-jacente (32).

Elle s'inscrit dans une stratégie globale de prise en charge : indiquée chez les patients atteint d'un hépatocarcinome stade A, elle peut également être réalisée lorsque la tumeur est trop étendue pour faire appel à une résection partielle ou à une ablation par radiofréquence, mais aussi lorsque celles-ci se sont avérées inefficaces.

Cependant, de nombreuses contre-indications (âge, état physiologique, comorbidités, alcoolisme actif, refus d'un traitement au long cours), et la pénurie de greffons en limitent les indications.

Des études rétrospectives ont montré à 5 ans des taux de survie de 63 à 80% et des taux de récurrence de 4 à 20% (32).

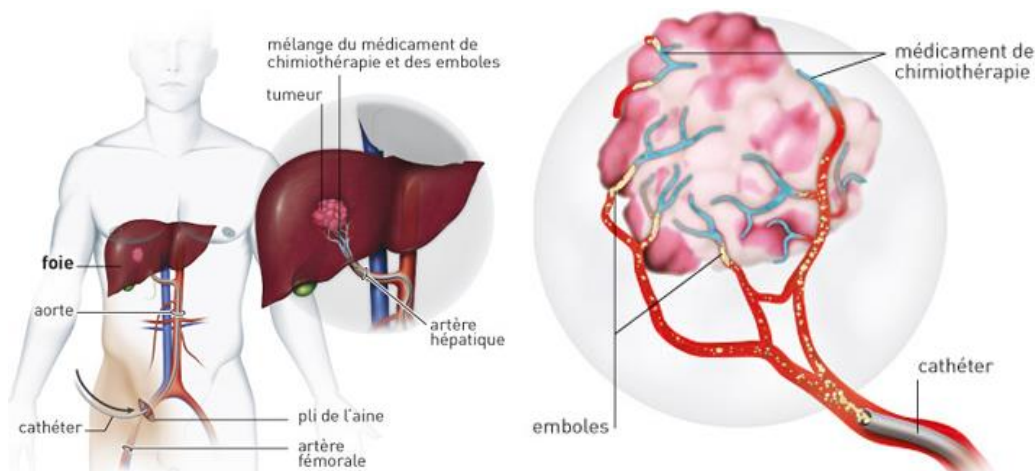


## 3.4 LA CHIMIOThERAPIE

### 3.4.1 Chimioembolisation

La chimioembolisation transartérielle ou (TACE), destinée à ralentir la progression tumorale, est indiquée pour les patients présentant un hépatocarcinome de stade B et ne pouvant bénéficier ni d'une intervention chirurgicale ni d'une ablation par radiofréquence (38).

Elle consiste à injecter dans les artères nourricières de la tumeur, à la fois des médicaments de chimiothérapie (doxorubicine, cisplatine ou mitomycine) permettant de détruire les cellules cancéreuses, mais aussi un produit dit « d'embolisation », aussi appelé « embole » (44) (Figure 24).



*Figure 24 : La chimioembolisation (45)*

Cet agent d'embolisation permet de bloquer la circulation sanguine qui alimente la tumeur en oxygène et en aliments. La diminution du flux artériel majeure l'activité des agents antinéoplasiques en augmentant son temps de contact avec la tumeur (46).

Les matériaux d'embolisation peuvent être solides, sous forme de microparticules contenant le médicament de chimiothérapie. Celles-ci se bloquent au niveau de l'artère hépatique permettant ainsi la libération du médicament.

Ils peuvent également être liquides, comme le lipiodol, un agent de contraste huileux qui se dépose de façon sélective dans les tissus tumoraux. Il est couplé à des agents antinéoplasiques sous forme d'émulsion (44).

L'action des embolies permet également de former une barrière évitant le passage de la chimiothérapie dans l'ensemble de l'organisme et ainsi limiter les effets indésirables.

Le taux de survie à 2 ans a été évaluée à 20% (32).

### 3.4.2 Thérapie ciblée : Le Sorafénib – NEXAVAR®

La stratégie de thérapie ciblée consiste à utiliser des molécules ciblant spécifiquement le tissu cancéreux, plus particulièrement des protéines présentes à la surface des cellules cancéreuses, ou bien des mécanismes fondamentaux de l'oncogenèse (47,48).

Ce ciblage peut entraîner un ralentissement ou un arrêt total de la croissance et de la propagation des cellules cancéreuses, tout en limitant les dommages causés aux cellules saines (47).

Le premier médicament de thérapie ciblée ayant obtenu l'AMM pour l'hépatocarcinome, et le plus couramment utilisé dans le traitement de cette pathologie est le Sorafénib (NEXAVAR®) (38). Il est indiqué lorsque la sévérité de la maladie ne permet pas d'autres traitements ou lorsque les traitements précédents ont été inefficaces.

Des études menées en 2007 ont conclu d'une survie sans progression tumorale de 5,5 mois et d'une survie globale de 10,7 mois (49).

#### Mécanisme d'action

Le Sorafénib est un inhibiteur des protéines kinases : il inhibe la prolifération des cellules tumorales et l'angiogenèse tumorale, augmentant ainsi le taux d'apoptose.

Il inhibe en particulier l'action du facteur de croissance « VEGF » (Vascular Endothelium Growth Factor) (Figure 25). Ce dernier favorise la création de vaisseaux sanguins qui alimentent la tumeur en oxygène et en nutriments nécessaires à sa croissance. En le bloquant, le Sorafénib freine ainsi le développement de la tumeur (50).

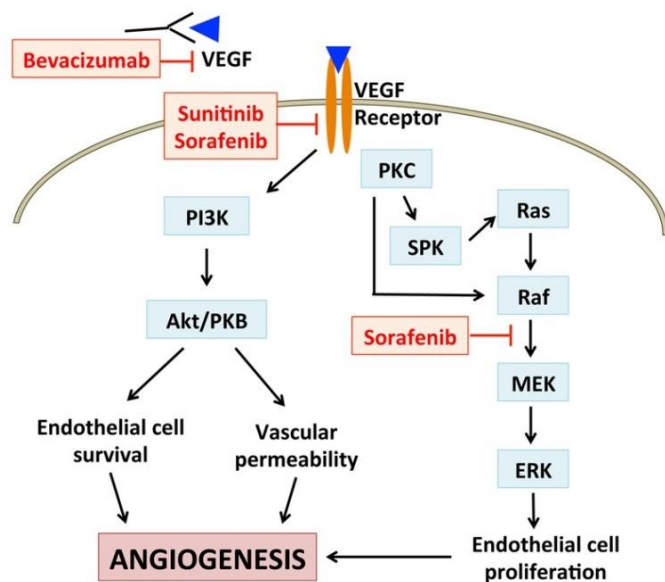


Figure 25 : Mécanisme d'action du Sorafénib (51)

## Elimination

Le Sorafénib est principalement métabolisé dans le foie par un métabolisme oxydatif médié par le CYP3A4, ainsi qu'une glucuroconjugaison.

Il est donc primordial de prendre en compte les interactions possibles entre le Sorafénib et les inducteurs / inhibiteurs enzymatiques (52). En effet cela pourrait entraîner une augmentation du métabolisme du médicament et donc une diminution de sa concentration plasmatique.

## Toxicité et Effets indésirables

La toxicité induite par le Sorafénib ne doit pas être négligée car elle peut impacter fortement la qualité de vie. L'observance du traitement dépend alors de la gestion des effets indésirables et donc du suivi permettant leur détection et leur prise en charge précoce (53).

Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés (>10%) sont (48) :

- Des troubles digestifs : diarrhées (38%), nausées vomissements (10 – 16%),
- Des troubles cutanés : syndrome pieds-mains (19%), alopecie (25%), rash (28%)
- Une hypertension artérielle (20 – 25%),
- Asthénie, stress, anxiété.

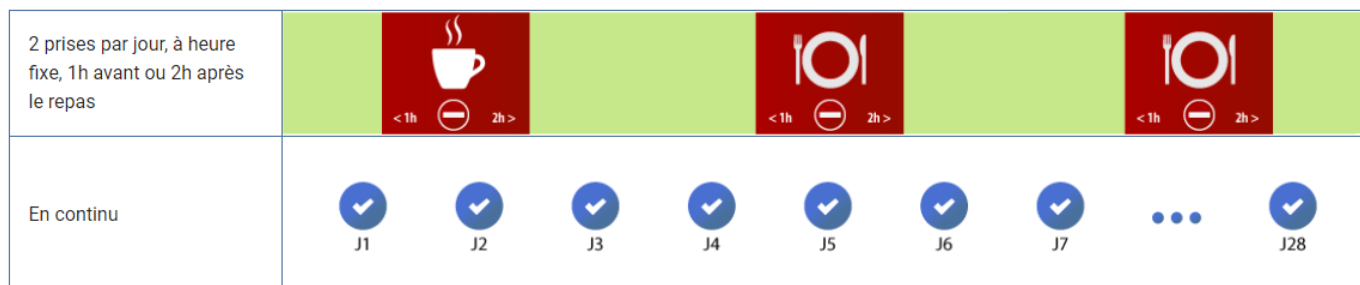
Ces derniers seront détaillés en seconde partie.

## Posologie

Il est administré par voie orale à raison de 400 mg deux fois par jour (Figure 26).

En cas d'oubli, la dose ne devra pas être doublée et le traitement devra être poursuivi comme prévu.

Les comprimés doivent être pris 1h avant ou 2h après les repas et à 12h d'intervalle. Il est important de ne pas les écraser, les mâcher ou les disperser, ils doivent être avalés avec un grand verre d'eau (54).



*Figure 26 : Posologie et mode d'administration du Sorafénib (55)*

## Posologie Conseils de prise

### Plan de prise


La dose est strictement personnelle. La dose habituelle chez l'adulte est de 2 comprimés le matin et 2 comprimés le soir, c'est-à-dire 4 comprimés par jour.



 **Conservez hors de portée des enfants.**

**A conserver à température ambiante, ne dépassant pas 25°C.**

### Quelques conseils

 Il est recommandé d'administrer, avec un verre d'eau, le NEXAVAR® en dehors des repas ou avec un repas pauvre en graisses. En cas de repas riche en graisses, les comprimés doivent être pris au moins 1 heure avant ou 2 heures après le repas.

 Respecter un intervalle de 12 heures entre la prise du matin et celle du soir.

 Éviter les médicaments utilisés pour traiter les brûlures d'estomac.

 Se laver soigneusement les mains avant et après chaque manipulation des comprimés.

 Il est conseillé d'uriner en position assise pour éviter une contamination accidentelle.

 En cas de souillure des draps ou des vêtements (vomissements...), laver ce linge immédiatement et séparément, en machine à température élevée (60-90°C).

 Ne pas jeter les emballages ni les comprimés dans votre poubelle. Rapportez-les à votre pharmacien.

 **N'arrêtez jamais votre traitement et ne modifiez jamais le rythme d'administration sans avis du prescripteur.**

 **Si vous avez oublié une prise, prenez la dose suivante à l'heure habituelle mais ne prenez pas de dose double pour compenser la dose oubliée. Notez cet oubli dans le carnet de suivi.**

 **Ne pas prendre en cas de grossesse ou d'allaitement. Utilisez une contraception efficace.**

## Principaux effets indésirables










	Diarrhées et constipation	Diarrhées : Évitez le café, les boissons glacées, le lait, les fruits et légumes crus, les céréales, le pain complet et l'alcool. Buvez au moins 2Lj et privilégiez les féculents, les carottes, bananes. Constipation: boire, alimentation riche en fibres et activité physique régulière.
	Nausées vomissements	Buvez entre les repas. Évitez les aliments frits, gras ou épicés. Mangez lentement, faites plusieurs petits repas légers. En cas de vomissements, rincez-vous la bouche à l'eau froide et attendez 1 à 2 heures avant de manger. En cas de symptômes persistants prévenez le médecin.
	Rougeurs, démangeaisons	Utilisez une crème hydratante. Portez des vêtements amples. Évitez les expositions au soleil. Informez votre médecin.
	Piolements, rougeurs, gonflements, voire douleur de la paume des mains et de la plante des pieds	Contactez immédiatement votre médecin. Évitez le soleil et toute exposition à la chaleur. Évitez les vêtements et les chaussures trop serrés. Utilisez un savon doux sans parfum. Évitez les travaux irritants pour les mains. Évitez la station debout et les marches prolongées. Trempez les mains et les pieds dans l'eau fraîche. Appliquez des crèmes hydratantes (voir avec votre médecin).
	Hypertension artérielle	Vérifiez régulièrement votre tension. Consultez votre médecin en cas d'élévation de la tension.
	Diminution des globules blancs	Limitez les contacts avec les personnes malades. Désinfectez soigneusement toute plaie. Contactez le médecin en cas de signes infectieux.
	Saignements (diminution des plaquettes)	Prévenez votre médecin. En cas de saignement de nez, penchez la tête en avant en pinçant vos narines.
	Fatigue inhabituelle	Repos, exercices légers. En cas de fatigue persistante, informez votre médecin.
	Autres	Réaction allergique, hypothyroïdie, troubles sensitifs, perte de cheveux.

Figure 27 : Fiche de bon usage du Sorafénib - Nexavar® (56)

**DEUXIEME PARTIE : PLACE DE LA  
PHYTOTHERAPIE DANS LA GESTION DES EFFETS  
INDESIRABLES INDUITS PAR LES TRAITEMENTS  
DE L'HEPATOCARCINOME.**

Dans cette partie, nous développerons particulièrement les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés à la suite d'un traitement par Sorafénib tel que les troubles cutanéomuqueux, l'hypertension artérielle ou encore les diarrhées.

On abordera également les effets indésirables communs à la plupart des chimiothérapies comme les nausées et vomissements, le stress et la fatigue.

Pour chaque effet indésirable, nous proposerons en phytothérapie, différentes alternatives à leur gestion.

## 1. TROUBLES CUTANEO-MUQUEUX

### 1.1 DESCRIPTION DES DIFFERENTS TROUBLES

Le Sorafénib est souvent associé à une toxicité cutanée. Cette toxicité apparaît durant les six à huit premières semaines du traitement et se marque principalement par des éruptions faciales, une sécheresse cutanée (xérose) ou encore le syndrome mains-pieds (Figure 28) (57).

Réaction : n (%)	Sorafénib (n = 43)	Placebo
Syndrome mains-pieds	26 (60)	0
Grade 1	16 (37)	0
Grade 2	8 (19)	0
Grade 3	2 (5)	0
Éruption faciale/du scalp	27 (63)	1 (2)
Dysesthésies du scalp	21 (49)	1 (2)
Hémorragies subunguéales	30 (70)	2 (5)
Alopécie	19 (44)	0
Chute des poils	8 (19)	0
Stomatite	8 (19)	0
Hyperkératose ou douleurs des mamelons	7 (16)	0
Éruption kystique faciale	2 (5)	0

*Figure 28 : Fréquence des effets secondaires cutanés chez les patients traités par Sorafénib (48)*

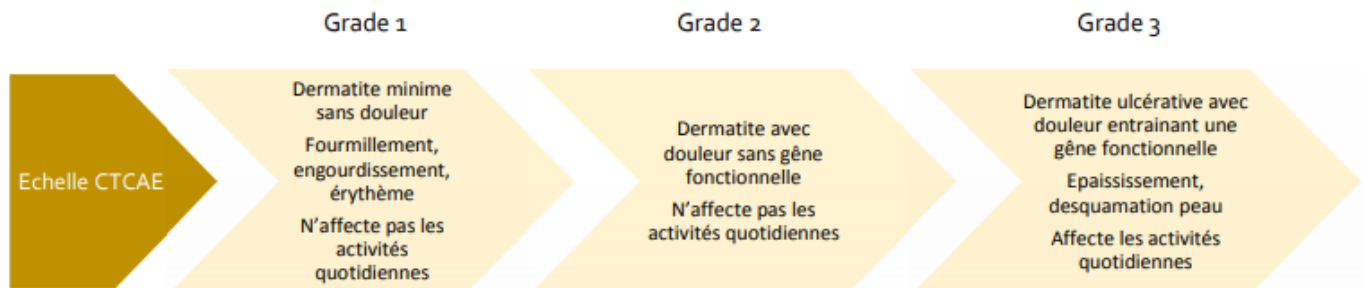
### 1.1.1 Syndrome Mains-Pieds (SMP)

Le syndrome main pieds (SMP) se présente sous forme d'érythèmes inflammatoires souvent localisés sur la paume des mains et la plante des pieds (Figure 29) (58). Ces atteintes se manifestent essentiellement par des paresthésies, de la douleur, des sensations de brûlure mais aussi par des rougeurs, gonflements, ampoules, crevasses, fourmillements, douleurs.



*Figure 29 : Syndrome mains-pieds (58)*

Il s'agit de la toxicité la plus fréquemment rencontrée chez les patients traités par Sorafénib (30 à 60% des patients) (59). Son apparition est précoce (parfois au bout de la 2<sup>ème</sup> semaine de traitement), mais on observe une atténuation progressive des lésions avec le temps (57).



*Figure 30 : Les différents grades du syndrome mains-pieds (58)*

Le SMP se classe en 3 grades (Figure 30). Dans le cadre d'un traitement par Sorafénib, les lésions sont de type hyperkératosiques inflammatoires et localisées principalement sur les zones de pression du pied, mais aussi au niveau de la main (59).

Elles se marquent par un épaissement de la peau, des rougeurs au niveau de la paume des mains et de la plante des pieds, de la douleur et une sécheresse cutanée. Ceci entraîne alors une sensibilité à la marche ou à la préhension d'un objet chaud ou tiède (53).

Des mesures préventives peuvent être mises en place afin de limiter ces effets indésirables. Une toilette quotidienne effectuée avec un savon surgras ou un syndet et le maintien d'une bonne hydratation de la peau par l'application d'une crème très hydratante, constituent la principale mesure préventive contre la sécheresse cutanée.

Il est recommandé d'effectuer des bains ou des douches tièdes, et même de favoriser l'immersion des mains et des pieds dans une bassine d'eau fraîche plusieurs fois par jour si douleurs. Il est également conseillé de privilégier le port de vêtements amples et confortables, de porter des chaussures à semelles épaisses et souples.

On préconisera également au patient d'éviter l'exposition solaire et les sports violents à risques de chutes et de frottements (54).

Par ailleurs, des ajustements de posologies sont à envisager pour les grades 2 ou 3 (Figure 31). Une réintroduction du traitement est souvent possible, même à dose pleine, car elle ne s'accompagne pas systématiquement d'une récurrence du syndrome main-pied (57).

Grade	Modification de doses suggérées	
1	Instituer rapidement un traitement symptomatique et continuer le traitement par sorafénib	
2	1 <sup>er</sup> épisode	Instituer rapidement un traitement symptomatique et envisager une diminution de doses du sorafénib à demi-dose (400 mg) pour au moins 7 jours et jusqu'à 28 jours Si résolution grade 0–1 après réduction de doses, reprendre le sorafénib pleine dose (400 mg deux fois par jour) En l'absence de résolution après réduction de doses, interrompre le sorafénib pour au moins 7 jours et jusqu'à résolution grade 0–1 À résolution, reprendre le sorafénib à demi-dose (400 mg/j) Si la toxicité se maintient à un grade 0–1 à demi-dose (400 mg/j) pendant au moins 7 jours, reprendre le sorafénib pleine dose (400 mg deux fois par jour)
	2 <sup>e</sup> ou 3 <sup>e</sup> épisode	Attitude identique au 1 <sup>er</sup> épisode À la reprise du sorafénib, utiliser une demi-dose (400 mg/j) La réintroduction de la pleine dose sera basée sur le jugement clinique et le choix du patient
	4 <sup>e</sup> épisode	La décision d'interrompre le traitement sera basée sur le jugement clinique et le choix du patient
3	1 <sup>er</sup> épisode	Instituer rapidement un traitement symptomatique, arrêter sorafénib pour au moins 7 jours et jusqu'à résolution grade 0–1 À la reprise du sorafénib, utiliser une demi-dose (400 mg/j) Si la toxicité se maintient à un grade 0–1 à demi-dose (400 mg/j) pendant au moins 7 jours, reprendre le sorafénib pleine dose (400 mg deux fois par jour)
	2 <sup>e</sup> épisode	Attitude identique au 1 <sup>er</sup> épisode À la reprise du sorafénib, utiliser une demi-dose (400 mg/j) La réintroduction de la pleine dose sera basée sur le jugement clinique et le choix du patient
	3 <sup>e</sup> épisode	La décision d'interrompre le traitement sera basée sur le jugement clinique et le choix du patient

*Figure 31 : Adaptation des doses de Sorafénib en fonction de la sévérité du syndrome mains-pieds (57)*



### 1.1.2 Xérose cutanée

La sécheresse cutanée, aussi appelée xérose cutanée, (Figure 32), est signalée chez 20 à 30% des patients traités par Sorafénib (53).

Il s'agit d'une sécheresse plus ou moins diffuse, prurigineuse, voire même douloureuse, et qui se traduit cliniquement par une peau fragilisée d'aspect écailleux. Elle est souvent associée à un inconfort cutané dû aux tiraillements (60).

La sévérité de la xérose est classée en trois grades.

Le grade 1 est caractérisé par une xérose couvrant moins de 10% de la surface corporelle, sans érythème, ni prurit.

Le grade 2 correspond à une xérose couvrant 10 à 30% de la surface corporelle et est associée à un érythème ou un prurit, interférant avec les activités physiques de la vie quotidienne.

Enfin, le grade 3 correspond à une xérose couvrant plus de 30% de la surface corporelle associée à un érythème ou un prurit, interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne (61).



*Figure 32 : Xérose cutanée de grade 1 (62)*

Après plusieurs semaines de traitement, une sécheresse cutanée intense non prise en charge peut entraîner des fissures plus ou moins profondes, des gerçures et des craquelures hyperalgiques au niveau de la pulpe des doigts, des régions péri-unguéales, des articulations interphalangiennes et des talons.

Elles peuvent ainsi occasionner une gêne fonctionnelle importante (difficultés de préhension et de marche). Bien que rare, une surinfection bactérienne est également possible et peut toucher les muqueuses (orale, vaginale et oculaire), avec un impact fonctionnel non négligeable.

En cas d'aggravation de ce type, une consultation médicale sera nécessaire (61).

La prévention de la xérose cutanée est donc primordiale et doit être systématique.

Il est conseillé de favoriser les douches courtes à l'eau tiède et de préférence une fois par jour au maximum (afin de ne pas détériorer la barrière épidermique et le film hydrolipidique).

Il sera aussi préférable d'utiliser des produits d'hygiène sans savon (Syndet) ni parfum avec un pH autour de 5 de type pain dermatologique, gel surgras, huile lavante relipidante (61)

Le passage fréquent d'une atmosphère chaude puis froide, les pièces surchauffées et sèches en hiver, avec climatiseurs puissants et air très sec en été, sont par ailleurs déconseillés.

De plus il sera recommandé de porter des vêtements amples et légers en coton, des gants lors de travaux manuels ou tâches ménagères, l'utilisation d'une lessive hypoallergénique sans parfum pour le lavage des vêtements (61).

La prophylaxie, mais aussi la prise en charge de la xérose passe essentiellement par l'hydratation de la peau et des muqueuses.

Pour cela il est vivement conseillé d'utiliser des produits comportant le minimum d'ingrédients, sans parfum et sans alcool. A savoir que l'application d'émollient sur peau humide après la douche permet une meilleure absorption (61).

### **1.1.3 Erythème facial**

Un érythème du visage (Figure 33), et parfois du cuir chevelu, est observé dans 50 % des cas environ.

Cet érythème se développe très précocement (dès la 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> semaine traitement) et s'atténue souvent spontanément (53).

Il s'agit d'un érythème parfois accompagné d'une desquamation atteignant tout le visage, mais respectant le plus souvent les régions périorbitaires.

Le plus souvent, cette toxicité cutanée ne nécessite aucun traitement car elle ne suscite généralement pas de plainte de la part du patient.

En cas de gêne, un traitement symptomatique par émollient, kétoconazole topique ou dermocorticoïdes peut être proposé et adapté aux signes observés et à leur sévérité (63).



*Figure 33 : Erythème du visage sous Sorafénib (63)*

## **1.2 LA PHYTOTHERAPIE DANS LA GESTION DE LA TOXICITE CUTANEO-MUQUEUSE**

### **1.2.1 L'Aloe - *Aloe barbadensis* - Liliacées**

#### **Description de la plante**

*L'aloë barbadensis*, communément appelé *Aloe vera*, est une plante grasse succulente appartenant à la famille des Liliacées. Elle ne présente pas de tige, ou une tige courte, surmontée de feuilles qui poussent verticalement pour former une rosette dense (Figure 34).

Relativement courtes, ses racines sont peu profondes et s'étendent horizontalement (64).



*Figure 34 : Description botanique de l'Aloe vera (65)*

Les feuilles de couleur verte, lancéolées et succulentes atteignent entre 50 et 70 cm de hauteur (Figure 34). Épaisses et charnues, elles sont dotées d'épines jaunes pâles sur les bords (64).

L'inflorescence peut atteindre 1m de haut, forme une grappe dense de fleurs jaunes et s'affine à son sommet (64).

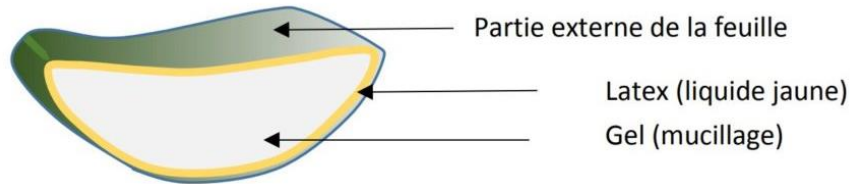
#### **Suc d'aloès et gel d'aloès**

Le suc d'aloès, appelé également latex, est contenu dans les cellules péricycliques situées en dessous de l'épiderme des feuilles et s'écoule spontanément de la feuille coupée.

Le gel, quant à lui, est uniquement constitué par le mucilage des cellules polyédriques de la zone centrale (Figure 35) (66). Il est obtenu à partir de la couche parenchymateuse des feuilles. Il s'agit d'un fluide transparent ou légèrement jaunâtre, de consistance liquide ou visqueuse.

La sève, obtenue par pression du gel contenu dans les feuilles, entre dans la composition des médicaments et des cosmétiques.

Il est important de différencier le suc et le gel puisque leur composition, et donc leurs propriétés, sont différentes.



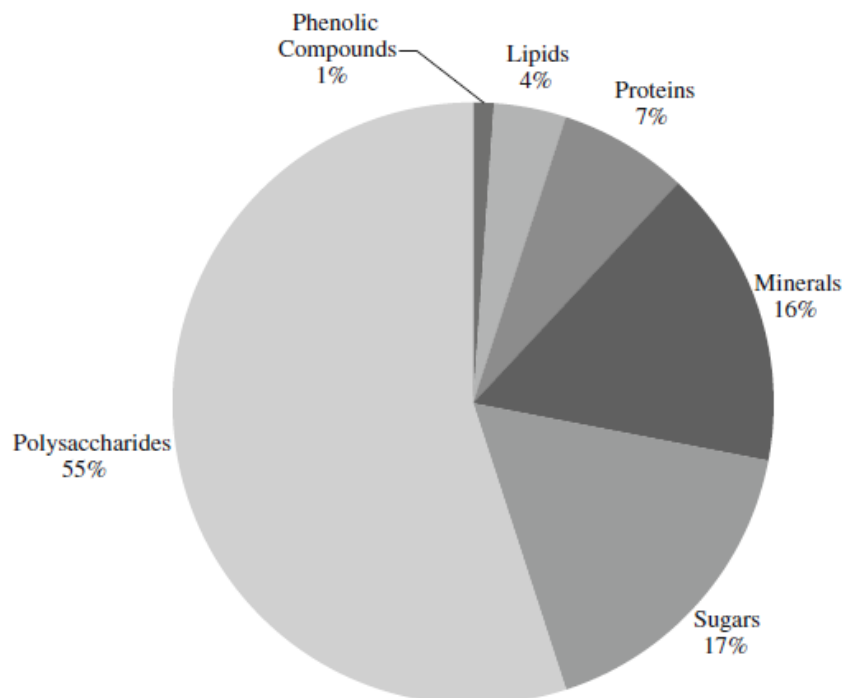
*Figure 35 : Coupe d'une feuille d'Aloe vera (64)*

En termes de composition, le gel est majoritairement constitué d'eau (98%).

La partie restante contient majoritairement des polysaccharides, (pectines, hémicelluloses, acémannane), mais aussi des sucres (monosaccharides : glucose), des minéraux, des protéines (acides aminés, enzymes), des lipides (stérols : campestérol,  $\beta$  sitostérol), des vitamines (acide ascorbique ou vitamine C) et des composés phénoliques en quantité variable (Figure 36) (66–68).

De par sa composition, le gel possèdera des propriétés hydratantes.

Le suc quant à lui, de par sa composition en dérivés hydroxyanthracéniques, est notamment utilisé en tant que laxatif.



*Figure 36 : Composition chimique d'un extrait sec de gel d'aloë (68)*

Constituents	Number and identification	Properties and activity
Amino acids	Provides 20 of the 22 required amino acids and 7 of the 8 essential ones	Basic building blocks of proteins in the body and muscle tissues
Anthraquinones	Provides Aloe emodin, Aloetic acid, alovin, anthracine	Analgesic, antibacterial
Enzymes	Anthranol, barbaloin, chrysophanic acid, smodin, ethereal oil, ester of cinnamonic acid, isobarbaloin, resistannol	Antifungal and antiviral activity but toxic at high concentrations
Hormones	Auxins and gibberellins	Wound healing and anti-inflammatory
Minerals	Calcium, chromium, copper, iron, manganese, potassium, sodium and zinc	Essential for good health
Salicyclic acid	Aspirin like compounds	Analgesic
Saponins	Glycosides	Cleansing and antiseptic
Steroids	Cholesterol, campesterol, lupeol, sistosterol	Anti-inflammatory agents, lupeol has Antiseptic and analgesic properties
Sugars	Monosaccharides: Glucose and Fructose Polysaccharides: Glucomannans/polymannose	Anti-viral, immune modulating activity of acemannan
Vitamins	A, B, C, E, choline, B12, folic acid	Antioxidant (A, C, E), neutralises free radicals

*Figure 37 : Les différents principes actifs du gel d'Aloe vera et leur(s) propriétés (69)*

## **Propriétés et Utilisations**

Nous nous intéresserons dans cette partie plus particulièrement au gel d'*Aloe vera* et à ses propriétés dermatologiques intéressantes dans la prise en charge de la toxicité cutanée chimio induite.

Une première étude rapportant les effets bénéfiques de l'*Aloe vera* dans le traitement des affections cutanées a été publiée en 1935 (Collins et Collins). Ces travaux mettaient en évidence le potentiel d'un extrait de feuilles fraîches d'*Aloe vera* dans le soulagement rapide des démangeaisons et des brûlures associées à une radiodermite sévère, et dans la régénération de la peau (70).

Aujourd'hui, le gel d'aloë est reconnu pour ses propriétés anti-inflammatoires, hydratantes, cicatrisantes, et apaisantes (67,71).

### **Propriété cicatrisante :**

De nombreuses études ont évalué le rôle de l'*Aloe vera* dans la cicatrisation des plaies (psoriasis, dermatite, mucite buccale, plaies chirurgicales et brûlures) (71,72).

*In vitro*, la capacité cicatrisante de la plante s'expliquerait par l'action des polysaccharides dans la protection épithéliale. Ces derniers favoriseraient la prolifération des fibroblastes et la production d'acide hyaluronique et d'hydroxyproline (principal acide aminé retrouvé dans le collagène). Ils joueraient donc un rôle important dans le remodelage de la matrice extracellulaire au cours de la cicatrisation des plaies (73).

De plus, le gel d'aloès empêcherait le dessèchement cutané du fait de sa richesse en eau. Il est d'ailleurs couramment utilisé comme agent hydratant notamment en cosmétique mais également en dermatologique dans le traitement de la sécheresse cutanée (74).

Toutefois, l'hétérogénéité des essais cliniques ne permet pas de démontrer, pour le gel d'aloès, une efficacité supérieure à d'autres alternatives thérapeutiques telles que les pansements hydrocolloïdes ou la vaseline stérile par exemple (66).

### **Propriété anti-inflammatoire :**

De nombreuses études mettent en évidence l'activité anti-inflammatoire de l'*Aloe vera*. Cette dernière inhiberait directement la voie de la cyclooxygénase et réduirait la synthèse des prostaglandines E2 (69,75–77).

### **Traitement des brûlures**

Des études précliniques chez le rat ont permis de démontrer l'efficacité de l'*Aloe vera* dans la prise en charge des brûlures.

Une étude réalisée sur des rats a permis de mettre en évidence les propriétés cicatrisantes que pourrait avoir l'*Aloe vera* sur les brûlures du 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> degré.

Ces derniers ont été divisés en 2 groupes de 8 rats : les brûlures ont été pansées quotidiennement avec de l'extrait d'*Aloe vera* dans le groupe 2 et avec de la sulfadiazine d'argent<sup>2</sup> dans le groupe 1.

Après 32 jours d'observation, cette démarche a conclu à une guérison plus visible et plus rapide chez les rats traités avec l'*Aloe vera* par rapport l'autre groupe (78).

Une autre étude portant également sur des rats met en évidence les propriétés anti-inflammatoires de la plante. Elle a pu montrer qu'une diminution du taux des cytokines anti-inflammatoires serait à l'origine de la guérison des brûlures traitées par l'*aloe* (77).

### **Traitement des dermatites radio-induites**

De nombreuses études ont évalué l'intérêt de l'*Aloe vera* dans la prise en charge des lésions radio-induites.

Haddad *et al*, en 2013, ont mis en évidence une certaine efficacité dans la prévention des lésions radio-induites.

Les 60 patients sélectionnés pour cette étude ont reçu une lotion d'*Aloe vera* à appliquer sur la moitié de la zone irradiée, aucun médicament n'a été appliqué sur la seconde

---

<sup>2</sup> **Sulfadiazine d'argent** : Agent antibactérien de sulfadiazine et d'argent utilisé pour le traitement topique des plaies superficielles telles que les brûlures.

moitié. Le grade de dermatite a été évalué de façon hebdomadaire, et ce jusqu'à 1 mois après la fin de la radiothérapie.

A partir de la 5<sup>ème</sup> semaine, la moitié non traitée a révélé des grades de dermatite plus avancés que la moitié traitée par l'*Aloe vera*.

Ceci a ainsi permis de conclure à une possible utilisation prophylactique de l'*Aloe vera* pour réduire l'intensité de la dermatite induite par les radiations (79).

Cependant, selon une revue systématique de 2019, les résultats obtenus dans d'autres études cliniques sont contradictoires (72).

Plus d'essais sont donc nécessaires pour valider son efficacité.

### **Formes utilisées et doses**

En usage externe, le gel d'*Aloe vera* peut être utilisé pur ou mélangé à d'autres extraits végétaux et/ou d'autres composants.

Il faut en revanche que la préparation contienne au moins 70% de gel d'aloès concentré pour qu'une action anti inflammatoire et cicatrisante soit obtenue (67,80).

On préconise 2 à 3 applications par jour (64).

### **Effets indésirables et toxicité éventuelle**

Une revue systématique de 2008 a conclu que l'utilisation d'*Aloe vera* par voie cutanée dans la prise en charge des brûlures et des plaies n'entraînerait pas de toxicité particulière (81).

Cependant quelques rares cas de réactions allergiques ont été rapportés mais sans signe de gravité (82).

### **Précautions d'emploi et Contre-indications**

Le gel d'*Aloe Vera* est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité aux substances actives (64).

En cas d'application cutanée, il est conseillé de limiter l'exposition au soleil en raison d'un risque possible de photosensibilisation (64).

### **Interactions médicamenteuses**

Aucune interaction médicamenteuse n'a été mise en évidence avec le gel d'aloès lorsqu'il est utilisé en application locale (64,83).

## 1.2.2 Le Souci des jardins - *Calendula officinalis* - Asteraceae

### Description de la plante

Le Souci des jardins, communément appelé Calendula, est une petite plante herbacée aromatique, cultivée, annuelle ou bisannuelle de 30 à 50 cm de haut (64).

Elle est pourvue d'une tige robuste rameuse, velue et anguleuse, à feuilles alternes sessiles, spatulées et ovales (Figure 38).

Les fleurs tubulées ont une corolle à 5 lobes jaune orangée (66).



*Figure 38 : Description botanique du souci des jardins (84)*

### Partie utilisée et principe actif

Ce sont les sommités fleuries du Souci qui sont utilisées en thérapeutique.

Leur composition est assez bien connue, on retrouve des :

- Composés triterpéniques pentacycliques (alcools libres et estérifiés, ...),
- Saponosides triterpéniques (2 à 10% selon la variété et l'époque de la récolte),
- Flavonoïdes (0,3 à 15%),



- Polysaccharides hydrosolubles (15%)
- Huiles essentielles (0,2-0,3%),
- Caroténoïdes (0,02 à 4,7%) (lutéine, lycopène, carotènes, loliolide (produit de dégradation de la xanthophylle)...) et des coumarines (66).

## **Propriétés et Utilisations**

Pour l'agence européenne du médicament (EMA), l'usage local du Calendula est traditionnellement établi dans le traitement symptomatique des inflammations mineures de la peau, ainsi que pour faciliter la cicatrisation des petites plaies.

Il en est de même pour l'organisation mondiale de la santé (OMS) qui précise le type de lésions (plaies superficielles, inflammations modérées de la peau) (64,85).

### **Propriétés anti-inflammatoires et cicatrisantes :**

Une étude préclinique menée sur les œdèmes de pattes d'animaux a permis de constater la puissante réponse anti-inflammatoire de cette plante par voie orale. Elle peut être médiée par l'inhibition des cytokines pro-inflammatoires (Protéine C réactive, TNF $\alpha$ , ...), de la cyclo-oxygénase 2 (COX 2), et la synthèse de prostaglandines (86).

Différents travaux, autant chez l'animal que chez l'Homme, ont permis de confirmer l'effet anti-inflammatoire et cicatrisant du Calendula par voie locale (87).

Il en ressort la propriété astringente et antihémorragique de la plante, mais aussi le fait qu'elle facilite la cicatrisation des plaies en augmentant localement l'angiogenèse ainsi que le métabolisme du collagène et des protéines ce qui accroît la formation de tissu de granulation (87).

Le calendula accélère également la phase d'épithélialisation des plaies ainsi que la synthèse du collagène (87). Une étude *in vitro* portant sur un extrait éthanolique de calendula met en évidence une inhibition de l'activité de la collagénase et une augmentation de la quantité de collagène. Les carotènes et les xanthophylles pourraient jouer un rôle dans cette activité cicatrisante (88).

Une étude clinique portant sur des femmes ayant subi une césarienne montre que l'application de pommade à base de Calendula augmente considérablement la vitesse de cicatrisation et de guérison de la plaie (89).

En relation avec ces propriétés, les sommités fleuries du Calendula sont indiquées par voie locale : dans le traitement des plaies superficielles (crevasses, brûlures superficielles, ...), des ulcères (du pied diabétique, variqueux des membres inférieurs, ...) et des escarres, dans l'aide à la cicatrisation, prévention de la dermatite radio-induite, inflammations et troubles trophiques de la peau (dermatites, eczéma, psoriasis, urticaires, ...), peau sèches et fragiles, ... (64)

### **Traitement des ulcères**

Une récente étude de 2016 met en évidence l'efficacité d'une application locale quotidienne d'extrait de Calendula dans le traitement de l'ulcère de la jambe.

Des patients souffrant d'ulcères veineux de la jambe et traités avec l'extrait de Calendula ont été suivis tous les 15 jours pendant 30 semaines ou jusqu'à guérison totale.

Le taux de patients obtenant une épithélialisation complète après traitement au calendula est de 72%, contre 32% seulement chez des patients non traités. De plus, le temps de guérison est nettement plus rapide chez les patients traités avec la plante : 12 semaines, contre 25 dans le groupe contrôle.

Aucun effet indésirable n'a été observé au cours de cet essai (90).

Une étude similaire a été menée cette fois-ci chez des patients diabétiques souffrant d'ulcère au pied. L'application quotidienne de 5mL d'huile de calendula s'est également avérée efficace pour soulager la douleur et accélérer le processus de cicatrisation du pied diabétique seul ou en association avec une thérapie au laser de basse intensité (91).

### **Traitement / Prévention de la dermatite radio-induite**

En 2009, une revue a permis de recenser plusieurs données allant en faveur de l'efficacité locale du calendula dans la prophylaxie de la dermatite radio-induite, notamment dans le cadre du cancer du sein, où cette alternative s'est avérée bien plus efficace que le traitement allopathique habituel par trolamine (Biafine) (92,93).

Ces données restent tout de même controversées, puisqu'en 2015, une nouvelle revue publie des résultats d'études plutôt mitigés : un essai n'a montré aucune différence entre l'application d'une crème au calendula et une crème aqueuse dans la prévention des réactions cutanées liées à une irradiation aigüe (64,94,95).

### **Formes utilisées et doses**

En traitement et/ou prévention des affections cutanées, le calendula est utilisé uniquement par voie locale.

De nombreuses préparations à base de calendula à visée dermatologique sont disponibles dans le commerce, sous forme de crèmes, de pommades, de gels, de lotions, de lait de soin, et même de savon (64).

L'agence européenne du médicament (EMA), préconise jusqu'à 4 applications maximum par jour de préparations à base de Calendula, et ce sur une durée maximale de 7 jours. Elle préconise une consultation médicale si les symptômes persistent (85).

## **Effets indésirables et toxicité éventuelle**

Le souci peut éventuellement déclencher des réactions allergiques mais ne possède pas de toxicité particulièrement lors d'une utilisation par voie locale (96).

## **Précautions d'emploi et Contre-indications**

En l'absence de données de sécurité, selon l'Agence Européenne du Médicament (EMA), l'usage du souci des jardins n'est pas recommandé chez les femmes enceintes ou allaitante, et chez les enfants de moins de 6 ans (85,96).

En revanche, elle reste largement utilisée et rentre dans la composition de nombreuses préparations pour enfants et femmes enceintes ou allaitantes (Crème de change, crème pour vergetures).

Le calendula est contre-indiqué en cas d'allergies aux astéracées et en cas d'hypersensibilité aux principes actifs (96).

## **Interactions médicamenteuses**

Aucune interaction médicamenteuse n'est connue pour le Calendula (64).

### **1.2.3 Onagre (huile) – *Oenothera biennis* – Onagraceae et Bourrache – *Borago officinalis* - Boraginaceae**

#### **Les acides gras poly insaturés et les acides gras essentiels - Généralités**

Les propriétés de l'onagre et de la bourrache sont dues à leur teneur en acides gras polyinsaturés.

Les acides gras essentiels sont des acides gras à chaîne longue ne pouvant être synthétisés par l'organisme et devant être impérativement apportés par l'alimentation.

On en distingue deux : l'acide  $\alpha$  linoléique (ALA), précurseur des  $\omega 3$ , et l'acide linoléique (LA), précurseur des  $\omega 6$  (Figure 39) (97,98).

C'est la localisation d'une de leur double liaison chimique dans la chaîne moléculaire qui les constitue qui les différencie.

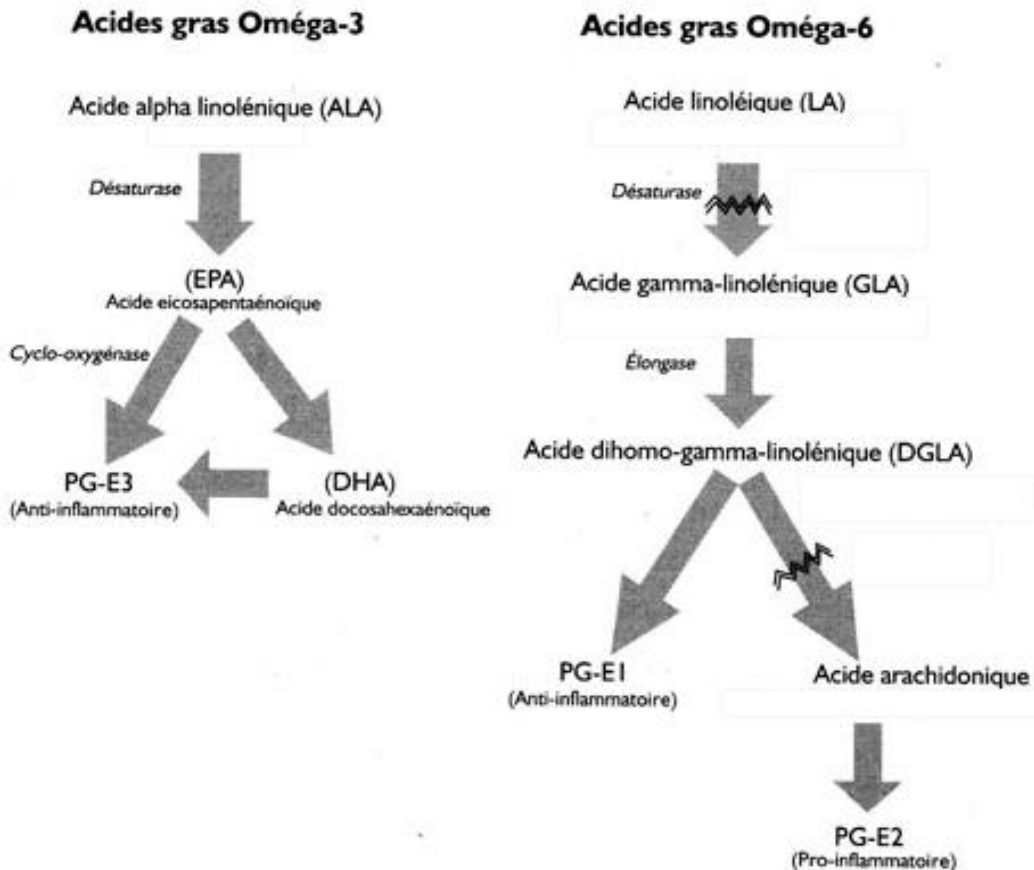
Les acides gras essentiels exercent différents rôles biologiques importants :

- Constituants des phospholipides, ils entrent dans la composition des membranes cellulaires et concourent à assurer leur fluidité ;
- Ce sont aussi les précurseurs des eicosanoïdes (prostaglandines, leucotriènes et thromboxanes), ils exercent donc un rôle de messager et interviennent notamment dans l'agrégation plaquettaire ou l'inflammation (66).

La plupart des  $\omega 6$  sont apportés par l'alimentation sous forme d'acide linoléique. Celui-ci sera ensuite converti en acide  $\gamma$ -linoléique, en acide dihomo- $\gamma$ -linoléique, puis ensuite en acide arachidonique (Figure 39).

L'acide dihomo- $\gamma$ -linoléique sera par la suite métabolisé par les cycloxygénases pour donner des eicosanoïdes anti-inflammatoires : prostaglandines E1.

L'acide arachidonique est le substrat sur lequel agiront cyclo-oxygénase et lipoxygénase pour former les eicosanoïdes pro-inflammatoires : prostaglandines E2 (66,98).



*Figure 39 : Métabolisme des acides gras (97)*

Les omégas 6 entrent dans la composition du « ciment » intercellulaire empêchant ainsi la perte d'eau responsable de la sécheresse cutanée. Ils participent également à la régulation des protéases qui contrôlent le clivage des protéines impliquées dans la desquamation des cornéocytes. Et enfin, ils rentrent dans la composition du sébum (99).

C'est ainsi qu'une carence en acides gras essentiels peut se traduire par une perte de souplesse et d'élasticité de la peau, une sécheresse cutanée avec desquamation excessive, un retard de cicatrisation, mais aussi des anomalies telles que des xéroses et des hyperkératoses (99).

Les huiles riches en oméga 6 sont couramment proposées par voie orale mais aussi par voie locale pour améliorer cette carence. C'est pourquoi nous nous intéresserons plus particulièrement à l'utilisation de l'huile d'onagre et de bourrache dans la prise en charge d'une toxicité cutanée.

## Description des plantes

### L'onagre

L'onagre est une plante bisannuelle qui possède de grandes fleurs éphémères à quatre pétales jaunes échanquées s'épanouissant le soir (Figure 40).

Les gousses contiennent des petites graines anguleuses brunes rougeâtres.

L'huile d'onagre est obtenue à partir des graines par extraction et/ou pression suivi d'un raffinage (66).



Figure 40 : Description botanique de l'Onagre (84,100)

## La bourrache

La bourrache est une plante annuelle avec des feuilles alternes, au limbe recouvert de poils rudes. Le bord du limbe est ondulé et les nervures sont saillantes (Figure 41).

Les fleurs aux pétales bleu vif et aux sépales velus, sont regroupées en crosse inclinée. Tout comme l'onagre, ce sont ses graines, source d'acides gras insaturés, qui seront utilisés pour obtenir l'huile végétale (66).



Figure 41 : Description botanique de la Bourrache (101,102)

## Composition en acides gras des huiles

Les graines de onagre et de bourrache renferment une huile particulièrement riche en acides gras insaturés avec une teneur intéressante en  $\omega 6$  tels que l'acide linoléique et l'acide  $\gamma$ -linoléique (Figure 42) (66).

	Acide linoléique ( $\omega 6$ )	Acide $\gamma$ linoléique ( $\omega 6$ )	Acide oléique ( $\omega 9$ )	Acide palmitique ( $\omega 7$ )
Huile d'Onagre	65-85%	7-14%	5-12%	4-10%
Huile de Bourrache	30-41%	17-27%	12-22%	9-12%

Figure 42 : Comparatif de la composition en acides gras de l'huile d'onagre et de bourrache (67)

## **Propriétés et Utilisations**

L'agence Européenne du Médicament (EMA) reconnaît un usage traditionnel de l'huile d'onagre dans le soulagement des démangeaisons aiguës et chroniques de la peau sèche (103).

L'huile de Bourrache, quant à elle, est employée en dermatologie pour calmer les affections cutanées à composante inflammatoire (eczéma atopique, dermatite séborrhéique de l'enfant), mais aussi pour pallier à la peau sèche et sénescence (104).

Divers essais et études cliniques ont été menés afin d'évaluer l'intérêt des deux huiles dans différentes indications (polyarthrite, eczéma / dermatite atopique, ...). Les résultats obtenus sont contradictoires mais restent prometteurs (66,105)

### **Propriétés anti-inflammatoires :**

Les propriétés anti-inflammatoires de ces huiles sont attribuées à l'acide  $\gamma$  linoléique qui, comme indiqué précédemment, est métabolisé en acide dihomogamma-linoléique qui lui-même subit un métabolisme pour produire des eicosanoïdes de série 1 anti-inflammatoires (106).

De plus, une étude a pu montrer que l'acide- $\gamma$ -linoléique était capable de moduler les médiateurs inflammatoires endogènes. En effet, il s'agit d'un puissant inhibiteur de la 5-lipoxygénase et un suppresseur du leucotriène B4. Bien que cette étude portait sur l'évolution clinique des arthrites rhumatoïdes et de l'asthme, elle justifie la poursuite des explorations dans le rôle des acides gras dans le processus inflammatoire (107).

### **Traitement de la dermatite atopique et de l'eczéma**

Une étude clinique a été menée sur des patients souffrant de dermatite atopique. L'administration d'huile d'Onagre a révélé une amélioration de tous les paramètres (inflammation, sécheresse, exfoliation, démangeaisons) par rapport au groupe placebo. Une corrélation positive entre l'amélioration des paramètres susmentionnés et l'augmentation du niveau cutané d'acide dihomogamma-linoléique (DGLA) a été observée (108).

Une récente étude menée en 2018 a confirmé l'efficacité des huiles riches en acide- $\gamma$ -linoléique sur les dermatites atopiques avec un dessèchement de la peau.

Des patients coréens atteints de cette pathologie ont été traités par supplémentation en huile d'onagre ou par placebo.

Après un mois de traitement, une amélioration de l'hydratation cutanée a été observée dans le groupe de patients traités par l'huile d'onagre. Cette dernière serait donc efficace dans le traitement de la dermatite atopique légère (109).

Globalement, les résultats cliniques de l'utilisation de l'huile de Bourrache dans l'eczéma restent mitigés. Toutefois, certaines études soulignent l'efficacité de l'huile de bourrache par voie cutanée pour son effet hydratant et l'atténuation des rougeurs et des démangeaisons causées par l'eczéma (110).

L'ensemble des travaux réalisés avec l'huile de bourrache ou d'onagre souligne les propriétés hydratantes de ces huiles.

### **Intérêt en cosmétologie :**

En adéquation avec les différentes propriétés précédemment décrites, l'huile de bourrache et l'huile d'onagre sont largement proposées en cosmétologie pour pallier à une peau sèche (104).

De par leur teneur en acides gras essentiels, ces huiles se révèlent être particulièrement efficaces pour lutter contre le dessèchement cutané ou prévenir les symptômes liés au vieillissement de la peau par voie cutanée mais aussi orale (111,112).

En effet, une étude portant chez des personnes âgées a montré une diminution significative de la déshydratation et de l'irritation cutanée avec une prise quotidienne de 360 à 720 mg d'acide- $\gamma$ -linoléinique per os pendant deux mois (113).

### **Formes utilisées et doses**

Les huiles de bourrache et d'onagre sont très sensibles à l'oxydation et nécessitent d'être conservées à l'abri de la lumière et de l'air. Elles sont conditionnées en capsules molles ou gélules pour une utilisation par voie orale.

Concernant l'huile d'Onagre, l'agence européenne du médicament, conseille de consommer 2g d'huile d'onagre par prise, 2 à 3 fois par jour sur une durée maximale de 2 mois (103).

Par ailleurs, dans le cadre du traitement de la dermatite atopique il est possible d'appliquer par voie cutanée 1 à 8 g d'huile par jour sans excéder 4 mois (114).

En ce qui concerne l'huile de bourrache, bien que son usage traditionnel ne soit pas validé, pour une visée anti-inflammatoire, il est recommandé de consommer quotidiennement par voie orale entre 6 et 12 g d'huile de bourrache, ce qui correspond à 1,2 à 2,4 g d'acide- $\gamma$ -linoléinique (66,114,115).

Au même titre que l'huile d'Onagre, l'huile de bourrache peut également être appliquée par voie cutanée.



## Effets indésirables et toxicité éventuelle

L'administration orale de ces huiles, a révélé quelques rares cas de troubles gastro-intestinaux (nausées, diarrhées, ballonnements), une hyperthermie et des réactions d'hypersensibilité (103,104).

L'utilisation de ces huiles par voie cutanée ne comporte quant à elle aucun risque (103,104).

Ces huiles ne présentent pas de toxicité avérée (66).

## Précautions d'emploi et Contre-indications

Par principe de précaution, en raison du manque de données pertinentes à ce sujet, la prise orale de ces huiles n'est pas conseillée chez les femmes enceintes et allaitantes (103,104) .

En revanche, l'utilisation externe de ces huiles ne comportent aucun risque (103,104).

## Interactions médicamenteuses

L'acide linoléique a montré *in vitro* une faible activité inhibitrice du cytochrome P450 isoenzyme CYP2C9. Cette isoforme est impliquée dans le métabolisme de la warfarine : les huiles d'onagre et de bourrache sont alors déconseillées en cas de prise d'anti-coagulants (104,116).

Cet acide a également montré une faible action inhibitrice sur les isoformes suivantes (par ordre décroissant) : CYP1A2, CYP2C19, **CYP3A4** et CYP2D6 (116).


L'isoforme CYP3A4 étant impliqué dans la métabolisation du NEXAVAR®, l'onagre et la bourrache seront uniquement conseillées en application locale sous forme d'huile végétale pour éviter tout type d'interaction avec le traitement.

### PHYTOTHERAPIE ET DERMATOLOGIE AU COMPTOIR

Nos recherches effectuées sur l'utilisation de la phytothérapie dans le traitement des affections cutanées nous auront permis de conclure que l'application locale d'**Aloe vera** ou de **Calendula** ne présente ni toxicité ni interaction avec le Sorafénib aux doses recommandées. Ces plantes peuvent donc être employées pour soulager le syndrome mains pieds, la sécheresse cutanée ou encore l'érythème facial, et ce, sans risquer d'interagir avec le Sorafénib.

Il en est de même pour l'huile d'**Onagre** et l'huile de **Bourrache**, pour lesquelles on réservera également une **application exclusivement cutanée** en raison de l'activité inhibitrice du CYP3A4 de l'acide linoléique.

## PHYTOTHERAPIE ET TROUBLES CUTANEO-MUQUEUX

	Gel d'Aloe Vera <i>Application cutanée</i>	Extrait de Calendula <i>Application cutanée</i>	Huile de Bourrache ou d'Onagre <i>Application cutanée</i>
Propriétés	Cicatrisante - Anti-inflammatoire – Hydratante - Apaisante		
Posologies	2 à 3 applications par jour.	4 applications cutanées par jour	2 à 3 applications cutanées par jour
Effets indésirables / Toxicité	Réactions allergiques possibles		L'utilisation externe ne comporte <b>aucun risque</b>
Précautions d'emploi / Contre-indications	<p><b>Contre-indication :</b> allergie aux plantes de la famille des Liliacées et hypersensibilité aux principes actifs.</p> <p> Limiter l'exposition au soleil : risque de photosensibilisation</p>	<p><b>Contre-indication :</b> allergies aux astéracées et hypersensibilité aux principes actifs.</p> <p>L'utilisation externe ne comporte <b>aucun risque.</b></p>	L'utilisation externe ne comporte <b>aucun risque</b>
Interactions Médicamenteuses	<b>Aucune</b>		<p><b>Déconseillées</b> en cas de prise d'anti-coagulants (inhibition du CYP450 impliqué dans le métabolisme de la Warfarine).</p> <p>Faible action inhibitrice sur l'isoforme CYP3A4 impliqué dans le métabolisme du Sorafénib : <b>uniquement conseillées en application locale</b> sous forme d'huile végétale !</p>

## 2. TROUBLES DIGESTIFS

### 2.1 DIARRHEES

Une diarrhée se caractérise par l'émission de selles plus abondantes (plus de trois selles liquides par jours), de consistance molles ou liquides.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit 4 grades de toxicité selon les signes cliniques (Figure 43).

Grades de l'OMS	Signes cliniques
Grade 1	Diarrhée passagère < 2 jours
Grade 2	Diarrhée tolérable > 2 jours
Grade 3	Diarrhée intolérable nécessitant un traitement
Grade 4	Diarrhée hémorragique et déshydratation

*Figure 43 : Les différents grades de toxicité des diarrhées chimioinduites (117)*

La toxicité digestive, et notamment la diarrhée, est un effet indésirable très fréquent du Sorafénib avec une incidence à 38%, dont 8% de grade 3 et 4 impliquant une diminution des doses administrées (53).

De façon générale, les diarrhées sous Sorafénib apparaissent plus de deux semaines après le début du traitement. Elles peuvent persister et sont réversibles à l'arrêt du traitement (57).

La diarrhée peut éventuellement être associée à des nausées, des vomissements, des crampes abdominales ou à des ballonnements.

La perte d'eau liée à la diarrhée prolongée peut entraîner un risque important de déshydratation et d'insuffisance rénale. Les signes de gravité tels que la fièvre, une sensation de soif, une perte de poids rapide, ou une sécheresse des muqueuses justifient un avis médical (57).

Une adaptation posologique peut être nécessaire en fonction du grade de toxicité (Figure 44). La reprise du traitement, s'il doit y en avoir une, se fera par demi-dose (53).

Grade	1	2	3	4
Nombre de selles	< 4 selles/j	4 à 6 selles/j	≥ 7 selles/j avec déshydratation, insuffisance rénale fonctionnelle	Risque vital
	Pas de modification de doses	Pas de modification de doses	Une interruption temporaire du sorafénib jusqu'à un retour à un grade ≤ à 2	Arrêt

*Figure 44 : Adaptation posologique du Sorafénib en fonction du grade de toxicité (53)*

Le patient doit être informé de cette possible toxicité dès le début du traitement afin de mettre en place les mesures correctives dès les premiers signes.

Pour éviter cette déshydratation, les conseils hygiéno-diététiques sont très importants. Il est conseillé de boire abondamment, au moins 2 litres par jour, de privilégier une alimentation pauvre en fibres (riz, pâtes, pommes de terre, bananes, ...), et d'éviter les boissons glacées, le café, les produits laitiers, les légumes crus, les céréales, ... (57). Si ces conseils ne suffisent pas, il peut être parfois nécessaire d'administrer un traitement médicamenteux anti-diarrhéique (diosmectite, lopéramide, racécadotril) et antispasmodiques (phloroglucinol) (57).

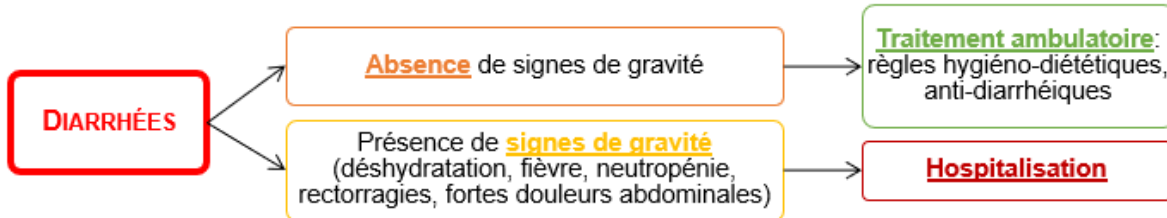


Figure 45 : Prise en charge des diarrhées chimioinduites (118)

### 2.1.1 Les Plantes à Tanins

La phytothérapie peut aider dans les diarrhées légères de grade 1 et 2. Les plantes utilisées sont riches en tanins.

Les tanins sont des molécules de nature phénolique divisés en deux catégories (Figure 46) : les tanins hydrolysables (gallotanins et ellagitanins) et les tanins condensés encore appelés tanins catéchiques (66).

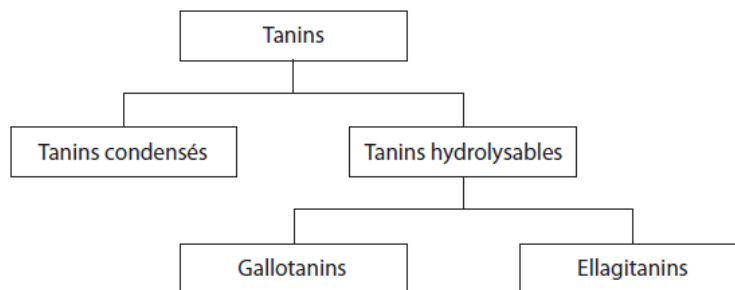


Figure 46 : Classification des tanins (119)

Les tanins sont des molécules possédant de nombreuses propriétés et bien que les plantes en contenant soient couramment utilisées, on ne dispose quasiment d'aucune étude pertinente démontrant le véritable intérêt de celles-ci (66).

L'action antidiarrhéique par voie orale est due à la propriété astringente des tanins. En resserrant les tissus, ils limitent les pertes en eau et donc la déshydratation (66). Ils ont parfois une action antimicrobienne et sont susceptibles de piéger certaines toxines (120).

De nombreuses drogues végétales riches en tanins sont « *traditionnellement utilisées dans le traitement symptomatique des diarrhées légères* » (120).

Parmi celles-ci, on s'intéressera notamment au **Chêne** – *Quercus sp*, au **Noyer** - *Juglans regia*, à la **Myrtille** – *Vaccinium myrtillus*, à la **Salicaire** – *Lythrum salicaria* et à l'**Alchémille** – *Alchemilla vulgaris*.

## Description des plantes

### a. Le Chêne – *Quercus sp* – Fagacées

Le chêne est le nom vernaculaire de nombreuses espèces d'arbres. Ce sont des arbres élevés de 35 à 45 m de hauteur.

Leurs feuilles, vert foncé et lobées, sont caractéristiques (Figure 47).  
Le fruit, le gland, est un akène porté par un long pédoncule commun.  
L'écorce a une surface lisse et brune à l'intérieur.



Figure 47 : Description botanique du chêne (84)

### b. Le Noyer – *Juglans regia* - Juglandacées

Le noyer est un arbre pouvant atteindre 10 à 25 m de haut.

Son écorce est lisse et de couleur gris clair.

Ses feuilles, assez grandes, sont composées de 7 à 9 folioles ovales à elliptiques et sont de consistance un peu coriace. Elles sont d'abord rougeâtres puis vertes et ont une odeur caractéristique (Figure 48).

Le fruit est une grosse drupe à exocarpe vert (le brou) noircissant pour donner à maturité la noix. Cette dernière est constituée d'une coupe à deux valves dans laquelle on retrouve deux cotylédons charnus et cérébriformes riches en huile (64).



*Figure 48 : Description botanique du noyer (84,121)*

### **c. La Salicaire – *Lythrum salicaria* – Lythracées**

La salicaire est une plante herbacée, vivace, de 0,5 à 1,5 m de haut (Figure 49).

Ses tiges sont rigides, ridées et quadrangulaires et portent des feuilles opposées, sessiles, lancéolées et cordiformes à la base.

Ses fleurs possèdent 6 sépales dentés, 6 pétales roses violacés élargis au sommet et 2 fois 6 étamines.

Le fruit est une petite capsule incluse dans le calice persistant (66).



*Figure 49 : Description botanique de la Salicaire (122)*

**d. La Myrtille – *Vaccinium myrtillus* – Ericacées**

La myrtille est un sous arbrisseau vivace et trapu (Figure 50).

Elle possède des tiges dressées, anguleuses, de 20 à 25 cm de haut, à rameaux vert pâle, anguleux et ailés.

Les feuilles sont caduques, coriaces, luisantes, alternes et finement dentées.

Les fleurs axillaires en grelot sont solitaires ou groupées par deux et présentent une corolle blanche rosée.

Les fruits sont des baies globuleuses bleuâtres à mésocarpes charnus, déprimés au sommet (64).



*Figure 50 : Description botanique de la Myrtille (84)*

**e. L'Alchémille – *Alchemilla vulgaris* – Rosacées**

L'alchémille est une plante herbacée, vivace, possédant une tige rhizomateuse, à base parfois teintée de rouge, pouvant atteindre 10 à 40 cm de hauteur (Figure 51).

Sa racine est épaisse ligneuse et noirâtre. Les feuilles vertes, dont les nervures principales partent du centre, sont lobées (7 à 11 lobes), dentelées et échancrées à la base.

Ses petites fleurs jaunes verdâtres se regroupent en corymbes.

Le fruit sec, arrondi et brillant, renferme une graine (64)



*Figure 51 : Description botanique de l'Alchémille (84)*

### **Partie utilisée et principe actif**

	<b>Drogue</b>	<b>Teneur en tanins de la drogue sèche</b>
<b>Chêne</b> <i>Quercus sp</i>	Ecorce	Minimum 3% (66)
<b>Noyer</b> <i>Juglans regia</i>	Feuille	10% (64)
<b>Myrtille</b> <i>Vaccinium myrtillus</i>	Fruit sec	Minimum 1% (66)
	Feuille séchée	
<b>Salicaire</b> <i>Lythrum salicaria</i>	Sommités fleuries séchées	Minimum 5% (66)
<b>Alchémille</b> <i>Alchemilla vulgaris</i>	Parties aériennes	Minimum 6% (66)



## Formes utilisées et doses

	Formes utilisées et doses (64,66,104,123–125)
<b>Noyer</b> <i>Juglans regia</i>	<p><b>Extrait fluide de plante fraîche standardisé</b> : 5 à 15mL dans un verre d'eau.</p> <p><b>Extrait hydroalcoolique ou teinture mère</b> : 15 à 20 gouttes 1 à 4 fois par jour dans un verre d'eau.</p> <p><b>Infusion</b> : 1 poignée de feuilles par litre, 1 tasse 1 à 4 fois par jour.</p>
<b>Salicaire</b> <i>Lythrum salicaria</i>	<p><b>Infusion</b> : 5 à 10 g de sommités fleuries dans 250 à 500mL d'eau à consommer dans la journée.</p>
<b>Alchémille</b> <i>Alchemilla vulgaris</i>	
<b>Myrtille</b> <i>Vaccinium myrtillus</i>	<p><b>Décoction de fruit sec</b> : 30 à 40g de fruits séchés par litre d'eau, 3 à 5 tasses par jour.</p> <p><b>Infusion de feuilles</b> : 10g dans un litre d'eau, 2 tasses par jour.</p> <p>L'administration ne devra pas dépasser une durée d'un mois.</p>
<b>Chêne</b> <i>Quercus sp</i>	<p><b>En poudre</b>, en gélules ou comprimés : 1g, 3 fois par jour.</p> <p><b>Décoction d'écorce</b> : 3g dans 250mL d'eau, 3 fois par jour.</p> <p>Il ne devra pas être administré au-delà de 3 jours et si les symptômes persistent, une consultation médicale devra être envisagée.</p>

## Effets indésirables, Toxicité, Précautions d'emploi, Contre-indications et Interactions médicamenteuses

	Effets indésirables et toxicité	Précautions d'emploi et contre-indications	Interactions médicamenteuses
<b>Noyer</b> <i>Juglans regia</i>	Aucun effet indésirable ni toxicité a été mis en évidence (64,123).	A ce jour, l'OMS et l'Agence Nationale de Sécurité de l'Environnement (ANSES), n'ont pas signalé de précaution d'emploi (64).	Aucune interaction médicamenteuse n'est connue (64,123).
<b>Salicaire</b> <i>Lythrum salicaria</i>		Peuvent être utilisées chez la femme enceinte ou allaitante (64).	
<b>Alchémille</b> <i>Alchemilla vulgaris</i>		Aucune précaution d'emploi n'est à prendre en compte (64,123).	
<b>Myrtille</b> <i>Vaccinium myrtillus</i>	Le <b>fruit</b> ne présente aucun effet indésirable.  Les <b>feuilles</b> peuvent être toxiques en cas d'usage chronique ou à très forte dose (au-delà de 10 fois la posologie) : des troubles du tonus, anémie et ictère ont été décrits chez l'animal (64).	Par mesure de précaution, et par manque de données, l'EMA, ne recommande pas l'utilisation chez la femme enceinte et allaitante et chez l'adolescent de plus de 12 ans (64,124).	En théorie, malgré le manque d'information à ce sujet, la myrtille pourrait potentialiser les médicaments antidiabétiques (64).
<b>Chêne</b> <i>Quercus sp</i>	La toxicité n'a pas été étudiée (66).	Contre-indiquée en cas d'hypersensibilité.  Pas avant l'âge de 18 ans et chez les femmes enceintes ou allaitantes (125).	L'administration doit se faire au minimum 1h avant ou après la prise d'un médicament : l'absorption des médicaments administrés en concomitance peut être retardée (125).

## PHYTOTHERAPIE ET TROUBLES DIARRHEIQUES AU COMPTOIR

Nos recherches effectuées sur l'utilisation des **plantes à tanins** dans le traitement des diarrhées n'ont montré aucune toxicité et aucune interaction avec le Sorafénib aux doses recommandées. Nous pouvons donc recommander leur utilisation.

Seul le **chêne** fait l'objet d'une précaution d'emploi : on conseillera son administration à distance des autres médicaments.

## **2.2 NAUSEES / VOMISSEMENTS**

Comme la plupart des chimiothérapies, le Sorafénib peut induire des nausées et des vomissements dans 10 à 16% des cas (48). Il s'agit de deux manifestations différentes qui peuvent survenir séparément mais qui, bien souvent, sont associées.

Les nausées se définissent par une sensation de malaise ou d'inconfort au niveau de l'estomac provoquant une envie de vomir. Elles peuvent s'accompagner de sueurs, d'une pâleur et d'une arythmie.

Les vomissements correspondent à un réflexe mécanique de défense de l'organisme afin de forcer l'expulsion du contenu de l'estomac par la bouche.

Ce sont des mécanismes protecteurs de l'organisme afin d'éviter l'ingestion d'une part, et d'expulser d'autre part des substances potentiellement toxiques (126).

Différents types de nausées et vomissements chimioinduits peuvent être observés chez les patients débutant un traitement anticancéreux : ils peuvent être anticipés, aigus ou retardés.

Lorsqu'ils sont anticipés, ils surviennent avant le début du traitement. Ils sont généralement liés à l'anxiété.

Ils sont dits « aigus » quand ils surviennent au cours des premières 24h de la chimiothérapie.

Enfin, ils sont retardés lorsqu'ils surviennent dans les 2 jours après la prise de chimiothérapie (126).

L'institut National du Cancer a défini 5 grades de toxicité (Figure 52) :

<b>Classification</b>	<b>Nausées</b>	<b>Vomissements</b>
<b>Grade 1</b>	Perte d'appétit	1 épisode de vomissement/24 h
<b>Grade 2</b>	Baisse des apports alimentaires Sans perte de poids Sans déshydratation  Sans dénutrition	2 à 5 épisodes de vomissement/24 h
<b>Grade 3</b>	Apports insuffisants (calorique et/ou hydrique)	≥6 épisodes de vomissements/24 h
	Nutrition par sonde, parentérale et/ou hospitalisation requise	
<b>Grade 4</b>	-	Risque vital
<b>Grade 5</b>	-	Décès

*Figure 52 : Les différents grades de toxicité des nausées et vomissements (127)*

Bien que le Sorafénib soit considéré comme « faiblement émétisant » (Figure 53), cet effet indésirable peut avoir un impact majeur sur la qualité de vie, en occasionnant notamment une perte de poids et une altération de l'état général.

Mais surtout, il peut diminuer la compliance nécessitant réductions et/ou espacements des doses et, dans les cas extrêmes, l'arrêt du traitement, ce qui compromet son efficacité.

Il est donc impératif de prévenir cette complication et de la traiter afin d'améliorer la qualité de vie du patient sous Sorafénib.

Groupe de risque	Molécules anticancéreuse	
<b>Hautement Émétisante</b> (Risque >90%)	Hexaméthylmelamine	Procarbazine
<b>Modérément Émétisante</b> (Risque 30-90%)	Bosutinib	Imatinib
	Cabozantinib	Lenvatinib
	Ceritinib	TAS-102
	Crizotinib	Temozolomide
	Cyclophosphamide	Vinorelbine
<b>Faiblement Émétisante</b> (Risque 10-30%)	Afatinib	Osimertinib
	Alectinib	Nilotinib
	Axatinib	Palbociclib
	Capecitabine	Panobinostat
	Cobimetinib	Pazopanib
	Dabrafenib	Ponatinib
	Dasatinib	Regorafenib
	Everolimus	Sonidegib
	Etoposide	Sunitinib
	Fludarabine	Tegafur Uracil
	Ibrutinib	Thalidomide
	Idelalisib	Trametinib
	Ixazomib	Vandetanib
	Lapatinib	Vorinostat
	Lenalidomide	Venetoclax
<b>Très faiblement Émétisante</b> (Risque < 10%)	Olaparib	
	Chlorambucile	Pomalidomide
	Erlotinib	Ruxolitinib
	Gefitinib	<b>Sorafenib</b>
	Hydroxyurée	6-Thioguanine
	Melphalan	Vemurafenib
	Methotrexate	Vismodegib
Moutarde à la L-Phénylalanine		

*Figure 53 : Classification des molécules anticancéreuses per os en fonction du risque de vomissement attendu en l'absence de traitement antiémétique (127)*

La prise en charge sera principalement axée sur la prophylaxie. Des conseils hygiéno-diététiques sont alors proposés au patient afin de limiter leur survenue.

Il sera conseillé de privilégier les aliments froids car moins odorants, d'éviter les aliments lourds ou difficiles à digérer (gras ou épicés), de manger ce qui fait plaisir et envie, de fractionner les repas (6 à 8 petits repas par jour), de prendre le temps de manger, d'essayer de maintenir une position verticale pendant au moins 1h après le repas (127).

Bien connu et largement utilisé en tant qu'antiémétique, c'est tout naturellement que nous allons nous intéresser particulièrement au Gingembre.

## 2.2.1 Le Gingembre – *Zingiber officinale* - Zingibéracées

### Description de la plante

Le gingembre est une grande plante herbacée et vivace (Figure 54).

Sa partie souterraine, le rhizome, ramifié dans un seul plan, est constitué de tubercules globuleux dont la peau est beige pâle et sa chair jaune pâle juteuse.

Sa partie aérienne est constituée d'une longue tige, à port de roseau dressée, allant de 1 à 3 m de hauteur.

Les feuilles sont persistantes et pointues. L'inflorescence dense se présente en courts épis axillaires très serrés, à tiges couvertes d'écaillés avec des fleurs parfumées, de couleur blanche à jaunâtre avec un labelle pourpre entourées de bractées recouvrantes vertes et jaunes.

Les fruits sont des capsules trivalves contenant quelques graines noires (64).



*Figure 54 : Description botanique du gingembre (84,128,129)*

### Partie utilisée et principe actif

Le rhizome est la partie du gingembre utilisée en thérapeutique.

Il est très riche en amidon (60%), renferme des protéines (9 à 10%), des lipides (10%) et des glycérols (3 à 8%).

Il contient également 10 à 40 mL/kg d'huile essentielle et 4 à 7,5% de complexe oléorésineux (à l'origine de la saveur piquante du gingembre) (64,66).

C'est plus particulièrement le 6-gingérol, qui a montré son efficacité (130).

## **Propriétés et Utilisations**

Pour l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), l'usage du rhizome de gingembre est « cliniquement justifié » dans la prévention des nausées et des vomissements dus au mal des transports ou consécutifs à une intervention chirurgicale ou à la grossesse (131)

Pour l'Agence Européenne du Médicament (EMA), le gingembre peut être utilisé chez les adultes pour la prévention des nausées et des vomissements dus au mal des transports (132).

Certaines études ont souligné une efficacité du gingembre en tant que traitement adjuvant des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie (133).

C'est le cas par exemple d'une étude clinique de Sontakke *et al.* Réalisée en 2003 sur des patients traités par chimiothérapie et ayant eu au moins deux épisodes de vomissements durant leur dernier cycle de chimiothérapie (134).

Les patients ont été divisés en 3 groupes, suivant ainsi 3 différentes thérapeutiques antiémétiques : la poudre de gingembre, le métoprocloramide et l'ondansétron.

L'évaluation s'est déroulée sur 3 cycles de chimiothérapie : les groupes sont intervertis à chaque cycle de façon à ce que chaque groupe soit évalué sur chacune des thérapeutiques.

Après 24h d'observation, l'incidence de ces traitements sur les nausées et vomissements a pu être évaluée.

62% des patients ayant reçu du gingembre n'ont présenté aucune nausée, c'est le cas de 58% des patients sous métoprocloramide et de 86% des patients sous ondansétron.

Concernant les vomissements, ils sont contrôlés dans 68% des cas lorsqu'un traitement par gingembre est instauré, dans 64% des cas sous métoprocloramide, et enfin, dans 86% des cas avec l'ondansétron.

Finalement, cette étude montre que la poudre de gingembre est aussi efficace que le métoprocloramide dans le traitement des nausées et vomissements chimioinduits mais que l'ondansétron se montre plus efficace que ces deux derniers (134).

En 2012, une autre étude a été réalisée sur 576 personnes sous thérapie antiémétique réparties en 4 groupes : placebo, 0,5 g de gingembre, 1 g de gingembre et 1,5 g de gingembre, à raison d'une prise par jour (135).

Les résultats montrent que la prise de gingembre, 3 jours avant la chimiothérapie et 3 jours après, entraîne une réduction de la sévérité des nausées aiguës dès le premier jour de chimiothérapie. De plus, la plus grande efficacité a pu être observée à des posologies comprises entre 0,5 et 1g de rhizome.

Enfin, une étude plus récente (2017), met en évidence la propriété antiémétique du 6-gingérol, composé oléorésineux du gingembre (130).

Les patients, sous chimiothérapie modérément à hautement émétisante, ont tous reçu dans un premier temps, un traitement antiémétisant (ondansétron, métoclopramide ou dexaméthasone) puis une administration de 10 mg de 6-gingérol ou d'un placebo par voie orale deux fois par jour durant 3 mois.

77% des patients ont complètement répondu au traitement par le 6-gingérol.

De plus le score FACT-G<sup>3</sup>, impliquant la qualité de vie, était significativement plus élevé chez les patients sous 6-gingérol, par rapport à celui du groupe placebo. Les patients traités au 6-gingérol, ont rapporté une fatigue significativement moins élevée que le groupe placebo (130).

Les résultats montrent encore une fois l'efficacité du gingembre dans le traitement des nausées chimio-induites, il pourrait donc être proposé en cas de nausées induites par le Sorafénib.

### **Formes utilisées et doses**

Il est possible de retrouver le gingembre sous forme sèche : extrait sec, poudre, en gélules de 200 à 600 mg, à raison d'1 à 2 gélules, 2 à 3 fois par jour (64).

Le gingembre existe également sous forme fraîche :

- Extraits de plantes fraîches : 15 à 30 gouttes, 2 à 3 fois par jour,
- Extraits hydroalcooliques ou teinture mère : 10 à 20 gouttes par prise, 2 à 3 fois par jour,
- Décoction : 0,5 à 1g de gingembre en poudre ou 5g de gingembre frais dans 200mL d'eau, à consommer 2 à 4 fois par jour (64).

### **Effets indésirables et toxicité éventuelle**

Aucun effet indésirable sévère n'a été signalé au cours des essais cliniques, seules quelques plaintes de brûlures gastriques ont été relevées à forte dose.

Il n'y a pas de toxicité connue à ce jour (66).

---

<sup>3</sup> Score FACT-G (Evaluation Fonctionnelle de la Thérapie Anticancéreuse – Générale) : Utilisé pour évaluer la qualité de vie liée à la santé des patients sous traitement anticancéreux. C'est une mesure de résultats rapportés par les patients sous forme de questionnaire qui évalue les impacts de la thérapeutique dans 4 domaines: physique, social / familial, émotionnel et fonctionnel (136).



## **Précautions d'emploi et Contre-indications**

Par mesure de précaution, et par manque de données, l'Agence Européenne du Médicament (EMA), ne recommande pas l'utilisation du gingembre chez la femme enceinte et allaitante et chez les patients de moins de 18 ans (132).

L'OMS, quant à elle, déconseille l'usage du gingembre chez les enfants de moins de 6 ans (131).

L'arrêté du 24 juin 2014, qui autorise l'usage du gingembre dans les compléments alimentaires, ne prévoit quant à lui aucune restriction ou avertissement, il reste fréquemment utilisé (66).

L'utilisation du gingembre est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité aux substances actives (64).

## **Interactions médicamenteuses**

Le gingembre semble augmenter le risque de saignement chez les patients sous anti-coagulants (66).

Le gingembre est un inhibiteur du CYP3A4, il peut donc interagir avec certains médicaments de chimiothérapie dont le Sorafénib (55).

En revanche après vérification de l'intensité de l'interaction sur la banque de données Thériaque (Hedrine), aucune interaction significative n'est à prendre en compte avec le Sorafénib (83).

### **PHYTOTHERAPIE ET NAUSEES CHIMIO-INDUITES AU COMPTOIR**


Malgré l'efficacité démontrée du **gingembre** dans la prise en charge des nausées chimio-induites, son utilisation doit se faire avec précaution. En effet, le gingembre exerce une activité **inhibitrice sur le CYP3A** impliqué dans le métabolisme du Sorafénib.

Ainsi, bien que, selon la banque de données Thériaque (Hedrine), aucune interaction significative n'est à prendre en compte, nous recommandons tout de même de **consulter au préalable l'équipe soignante** et de le prendre à distance des autres médicaments pour éviter tout risque d'interactions.

## PHYTOTHERAPIE ET TROUBLES DIGESTIFS

DIARRHEES : LES PLANTES A TANINS					
	Noyer	Salicaire	Alchémille	Myrtille	Chêne
Posologies	<p><b>Extrait fluide de plante fraîche standardisé</b> : 5 à 15mL dans un verre d'eau.</p> <p><b>Extrait hydroalcoolique ou teinture mère</b> : 15 à 20 gouttes 1 à 4 fois par jour dans un verre d'eau.</p> <p><b>Tisane</b> : infuser 1 poignée de feuilles par litre, 1 tasse 1 à 4 fois par jour.</p>	<p><b>Infusion</b> : 5 à 10 g de sommités fleuries dans 250 à 500mL d'eau à consommer dans la journée.</p>		<p><b>Décoction de fruit sec</b> : 30 à 40g de fruits séchés par litre d'eau, 3 à 5 tasses par jour.</p> <p><b>Infusion de feuilles</b> : 10g dans un litre d'eau, 2 tasses par jour.</p> <p>L'administration ne devra pas dépasser une durée d'un mois.</p>	<p><b>Poudre d'écorce</b> : 1g, 3 fois par jour</p> <p><b>Décoction d'écorce</b> : 3 g dans 250 ml d'eau</p> <p>Il ne devra pas être administré au-delà de 3 jours</p>
Effets indésirables / Toxicité	<b>Aucun</b>		Rares cas de <b>constipation</b> à forte dose et/ou en cas d'usage prolongé.	<p>Le <b>fruit</b> ne présente <b>aucun</b> effet indésirable.</p> <p><b>Les feuilles peuvent être toxiques</b> en cas d'usage chronique ou à très forte dose (au-delà de 10 fois la posologie) : troubles du tonus, anémie et ictère.</p>	Non étudié
Précautions d'emploi / Contre-indications	<b>Aucune</b>			<b>Non recommandée</b> chez la femme enceinte et allaitante et chez l'adolescent de plus de 12 ans (manque de données).	<b>Contre-indication</b> : Hypersensibilité aux substances actives. Pas avant l'âge de 18 ans et chez les femmes enceintes ou allaitantes
Interactions médicamenteuses	<b>Aucune</b>			La myrtille pourrait potentialiser les médicaments antidiabétiques	<b>A distance des autres médicaments</b> : 1h avant ou après (l'absorption peut être retardée)

## NAUSEES / VOMISSEMENTS : LE GINGEMBRE

Posologies	<p><b>Sous forme sèche</b> (Extrait sec, Poudre) : en gélules de 200 à 600 mg, 1 à 2 gélules, 2 à 3 fois par jour.</p> <p><b>Sous forme fraîche :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Extraits de plantes fraîches : 15 à 30 gouttes, 2 à 3 fois par jour,</li> <li>- Teinture mère : 10 à 20 gouttes par prise, 2 à 3 fois par jour,</li> </ul> <p><b>Décoction</b> : 0,5 à 1g de gingembre en poudre ou 5g de gingembre frais dans 200mL d'eau, à consommer 2 à 4 fois par jour</p>
Effets indésirables / Toxicité	<p>Rares cas de <b>brûlures gastriques</b> à forte dose.</p> <p>Pas de toxicité connue à ce jour</p>
Précautions d'emploi / Contre-indications	<p>Avis controversé :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Selon l'EMA : <b>Non recommandée</b> chez la femme enceinte et allaitante et chez les patients de moins de 18 ans (manque de données).</li> <li>- Selon l'OMS : <b>Déconseillé</b> chez les enfants de moins de 6 ans.</li> <li>- L'arrêté du 24 juin 2014, relatif aux compléments alimentaires, ne prévoit <b>aucune</b> restriction ou avertissement.</li> </ul> <p><b>Contre-indication</b> : Hypersensibilité aux substances actives.</p>
Interactions médicamenteuses	<p> Le gingembre semble <b>augmenter le risque de saignement</b> chez les patients sous anti-coagulants.</p> <p><b>Inhibiteur du CYP3A4</b> : Selon la banque de données Thériaque (Hedrine), aucune interaction significative n'est à prendre en compte avec le Sorafénib.</p> <p><b>A utiliser tout de même avec précautions</b> : Nécessité de consultation de l'équipe soignante.</p>

### 3. HYPERTENSION ARTERIELLE

L'hypertension artérielle est un trouble cardiovasculaire fréquemment observé chez les patients traités par Sorafénib : elle touche entre 20 et 25% des patients (48).

Elle peut survenir dès les premières semaines de traitement, que les patients soient initialement hypertendus ou normotendus (57).

On parle d'hypertension artérielle lorsque la pression systolique dépasse les 140 mmHg et quand la pression diastolique est supérieure à 90 mmHg (137).

Une hypertension

Plusieurs grades de toxicité ont été décrits par l'Institut National du Cancer (Figure 55) :

Grade	0	1	2	3	4
Hypertension	Pression artérielle normale	Asymptomatique, transitoire (< 24 h), augmentation > 20 mmHg (diastolique) ou > 150/100 mmHg pour un hypertendu antérieur, sans intervention thérapeutique	Récurrente, persistante (> 24 h) ou symptomatique avec une augmentation > 20 mmHg (diastolique) ou > 150/100 mmHg pour un hypertendu antérieur avec nécessité d'introduire une monothérapie	Récurrente ou permanente et difficile à contrôler. Nécessité d'un traitement médicamenteux supplémentaire	Mise en jeu du pronostic vital

*Figure 55 : Grade de toxicité de l'hypertension artérielle (53)*

L'hypertension artérielle est dose-dépendante, elle est généralement modérée et contrôlable par les traitements antihypertenseurs usuels ( $\beta$ -bloquants, Inhibiteurs de l'enzyme de conversion, et inhibiteurs calciques) et compromet rarement la poursuite du traitement (57).

Un protocole de surveillance devra néanmoins être envisagé. En effet, il est recommandé de mesurer régulièrement la tension artérielle dans le mois précédant le démarrage du protocole de chimiothérapie. Une fois que ce dernier est mis en place, cette surveillance devra être poursuivie à domicile à l'aide d'un appareil de mesure humérale.

Cette surveillance, préconisée par la Haute Autorité de Santé est, au mieux, réalisée selon la « règle des 3 » : 3 mesures consécutives en position assise le matin et le soir, pendant 3 jours.

Elle pourra également être réalisée par un professionnel de santé au moins 1 fois par semaine, voire 2 à 3 fois par semaine chez un patient hypertendu avant instauration du traitement, puis durant les 2 ou 3 premiers mois.

Si la tension artérielle est stabilisée au bout de 3 mois, il est alors possible d'élargir la surveillance de façon mensuelle (53).

De nombreuses plantes s'avèrent efficaces pour lutter contre l'hypertension artérielle à conditions qu'elles soient utilisées de façon adaptée.

En effet, dans l'optique d'une prise en charge pluriprofessionnelle entre l'oncologue et le pharmacien, la phytothérapie peut être d'un grand soutien pour réduire, voire dans certains cas, éviter la prise de traitements allopathiques anti-hypertenseurs.

A la différence de la phytothérapie, ces derniers peuvent être à l'origine de nombreux effets indésirables comme des œdèmes, une fréquence cardiaque limitée empêchant la pratique de certaines activités physiques ou encore une toux réversible uniquement à l'arrêt du traitement.

### **3.1 L'AIL – ALLIUM SATIVUM – ALLIACEES**

#### **Description de la plante**

L'ail est une petite plante herbacée vivace (Figure 56).

Son bulbe est fait d'une tige souterraine à développement vertical pouvant aller jusqu'à 60 cm de hauteur. Celle-ci est entourée de bourgeons latéraux appelés « caïeux », correspondant aux « gousses d'ail ».

Entourés d'une gaine très fine, et de couleur blanchâtre, rosée ou violacée, ces derniers sont ovoïdes, comprimés latéralement et un peu arqués. Ils émettent une forte odeur piquante et soufrée caractéristique.

L'ail possède des feuilles linéaires, engainantes.

Son extrémité se termine par une longue spathe membraneuse et caduque, terminée en pointe enfermant de petites fleurs de couleur blanche ou rose qui s'épanouissent en ombelles globuleuses lors de la floraison estivale (64).



*Figure 56 : Description botanique de l'ail (84,138)*

## **Partie utilisée et principe actif**

Le bulbe est la partie utilisée en thérapeutique.

Il renferme principalement des composés soufrés (l'alliine, rapidement transformée en allicine).

On retrouve également des sucres et des saponosides (66).

## **Propriétés et Utilisations**

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), l'ail peut être utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle modérée (139).

Diverses études menées chez l'Homme ont permis d'évaluer l'ail comme « traitement » de l'hypertension artérielle (66).

De façon générale, il a été montré que l'administration quotidienne d'ail était plus efficace qu'un placebo pour abaisser la pression artérielle systolique et diastolique chez les patients hypertendus (66,140,141).

Le mécanisme d'action exact reste cependant inconnu. Certaines hypothèses mettent en avant les propriétés diurétiques de l'ail ainsi que sa capacité d'inhibition de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et de vasodilatation des vaisseaux sanguins (64).

## **Formes utilisées et doses**

L'ail est principalement retrouvé sous forme sèche : gélules ou comprimés à base d'ail (désodorisé, vieilli, lyophilisé, ...) à des dosages allant de 80 à 600 mg d'extrait sec ou titré en allicine (64).

Selon l'OMS, la dose quotidienne moyenne utilisée dans le traitement de l'hypertension, est de 2 à 5 g pour de l'ail frais ou de 0,4 à 1,2 g pour de la poudre séchée.

Il devra être pris au repas afin d'éviter les troubles gastro-intestinaux (139).

## **Effets indésirables et toxicité éventuelle**

Le principal effet indésirable signalé au cours des essais est l'odeur que les composés soufrés confèrent à l'haleine et à la sueur.

Moins fréquemment, on note des troubles digestifs, et plus rarement, des cas de saignements et accidents hémorragiques (66).

Aucune toxicité n'est connue aux doses recommandées (64).

## **Précautions d'emploi et Contre-indications**

La consommation d'ail peut entraîner un effet anticoagulant et augmenter le risque de saignement en post-opératoire, il est donc recommandé de ne pas en consommer dans la semaine précédent une intervention chirurgicale (139).

En cas de prise conjointe d'AVK et d'extrait d'ail, il faudra donc surveiller l'INR<sup>4</sup> (64).

La prise d'ail est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité aux substances actives et doit être évité en cas d'hypothyroïdie avérée non traitée (64).

L'OMS ne voit aucune objection à l'utilisation de *Bulbus Allii Sativi* pendant la grossesse et l'allaitement (139).

En revanche, par principe de précaution en raison du manque de données pertinentes, l'EMA ne recommande pas la consommation d'ail pendant la grossesse et l'allaitement (142).

## **Interactions médicamenteuses**

Une interaction avec les anticoagulants est envisageable (66).

### **3.2 L'OLIVIER – OLEA EUROPEA - OLEACEES**

#### **Description de la plante**

L'olivier est un arbre pouvant aller jusqu'à 10 m de hauteur (Figure 57)

Son tronc à l'écorce crevassée de couleur grise présente un aspect tortueux caractéristique.

Ses nombreux rameaux portent des feuilles opposées, persistantes et lancéolées de couleur vert cendré sur le dessus et d'un blanc argenté soyeux sur la face inférieure.

Les petites fleurs blanches sont réunies en grappe à l'aisselle des feuilles. Elles donnent naissance à un fruit : l'olive, une drupe ellipsoïde verte, devenant noire à maturité, à noyau dur, dont le mésocarpe donne l'huile d'olive (64).

---

<sup>4</sup> INR (Rapport Normalisé International) : Mesure permettant d'évaluer l'efficacité d'un traitement anticoagulant par antivitamines K (AVK).



*Figure 57 : Description botanique de l'Olivier (84)*

### **Partie utilisée et principe actif**

Les feuilles sont utilisées en thérapeutique notamment pour leur propriété hypotensive.

Elles contiennent majoritairement des dérivés terpénoïdiques :

- Des iridoïdes (sous forme de sécoiridoïdes) : l'oleuropéine, ou l'oleuropéoside caractéristique (6 à 9% de la matière sèche), l'oléacine ...
- Des saponosides triterpéniques (acide olénolique, acide ursolique, ...).

Elles sont également composées de dérivés polyphénolés (acides phénols, flavonoïdes et tanins) et d'alcaloïdes (64,66).

### **Propriétés et Utilisations**

En 2011, une étude a été réalisée chez des patients hypertendus afin de comparer l'efficacité des feuilles d'olivier par rapport à un traitement classique de l'hypertension, le captopril.

L'administration biquotidienne d'extraits standardisés de feuille d'olivier (500mg par prise) entraîne une réduction notable de la pression artérielle systolique et diastolique similaire à celle observée chez les patients traités par captopril (143).

Cette activité hypotensive de la feuille d'olivier serait due à la présence de composés phénoliques mais surtout à l'oleuropéine (144,145).



L'activité antihypertensive de la feuille d'olivier s'expliquent par différents mécanismes :

- L'inhibition de l'enzyme de conversion de l'angiotensine par l'oléacine et par les produits d'hydrolyse enzymatique des sécoiridoïdes (146,147) ;
- L'activité de type calcium-bloquant (148) ;
- L'effet vasodilatateur (149).

Bien que les propriétés hypotensives des extraits de feuilles d'olivier aient été largement démontrées aux cours de nombreux essais cliniques, elles ne sont indiquées ni par l'Agence Européenne du médicament ni par l'Agence Nationale du Médicament et ce de façon délibérée (66).

### **Formes utilisées et doses**

Comme d'autres iridoïdes, l'oleuropéoside se caractérise par une faible stabilité, de ce fait, l'efficacité des feuilles séchées n'est pas garantie (64).

Les feuilles d'olivier peuvent être administrées sous forme sèche : extrait sec ou standardisé, ou de poudre, en gélules ou comprimés de 150 à 600 mg à raison d'1 gélule 2 à 4 fois par jour.

On retrouve également l'olivier sous forme liquide :

- Extrait fluide de plantes fraîches standardisé ou extrait fluide glyciné miellé à raison de 5 à 15mL par jour dans un verre d'eau.
- Extrait hydroalcoolique ou teinture mère à raison de 20 à 25 gouttes 2 à 3 fois par jour
- Tisanes : 40 à 50g/L en décoction ou en infusion à raison d'une tasse 2 à 3 fois par jour (64).

### **Effets indésirables et toxicité éventuelle**

Aucun effet indésirable ni de toxicité n'a été observé suite à l'administration de feuilles d'olivier (64).

### **Précautions d'emploi et Contre-indications**

L'administration de feuilles d'olivier est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité aux substances actives.

Par manque de données, l'Agence Européenne du Médicament, ne recommande pas l'utilisation de l'olivier chez la femme enceinte et allaitante ni chez les personnes de moins de 18 ans (150).

En revanche, l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation de l'Environnement et du Travail (ANSES) n'a pas signalé de précautions d'emploi sur l'utilisation de compléments alimentaires contenant cette plante (64).

### **Interactions médicamenteuses**

Aucune interaction n'a été signalée suite à la prise de feuilles d'olivier (64).

## **3.3 L'AUBEPINE - CRATAEGUS SP - ROSACEES**

### **Description de la plante**

L'aubépine est un arbuste buissonnant et épineux de 3 à 4 m de hauteur (Figure 58).

Ses feuilles, d'un vert brillant, comportent 3 à 5 lobes peu profonds et dentés en scie. Ses sommités fleuries comprennent des fleurs odorantes, comportant 5 pétales de couleur blanche ou rose et de nombreuses étamines rose vif, groupées en corymbe. Ses fruits sont des petites drupes rouges appelées cenelles ou senelles.



*Figure 58: Description botanique de l'Aubépine (84,151)*

### **Partie utilisée et principe actif**

Ce sont les sommités fleuries de l'aubépine qui sont utilisées en thérapeutique.

Elles contiennent principalement des flavonoïdes (1 à 2%) et des tanins catéchiques, les proanthocyanidols (2 à 3%).

On retrouve également des composés azotés, des acides phénols, et des saponosides triterpéniques (64).

## **Propriétés et Utilisations**

La Note explicative de 1998 précise que les sommités fleuries d'aubépine peuvent être traditionnellement utilisées dans les troubles de l'érythisme cardiaque de l'adulte sur un cœur sain (66).

Selon l'Agence Européenne du Médicament (EMA), l'aubépine est traditionnellement utilisée pour traiter les symptômes des troubles du rythme cardiaque temporaires chez les adultes, dues à la nervosité, uniquement lorsque la possibilité de troubles plus graves a été exclue par un médecin (152).

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), son usage est cliniquement établi pour traiter les insuffisances légères des capacités cardiaques. L'aubépine est également utilisée de façon traditionnelle pour soutenir les fonctions du cœur et des vaisseaux sanguins (153).

L'effet hypotenseur de l'aubépine a été étudié *in vivo* sur des rats, permettant ainsi de montrer que l'administration de feuille d'aubépine diminue de façon significative la pression artérielle systolique, diastolique et moyenne. L'effet hypotenseur est dose-dépendant et réversible avec une dose efficace moyenne de 31 mg / kg (154).

Cette propriété a été confirmée chez l'Homme dans une étude incluant 36 sujets légèrement hypertendus.

En effet, une réduction de la pression artérielle diastolique a été observée au bout de 10 semaines de traitement et à une faible dose d'extrait d'aubépine (entre 500 et 600mg par jour). De plus, une tendance à la réduction de l'anxiété a pu également être notée (155).

L'action hypotensive des sommités fleuries d'aubépine s'expliquerait par l'activité inhibitrice de l'enzyme de conversion de l'angiotensine exercée par les flavonoïdes et les proanthocyanidines (156,157).

Par ailleurs, l'aubépine agit en tant que protecteur cardiaque dans l'hypertension avec insuffisance myocardique, et il permet également de réduire l'hypertrophie cardiaque consécutive à l'hypertension artérielle (64,157).

## **Formes utilisées et doses**

Les sommités d'aubépine peuvent être utilisées (64):

- Sous forme sèche, elles rentrent dans la composition d'un grand nombre de spécialités de phytothérapie, sous forme d'extrait sec, en gélules ou en comprimés de 50 à 500mg, à raison d'1 à 2 par prise, 2 à 3 fois par jour.
- Sous forme liquide, en teinture mère, à raison de 3 à 5mL 2 à 3 fois par jour.

## Effets indésirables et toxicité éventuelle

Aucun effet secondaire ni toxicité éventuelle a été démontré suite à l'utilisation des sommités fleuries d'aubépine (64).

## Précautions d'emploi et Contre-indications

L'aubépine est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité aux substances actives.

Par manque de données, l'Agence Européenne du médicament, ne recommande pas l'utilisation de l'aubépine chez la femme enceinte et allaitante ni chez les personnes de moins de 18 ans (152).

## Interactions médicamenteuses

L'aubépine est un inducteur du cytochrome CYP3A4, elle peut donc interagir avec certains médicaments de chimiothérapie (158).

En revanche après vérification de l'intensité de l'interaction sur la banque de données Thériaque (Hedrine), aucune interaction significative n'est à prendre en compte avec le Sorafénib (83).

### PHYTOTHERAPIE ET HYPERTENSION ARTERIELLE AU COMPTOIR

Finalement, l'utilisation de la phytothérapie dans le traitement de l'hypertension artérielle est assez **controversée**.

La Note explicative de 1998 mentionne le fait qu'elle a volontairement exclue certains usages correspondant à des pathologies pour lesquelles elle considère qu'il serait dangereux de ne pas recourir à des thérapeutiques dont l'efficacité a été établie selon les critères en vigueur (67).

Ce désir de ne pas encourager l'automédication notamment dans des indications cardiovasculaires où la surveillance et le suivi médical sont de mise, est compréhensible. En revanche, la phytothérapie reste pratiquée par des professionnels de santé et notamment des médecins qui superviseront l'usage des différentes plantes ainsi que leur efficacité (65).

**Nous n'excluons pas l'usage de ces plantes**, en revanche, en cas de recours à l'une d'entre elles, il sera indispensable d'**évaluer son intérêt avec l'oncologue**, en fonction de la gravité des troubles cardiaques du patient.

Il pourra ainsi être jugé préférable d'avoir recours à la phytothérapie seule ou en association avec un traitement médicamenteux, voire même de la juger inadaptée au parcours de soins.

## 4. ASTHENIE

L'asthénie est constatée fréquemment chez les patients cancéreux, et ce à tous les stades de la maladie avec une incidence comprise entre 22 et 37 % (57).

Son origine, souvent multifactorielle, présente des composantes physiques, psychologiques et sociales (159).

La maladie en elle-même, la toxicité de la chimiothérapie, l'anémie, la douleur, le stress, un syndrome dépressif, voire une dénutrition peuvent être à l'origine de son apparition (53).

L'asthénie correspond à un état de fatigue intense qui se manifeste par une difficulté à effectuer des efforts physiques et à maintenir une activité intellectuelle.

Elle subsiste malgré le repos et le sommeil et est décrite comme gênante et souvent invalidante. De simples activités quotidiennes comme la lecture, le ménage, la marche, la prise de décision deviennent des épreuves difficiles pour le patient (159).

La fatigue du patient ne doit pas être négligée, puisqu'elle comporte un risque d'altération de sa qualité de vie. Cette dernière devra donc être évaluée régulièrement et corrigée si nécessaire : l'anémie, la dénutrition voire même la dépression, devront faire l'objet d'une surveillance particulière (57).

L'association Francophones des Soins Oncologiques (AFSOS) a d'ailleurs proposé un protocole de diagnostic et d'évaluation de la fatigue du patient (Figure 59).

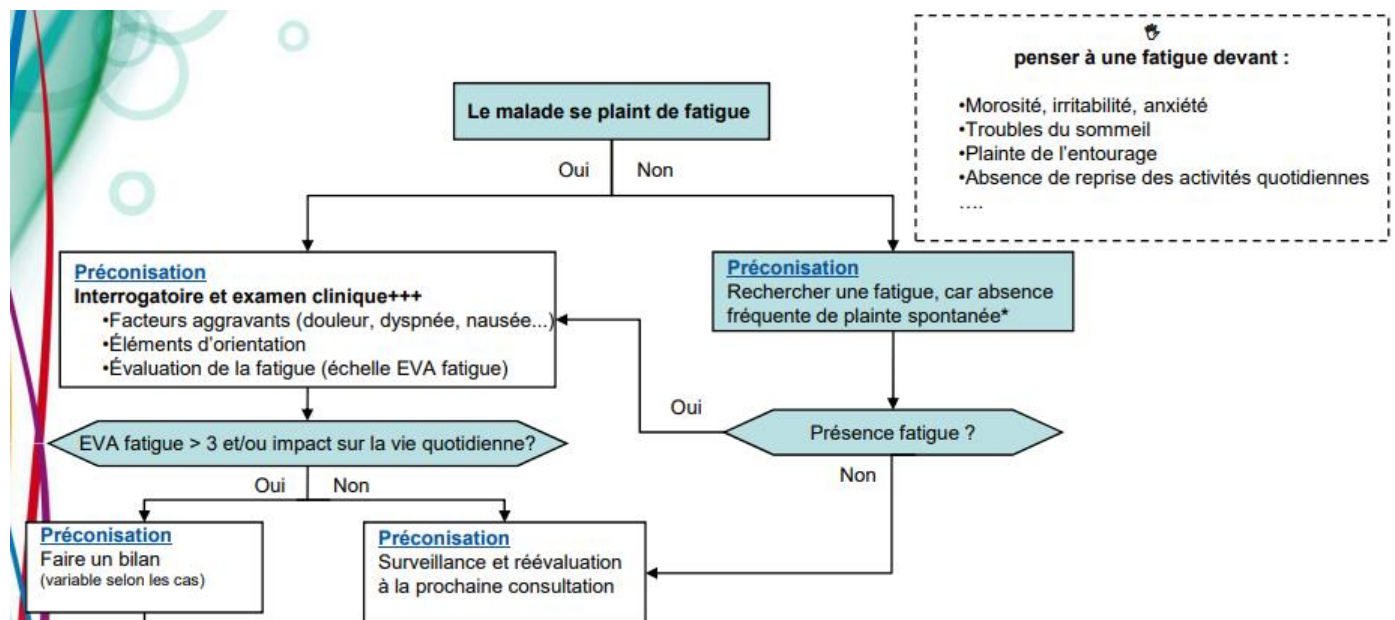


Figure 59 : Diagnostic et évaluation de la fatigue (159)

Certaines démarches seront à suivre en fonction du grade dans lequel se trouve le patient (Figure 60).

Pour l'asthénie de grade 1-2, le traitement par Sorafénib peut être poursuivi sans modification de dose.

L'asthénie de grade 3 nécessite une interruption temporaire du traitement jusqu'à un retour à un grade inférieur ou égal à 2. La reprise du traitement se fait alors à demi-dose avec une possibilité d'augmenter la posologie à dose pleine en l'absence de réapparition de l'asthénie (57).

Grades NCI-CTCAE V3			
1	2	3	4
Asthénie légère	Asthénie modérée ou avec une difficulté pour une activité quotidienne	Asthénie sévère interférant avec les activités quotidiennes	Asthénie avec handicap sévère empêchant les activités quotidiennes

*Figure 60 : Les différents grades de l'asthénie (57)*

Au même titre que son étiologie multifactorielle, la prise en charge de l'asthénie doit être pluridisciplinaire : psychologue, kinésithérapeute, ergothérapeute, diététicien, ...

A l'officine notamment, différents conseils peuvent être donnés aux patients afin de limiter cet état de fatigue : planifier des temps de repos dans la journée et dans la semaine, déléguer les tâches difficiles ou les fractionner dans la semaine, dormir suffisamment la nuit, rester en contact avec vos proches, garder une activité physique régulière dans la mesure du possible (159).

La phytothérapie constitue une nouvelle fois une bonne alternative à la gestion de cet effet indésirable.

Les plantes les plus connues, et donc celles auxquelles nous allons nous intéresser, sont les plantes à caféine comme le **Kola**, le **Guarana** ou encore le **Thé Vert**, mais aussi les plantes adaptogènes tel que le **Ginseng** ou encore la **Rhodiole**.

## **4.1 LES PLANTES A CAFEINE**

### **Généralités sur la caféine**

La caféine, avec la théobromine et la théophylline, fait partie des bases xanthiques.

Aussi appelés alcaloïdes xanthiques ou bases puriques, ce sont des méthylxanthines dérivés des plantes médicinales. Ils dérivent de la purine et plus précisément de la 2,6-dioxopurine (xanthine) (66).

## **Propriétés thérapeutiques**

La caféine agit par inhibition des récepteurs à l'adénosine (160). Ceci conduit à une augmentation de la libération de l'acétylcholine et des catécholamines dont la dopamine.

L'adénosine est également impliquée dans le système veille-sommeil puisqu'elle favorise le sommeil. L'action antagoniste de la caféine sur ses récepteurs permet alors de maintenir l'état de veille et d'atténuer la sensation de fatigue. La caféine est donc considérée comme une substance excitatrice (161,162).

Cet antagonisme permet ainsi d'améliorer les capacités cognitives, c'est-à-dire la mémoire, l'attention, la vigilance et la concentration (163). Elle a également un effet positif sur l'humeur, le bien-être et le sentiment d'énergie (164).

Les doses maximales quotidiennes de caféine sont fixées (64):

- Chez les enfants, à 2,5mg par kg ;
- Chez les femmes enceintes, à 300mg ;
- Chez l'adulte, à 400 à 450mg.

## **Effets indésirables de la caféine**

En cas de surconsommation de caféine, il est possible d'observer une excitabilité, une nervosité, des maux de tête, une augmentation de la diurèse, des palpitations et des troubles gastro-intestinaux.

La caféine étant susceptible d'entraîner une dépendance à forte dose, le sevrage peut générer des céphalées, de l'irritabilité, de l'anxiété, ou au contraire de la somnolence et de la confusion (64).

Enfin, la caféine se retrouvant également dans l'alimentation, il est important de tenir compte de l'effet cumulatif de cette dernière.

## **Contre-indications et Précautions d'emploi de la caféine**

Il est déconseillé de consommer de la caféine après 16h pour ne pas perturber le sommeil. Il peut par exemple être conseillé de consommer du café décaféiné, ou bien de décaféiner son thé en jetant l'eau 30 secondes après la première infusion et en réutilisant la plante dans un second temps (64).

## **Interactions médicamenteuses**

La caféine est métabolisée par le cytochrome P450 1A2. Elle peut donc interagir avec un grand nombre de médicaments de synthèse, notamment certains antibiotiques, les bronchodilatateurs, les psychotropes (IMAO), les anticoagulants, les substances psychostimulantes, la nicotine, les contraceptifs oraux contenant de l'oestradiol, ... (64).

Le métabolisme du Sorafénib faisant intervenir le cytochrome P450 3A4, il n'y a pas d'interaction à prendre en compte avec l'administration de plantes à caféine.

## Description des plantes

Nous nous intéresserons plus particulièrement au **Kola**, au **Guarana** et au **Thé vert** qui, selon l'Agence Européenne du Médicament (EMA), sont traditionnellement utilisés pour combattre les symptômes de fatigue temporaire et la sensation de faiblesse (165–167).

Une étude clinique a été menée en 2011 chez des patientes ayant subi un premier cycle de chimiothérapie pour cancer du sein. Ainsi, 31 patientes ont reçu 50mg de Guarana 2 fois par jour pendant 21 jours lorsque parallèlement, 43 patientes ont reçu un placebo. Ceci a permis de montrer que le guarana améliore la fatigue ressentie et la qualité de vie avec une bonne tolérance (168).

### a. Le Kola – *Cola nitida* – Sterculiacées

Le kolatier est un arbre de 10 à 15m pouvant atteindre 25m de hauteur (Figure 61).

Les feuilles vert foncé sont alternes et elliptiques.

Les fleurs sont de couleur blanchâtre et dépourvues de corolle. Elles sont groupées en petites grappes et sont insérées à l'aisselle des feuilles ou des cicatrices foliaires.

Le fruit est une capsule comprenant 5 follicules vert à marron, groupés en étoiles, à paroi épaisse et bosselée, renfermant chacun 4 à 8 graines, ou noix de kola (64).

Ce sont les noix de Kola, privées de leur enveloppe appelée « tégument », qui sont utilisées en thérapeutique.



Figure 61: Description botanique du Kolatier (84, 169)



### **b. Le Guarana – *Paullinia cupana* – Sapindacées**

Le Guarana est une plante grimpante à croissance rapide de 2 à 3m de hauteur, faite d'une liane laineuse grimpant le long des autres arbres et pouvant atteindre 12m de long (Figure 62).

Ses feuilles alternes, persistantes et coriaces, sont composées de 5 folioles.

Les fleurs, de couleur jaune blanchâtre sont disposées en grappes.

Les fruits sont des capsules de couleur vive allant du rouge foncé au jaune orangé. Partiellement ouverts, ils laissent apparaître 1 à 3 graines sphériques et luisantes de couleur châtain foncé à noir. La partie inférieure est recouverte d'un épais arille (membrane) blanc, ressemblant ainsi à des yeux (64).



*Figure 62 : Description botanique du Guarana (84)*

### **c. Le Thé Vert – *Camellia sinensis* – Théacées**

Le théier est un arbuste toujours vert pouvant atteindre 15m de hauteur (Figure 63).

Les feuilles sont persistantes, oblongues à ovales, de couleur vert foncé, brillantes et possèdent un bord très dentelé. Jeunes, elles sont souples et duveteuses et deviennent coriaces et presque glabres avec l'âge. Une fois séchées, elles sont vert grisâtre et repliées sur elles-mêmes.

Les fleurs odorantes, possèdent 6 à 9 pétales blancs et de nombreuses étamines jaunes. Le fruit est une petite capsule trigone contenant 1 à 2 graines oléagineuses (66).



Figure 63: Description botanique du théier (84)

**Partie utilisée et principe actif** (64,66)

	<b>Drogue</b>	<b>Teneur en caféine</b>
<b>Le Kola</b> – <i>Cola nitida</i>	Graines	<b>1 à 3,5%</b>
<b>Le Guarana</b> – <i>Paullinia cupana</i>	Feuilles	<b>2,5 à 4%</b>
<b>Le Thé vert</b> – <i>Camellia sinensis</i>	Graines	<b>3,6 à 5,8%</b>

## Formes utilisées et doses

	Formes utilisées et doses (64)
<p><b>Le Kola – <i>Cola nitida</i></b></p>	<p><b>Extrait sec, poudre</b> : Gélules ou comprimés de 200 à 500mg :2g par jour au maximum.</p> <p><b>Extrait hydroalcoolique ou teinture mère</b> : 25 à 50 gouttes, 1 à 2 fois par jour.</p> <p><b>Infusion</b> : 1 à 2g de poudre par tasse, 2 à 3 fois par jour.</p>
<p><b>Le Guarana – <i>Paullinia cupana</i></b></p>	<p><b>Extrait de plante fraîche standardisé, extrait sec standardisé ou de poudre</b> : Gélules de 200 à 400mg :1 à 2 gélules par prise, 2 à 3 fois par jour.</p> <p><b>Extrait fluide plante fraîche standardisé, extrait fluide glyciné miellé</b> : 5 à 10mL par jour.</p> <p><b>Extrait hydroalcoolique ou teinture mère</b> : 20 à 50 gouttes par prise.</p> <p><b>Infusion</b> : 0,5 à 1g de poudre ou quelques graines pour 200mL d'eau, 1 à 2 fois par jour.</p>
<p><b>Le Thé vert – <i>Camellia sinensis</i></b></p>	<p><b>Extrait sec aqueux, poudre</b> : Gélules ou comprimés de 70 à 500mg : 1 à 2 gélules, 1 à 2 fois par jour.</p> <p><b>Teinture mère</b> : 2mL au repas, 2 à 3 fois par jour dans un verre d'eau.</p> <p><b>Infusion</b> : Feuilles de thé entières, broyées, en vrac ou en sachet : 2g pour 10 à 15cL d'eau.</p>

**Effets indésirables, Toxicité, Précautions d'emploi, Contre-indications et Interactions médicamenteuses**

	<b>Effets indésirables et toxicité éventuelle</b>	<b>Précautions d'emploi et Contre-indications</b>	<b>Interactions médicamenteuses</b>
<b>Le Kola – <i>Cola nitida</i></b>	Aucune toxicité n'est connue à ce jour (64)	Ces plantes sont contre-indiquées en cas d'hypersensibilité aux substances actives.  De par leur forte teneur en caféine, elles sont déconseillées en cas d'ulcères gastriques ou duodénaux, en cas de pathologies cardiovasculaires (hypertension artérielle, arythmie), d'insomnie, de troubles anxieux et hyperthyroïdie sans surveillance médicale (165–167).	
<b>Le Thé vert – <i>Camellia sinensis</i></b>	Certains cas d'hépatotoxicité ont été rapportés suite à la consommation de feuilles de thé vert (170).	Par manque de données, l'Agence Européenne du Médicament, ne recommande pas leur utilisation chez la femme enceinte et allaitante ni chez les personnes de moins de 18 ans (165–167).	Les tanins contenus dans le thé peuvent diminuer l'absorption du fer au niveau de la muqueuse intestinale. Il est donc conseillé de prendre le thé à distance des repas et de la prise du traitement contenant du fer (64).
<b>Le Guarana – <i>Paullinia cupana</i></b>	Aucune toxicité propre au guarana n'est connue à ce jour (64)	Déconseillée aux personnes présentant une allergie aux sapindacées (64).	

## 4.2 LES PLANTES ADAPTOGENES

Les plantes adaptogènes sont des plantes exerçant un effet global sur l'organisme. Elles aident l'organisme à répondre à une situation physique ou psychique intense. Elles sont antiasthéniques et immunostimulantes (171).

Par la suite, nous détaillerons le Ginseng et la Rhodiola bien présentes au sein du conseil officinal.

### 4.2.1 Le Ginseng – *Panax ginseng* - Araliacées

#### Description de la plante

Le ginseng est une plante herbacée de 30 à 50cm de hauteur, vivace et possédant une volumineuse racine. Celle-ci est tubérisée, blanche ou rouge, de grande taille, plus ou moins ramifiée et de saveur douce-amère (Figure 64).

Sa tige dressée porte des feuilles palmatilobées caractéristiques composées de 5 folioles dentelées.

Les fleurs, petites et de couleur blanche, regroupées en ombelle donnent naissance à des petites baies de couleur rouge clair à vif (64).



Figure 64: Description botanique du Ginseng (172,173)

## **Partie utilisée et principe actif**

Ce sont les racines de Ginseng qui sont utilisées en thérapeutique.

Elles sont composées de :

- Saponosides stéroïdiens (les ginsénosides = panaxosides ; 1 à 3%) et triperpéniques (dérivées de l'acide oléanolique)
- Glycolipoprotéines : gintonine
- Polysaccharides et peptidoglycanes (panaxanes)
- Acides organiques : acides fumarique, succinique, malique, citrique
- Acides phénols : acides vanillique, salicylique, p-coumarique
- Oestrogènes, huile essentielle, vitamines, oligo-éléments, ... (64,66)

Les principaux composants actifs du ginseng sont les ginsénosides : ils ont la capacité de cibler de nombreux tissus, produisant ainsi un large éventail de réponses thérapeutiques (64).

De plus, en 2012, il a été montré que la gintonine contenue dans la racine de ginseng était également responsable des activités thérapeutiques de la plante (174).

## **Propriétés et Utilisations**

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), l'usage du ginseng est cliniquement établi pour améliorer les capacités physiques et mentales en cas de fatigue, d'épuisement, de troubles de la concentration et chez les patients en convalescence (175).

L'Agence Européenne du Médicament (EMA), reconnaît sur la base d'un usage médical bien établi, l'utilisation du ginseng dans le traitement symptomatique de l'asthénie, comme la fatigue et la faiblesse (176).

Plusieurs études, se basant sur des échelles d'évaluation de différents critères (fatigue, sommeil, appétit...), ont pu montrer l'intérêt du ginseng en tant que traitement adjuvant du cancer pour lutter contre la fatigue extrême ressentie par les patients, pour restaurer leurs forces physiques et pour améliorer leur qualité de vie (177–179).

En 2006, un essai a été réalisé sur 53 patients principalement atteints d'un cancer gynécologique (n=28) ou hépatobiliaire (n=13). 32 patients ont reçu 3g de ginseng par jour et 21 ont reçu un placebo, et ce durant 3 mois.

Les résultats ont permis de mettre en évidence une amélioration de l'état général des patients traités par le ginseng. Ce dernier entraîne une amélioration des domaines « psychologique », « santé physique » et « environnement » (177).

En 2015, au cours d'un nouvel essai, 30 patients atteints de cancer ont reçu 800mg de ginseng par jour pendant 29 jours.

Cette évaluation a permis de montrer une nette amélioration de la qualité de vie des patients : 87% des patients ont ressenti une diminution de la fatigue ; une augmentation de l'appétit et une amélioration du sommeil ont également pu être observé de façon significative (180).

Dernièrement, en février 2020, une étude a été réalisée sur des patients traités pour un cancer colorectal par le protocole FOLFOX-6m (association d'oxaliplatine et de 5-fluorouracile).

Sur 438 patients, la moitié ont reçu 2g de ginseng et l'autre moitié un placebo, et ce, deux fois par jour pendant 16 semaines.

Plusieurs critères liés à la qualité de vie ont été évalués comme la fatigue, le stress et la survenue d'effet indésirables.

A la fin de ces 16 semaines, la fatigue liée au cancer a été nettement améliorée dans le groupe ayant reçu une dose de ginseng. Cette amélioration concerne plus particulièrement les critères « fatigue en ce moment », « humeur », « relations avec les autres », « capacité de marche » et « plaisir de la vie ».

De plus, mise à part une neutropénie plus fréquente dans le groupe sous ginseng, l'incidence de tous les événements indésirables était similaire.

Ainsi, il en a été conclu que le ginseng pouvait être associé en toute sécurité avec la chimiothérapie chez les patients atteints de cancer colorectal en vue de réduire la fatigue liée au cancer (179).

## **Formes utilisées et doses**

On retrouve cette plante sous forme sèche, sous forme d'extrait de plante fraîche standardisée, d'extrait sec, de poudre, en gélules ou comprimés de 150 à 600mg, ou en vrac, à raison d'1 à 2 gélules ou d'une cuillère à café par prise, 1 à 2 fois par jour.

Le ginseng existe aussi sous forme liquide :

- Extrait fluide de plante fraîche standardisée : 5 à 15mL par jour,
- Extrait hydroalcoolique, extrait fluide glyciné miellé, teinture-mère : 25 à 50 gouttes, 1 à 2 fois par jour,
- Décoction : 1 à 2 tranches de racine par tasse, 1 à 3 fois par jour.

Quelle que soit la forme galénique utilisée, l'administration du ginseng devra avoir lieu le matin et/ou le midi (64).

## **Effets indésirables et toxicité éventuelle**

Aucun événement indésirable grave et aucune toxicité n'a été observé suite à la consommation de ginseng aux doses recommandées (180).

Une étude récente de 2018 a permis de confirmer l'innocuité de cette plante suite à l'administration de 2g par jour pendant 24 semaines chez des adultes en bonne santé (181).

En revanche, une consommation excessive de ginseng peut entraîner : palpitations, nervosité, troubles du sommeil, diarrhées et élévation de la pression artérielle (64).

## **Précautions d'emploi et Contre-indications**

L'utilisation du ginseng est contre indiquée en cas d'hypersensibilité aux substances actives.

En raison du manque de données à ce sujet, le ginseng n'est pas recommandé chez les femmes enceintes et allaitantes et chez les enfants non pubères (176).

De plus, il est déconseillé en cas d'hypertension artérielle sévère (>180/110) et de troubles psychiatriques sévères non stabilisés (182).

## **Interactions médicamenteuses**

Des interactions médicamenteuses ont été recensées avec les anti-coagulants (Warfarine), les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) et les triptans (64).

### **4.2.2 La Rhodiola – *Rhodiola rosea* - Crassulacées**

#### **Description de la plante**

La rhodiola est une plante très résistante, vivace, dioïque, se développant en touffe et pouvant atteindre 20 à 40cm de hauteur (Figure 65).

Sa souche souterraine tubéreuse, épaisse et à odeur de violette, forme un rhizome avec des racines.

Ses tiges sont raides, dressées, non ramifiées et épaisses.

Ses feuilles longues sont très rapprochées, alternes, lancéolées, charnues, sessiles et aux dents espacées.

Les inflorescences multiflores en corymbe comportent des fleurs présentant 4 sépales et 4 pétales jaunes dépassant le calice. Elles sont situées aux extrémités en capuchon et sont généralement lavées de rouge (64).





*Figure 65 : Description de la rhodiola (84)*

### **Partie utilisée et principe actif**

Le rhizome est la partie de la rhodiola utilisée en thérapeutique.

Il est composé de :

- Phényléthanoïdes, responsables de l'odeur de rose et principaux composants actifs de la plante : sous forme de dérivé du tyrosol, le salidroside (= rhodioloside = rhodosine), et son aglycone, le paratyrosol (= auro).
- Phénylpropanoïdes : rosine et ses dérivés : la rosavine, également responsable de l'activité thérapeutique, et la rosarine. Ces trois molécules sont regroupées sous l'appellation « rosavines ». La triandine, l'androsine, la salidroside, ...
- Flavonoïdes, monoterpènes, tanins, triterpènes, acide phénolique, composants volatils (64)

### **Propriétés et Utilisations**

L'Agence Européenne du médicament reconnaît l'utilisation traditionnelle de la rhodiola comme adaptogène pour soulager temporairement les symptômes de stress tels que la fatigue et la sensation de faiblesse (183).

En effet, certaines études mettent en évidence les propriétés adaptogènes de la rhodiola, à savoir neuro et cardioprotectrice, anti-fatigue, antidépresseur, anxiolytique, stimulation du système nerveux central, ... (184–186)

L'utilisation de rhodiola permettrait de réduire le burnout chez des patients asthéniques, d'induire une attention et une endurance accrues dans des situations de baisse de performances causées par la fatigue et/ou la sensation de faiblesse, et de réduire les déficiences et troubles induits par le stress (187–189).

Une unique dose de Rhodiole induit un effet stimulant dans les 30 minutes suivant son administration et ceci se poursuit durant 4 à 6h minimum. Cette activité serait due aux phényléthanoïdes ainsi qu'aux phénylpropanoïdes tel que le salidroside, la rosavine, et la triandrine, cette dernière étant la plus active (190).

En 2003, une étude effectuée sur des rats en baignade, a mis en évidence une amélioration des performances physiques et de la résistance musculaire après administration d'extraits de racine de rhodiole à raison de 50mg/kg.

La rhodiole entrainerait une activation de la synthèse ou resynthèse de l'ATP dans les mitochondries des muscles squelettiques, ainsi qu'une stimulation des processus énergétiques réparateurs après un effort intense (184).

En 2003, une étude a été réalisée sur 161 patients sains, âgés de 19 à 21 ans ayant reçu de la Rhodiole à différentes doses selon les groupes. Les résultats ont permis de mettre en évidence un effet anti-fatigue accompagné d'une amélioration de la capacité mentale de travail et ce de manière très significative (185).

En 2009, un autre essai clinique a permis d'évaluer l'efficacité de la rhodiole sur 60 patients âgés de 20 à 55 ans, souffrant de fatigue liée au stress.

Un groupe de 30 personnes a reçu 4 comprimés de rhodiole soit 576mg par jour pendant 28 jours. L'effet de la rhodiole a été évalué comparativement à des patients non traités.

Les résultats ont mis en évidence une amélioration des symptômes de fatigue, de dépression et d'attention. De plus, la prise de rhodiole entraîne une diminution significative de la production salivaire de cortisol (mesure du stress), ainsi qu'une amélioration de la concentration.

Finalement, cette étude permet de conclure que l'administration de rhodiole exerce un effet anti-fatigue qui augmente les performances mentales, en particulier la capacité de concentration, et diminue la réponse au stress chez les patients épuisés souffrant de syndrome de fatigue (186).

## **Formes utilisées et doses**

La rhodiole peut être utilisée sous forme sèche : sous forme d'extrait sec ou de poudre, en gélules ou comprimés de 100 à 700mg, à raison d'1 à 2 gélules, 1 à 2 fois par jour (64).

Elle existe aussi sous forme liquide :

- Extrait fluide de plante fraîche standardisée : 5 à 10 mL par jour,
- Extrait hydroalcoolique, teinture-mère : 25 gouttes 1 à 2 fois par jour,
- Décoction de racines séchées, 1 à 2 cuillères à café par tasse, 1 à 2 fois par jour (64).

Quel que soit la forme galénique utilisée, l'administration de la rhodiole devra avoir lieu le matin et/ou le midi (64).

## **Effets indésirables et toxicité éventuelle**

Aucun effet secondaire n'a été cliniquement observé aux doses recommandées, et elle ne présente aucune forme de toxicité (64).

## **Précautions d'emploi et Contre-indications**

La rhodiola est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité aux substances actives.

Par manque de données, l'Agence Européenne du Médicament, ne recommande pas son utilisation chez la femme enceinte et allaitante ni chez les moins de 18 ans (183).

Elle devra être administrée avec prudence chez les sujets irritables ou agités mais aussi chez les personnes bipolaires ou ayant des antécédents d'épisodes maniaques. Un suivi médical sera requis en cas d'utilisation de la rhodiola dans ce contexte (64).

## **Interactions médicamenteuses**

La rhodiola pourrait accroître l'effet des plantes et des médicaments psychostimulants, et ses effets pourraient se surajouter à ceux des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (64).

### PHYTOTHERAPIE ET ASTHENIE AU COMPTOIR

Dans le cadre de la prise en charge de la fatigue générée par la chimiothérapie, deux types de plantes peuvent être intéressantes : les plantes à caféine dont le **Guarana** et la noix de **Kola** et les plantes adaptogènes tel que le **Ginseng** et la **Rhodiola**.

Nos recherches effectuées sur les **plantes à caféine** ne mettent pas en évidence de toxicité ni d'interaction médicamenteuse directe avec le Sorafénib.

Il faudra toutefois les utiliser avec **précaution** en cas d'hypertension artérielle non contrôlée.

Du fait que la caféine soit métabolisée par le CYP450, on conseillera une **prise à distance** des autres médicaments.

En revanche, nous ne recommanderons pas l'utilisation du **Thé Vert** chez les patients atteints d'un hépatocarcinome en raison des cas d'hépatotoxicité qui ont été recensés.

Concernant les **plantes adaptogènes**, telles que le **Ginseng** ou la **Rhodiola**, en l'absence de toxicité et d'interactions avec le Sorafénib, nous pouvons proposer leur utilisation.

Une **prise à distance** des autres médicaments est tout de même recommandée en cas de prise d'anti-coagulants, d'inhibiteur de l'angiotensine, d'antidépresseurs ou de médicaments psychostimulants.

## PHYTOTHERAPIE ET ASTHENIE

LES PLANTES A CAFEINE		
Doses maximales quotidiennes de caféine : Enfants : 2,5mg par kg ; Femmes enceintes : 300mg ; Adultes : 400 à 450mg.		
	Noix de Kola	Guarana
Posologies	<p>Extrait sec, poudre : 2g par jour au maximum.</p> <p>Teinture mère : 25 à 50 gouttes, 1 à 2 fois par jour</p> <p>Infusion : 1 à 2g de poudre par tasse, 2 à 3 fois par jour.</p>	<p>Extrait de plante fraîche standardisé, d'extrait sec standardisé ou de poudre : Gélules de 200 à 400mg : 1 à 2 gélules par prise, 2 à 3 fois par jour.</p> <p>Extrait fluide plante fraîche standardisé, extrait fluide glycéринé miellé : 5 à 10mL par jour</p> <p>Teinture mère : 20 à 50 gouttes par prise</p> <p>Infusion : 0,5 à 1g de poudre ou quelques graines pour 200mL d'eau, 1 à 2 fois par jour.</p>
Effets indésirables / Toxicité	<p>Les effets indésirables de ces plantes sont liés à la présence de caféine.</p> <p>En cas de <b>surdosage</b> : excitabilité, nervosité, maux de tête, palpitations et troubles gastro-intestinaux.</p>	
Précautions d'emploi / Contre-indications	<p><b>Contre-indication</b> : en cas d'hypersensibilité aux substances actives.</p> <p><b>Déconseillées</b> en cas : d'ulcères gastriques ou duodénaux, de pathologies cardiovasculaires (hypertension artérielle, arythmie), d'insomnie, de troubles anxieux et hyperthyroïdie sans surveillance médicale.</p> <p><b>Non recommandées</b> chez la femme enceinte et allaitante et chez les personnes de moins de 18 ans (manque de données).</p> <p><b>Précautions d'emploi</b> : déconseillées après 16h</p>	
Interactions médicamenteuses	<p>La caféine est métabolisée par le <b>CYP450</b></p>	

## LES PLANTES ADAPTOGENES

	<b>Ginseng</b>	<b>Rhodiola</b>
<b>Posologies</b>	<p><b>Extrait de plante fraîche standardisée, extrait sec, de poudre</b> : en gélules de 150 à 600mg, ou en vrac : 1 à 2 gélules ou une cuillère à café par prise, 1 à 2 fois par jour.</p> <p><b>Extrait fluide de plante fraîche standardisée</b> : 5 à 15mL par jour</p> <p><b>Extrait fluide glyciné miellé ou teinture-mère</b> : 25 à 50 gouttes, 1 à 2 fois par jour</p> <p><b>Décoction</b> : 1 à 2 tranches de racine par tasse, 1 à 3 fois par jour</p> <p>L'administration devra avoir lieu le matin et/ou le midi.</p>	<p><b>Extrait de plante fraîche standardisé, extrait sec ou de poudre</b> : en gélules de 100 à 700mg, 1 à 2 gélules, 1 à 2 fois par jour.</p> <p><b>Extrait fluide de plante fraîche standardisée</b> : 5 à 10 mL par jour</p> <p><b>Teinture-mère</b> : 25 gouttes 1 à 2 fois par jour</p> <p><b>Décoction de racines séchées</b> : 1 à 2 cuillères à café par tasse, 1 à 2 fois par jour.</p> <p>L'administration devra avoir lieu le matin et/ou le midi.</p>
<b>Effets indésirables / Toxicité</b>	Uniquement en cas de <b>surdosage</b> : palpitations, nervosité, troubles du sommeil, diarrhées et élévation de la pression artérielle.	<b>Aucun</b>
<b>Précautions d'emploi / Contre-indications</b>	<p><b>Contre-indication</b> : Hypersensibilité aux substances actives.</p> <p><b>Non recommandées</b> chez les femmes enceintes et allaitantes et chez les moins de 18 ans (manque de données).</p> <p><b>Déconseillé</b> en cas d'HTA sévère (&gt;180/110) et de troubles psychiatriques sévères non stabilisés.</p>	<p><b>Précautions d'emploi</b> : chez les sujets irritables ou agités, chez les personnes bipolaires ou ayant des antécédents d'épisodes maniaques.</p>
<b>Interactions médicamenteuses</b>	Interactions recensées avec les anti-coagulants (Warfarine), les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) et les triptans.	La rhodiola pourrait accroître l'effet des plantes et des médicaments psychostimulants, et ses effets pourraient se surajouter à ceux des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

## 5. STRESS / ANXIETE

L'anxiété est une réaction fréquente et habituelle qui peut se manifester dès l'annonce du cancer et pendant toute la durée du traitement en passant par des phases plus ou moins intenses. Elle peut toucher le patient mais également son entourage.

Paradoxalement, l'anxiété peut s'accroître également à l'arrêt des traitements, le patient se sent en insécurité, abandonné, et inquiet quant à l'avenir et la possible récurrence de sa maladie (191).

Chez les patients atteints de cancer, en fonction de son intensité et de sa durée, elle peut correspondre à (Figure 66) :

- Une phase normale, adaptative et transitoire, en réponse à la menace représentée par le cancer (incertitude, souffrance, mort) : c'est une **réaction anxieuse simple** pouvant persister 7 à 10 jours après une mauvaise nouvelle.
- **Un trouble de l'adaptation avec anxiété** donnant lieu à une détresse émotionnelle, un bouleversement chez l'individu, mais de durée assez brève et souvent en relation avec les périodes de rémission et la peur de récurrence.
- Un trouble anxieux avéré (anxiété généralisée, trouble phobique...) qui a très souvent précédé l'apparition du cancer : c'est une **anxiété chronique** pouvant durer plus de 6 mois.

Selon la durée on distingue :	DIAGNOSTIC	MOMENT TYPIQUE de SURVENUE
<b>ANXIETE AIGUË</b> (qqes min à qqes heures)	Crise d'angoisse réactionnelle	Moments transitoires spécifiques : diagnostic, examens et consultations de surveillance (crainte de mauvais résultats), récurrence, métastases, chirurgie, instauration d'un nouveau traitement
	Crise d'angoisse situationnelle (qui peut s'inscrire dans un trouble anxieux) (ex : claustrophobie)	
	Attaque de panique	
<b>ANXIETE SUBAIGUË</b> (qqes heures à qqes semaines)	Réaction anxieuse simple	Elle peut persister 7 à 10 jours après une mauvaise nouvelle
	Trouble de l'adaptation avec humeur anxieuse ou mixte	Caractéristique des périodes de rémission, peur de la récurrence (syndrome de Damoclès)
	Anxiété cosymptôme d'un syndrome dépressif	/
<b>ANXIETE CHRONIQUE</b> (>6 mois)	TAG	/
	Trouble panique	/
	TOC	/
	PTSD	/

Figure 66 : Diagnostic de l'anxiété (191)

L'anxiété est évaluée à l'aide de différentes échelles comme la HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale), la STAI (State Trait Anxiety Inventory) ou encore la PCLS (version stress de l'échelle de stress post-traumatique).

Elle s'exprime selon trois composantes : somatique, cognitive et comportementale

**Les signes somatiques :**

- Cardiovasculaires : palpitations, tachycardie, douleur thoracique atypique ;
- Respiratoires : oppression thoracique, gêne respiratoire, accès de toux, polypnée ;
- Neuromusculaires : crampes, tremblements, paresthésies, vertiges ;
- Digestifs : spasmes, nausée, boule à l'estomac ;
- Neurovégétatifs : sueurs, sécheresse buccale.

Ceux-ci sont parfois difficiles à distinguer des symptômes somatiques de la maladie ou des effets indésirables des traitements.

**Les signes cognitifs :**

- Sensation de tension intérieure, hyper vigilance ;
- Peur, anticipation dramatisée des événements futurs ;
- Panique, impatience, sentiment d'insécurité intense, de vulnérabilité ;
- Pensées intrusives concernant une possible récurrence, la mort, le handicap, sensation de perte de contrôle ;
- Difficultés à intégrer les informations, troubles attentionnels.

**Les signes comportementaux :**

- Irritabilité, agitation, fuite ou à l'inverse repli, sidération ;
- Troubles du sommeil : retard à l'endormissement, réveils anxieux, cauchemars ;
- Comportement d'évitement phobique (soins ou surveillance), claustrophobie (IRM, chambre stérile ou radiothérapie), agoraphobie, phobie des injections... ;
- Conduites addictives...

Il est important d'être à l'écoute de ces patients et de prendre en charge cette anxiété afin d'éviter de possibles manifestations dépressives. Par ailleurs, la prise en charge étant différente, il est également important de savoir différencier une anxiété d'une dépression (Figure 67).

	<b>ANXIETE</b>	<b>DEPRESSION</b>
<b>HUMEUR</b>	Appréhension Plaisir gâché par l'inquiétude	Tristesse Perte de plaisir
<b>CONTENUS DE PENSEE</b>	Manque de confiance en soi Doute surmontable si conseils Diversifiés mais parasités	Autodépréciation Baisse de l'estime de soi Perte d'espoir, fatalisme Appauvrissement
<b>TROUBLES PSYCHO-MOTEURS</b>	Pas de ralentissement moteur Agitation anxieuse Logorrhée	Ralentissement psychomoteur possible Baisse du débit verbal
<b>TROUBLES SOMATIQUES</b>	Insomnie d'endormissement Fatigue vespérale	Insomnie matinale Fatigue matinale
<b>COMPORTEMENT SOCIAL</b>	Crainte de la solitude et de l'abandon	Repli sur soi Retranchement

*Figure 67 : Différencier l'anxiété et la dépression (191)*

La prise en charge de l'anxiété doit dans un premier temps se faire par un soutien psychologique : psychiatres, psychologues voire psycho-oncologues sont présents afin de prendre en charge le patient mais aussi ses proches, et ce tout au long de la maladie. Ces professionnels de santé ont pour rôle de prévenir mais également de traiter les éventuelles répercussions négatives du cancer à l'aide de différentes approches (thérapies cognitivo-comportementales, psychoéducation, psychothérapies verbales, approches psychocorporelles).

L'instauration d'un traitement médicamenteux est souvent observée (anxiolytiques, hypnotiques, antidépresseurs, neuroleptiques, ...) mais celle-ci peut être complétée par d'autre forme de soutien comme la reprise d'une activité physique adaptée, la réinsertion ou le maintien professionnel, les groupes de paroles, ou encore le recours à des thérapies alternatives comme la sophrologie, l'acuponcture, l'homéopathie ou et bien évidemment, la phytothérapie.

La prise en charge de l'anxiété par la phytothérapie passe par le recours aux plantes majeures de l'anxiété comme la passiflore et la valériane que nous détaillerons dans cette partie.

Mais il s'agit en réalité d'une prise en charge plus complexe et globale, dépendant du patient et de l'expression de ses troubles fonctionnels (Figure 68).



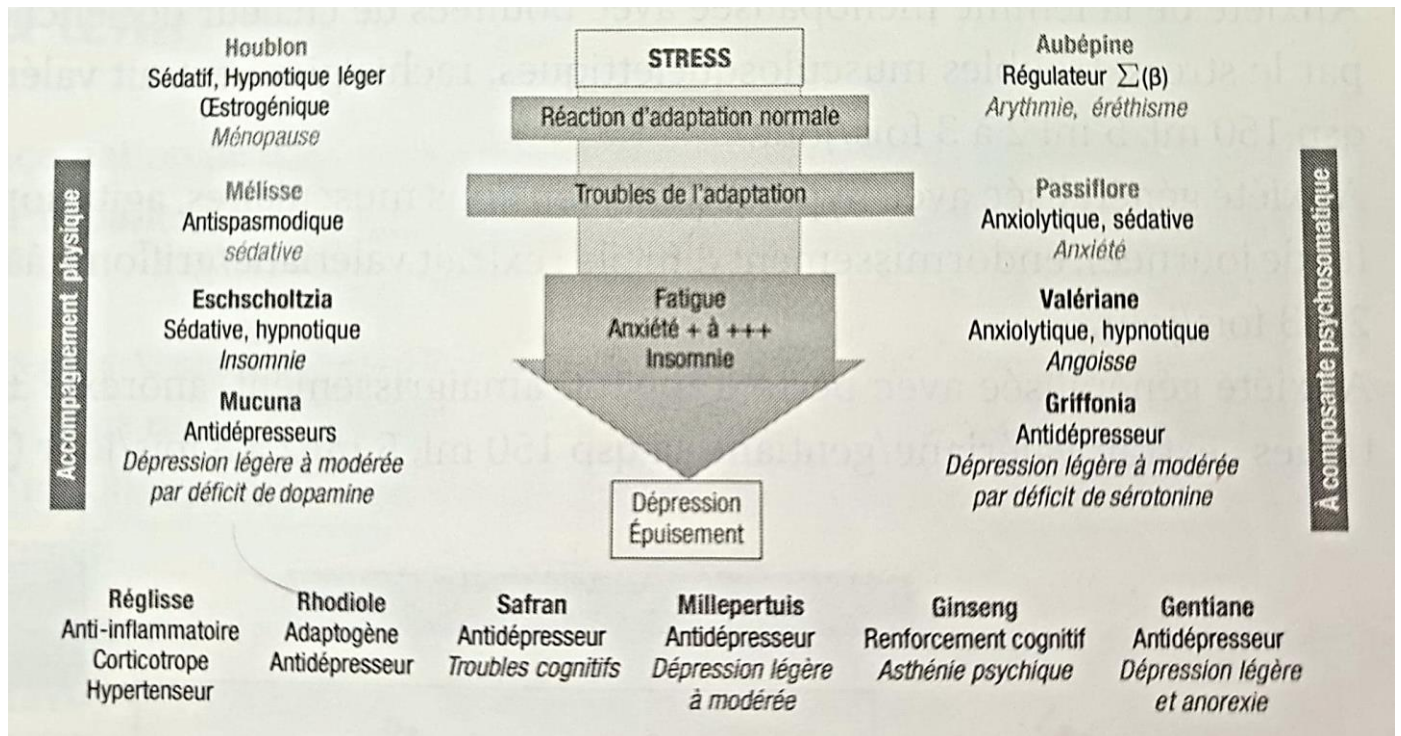


Figure 68 : Prise en charge de l'anxiété par la phytothérapie (64)

## 5.1 LA PASSIFLORE - PASSIFLORA INCARNATA - PASSIFLORACEES

### Description de la plante

La passiflore est une grande plante grimpante.

Sa tige ligneuse et creuse peut atteindre plusieurs mètres de haut et se fixe aux supports à l'aide de vrilles fines, lisses et rondes qui se développent à l'aisselle des feuilles (Figure 69).

Ses feuilles sont alternes, longuement pétiolées, à limbe finement denté et profondément divisées en cinq lobes ovales.

Les fleurs solitaires sont longuement pédiculées et de grande taille (5 à 9 cm). Elles se caractérisent par un calice à 5 sépales épais, blanc sur la face inférieure et une corolle composée de 5 pétales blancs et d'une double couronne d'appendices pétaloïdes blanc sur la partie inférieure et rouge pourpre sur la partie extérieure.

On retrouve également 5 grandes étamines à anthères orangées et un ovaire gris-vert pubescent présentant un style à 3 branches stigmatiques élargies au sommet.

Le fruit, ovoïde et aplati, de couleur verdâtre à brunâtre, ressemble à une petite pomme à chair jaune et contient de nombreuses graines jaune brunâtre (64,66).



*Figure 69 : Description de la Passiflore (192,193)*

### **Partie utilisée et principe actif**

Ce sont les parties aériennes de la passiflore qui sont utilisées en thérapeutique.

Elles sont composées de :

- Flavonoïdes (2,5%) : chrysine, isovitexine, shaftoside, iso-orientine, ...
- Composés phénoliques et tanins (0,25%) : catéchol et tanins catéchiques
- Polysaccharides : maltol (0,05%)
- Alcaloïdes indoliques (harmol, harmine, harmalol), huile essentielle, hétérosides cyanogènes, composé benzoflavone trisubstitué... (64,66)

Bien que les flavonoïdes soient connus comme marqueurs actifs de la plante, le composé benzoflavone trisubstitué exerce également une activité thérapeutique importante, notamment comme anxiolytique (194,195).

Mais il serait plus juste de dire que l'activité pharmacologique de la passiflore est liée au totum plutôt qu'à ses composants pris individuellement, dont la quantité est insuffisante pour expliquer les effets thérapeutiques (196).

## **Propriétés et Utilisations**

Selon l'Agence Européenne du médicament (EMA), la passiflore est utilisée traditionnellement pour soulager les symptômes modérés de stress et les troubles du sommeil (197).

Pour l'OMS, la passiflore est un sédatif léger efficace sur l'agitation nerveuse, les insomnies et l'anxiété, ainsi que dans les troubles gastro-intestinaux que ces manifestations psychiques engendrent (198).

La passiflore est la plante maitresse de l'anxiété avec agitation, hyperactivité et stress extériorisé, avec manifestations fonctionnelles polyvalentes et troubles neurovégétatifs de type spasmophilie, tétanie, fourmillements des extrémités et grande nervosité (64).

Une revue scientifique de 2013 indique que la passiflore possède un large spectre d'activités pharmacologiques, notamment anxiolytiques, sédatives, antitussives, antiasthmatiques et antidiabétiques (199).

L'activité de la plante passe par une inhibition de la monoamine oxydase, une stimulation de la production de sérotonine ainsi qu'un effet agoniste au niveau des récepteurs GABA (66,200).

Cette activité sur le système gabaergique est en partie liée à ses alcaloïdes indoliques et à ses flavonoïdes et notamment la chrysine (201).

En 2001, une étude a été réalisée sur 36 patients souffrant de troubles anxieux généralisés afin de comparer l'efficacité de la passiflore avec celle de l'oxazépam dans leur prise en charge.

Les patients ont été répartis de manière aléatoire : 18 ont reçu de la passiflore à raison de 45 gouttes par jour et 18 de l'oxazépam à 30 mg par jour pendant 4 semaines.

La passiflore et l'oxazépam ont été tous deux efficaces. L'oxazépam a montré un début d'action rapide, en revanche, un nombre significativement plus élevé de problèmes liés à la dégradation des performances professionnelles a également pu être constaté.

Les résultats ont ainsi permis de considérer la passiflore comme efficace dans la gestion du trouble d'anxieux généralisé en ayant pour avantage de ne pas dégrader les performances au travail (202).

En 2008, une étude préclinique chez la souris a comparé l'activité anxiolytique de ces composés avec celle du diazépam (benzodiazépine ayant également pour mécanisme d'action l'inhibition des récepteurs GABA).

L'efficacité de la passiflore à raison de 375mg/kg serait comparable à celle du diazépam à raison de 1.5mg/kg (203).

## **Formes utilisées et doses**

La passiflore peut être retrouvée (64):

- Sous forme sèche : en gélules ou comprimés de 40 à 300mg, à raison d'1 à 2 gélules, 2 fois par jour,
- Sous forme liquide, associée à différentes plantes (aubépine, valériane, mélisse)
  - o En extrait fluide : 1 à 2 cuillères à café midi et soir jusqu'à 4 cuillères à café ;
  - o En teinture mère : 15 gouttes 2 fois par jour en fin de journée ;
  - o En infusion : 1 tasse, 1 à 3 fois par jour.

## **Effets indésirables et toxicité éventuelle**

Aucun effet indésirable et aucune toxicité n'est connue, la passiflore a une tolérance excellente et ne provoque pas d'accoutumance (70,210).

## **Précautions d'emploi et Contre-indications**

L'utilisation de passiflore est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité aux substances actives.

Selon l'Agence Européenne du Médicament, la passiflore n'est pas recommandée chez la femme enceinte ou allaitante et chez les enfants de moins de 12 ans, en l'absence de données suffisantes (197).

En revanche, l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation de l'Environnement et du Travail (ANSES) n'a pas signalé de précautions d'emploi sur l'utilisation de compléments alimentaires en contenant (64).

Comme toute plante sédatrice, selon le dosage et la sensibilité du patient, la passiflore pourrait entraîner une baisse de la vigilance et s'avérer dangereuse en cas d'utilisation de machines ou de conduite de véhicules (64).

## **Interactions médicamenteuses**

Aucune interaction médicamenteuse n'est connue à ce jour (64).

## 5.2 LA VALÉRIANE - VALERIANA OFFICINALIS - CAPRIFOLIACEES

### Description de la plante

La valériane est une plante herbacée, vivace, mesurant 1 à 2m de hauteur (Figure 70). L'ensemble de la plante dégage une odeur caractéristique attirant les chats, d'où son autre dénomination « herbe aux chats ».

Elle présente un rhizome gris-brun clair pouvant atteindre 50cm de long et portant de nombreuses racines adventives en faisceau étalé d'une longueur atteignant 10cm. Elle donne également naissance à des stolons de 2 à 5cm.

Sa tige creuse, rigide et fortement striée, est très ramifiée au sommet. Elle porte des feuilles en rosettes à la base, opposées sur la tige, lancéolées et dentelées.

Les fleurs de couleur blanche ou rose, sont regroupées en inflorescences ombelliformes. Le fruit est un akène surmonté de soies plumeuses (64).



*Figure 70 : Description botanique de la Valériane (84)*

### Partie utilisée et principe actif

Ce sont les racines de Valériane qui sont utilisées en thérapeutique.

Elles contiennent :

- Des iridoïdes, sous forme de valépotriates (0,5 à 2%) ;
- Des acides sesquiterpéniques (0,2 à 0,7%) : acide valériénique et acétovalériénique ;
- De l'acide  $\gamma$ -aminobutyriques (GABA), glutamine et arginine en concentration élevée ;
- Des flavonoïdes, des lignanes, des alcaloïdes pyridiniques (0,01 à 0,05%) et des huiles essentielles (0,3 à 0,7%) (64,66).

## **Propriétés et Utilisations**

Selon l'Agence Européenne du Médicament (EMA), l'usage de la racine de valériane est scientifiquement bien établi pour soulager la tension nerveuse légère et les troubles du sommeil. Elle précise qu'elle est traditionnellement utilisée pour soulager les symptômes légers de stress mental et pour favoriser le sommeil (204).

Pour l'OMS, la valériane est un sédatif léger capable de favoriser le sommeil et d'améliorer sa qualité, notamment lorsqu'il est léger et perturbé en raison d'un état anxieux (205).

La Valériane est une plante traditionnellement utilisée pour ses propriétés spasmolytiques, sédatives, tranquillisantes, myorelaxantes et déprimeurs du système nerveux : il s'agit de la plante du stress intériorisé, à employer en cas de signes psychiques prédominants de type tension intérieure et rumination anxieuse, avec somatisation neuromusculaire caractérisée par des douleurs cervicales, des crampes, des contractures (64).

Comme pour la passiflore, l'activité anxiolytique est le résultat d'une action dans le métabolisme de l'acide  $\gamma$ -aminobutyrique (GABA).

L'acide valérénique inhibe la recapture du GABA, stimule sa libération, et inhibe son catabolisme en modulant l'activité gabaergique au niveau de ses récepteurs. Ceci conduit alors à une augmentation de sa concentration au niveau cérébral (66,206).

Cette activité gabaergique a pu être confirmée par de nombreuses études effectuées chez l'homme comme l'indique une revue systémique de la littérature scientifique publiée en 2018 (207).

Par ailleurs, plusieurs essais chez des murins ont pu démontrer ce mécanisme d'action (208,209).

Plus particulièrement, l'une d'entre-elle a pu montrer que la Valériane entraîne une réduction significative du comportement anxieux, et qu'elle constitue une alternative potentielle aux anxiolytiques traditionnels, notamment le diazépam.

Pour cela, des rats ont été divisés en différents groupes afin de recevoir de l'éthanol (1ml/kg), du diazépam (1mg/kg), de l'extrait de racine de valériane (3ml/kg), de l'acide valérénique (3mg/kg) ou bien une solution d'acide valérénique et de GABA exogène (respectivement 75 $\mu$ g/kg et 3,6 $\mu$ g/kg).

Les résultats ont montré une réduction significative du comportement anxieux du groupe exposé à l'extrait de valériane ou à l'acide valérénique par rapport au groupe témoin ayant reçu de l'éthanol et au groupe ayant reçu du diazépam (210).

## **Formes utilisées et doses**

La valériane peut être retrouvée (64):

- Sous forme sèche : gélules d'extrait de plante, de 34,6mg à 350mg, à raison d'1 à 2 gélules, 2 fois par jour ;
- Sous forme liquide :
  - o Teinture mère en association avec d'autres plantes (aubépine, passiflore, ...) : 15 gouttes, 2 fois par jour en fin de journée,
  - o Infusion : 1 tasse jusqu'à 3 fois par jour.

En raison d'une efficacité progressive de la racine de valériane, l'Agence Européenne du Médicament conseille l'utilisation continue de la plante sur 2 à 4 semaines pour obtenir un effet thérapeutique optimal (204).

## **Effets indésirables et toxicité éventuelle**

Une somnolence est possible à des posologies trop élevées, en fonction de la sensibilité individuelle. Inversement des effets d'excitation sont parfois décrits.

Les valépotriates sont toxiques à 400mg/kg mais elles sont retrouvées à une quantité infime dans les produits disponibles (64).

De plus, une revue de 2014 affirme la sûreté de la valériane, y compris chez les patients cancéreux (211).

## **Précautions d'emploi et Contre-indications**

L'utilisation de la valériane est contre-indiquée en cas d'allergies aux plantes de la famille des caprifoliacées et en cas d'hypersensibilité aux substances actives (64).

En l'absence de données suffisantes, l'utilisation de la valériane n'est pas conseillée chez la femme enceinte et devra faire l'objet d'un avis médical pour une éventuelle administration chez la femme allaitante (64).

L'Agence Européenne du Médicament recommande de réserver l'usage de la valériane aux adultes et aux adolescents de plus de 12 ans (204).

En revanche, une étude a révélé cette plante comme efficace dans le traitement de l'hyperactivité de l'enfant et ceci avec une bonne tolérance (64,212).

Comme toute plante sédative, selon le dosage et la sensibilité du patient, la valériane pourrait entraîner une baisse de la vigilance et s'avérer dangereuse en cas d'utilisation de machines ou de conduite de véhicules (64).

## **Interactions médicamenteuses**

Aucune interaction médicamenteuse n'est connue.

La possibilité d'une induction du CYP3A4 a été évoqué dans certains essais. Une revue scientifique de 2014, reprenant ces études, a jugé, suite à l'évaluation méthodologique de celles-ci, que le potentiel d'interaction des préparations à base de valériane semble faible et donc sans pertinence clinique (211).

De plus, la valériane pourrait augmenter l'effet sédatif des plantes et médicaments type anxiolytiques ou antidépresseurs, ainsi que l'activité des anticoagulants (64).


### PHYTOTHERAPIE ET ANXIETE AU COMPTOIR

Nos recherches effectuées sur l'utilisation de la phytothérapie dans la gestion du stress et de l'anxiété nous auront permis de conclure que la **Passiflore** et la **Valériane** ne présentent ni toxicité ni interaction avec le Sorafénib aux doses recommandées. Nous pouvons donc recommander leur utilisation.

Quelques **précautions** d'emploi sont à prendre en compte pour la Valériane qui pourrait interagir avec un traitement anxiolytique, antidépresseur ou anticoagulant.



## PHYTOTHERAPIE ET ANXIETE

	Passiflore	Valériane
Posologies	<p><b>Sous forme sèche</b> : en gélules de 40 à 300mg, 1 à 2 gélules, 2 fois par jour</p> <p><b>Extrait fluide</b> : 1 à 2 cuillères à café midi et soir (jusqu'à 4 cuillères maximum)</p> <p><b>En teinture mère</b> : 15 gouttes 2 fois par jour en fin de journée</p> <p><b>En infusion</b> : 1 tasse, 1 à 3 fois par jour</p>	<p><b>Sous forme sèche</b> : gélules de 34,6mg à 350mg, 1 à 2 gélules, 2 fois par jour</p> <p><b>Teinture mère</b> (<i>en association avec d'autres plantes</i>) : 15 gouttes, 2 fois par jour en fin de journée</p> <p><b>Infusion</b> : 1 tasse jusqu'à 3 fois par jour</p> <p>Il est conseillé de l'utiliser sur 2 à 4 semaines pour obtenir un effet thérapeutique optimal (efficacité progressive).</p>
Effets indésirables / Toxicité	<p><b>Tolérance excellente</b> et ne provoque pas d'accoutumance.</p>	<p>Une somnolence possible à des posologies trop élevées, en fonction de la sensibilité individuelle.</p> <p>Les valépotriates sont <b>toxiques à 400mg/kg</b> mais elles sont retrouvées à une quantité infime dans les produits disponibles.</p>
Précautions d'emploi / Contre-indications	<p><b>Contre-indications</b> : Hypersensibilité aux substances actives.</p> <p><b>Non recommandées</b> chez la femme enceinte ou allaitante et chez les enfants de moins de 12 ans (manque de données).</p> <p><b>Précaution d'emploi</b> : Possible baisse de la vigilance</p> <p> Utilisation de machines ou conduite de véhicules !</p>	
Interactions médicamenteuses	<p><b>Aucune</b></p>	<p>La valériane pourrait augmenter l'effet sédatif des plantes et médicaments anxiolytiques ou antidépresseurs, ainsi que l'activité des anticoagulants.</p>

## **CONCLUSION**

Avec environ 9 000 nouveaux cas recensés par an en France, l'hépatocarcinome est le cancer primitif du foie le plus répandu.

Le diagnostic, souvent tardif, explique le mauvais pronostic de la maladie avec une survie à cinq ans de 11 à 12 %.

La prise en charge, de cette pathologie particulièrement redoutable, s'accompagne de nombreux effets indésirables à l'origine d'une baisse de la qualité de vie des patients et de risques de diminution de l'observance du traitement. L'accompagnement du patient tout au long de son traitement ainsi que la gestion des effets indésirables associés sont donc primordiaux.

Les médecines alternatives et complémentaires suscitent, depuis quelques années déjà, un véritable intérêt de la part des patients cancéreux lassés des traitements allopathiques. Parmi celles-ci, la phytothérapie occupe aujourd'hui une place centrale. En effet, employée de façon adaptée, elle peut se révéler très efficace dans la prise en charge des effets indésirables générés par les traitements, tout en engendrant moins de toxicité que les médicaments allopathiques.

Ainsi, l'Aloe vera ou le Calendula seront efficaces en application locale pour apaiser les troubles cutanéomuqueux tel que le syndrome mains pieds ou la xérose cutanée.

Les plantes à tanins (Noyer, Chêne, Myrtille, Salicaire et Alchémille) pourront être utilisées pour traiter les diarrhées.

Le gingembre, soulagera les nausées et vomissements chimio-induits.

Les plantes à caféine (Noix de Kola et Guarana) et les plantes adaptogènes (Ginseng et Rhodiola), pourront être administrées dans le traitement des asthénies.

Enfin, la Valériane et la Passiflore seront efficaces dans le traitement de l'anxiété.

L'utilisation des plantes médicinales doit néanmoins faire l'objet de nombreuses précautions. Il convient, en effet, de prendre en compte les risques d'interactions médicamenteuses, les contre-indications, les toxicités et les effets indésirables des différentes plantes. Malgré les croyances populaires, le naturel n'est pas sans risque.

C'est ici que le rôle du pharmacien prend tout son sens. Du fait de sa grande proximité et de sa disponibilité, il tisse une relation de confiance avec le patient et son entourage et joue ainsi un rôle fondamental dans le parcours de soins en oncologie. Tout en tenant compte du traitement en cours du patient, il est le plus légitime pour répondre à ses inquiétudes et conseiller des plantes en toute sécurité.

Le Doyen de l'UFR de Pharmacie,  
Brigitte VENNAT

Le Président du Jury,  
Laëtitia DELORT

## BIBLIOGRAPHIE

---

1. Cowppli-Bony A, Colonna M, Ligier K, Jooste V, Defossez G, Monnereau A, et al. Épidémiologie descriptive des cancers en France métropolitaine : incidence, survie et prévalence. *Bulletin du Cancer*. 1 juill 2019;106(7):617-34.
2. Données globales d'épidémiologie des cancers - Epidémiologie des cancers [Internet]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Donnees-globales>
3. Alkofer B, Lepennec V, Chiche L. Hépatocarcinome sur foie non cirrhotique. *Journal de Chirurgie Viscérale*. févr 2011;148(1):3-11.
4. Les cancers du foie | Fondation ARC pour la recherche sur le cancer [Internet]. [cité 7 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.fondation-arc.org/cancer/cancer-foie>
5. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: An update. *Hepatology*. mars 2011;53(3):1020-2.
6. Dupin C, Arsène-Henry A, Charleux T, Haaser T, Trouette R, Vendrely V. Prévalence et attentes de l'utilisation des « médecines alternatives et complémentaires » pendant la radiothérapie en 2016 : étude prospective. 1 oct 2018;22(6):682-7.
7. Médecines alternatives et cancer : il ne faut pas croire aux miracles [Internet]. Ligue contre le cancer. Disponible sur: [/vivre/article/51356\\_medecines-alternatives-et-cancer-il-ne-faut-pas-croire-aux-miracles](/vivre/article/51356_medecines-alternatives-et-cancer-il-ne-faut-pas-croire-aux-miracles)
8. Description du foie [Internet]. Disponible sur: <http://www.amfe.fr/maladies/description-du-foie/>
9. Anatomie du foie - Cancer du foie [Internet]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-foie/Anatomie-du-foie>
10. « Schéma Anatomie du foie. » Disponible sur: <http://www.image-heberg.fr/files/1524161703206744064.jpg>.
11. Cœur et foie en santé [Internet]. Disponible sur: [https://www.i-medic.ca/coeur\\_foie\\_sante/](https://www.i-medic.ca/coeur_foie_sante/)
12. Le Foie et les Voies biliaires : Anatomie [Internet]. Centre Hépato-Biliaire Paul Brousse. 2014. Disponible sur: <http://www.centre-hepato-biliaire.org/maladies-foie/anatomie-foie.html>
13. Rosenbaum J, Mavier P, Dhumeaux D. Interactions cellulaires dans le foie. *médecine/sciences*. 1991;7(2):110.

14. Pathologie des sinusoides hépatiques.pdf [Internet]. Disponible sur: <http://onclepaul.fr/wp-content/uploads/2011/07/pathologie-des-sinuso%C3%AFdes-h%C3%A9patiques.pdf>
15. FMPMC-PS - Histologie : organes, systèmes et appareils - Niveau PCEM2 - DCEM1 [Internet]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP2/foie.html>
16. Maillet V, Boussetta N, Leclerc J, Fauveau V, Foretz M, Viollet B, et al. LKB1 as a Gatekeeper of Hepatocyte Proliferation and Genomic Integrity during Liver Regeneration. *Cell Reports*. 20 févr 2018;22(8):1994-2005.
17. LBK1: un gardien essentiel du renouvellement hépatocytaire et du maintien de l'intégrité du génome — Institut Cochin [Internet]. Disponible sur: <https://www.institutcochin.fr/linstitut/actualites/lbk1-un-gardien-essentiel-du-renouvellement-hepatocytaire-et-du-maintien-de-l2019integrite-du-genome>
18. Physiologie hépatique [Internet]. Disponible sur: [http://www.memobio.fr/html/bioc/bi\\_he\\_ph.html](http://www.memobio.fr/html/bioc/bi_he_ph.html)
19. Postic C, Dentin R, Girard J. Role of the liver in the control of carbohydrate and lipid homeostasis. *Diabetes & Metabolism*. 1 nov 2004;30(5):398-408.
20. Cours de SVT - La régulation de la glycémie [Internet]. Maxicours. Disponible sur: <http://www.maxicours.com/se/fiche/2/0/402420.html>
21. Leverve X. Rôle du foie dans le métabolisme des nutriments en nutrition artificielle. *Nutrition Clinique et Métabolisme*. 1 déc 1999;13(4):225-31.
22. HMG CoA reductase cholesterol statin cardiovasculaire steroid Enseignement et recherche Biochimie Université Angers Emmanuel Jaspard biochimej [Internet]. Disponible sur: <http://biochimej.univ-angers.fr/page2/cours/3coursdebiochstruct/6HMGcoAreductase/1HMGcoAreductase.htm>
23. Bruckert E, Le Goff W. Physiologie du métabolisme des lipoprotéines. *Médecine des Maladies Métaboliques*. 1 févr 2018;12(1):50-61.
24. Regulation du métabolisme de la cellule adipeuse (Lipogénèse et lipolyse) [Internet]. Disponible sur: <http://www.userisadmin.byethost7.com/regulation.html?i=1>
25. Netgen. Coagulation et cirrhose : un nouveau regard [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2012/RMS-352/Coagulation-et-cirrhose-un-nouveau-regard>
26. Baudin B. Exploration biochimique du foie en 2017. *Revue Francophone des Laboratoires*. mars 2017;2017(490):25-33.

27. Fibrinolyse [Internet]. 2016. Disponible sur: <https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/medicaments-coagulation/fibrinolyse/>
28. « Exploration de la Fonction Hépatique ». Cours M. Rossary DFGSP3. Faculté de Clermont-Fd.
29. « Toxicocinétique ». Cours de M. Balayssac DFGSP3. Faculté de Clermont-Fd.
30. Les Fonctions du Foie [Internet]. Centre Hépato-Biliaire Paul Brousse. 2014. Disponible sur: <https://www.centre-hepato-biliaire.org/maladies-foie/fonctions-h%C3%A9patiques.html>
31. Comment améliorer le dépistage de l'Hépatocarcinome ? [Internet]. Disponible sur: [https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu\\_year/comment-ameliorer-le-depistage-de-lhepatocarcinome/](https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu_year/comment-ameliorer-le-depistage-de-lhepatocarcinome/)
32. Carcinome hépatocellulaire (cancer primitif du foie) - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/7-carcinome-hepatocellulaire-cancer-primitif-du-foie>
33. Sawadogo A, Dib N, Calès P. Physiopathologie de la cirrhose et de ses complications. Réanimation. 1 nov 2007;16(7):557-62.
34. Comment une cellule devient cancéreuse – et ce qu'on peut faire pour l'éviter [Internet]. Disponible sur: <https://www.la-croix.com/Debats/Forum-et-debats/Comment-cellule-devient-cancereuse-quon-peut-faire-leviter-2017-08-01-1200867039>
35. Raza SA, Clifford GM, Franceschi S. Worldwide variation in the relative importance of hepatitis B and hepatitis C viruses in hepatocellular carcinoma: a systematic review. Br J Cancer. 10 avr 2007;96(7):1127-34.
36. Lambert R. Épidémiologie du carcinome hépatocellulaire (CHC) dans le monde. Cancérodig. 2009;1(2):86.
37. Raoul J-L, Raimbourg J, Huret S, Adhoute X, Senellart H. Épidémiologie du carcinome hépatocellulaire: simple augmentation d'incidence ou futur drame? Bulletin du Cancer. mai 2018;105(5):502-7.
38. Tumeurs cancéreuses du foie - Société canadienne du cancer [Internet]. Disponible sur: <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/liver/liver-cancer/cancerous-tumours/?region=on>
39. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. Lancet. 31 2018;391(10127):1301-14.

40. Traitements du cancer du foie - Société canadienne du cancer [Internet]. Disponible sur: <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/liver/treatment/?region=on>
41. Miguet M, Adam JP, Blanc JF, Lapuyade B, Bernard P, Buscail E, et al. Une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) spécifique pour le carcinome hépatocellulaire (CHC) : mode d'emploi. *Journal de Chirurgie Viscérale*. 1 juin 2019;156(3):244-55.
42. Koch G, Cazzato RL, Caudrelier J, Cathelineau X, Lang H, Gangi A. Techniques d'ablation tumorale. *Progrès en Urologie*. 1 nov 2017;27(15):853-64.
43. Clinique Bénigne Joly - Destruction Tumorale Percutanée par Radiofréquence [Internet]. Disponible sur: <https://www.clinique-dijon.fr/plateaux-techniques/destruction-tumorale-percutanee-par-radiofrequence/>
44. Rode A. Les traitements radiologiques du carcinome hépatocellulaire : chimio-embolisation et radiofréquence percutanée. *Médecine Nucléaire*. 1 nov 2016;40(6):411-5.
45. Traitements - Cancer du foie [Internet]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-foie/Traitements>
46. Netgen. Place de la chimio-embolisation dans le traitement du carcinome hépatocellulaire non résécable [Internet]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2003/RMS-2438/23005>
47. Qu'est-ce qu'une thérapie ciblée ? [Internet]. Disponible sur: <https://www.fondation-arc.org/traitements-soins-cancer/therapies-ciblees/quest-ce-quune-therapie-ciblee>
48. Soria, Vignot, Massard, Mir. Cours de chimiothérapie antitumorale et traitement médical du cancer. XXVIIème cours de l'institut de cancérologie Gustave-Roussy. John Libbey; 2012.
49. Boige V, Barbare J-C, Rosmorduc O. Utilisation du sorafénib (Nexavar®) dans le traitement du carcinome hépatocellulaire : recommandations Prodigé Afef. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. 1 janv 2008;32(1):3-7.
50. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc J-F, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 24 juill 2008;359(4):378-90.
51. Folkman J. Endogenous angiogenesis inhibitors. *APMIS*. 2004;112(7-8):496-507.
52. VIDAL - NEXAVAR 200 mg cp pellic - Synthèse [Internet]. Disponible sur: [https://www.vidal.fr/Medicament/nexavar\\_200\\_mg\\_cp\\_pellic-73977.htm](https://www.vidal.fr/Medicament/nexavar_200_mg_cp_pellic-73977.htm)
53. Durand A, Leroy V. Gestion des effets indésirables du sorafénib. 2011;6.

54. Berthozat C. Guide d'aide à l'usage des anticancéreux disponibles en officine. Le Moniteur des Pharmacies; 2014. (Pro-officina).
55. Sorafénib – NEXAVAR® [Internet]. Disponible sur: <https://oncolien.sfpo.com/oncolien/sorafenib-nexavar/>
56. Fiches de bon usage des produits de santé [Internet]. Disponible sur: <http://www.omedit-normandie.fr/boite-a-outils/bon-usage/fiches-de-bon-usage-des-produits-de-sante/fiches-de-bon-usage-des-produits-de-sante,3124,3454.html>
57. Rosmorduc O, Chevreau C, Dielenseger P, Ederhy S, Goldwasser F, Grange J-D, et al. Bon usage du sorafénib chez les patients pris en charge pour un carcinome hépatocellulaire ou un cancer du rein. Gastroentérologie Clinique et Biologique. 1 mars 2010;34(3):161-7.
58. Gales Y. OMEDIT - Syndrome mains pieds. Disponible sur: <https://www.omedit-paysdelaloire.fr/wp-content/uploads/2020/07/Syndrome-main-pied-20180320.pdf>
59. Sibaud V, Garrido-Stowhas I, Cottura E, Chevreau C. Effets indésirables dermatologiques des thérapies ciblées antiangiogéniques. Bulletin du Cancer. 1 oct 2011;98(10):1221-9.
60. Edith P. Mitchell MD. Clinical Presentation and Pathophysiology of EGFR1 Dermatologic Toxicities [Internet]. 2007. Disponible sur: <https://www.cancernetwork.com/review-article/clinical-presentation-and-pathophysiology-egfri-dermatologic-toxicities>
61. Battu C. L'accompagnement d'un patient sous anticancéreux présentant une xérose et/ou des fissures cutanées. Actualités Pharmaceutiques. févr 2018;57(573):55-8.
62. Référentiels et autres ressources | Réseau Régional de Cancérologie OncoPaca-Corse [Internet]. Disponible sur: <https://www.oncopaca.org/fr/espace-pro/soins-de-support>
63. Autier J, Mateus C, Wechsler J, Spatz A, Escudier B, Robert C. Effets secondaires cutanés du sorafénib et du sunitinib. Annales de Dermatologie et de Vénérologie. 1 févr 2008;135(2):147.
64. Lorrain E. Grand Manuel de Phytothérapie. DUNOD; 2019.
65. Images, photos, images vectorielles, vidéos et morceaux de musique de stock [Internet]. Shutterstock. Disponible sur: <https://www.shutterstock.com/fr/>
66. BRUNETON J. Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales. 5ème édition. Paris: Lavoisier; 2016.



67. Monographies de l'OMS sur certaines plantes médicinales - Volume 1: Gel d'Aloe Vera [Internet]. Disponible sur: <https://apps.who.int/medicinedocs/fr/d/Js2200e/6.html>
68. Ahlawat KS, Khatkar BS. Processing, food applications and safety of aloe vera products: a review. *J Food Sci Technol.* oct 2011;48(5):525-33.
69. Sahu PK, Giri DD, Singh R, Pandey P, Gupta S, Shrivastava AK, et al. Therapeutic and Medicinal Uses of *Aloe vera*: A Review. *Pharmacology & Pharmacy.* 8 nov 2013;04(08):599.
70. Foster M, Hunter D, Samman S. Evaluation of the Nutritional and Metabolic Effects of Aloe vera. In: *Phytothérapie: aspects biomoléculaires et cliniques.* 2ème. Benzie IFF, Wachtel-Galor S, éditeurs.; 2011.
71. Fazil M, Nikhat S. Topical medicines for wound healing: A systematic review of Unani literature with recent advances. *Journal of Ethnopharmacology.* 15 juill 2020;257:112878.
72. Farrugia C-JE, Burke ES, Haley ME, Bedi KT, Gandhi MA. The use of aloe vera in cancer radiation: An updated comprehensive review. *Complementary Therapies in Clinical Practice.* 1 mai 2019;35:126-30.
73. Liu L, Chen X, Wu B, Jiang Q. [Influence of Aloe polysaccharide on proliferation and hyaluronic acid and hydroxyproline secretion of human fibroblasts in vitro]. *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao.* mars 2010;8(3):256-62.
74. Dal'Belo SE , Gaspar LR , Maia Campos PM. Effet hydratant des formulations cosmétiques contenant de l'extrait d'Aloe vera à différentes concentrations évaluées par des techniques de bio-ingénierie cutanée. [Internet]. 2006. Disponible sur: <http://europepmc.org/article/MED/17026654>
75. Radha MH, Laxmipriya NP. Evaluation of biological properties and clinical effectiveness of Aloe vera: A systematic review. *Journal of Traditional and Complementary Medicine.* 1 janv 2015;5(1):21-6.
76. Évaluation de l'aloïne et de l'aloé-émodine en tant qu'agents anti-inflammatoires dans l'aloès en utilisant des macrophages murins: bioscience, biotechnologie et biochimie: Vol 73, No 4 [Internet]. Disponible sur: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1271/bbb.80714>
77. Duansak D, Somboonwong J, Patumraj S. Effects of Aloe vera on leukocyte adhesion and TNF- $\alpha$  and IL-6 levels in burn wounded rats. *Clinical Hemorheology and Microcirculation.* 1 janv 2003;29(3,4):239-46.
78. Akhoondinasab MR, Akhoondinasab M, Saberi M. Comparison of Healing Effect of Aloe Vera Extract and Silver Sulfadiazine in Burn Injuries in Experimental Rat Model. *World J Plast Surg.* janv 2014;3(1):29-34.

79. Haddad P, Amouzgar-Hashemi F, Samsami S, Chinichian S, Oghabian MA. Aloe vera for prevention of radiation-induced dermatitis: a self-controlled clinical trial. *Curr Oncol.* août 2013;20(4):e345-348.
80. *Phytotherapy - A Quick Reference to Herbal Medicine* | Francesco Capasso | Springer [Internet]. Disponible sur: <https://www.springer.com/gp/book/9783540000525#reviews>
81. Ulbricht, Catherine; Armstrong, Jennifer; Basch, Ethan; Basch, Samuel; Bent, Steve; Dacey, Cynthia; Dalton, Sean; Foppa, Ivo; Giese, Nicole; Hammerness, Paul; Kirkwood, Catherine; Sollars, David; Tanguay-Colucci, Shaina; Weissner, Wendy. Une revue systématique factuelle de l'Aloe vera par la collaboration de recherche *Natural Standard.* 2007;Vol.7 (3-4):p.279-323.
82. Ferreira M, Teixeira M, Silva E, Selores M. Allergic contact dermatitis to Aloe vera. *Contact Derm.* oct 2007;57(4):278-9.
83. Hedrine : Herb Drug Interaction Database: Htinteractions [Internet]. Disponible sur: <https://hedrine.univ-grenoble-alpes.fr/htinteractions/hdi>
84. *Phytotheque Herbarium* | Les propriétés des plantes médicinales [Internet]. Disponible sur: <https://phytotheque.wordpress.com/>
85. Final European Union Herbal Monograph *Calendula Officinalis* [Internet]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-calendula-officinalis-l-flos-revision-1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-calendula-officinalis-l-flos-revision-1_en.pdf)
86. Preethi KC, Kuttan G, Kuttan R. Anti-inflammatory activity of flower extract of *Calendula officinalis* Linn. and its possible mechanism of action. *Indian J Exp Biol.* févr 2009;47(2):113-20.
87. Givol O, Kornhaber R, Visentin D, Cleary M, Haik J, Harats M. A systematic review of *Calendula officinalis* extract for wound healing. *Wound Repair Regen.* 2019;27(5):548-61.
88. Nicolaus C, Junghanns S, Hartmann A, Murillo R, Ganzera M, Merfort I. In vitro studies to evaluate the wound healing properties of *Calendula officinalis* extracts. *J Ethnopharmacol.* 20 janv 2017;196:94-103.
89. Jahdi F, Khabbaz AH, Kashian M, Taghizadeh M, Haghani H. The impact of calendula ointment on cesarean wound healing: A randomized controlled clinical trial. *J Family Med Prim Care.* oct 2018;7(5):893-7.
90. Buzzi M, de Freitas F, de Barros Winter M. Therapeutic effectiveness of a *Calendula officinalis* extract in venous leg ulcer healing. *J Wound Care.* 2 déc 2016;25(12):732-9.

91. Carvalho AFM de, Feitosa MCP, Coelho NPM de F, Rebêlo VCN, Castro JG de, Sousa PRG de, et al. Low-level laser therapy and *Calendula officinalis* in repairing diabetic foot ulcers. *Rev Esc Enferm USP*. août 2016;50(4):628-34.
92. Kassab S, Cummings M, Berkovitz S, Haselen R van, Fisher P. Homeopathic medicines for adverse effects of cancer treatments. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2009;(2). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004845.pub2/full>
93. Pommier P, Gomez F, Sunyach MP, 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*. 15 avr 2004;22(8):1447-53.
94. Kodiyan J, Amber KT. A Review of the Use of Topical *Calendula* in the Prevention and Treatment of Radiotherapy-Induced Skin Reactions. *Antioxidants (Basel)*. 23 avr 2015;4(2):293-303.
95. 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. *European Journal of Oncology Nursing*. août 2013;17(4):429-35.
96. Basch E, Bent S, Foppa I, Haskmi S, Kroll D, Mele M, et al. Marigold (*Calendula officinalis* L.): an evidence-based systematic review by the Natural Standard Research Collaboration. *J Herb Pharmacother*. 2006;6(3-4):135-59.
97. Acide Arachidonique [Internet]. Disponible sur: <https://www.lapart-seignalet.fr/viewtopic.php?t=19318>
98. Legrand P. Les Acides Gras: Structures, Fonctions, Apports Nutritionnels Conseillés. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*. 1 févr 2007;42:7-12.
99. Chaumont, Millet-Clerc J-P Joëlle. *Phyto-aromathérapie appliquée à la dermatologie*. Tec&Doc. Lavoisier; 2011.
100. Onagre bisannuelle. In: Wikipédia [Internet]. 2020. Disponible sur: [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Onagre\\_bisannuelle&oldid=166871407](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Onagre_bisannuelle&oldid=166871407)
101. Bourrache officinale [Internet]. Disponible sur: [https://fr.wikipedia.org/wiki/Bourrache\\_officinale](https://fr.wikipedia.org/wiki/Bourrache_officinale)
102. Bourrache: les bienfaits de ce produit de santé naturel [Internet]. <https://www.passeportsante.net/>. 2018. Disponible sur: [https://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=bourrache\\_psn](https://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=bourrache_psn)

103. Final european union herbal monograph - *Oenothera biennis* [Internet]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-oenothera-biennis-l-oenothera-lamarckiana-l-oleum-revision-1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-oenothera-biennis-l-oenothera-lamarckiana-l-oleum-revision-1_en.pdf)
104. Goetz, Hadji-Minaglou. Conseil en Phytothérapie: Guide à l'usage du prescripteur. Lavoisier; 2019.
105. Clere N. Prévention et traitement de la sécheresse cutanée. Actualités Pharmaceutiques. 1 mars 2016;55(554):39-41.
106. Kapoor R, Huang Y-S. Gamma linolenic acid: an antiinflammatory omega-6 fatty acid. *Curr Pharm Biotechnol.* déc 2006;7(6):531-4.
107. Ziboh VA, Naguwa S, Vang K, Wineinger J, Morrissey BM, Watnik M, et al. Suppression of leukotriene B4 generation by ex-vivo neutrophils isolated from asthma patients on dietary supplementation with gammalinolenic acid-containing borage oil: possible implication in asthma. *Clin Dev Immunol.* mars 2004;11(1):13-21.
108. Simon D, Eng PA, Borelli S, Kägi R, Zimmermann C, Zahner C, et al. Gamma-linolenic acid levels correlate with clinical efficacy of evening primrose oil in patients with atopic dermatitis. *Adv Ther.* févr 2014;31(2):180-8.
109. Chung BY, Park SY, Jung MJ, Kim HO, Park CW. Effect of Evening Primrose Oil on Korean Patients With Mild Atopic Dermatitis: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Clinical Study. *Ann Dermatol.* août 2018;30(4):409-16.
110. Kanehara S, Ohtani T, Uede K, Furukawa F. Clinical effects of undershirts coated with borage oil on children with atopic dermatitis: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Dermatol.* déc 2007;34(12):811-5.
111. De Spirt S, Stahl W, Tronnier H, Sies H, Bejot M, Maurette J-M, et al. Intervention with flaxseed and borage oil supplements modulates skin condition in women. *Br J Nutr.* févr 2009;101(3):440-5.
112. Charrié, Chastel, Cieur, Combe, Damak, Hedeyat, Saigne-Soulard. Plantes médicinales: Phytothérapie clinique intégrative et Médecine endobiogénique. Lavoisier; 2017.
113. Brosche T, Platt D. Effect of borage oil consumption on fatty acid metabolism, transepidermal water loss and skin parameters in elderly people. *Arch Gerontol Geriatr.* avr 2000;30(2):139-50.
114. Derbré S, Launay F. Place des thérapeutiques complémentaires et alternatives dans les dermatites atopiques. Actualités Pharmaceutiques. mars 2014;53(534):12-5.

115. Bourrache [Internet]. Disponible sur: [http://healthmedicinet.com/ency/fr/Herbale/PlantesSupplements/Ficheac0d.html?doc=bourrache\\_ps](http://healthmedicinet.com/ency/fr/Herbale/PlantesSupplements/Ficheac0d.html?doc=bourrache_ps)
116. Boon H. Stockley's Herbal Medicines Interactions: A Guide to the Interactions of Herbal Medicines. *Can J Hosp Pharm.* 2010;63(2):153.
117. Organisation Mondiale de la Santé,. Grades de toxicité des anticancéreux. 2009.
118. VIDAL - Cancers : complications des chimiothérapies - Prise en charge [Internet]. Disponible sur: [https://www.vidal.fr/recommandations/2746/cancers\\_complications\\_des\\_chimiotherapies/prise\\_en\\_charge/#d4142e428](https://www.vidal.fr/recommandations/2746/cancers_complications_des_chimiotherapies/prise_en_charge/#d4142e428)
119. Abrégé de biochimie appliquée - Les tanins [Internet]. Disponible sur: [https://www.grenoble-sciences.fr/pap-ebook/abrege-marouf-tremblin/sites/abrege-marouf-tremblin/files/pdf/1\\_tanins.pdf](https://www.grenoble-sciences.fr/pap-ebook/abrege-marouf-tremblin/sites/abrege-marouf-tremblin/files/pdf/1_tanins.pdf)
120. Derbré S, Leclerc M-V. Prise en charge des vomissements, diarrhées et constipation par les thérapeutiques complémentaires et alternatives. *Actualités Pharmaceutiques.* 1 mars 2014;53(534):47-52.
121. Noyer, Juglans regia [Internet]. Disponible sur: <http://www.lesarbres.fr/noyer.html>
122. Salicaire commune [Internet]. Wikipédia. Disponible sur: [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Salicaire\\_commune&oldid=166534584](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Salicaire_commune&oldid=166534584)
123. Fleurentin J. Les plantes antidiarrhéiques. In: *Les plantes qui nous soignent: traditions et thérapeutique.* Ouest-France. 2007.
124. European Union herbal monograph on *Vaccinium myrtillus* L. [Internet]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-vaccinium-myrtillus-l-fructus-recens\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-vaccinium-myrtillus-l-fructus-recens_en.pdf)
125. Final Community Herbal Monograph - *Quercus robur* L. - *Quercus petraea* - *Quercus pubescens* [Internet]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-quercus-robur-l-quercus-petraea-matt-liebl-quercus-pubescens-willd\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-quercus-robur-l-quercus-petraea-matt-liebl-quercus-pubescens-willd_en.pdf)
126. Netgen. Prévention et traitement des nausées et vomissements après chimiothérapie anticancéreuse [Internet]. *Revue Médicale Suisse.* Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2002/RMS-2402/22402>
127. Jovenin N, Eche-Gass A, Chèze S, Launay-Vacher V, Mayeur D, Rey J-B, et al. Nausées-vomissements induits par les traitements anti-cancéreux (NVITAC) : quelle

prise en charge en 2018 ? Mise à jour du référentiel AFSOS. Bulletin du Cancer. 1 mai 2019;106(5):497-509.

128. Gingembre - Vertus et bienfaits du gingembre [Internet]. Disponible sur: [https://www.passeportsante.net/fr/Nutrition/EncyclopedieAliments/Fiche.aspx?doc=gingembre\\_nu](https://www.passeportsante.net/fr/Nutrition/EncyclopedieAliments/Fiche.aspx?doc=gingembre_nu)
129. Le gingembre - Zingiber officinale [Internet]. 2016. Disponible sur: <https://www.altheaprovence.com/gingembre-zingiber-officinale/>
130. 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.* avr 2017;34(4):69.
131. Monographies de l'OMS sur certaines plantes médicinales - Volume 1: Rhizoma Zingiberis [Internet]. Disponible sur: <https://apps.who.int/medicinedocs/fr/d/Js2200e/30.html>
132. Zingiberis rhizoma [Internet]. 2018. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/zingiberis-rhizoma>
133. Lete I, Allué J. The Effectiveness of Ginger in the Prevention of Nausea and Vomiting during Pregnancy and Chemotherapy. *Integr Med Insights.* 31 mars 2016;11:11-7.
134. Sontakke S, Thawani V, Naik MS. Ginger as an antiemetic in nausea and vomiting induced by chemotherapy : a randomized, cross-over, double blind study. févr 2003;5.
135. 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.* juill 2012;20(7):1479-89.
136. Yost K, Thompson C, Eton D, Allmer C, Ehlers S, Habermann T, et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy – General (FACT-G) is valid for monitoring quality of life in non-Hodgkin lymphoma patients. *Leuk Lymphoma.* févr 2013;54(2):290-7.
137. Hypertension artérielle (HTA) [Internet]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/hypertension-arterielle-hta>
138. Ail cultivé. In 2020. Disponible sur: [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Ail\\_cultiv%C3%A9&oldid=167992811](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Ail_cultiv%C3%A9&oldid=167992811)
139. Monographies de l'OMS sur certaines plantes médicinales - Volume 1: Bulbus allii sativi [Internet]. Disponible sur: <https://apps.who.int/medicinedocs/fr/d/Js2200e/4.html>

140. Ried K, Frank OR, Stocks NP, Fakler P, Sullivan T. Effect of garlic on blood pressure: A systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 16 juin 2008;8:13.
141. Ried K. Garlic Lowers Blood Pressure in Hypertensive Individuals, Regulates Serum Cholesterol, and Stimulates Immunity: An Updated Meta-analysis and Review. *J Nutr*. 1 févr 2016;146(2):389S-396S.
142. European Union herbal monograph on *Allium sativum* L. bulbosum [Internet]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/draft-european-union-herbal-monograph-allium-sativum-l-bulbosum\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/draft-european-union-herbal-monograph-allium-sativum-l-bulbosum_en.pdf)
143. Susalit E, Agus N, Effendi I, Tjandrawinata RR, Nofiarny D, Perrinjaquet-Moccetti T, et al. Olive (*Olea europaea*) leaf extract effective in patients with stage-1 hypertension: Comparison with Captopril. *Phytomedicine*. 15 févr 2011;18(4):251-8.
144. Oleuropein in the treatment of hypertension [Internet]. Disponible sur: <https://cyberleninka.ru/article/n/oleuropein-in-the-treatment-of-hypertension/viewer>
145. Lockyer S, Rowland I, Spencer JPE, Yaqoob P, Stonehouse W. Impact of phenolic-rich olive leaf extract on blood pressure, plasma lipids and inflammatory markers: a randomised controlled trial. *Eur J Nutr*. juin 2017;56(4):1421-32.
146. Somova LI, Shode FO, Ramnanan P, Nadar A. Antihypertensive, antiatherosclerotic and antioxidant activity of triterpenoids isolated from *Olea europaea*, subspecies *africana* leaves. *J Ethnopharmacol*. févr 2003;84(2-3):299-305.
147. Hansen K, Adersen A, Christensen SB, Jensen SR, Nyman U, Smitt UW. Isolation of an angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor from *Olea europaea* and *Olea lancea*. *Phytomedicine*. mars 1996;2(4):319-25.
148. Scheffler A, Rauwald HW, Kampa B, Mann U, Mohr FW, Dhein S. *Olea europaea* leaf extract exerts L-type Ca<sup>2+</sup> channel antagonistic effects. *Journal of Ethnopharmacology*. 20 nov 2008;120(2):233-40.
149. Zarzuelo A, Duarte J, Jiménez J, González M, Utrilla MP. Vasodilator effect of olive leaf. *Planta Med*. oct 1991;57(5):417-9.
150. Assessment report on *Olea europaea* L., folium [Internet]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-olea-europaea-l-folium-first-version\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-olea-europaea-l-folium-first-version_en.pdf)
151. *Crataegus monogyna*. In 2019. Disponible sur: [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Crataegus\\_monogyna&oldid=165645301](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Crataegus_monogyna&oldid=165645301)

152. European Union herbal monograph on *Crataegus* spp., folium cum flore [Internet]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-crataegus-spp-folium-cum-flore\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-crataegus-spp-folium-cum-flore_en.pdf)
153. Monographies de l'OMS sur certaines plantes médicinales - Volume 2: Folium cum Flore *Crataegi* [Internet]. Disponible sur: <https://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4927e/9.html>
154. International Journal of Crude Drug Research - Hypotensive Effect of *Crataegus oxyacantha*: Vol 25, No 4 [Internet]. Disponible sur: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/13880208709055196>
155. Walker AF, Marakis G, Morris AP, Robinson PA. Promising hypotensive effect of hawthorn extract: a randomized double-blind pilot study of mild, essential hypertension. *Phytother Res.* févr 2002;16(1):48-54.
156. Lacaille-Dubois null, Franck U, Wagner H. Search for potential angiotensin converting enzyme (ACE)-inhibitors from plants. *Phytomedicine.* janv 2001;8(1):47-52.
157. Orhan IE. Phytochemical and Pharmacological Activity Profile of *Crataegus oxyacantha* L. - A Cardiotonic Herb [Internet]. Vol. 25. 2018. p. 4854-65. Disponible sur: <http://www.eurekaselect.com/145602/article>
158. Xu Y, Zhang Y, Zhou F, Zheng Y, Zhu X. [Human pregnane X receptor-mediated transcriptional regulation of CYP3A4 by extracts of 7 traditional Chinese medicines]. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi.* juin 2011;36(11):1524-7.
159. Fatigue et cancers [Internet]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Qualite-de-vie/Fatigue/Fatigue-et-cancers>
160. Fisone G, Borgkvist A, Usiello A. Caffeine as a psychomotor stimulant: mechanism of action. *Cell Mol Life Sci.* avr 2004;61(7-8):857-72.
161. Huang Z-L, Urade Y, Hayaishi O. The role of adenosine in the regulation of sleep. *Curr Top Med Chem.* 2011;11(8):1047-57.
162. Porkka-Heiskanen T. Methylxanthines and sleep. *Handb Exp Pharmacol.* 2011;(200):331-48.
163. Cauli O, Morelli M. Caffeine and the dopaminergic system. *Behav Pharmacol.* mars 2005;16(2):63-77.
164. Glade MJ. Caffeine—Not just a stimulant. *Nutrition.* 1 oct 2010;26(10):932-8.
165. Community herbal monograph on *Cola nitida* (Vent.) Schott et Endl. and its varieties and *Cola acuminata* (P. Beauv.) Schott et Endl., semen. :6.



166. Community herbal monograph on *Camellia sinensis* (L.) Kuntze, non fermentatum folium. :5.
167. Community herbal monograph on *Paullinia cupana* Kunth ex H.B.K. var. *sorbilis* (Mart.) Ducke, semen. :5.
168. Le guarana (*Paullinia cupana*) améliore la fatigue des patientes atteintes d'un cancer du sein qui subissent une chimiothérapie systémique. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 25 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21612429>
169. Cola. In 2017. Disponible sur: [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Cola\\_\(genre\)&oldid=139006201](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Cola_(genre)&oldid=139006201)
170. Hu J, Webster D, Cao J, Shao A. The safety of green tea and green tea extract consumption in adults – Results of a systematic review. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 1 juin 2018;95:412-33.
171. C'est quoi une plante adaptogène ? [Internet]. Darwin Nutrition. 2019. Disponible sur: <https://www.darwin-nutrition.fr/conseils/plante-adaptogene/>
172. Ginseng - *Panax ginseng* [Internet]. Disponible sur: [http://www.rolv.no/urtemedisin/medisinplanter/pana\\_gin.htm](http://www.rolv.no/urtemedisin/medisinplanter/pana_gin.htm)
173. Le Ginseng - (*Panax Ginseng*) [Internet]. Disponible sur: <https://minerauxetplantesmedicinales.com/le-ginseng-panax-ginseng/>
174. Hwang SH, Shin T-J, Choi S-H, Cho H-J, Lee B-H, Pyo MK, et al. Gintonin, Newly Identified Compounds from Ginseng, Is Novel Lysophosphatidic Acids-Protein Complexes and Activates G Protein-Coupled Lysophosphatidic Acid Receptors with High Affinity. *Mol Cells*. 29 févr 2012;33(2):151-62.
175. WHO Monographs on Selected Medicinal Plants - Volume 1: *Radix Ginseng* [Internet]. Disponible sur: <https://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js2200e/19.html>
176. Assessment report on *Panax ginseng* C.A. Meyer, radix [Internet]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-panax-ginseng-ca-meyer-radix\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-panax-ginseng-ca-meyer-radix_en.pdf)
177. 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*. août 2006;31(4):331-4.
178. 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*. févr 2010;18(2):179-87.

179. Kim JW, Han SW, Cho JY, Chung I-J, Kim JG, Lee KH, et al. Korean red ginseng for cancer-related fatigue in colorectal cancer patients with chemotherapy: A randomised phase III trial. *European Journal of Cancer*. 1 mai 2020;130:51-62.
180. Yennurajalingam S, Reddy A, Tannir NM, Chisholm GB, Lee RT, Lopez G, et al. Ginseng asiatique à forte dose (Panax Ginseng) pour la fatigue liée au cancer: rapport préliminaire. *Integr Cancer Ther*. 1 sept 2015;14(5):419-27.
181. Song S-W, Kim H-N, Shim J-Y, Yoo B-Y, Kim D-H, Lee S-H, et al. Safety and tolerability of Korean Red Ginseng in healthy adults: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Ginseng Res*. oct 2018;42(4):571-6.
182. Kennedy DO, Scholey AB. Ginseng: potential for the enhancement of cognitive performance and mood. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 1 juin 2003;75(3):687-700.
183. Assessment report on *Rhodiola rosea* L., rhizoma et radix [Internet]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-rhodiola-rosea\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-rhodiola-rosea_en.pdf)
184. Abidov M, Crendal F, Grachev S, Seifulla R, Ziegenfuss T. Effect of Extracts from *Rhodiola Rosea* and *Rhodiola Crenulata* (Crassulaceae) Roots on ATP Content in Mitochondria of Skeletal Muscles. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 1 déc 2003;136(6):585-7.
185. Shevtsov VA, Zholus BI, Shervarly VI, Vol'skij VB, Korovin YP, Khristich MP, et al. A randomized trial of two different doses of a SHR-5 *Rhodiola rosea* extract versus placebo and control of capacity for mental work. *Phytomedicine*. 1 janv 2003;10(2):95-105.
186. Olsson EMG, Schéele B von, Panossian AG. A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study of the Standardised Extract SHR-5 of the Roots of *Rhodiola rosea* in the Treatment of Subjects with Stress-Related Fatigue. *Planta Med*. févr 2009;75(2):105-12.
187. Panossian A, Wikman G, Sarris J. Rosenroot (*Rhodiola rosea*): Traditional use, chemical composition, pharmacology and clinical efficacy. *Phytomedicine*. 1 juin 2010;17(7):481-93.
188. Kelly GS. *Rhodiola rosea*: a possible plant adaptogen. *Alternative medicine review : a journal of clinical therapeutic*. 2001;
189. Panossian A, Wikman G. Effects of Adaptogens on the Central Nervous System and the Molecular Mechanisms Associated with Their Stress—Protective Activity. *Pharmaceuticals*. janv 2010;3(1):188-224.

190. Panossian A, Wagner H. Stimulating effect of adaptogens: an overview with particular reference to their efficacy following single dose administration. *Phytotherapy Research*. 2005;19(10):819-38.
191. Psycho-oncologie : anxiété et troubles anxieux en cancérologie [Internet]. Association Francophone des Soins Oncologiques de Support. Disponible sur: <https://www.afsos.org/fiche-referentiel/anxiete-troubles-anxieux-cancerologie/>
192. Passiflora incarnata [Internet]. 2020. Disponible sur: [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Passiflora\\_incarnata&oldid=168870398](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Passiflora_incarnata&oldid=168870398)
193. Passiflora incarnata - Pinterest [Internet]. Disponible sur: <https://www.pinterest.fr/pin/267893877820403399/>
194. Dhawan K, Kumar S, Sharma A. Comparative anxiolytic activity profile of various preparations of *Passiflora incarnata* Linneaus: a comment on medicinal plants' standardization. *J Altern Complement Med*. juin 2002;8(3):283-91.
195. Dhawan K, Dhawan S, Chhabra S. Attenuation of benzodiazepine dependence in mice by a tri-substituted benzoflavone moiety of *Passiflora incarnata* Linneaus: a non-habit forming anxiolytic. *J Pharm Pharm Sci*. août 2003;6(2):215-22.
196. Dhawan K, Dhawan S, Sharma A. *Passiflora*: a review update. *J Ethnopharmacol*. sept 2004;94(1):1-23.
197. Assessment report on *Passiflora incarnata* L., herba [Internet]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-passiflora-incarnata-l-herba\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-passiflora-incarnata-l-herba_en.pdf)
198. World Health Organization, éditeur. WHO monographs on selected medicinal plants. Geneva: World Health Organization; 1999. 1 p.
199. Miroddi M, Calapai G, Navarra M, Minciullo PL, Gangemi S. *Passiflora incarnata* L.: ethnopharmacology, clinical application, safety and evaluation of clinical trials. *J Ethnopharmacol*. 12 déc 2013;150(3):791-804.
200. Appel K, Rose T, Fiebich B, Kammler T, Hoffmann C, Weiss G. Modulation of the  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) system by *Passiflora incarnata* L. *Phytother Res*. juin 2011;25(6):838-43.
201. Brown E « Walter », Hurd NS, McCall S, Ceremuga TE. Evaluation of the anxiolytic effects of chrysin, a *Passiflora incarnata* extract, in the laboratory rat. *AANA J*. oct 2007;75(5):333-7.
202. Akhondzadeh S, Naghavi HR, Vazirian M, Shayeganpour A, Rashidi H, Khani M. Passionflower in the treatment of generalized anxiety: a pilot double-blind randomized controlled trial with oxazepam. *J Clin Pharm Ther*. oct 2001;26(5):363-7.

203. Grundmann O, Wang J, McGregor GP, Butterweck V. Anxiolytic activity of a phytochemically characterized *Passiflora incarnata* extract is mediated via the GABAergic system. *Planta Med.* déc 2008;74(15):1769-73.
204. Assessment report on *Valeriana officinalis* L., radix and *Valeriana officinalis* L., aetheroleum [Internet]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-valeriana-officinalis-l-radix-valeriana-officinalis-l-aetheroleum\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-valeriana-officinalis-l-radix-valeriana-officinalis-l-aetheroleum_en.pdf)
205. Monographies de l’OMS sur certaines plantes médicinales - Volume 1: Radix *Valerianae* [Internet]. Disponible sur: <https://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js2200e/29.html>
206. Tissot O. Prise en charge de l’anxiété par la phytothérapie. *Actualités Pharmaceutiques.* nov 2019;58(590):27-8.
207. Savage K, Firth J, Stough C, Sarris J. GABA-modulating phytomedicines for anxiety: A systematic review of preclinical and clinical evidence. *Phytother Res.* janv 2018;32(1):3-18.
208. Becker A, Felgentreff F, Schröder H, Meier B, Brattström A. The anxiolytic effects of a Valerian extract is based on Valerenic acid. *BMC Complement Altern Med.* 28 juill 2014;14.
209. Yuan C-S, Mehendale S, Xiao Y, Aung HH, Xie J-T, Ang-Lee MK. The Gamma-Aminobutyric Acidergic Effects of Valerian and Valerenic Acid on Rat Brainstem Neuronal Activity. *Anesthesia & Analgesia.* févr 2004;98(2):353–358.
210. Murphy K, Kubin ZJ, Shepherd JN, Ettinger RH. *Valeriana officinalis* root extracts have potent anxiolytic effects in laboratory rats. *Phytomedicine.* 1 juill 2010;17(8):674-8.
211. Kelber O, Nieber K, Kraft K. Valerian: no evidence for clinically relevant interactions. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2014;2014:879396.
212. Gromball J, Beschoner F, Wantzen C, Paulsen U, Burkart M. Hyperactivity, concentration difficulties and impulsiveness improve during seven weeks’ treatment with valerian root and lemon balm extracts in primary school children. *Phytomedicine.* août 2014;21(8-9):1098-103.

## **L'hépatocarcinome : Quelle place pour la phytothérapie ?**

**Présentée et soutenue publiquement par : Sonia BOUREZGUI**

**Directeur de thèse : Mme PEYRODE Caroline**

Faculté de Pharmacie, Université Clermont Auvergne : le Vendredi 06 novembre 2020

### **RESUME**

Le cancer du foie, touche plus de 8 000 nouvelles personnes par an en France, et se situe au 4<sup>ème</sup> rang en termes de mortalité avec 8 620 décès recensés en 2017.

L'hépatocarcinome, ou carcinome hépatocellulaire, est le plus répandu des cancers du foie en France puisqu'il représente 85% des tumeurs primitives.

Dans le cas de l'hépatocarcinome comme pour tous les autres cancers, les différentes alternatives thérapeutiques sont souvent associées à de nombreux effets indésirables qui peuvent parfois être à l'origine d'un arrêt du traitement voire d'un refus total de prise en charge par le patient.

Pour autant, ces effets indésirables ne sont pas systématiques et peuvent être limités ou évités grâce à des traitements préventifs ou curatifs, naturels ou non, et des conseils pratiques. C'est ici que le rôle du pharmacien d'officine prend tout son sens.

Avec l'engouement pour le « naturel » depuis quelques années, la fréquence d'utilisation des médecines alternatives et complémentaires est en augmentation en France et plus particulièrement en oncologie où 60% des français ont recours à ces thérapeutiques naturelles. Les patients cancéreux sont alors de plus en plus nombreux à se tourner vers leur pharmacien en quête d'une solution naturelle pouvant les aider à soulager les maux générés par la maladie et/ou par leur traitement.

Dans le cadre de cette thèse, nous nous sommes intéressés aux effets indésirables rencontrés lors de la prise en charge de l'hépatocarcinome. Pour chacun d'entre eux, nous avons développé les plantes les plus pertinentes et les conseils pharmaceutiques associés. L'ensemble de ce travail a été synthétisé sous forme de fiches utilisables au comptoir.

#### **MOTS CLES :**

- Hépatocarcinome
- Sorafénib
- Effets indésirables
- Conseil pharmaceutique
- Phytothérapie