



HAL
open science

La phytothérapie en cancérologie : rôle du pharmacien d'officine

Lisa Damonte

► **To cite this version:**

Lisa Damonte. La phytothérapie en cancérologie : rôle du pharmacien d'officine. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03573715

HAL Id: dumas-03573715

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03573715v1>

Submitted on 14 Feb 2022

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

THÈSE

PRESENTÉE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE
DEVANT LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 17 DÉCEMBRE 2021

PAR

Mme Lisa DAMONTE

Née le 29/11/1994 à Marseille

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

**LA PHYTOTHÉRAPIE EN CANCÉROLOGIE :
RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE**

JURY :

Président : Pr. Stéphane HONORÉ

Membres : Dr. Florian CORREARD

Dr. Ines HILKER-TISSOT-DUPONT

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

ADMINISTRATION :

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

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT
M. Hervé KOVACIC

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI
Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
M. François DEVRED
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES
PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE

M. Jérémy MAGALON
Mme Carole SIANI

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN-JAU
Mme Florence SABATIER-MALATERRE
Mme Nathalie BARDIN

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

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

ATER

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Anne-Claire DUCHEZ
BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Alexandra WALTON

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Mélanie VELIER
----------------------------	--------------------

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE - PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE - CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOGNOSIE	Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

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

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

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

A.H.U.

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

ATER

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC
--	---------------

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE
Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE Mme Frédérique GRIMALDI M. Joseph CICCOLINI

MAITRES DE CONFERENCES

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

A.H.U.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE PHARMACIE CLINIQUE	Mme Anaïs MOYON M. Florian CORREARD
---	--

ATER.

TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Anne RODALLEC
----------------------------------	-------------------

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

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

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 janvier 2020

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

Je remercie les membres de mon jury pour leurs enseignements et d'avoir accepté de juger mon travail aujourd'hui.

Je remercie ma famille et mes amis pour leur soutien et leur amour au cours de toutes ces années d'étude et tout au long de ma vie.

Table des matières

GLOSSAIRE	10
INTRODUCTION	11
I – LES PATHOLOGIES CANCEREUSES	12
A. PHYSIOLOGIE, EPIDEMIOLOGIE	12
B. TRAITEMENTS ET EFFETS INDESIRABLES	17
II – UTILISATION ACTUELLE DE LA PHYTOTHERAPIE DANS LA PRISE EN CHARGE DU PATIENT CANCEREUX	28
A. DEFINITION DE LA PHYTOTHERAPIE	28
B. UTILISATION HISTORIQUE ET RECENTE DE LA PHYTOTHERAPIE	34
C. DEFINITION DU RAPPORT BENEFICE/RISQUE CHEZ LE PATIENT CANCEREUX	35
1. Indications recherchées par le patient et avantages des thérapies complémentaires	35
2. Risques associés à l'utilisation de phytothérapie	37
i. Les interactions	37
ii. La qualité	41
iii. L'observance du traitement anticancéreux	41
III. DEMARCHE ET OUTILS DU PHARMACIEN D'OFFICINE POUR UNE MEILLEURE PRISE EN CHARGE	44
A. LE ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE	44
1. Le pharmacien au comptoir	44
2. Le pharmacien en entretien pharmaceutique	46
3. Le pharmacien-herboriste	50
B. LES BASES DE DONNEES A DISPOSITION	51
C. REALISATION D'UN LIVRET DE PHYTOTHERAPIE	60
D. PRESENTATION EXPLICATIVE D'UNE FICHE	62
CONCLUSION	62
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	65
ANNEXES	70

Glossaire

ADME : Absorption, Distribution, Métabolisme, Élimination

AFSOS : Association Francophone des Soins Oncologiques de Support

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AND : Acide désoxyribonucléique

ANSES : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

AOD : Anticoagulants Oraux Direct

ARN : Acide ribonucléique

ATC : Anatomical Therapeutic and Chemical

AVK : Anti-Vitamine K

CNHIM : Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament

CSP : Code de la Santé Publique

CTCAE : Common Terminology Criteria For Adverse Events

CTLA4 : Cytotoxic T-Lymphocyte Associated Protein 4

CYP450 : Cytochrome P450

DGCCRF : Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes

EFSA : European Food Safety Authority

EGFR : Epithelial Growth Factor Receptor

EMA : European Medicines Agency

ESCOP : European Scientific Cooperative on Phytotherapy

GnRH : Gonadotropin-Releasing Hormon

GST : Glutathion S-transferase

HAS : Haute Autorité de Santé

HEDRINE : Herb Drug Interaction Database

HER2 : Human Epidermal Growth Factor Receptor 2

HMPC : Committee on Herbal Medicinal Products

INCa : Institut National du Cancer

IPP : Inhibiteur de la pompe à protons

IT : Inhibiteur des topoisomérases

ITK : Inhibiteur de Tyrosine Kinase

JAK2 : Janus Kinase 2

LH-RH : Luteinizing Hormone-Releasing Hormone

MAC : Médecine Alternatives Et Complémentaires

Msh2 : MutS Homolog 2

MSKCC : Memorial Sloan Kettering Cancer Center

NCCIH : National Center for Complementary and Integrative Health

NIH : National Institutes of Health

OMEDITS : Observatoires des Médicaments, Dispositifs Médicaux et Innovations Thérapeutiques

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

P-gP : P-glycoprotéine

p53 : Tumor Protein 53

PD1 : Programmed Cell Death 1

PPS : Programme Personnalisé De Soins

RCP : Reunion de Concertation Pluridisciplinaire

SERD : Selective Estrogen Receptor Downregulator

SERM : Selective Estrogen Receptor Modulators

SFPO : Société Française de Pharmacie Oncologique

TNM : Tumor, Node, Metastasis

UGT : Uridine 5'-diphosphoglucuronosyltransferase

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

Introduction

Le pharmacien est un professionnel de santé indispensable dans le système de santé et participe de manière active au maillage territorial et à l'offre de soin. Sa position particulière découle du fait qu'il est présent sur tout le territoire, avec plus de 20 000 officines en France. Ses grandes amplitudes horaires et sa disponibilité en fait un des seuls professionnels de santé disponible sans rendez-vous et le place en première ligne dans le parcours de soin du patient. Par la diversité de ses connaissances, non seulement pharmaceutiques mais touchant également un grand nombre de domaines, le pharmacien est un interlocuteur privilégié dans le dialogue entre patients et professionnels de santé.

Depuis 2013, de nouvelles missions ont été confiées au pharmacien d'officine : en effet, l'avenant 1 à la convention nationale des pharmaciens titulaires d'officine a permis la mise en place d'entretiens pharmaceutiques à destination des patients sous antivitamine K (AVK) (1). Dans les années qui suivirent, différents accompagnements thérapeutiques à l'officine ont été mis en place : les entretiens pharmaceutiques à destination des patients asthmatiques en 2014 (avenant 4), suivi des entretiens pharmaceutiques à destination des patients sous anticoagulants oraux d'action directe (AOD) en 2016 (avenant 8). En 2018, l'avenant 12 a étendu ces entretiens aux patients polymédiqués qui pourront désormais, sous certains critères, bénéficier d'un bilan de médication réalisé par leur pharmacien.

Enfin, en septembre 2020, l'avenant n°21 de la convention nationale des pharmaciens titulaires d'officine rend possible l'instauration d'entretiens pharmaceutiques pour les patients sous anticancéreux administrés par voie orale (2).

Que ce soit au comptoir ou au cours de ces nouveaux entretiens pharmaceutiques, le pharmacien joue un rôle de prévention, par la sensibilisation aux dépistages, d'analyse des thérapeutiques, de prévention des interactions pharmaceutiques et des effets indésirables, de conseils dans la gestion des traitements et la délivrance de règles hygiéno-diététique.

Parallèlement à cela, le pharmacien étant le « garant » des plantes, il est de son devoir de connaître les propriétés, interactions et contres indications de celles-ci. Ainsi, après un rappel de la physiopathologie du cancer et un état des lieux sur l'utilisation de la phytothérapie chez les patients sous anti-cancéreux, une description du rôle du pharmacien d'officine puis un bilan des outils disponibles pour le pharmacien d'officine, il sera présenté un livret de phytothérapie permettant de réunir au sein d'un même document l'ensemble des informations provenant de ces différentes sources et formant une synthèse des connaissances disponibles à ce jour pour ces plantes.

I – Les pathologies cancéreuses

a. Physiologie, épidémiologie

La cellule est l'unité fondamentale fonctionnelle de tous les organismes vivants. C'est la plus petite unité pouvant fonctionner et se reproduire de manière autonome. Le corps humain est composé de milliard de cellules. Cependant, ces cellules peuvent présenter des perturbations de leur fonctionnement physiologique à la suite d'une grande variété de phénomènes, conduisant à la formation de cellules anormales cancéreuses, qui, par divers mécanismes de multiplication non contrôlées, de contournement des voies de signalisation et d'échappement au système immunitaire, vont être à l'origine de pathologies cancéreuses.

Ces cellules deviennent anormales par un phénomène de cancérogenèse ou oncogenèse correspondant à la transformation d'une cellule saine en une cellule cancéreuse. Il est constitué de trois phases, l'initiation, la promotion et la progression.

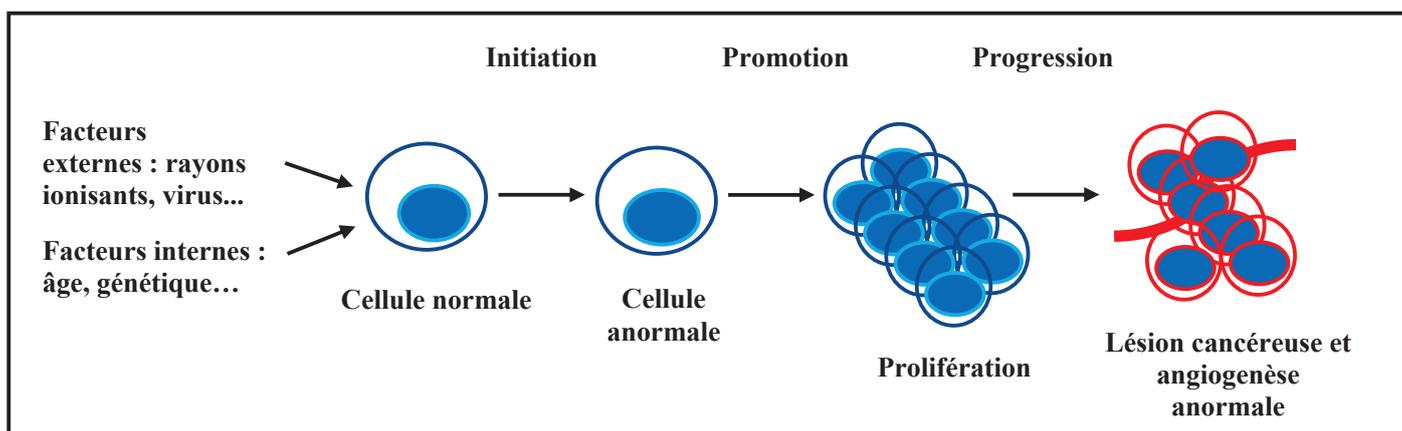


Figure 1 - Mécanisme du développement tumoral

Des facteurs externes (virus, radiations, agents génotoxiques, consommation d'alcool, tabac...) ou internes (âge, prédispositions génétiques...) vont être à l'origine de dommages aux acides nucléiques, de mutations ponctuelles ou d'autres anomalies cytogénétiques (déséquilibre chromosomique, gains, pertes ou translocations de séquences d'ADN...). L'accumulation de ces anomalies génétiques va altérer le fonctionnement de trois types de gènes :

- Les « proto-oncogènes » qui, à l'état physiologique, exercent une fonction normale dans la cellule, mais, en cas d'altérations deviennent « oncogènes », et seront à l'origine d'une stimulation anormale de la division cellulaire. C'est par exemple le cas d'Her2, impliqué dans le cancer du sein, qui lorsqu'il est amplifié en grande quantité va induire une prolifération anormale de la cellule (3).
- Les « anti-oncogènes » ou « suppresseur de tumeur » qui, une fois mutés, ne peuvent plus assurer leurs rôles qui sont multiples : régulation du cycle cellulaire, induction de l'apoptose en cas de dommage

trop importants... Une perte de fonction au niveau des protéines synthétisées par ces gènes sera donc en faveur d'un développement tumoral (exemple : p53 muté dans un grand nombre de cancers (4))

- Les gènes de réparation de l'ADN qui, s'ils sont mutés, ne peuvent plus assurer leur rôle de maintien de l'intégrité cellulaire en réparant les lésions de l'ADN, secondaires à une agression interne ou externe, ou en corrigeant les erreurs commises lors de l'étape de réplication de l'ADN. C'est le cas de la protéine MSH2, qui va être associé au cancer de la prostate en cas d'instabilité au niveau de ses microsatellites (5).

Vient ensuite la phase de promotion, où la cellule initiée va passer par une multitude de phases au cours desquelles elle va acquérir diverses anomalies génétiques entraînant une prolifération dérégulée et une activité métabolique importante avec notamment la synthèse massive de cytokines ou de facteurs de croissance qui vont favoriser la croissance tumorale. Elle correspond à une accélération du développement tumoral par multiplication additive des mécanismes cités précédemment (6).

La phase suivante, celle de la progression, se caractérise donc par une augmentation importante de la masse de cellules cancéreuses, formant la tumeur. Cependant, cette tumeur n'est pas qu'un amas de cellules anormales, mais présente une organisation anarchique avec notamment la mise en place d'une angiogenèse anormale secondaire à la synthèse de facteurs pro-angiogéniques (VEGF...) par la cellule tumorale, qui va permettre son alimentation et ainsi de répondre aux grands besoins énergétiques de la tumeur. Cet environnement tumoral, notamment par modification de la matrice extracellulaire et de la lame basale, va jouer un rôle favorable dans non seulement la croissance tumorale, mais également dans la dissémination secondaire dans d'autres organes, qui formera la dernière phase d'invasion métastatique, par voie sanguine ou lymphatique.

La cellule cancéreuse possède 6 caractéristiques acquises importantes : une activation constitutionnelle des voies de la prolifération cellulaire, une résistance aux signaux inhibiteurs de la croissance cellulaire, une évasion face aux signaux d'apoptose, une capacité de réplication illimitée, une production de molécules favorisant l'angiogenèse, et la faculté de migrer et d'envahir d'autres organes (processus métastatique) (7). Ces mécanismes sont résumés dans la figure 2.

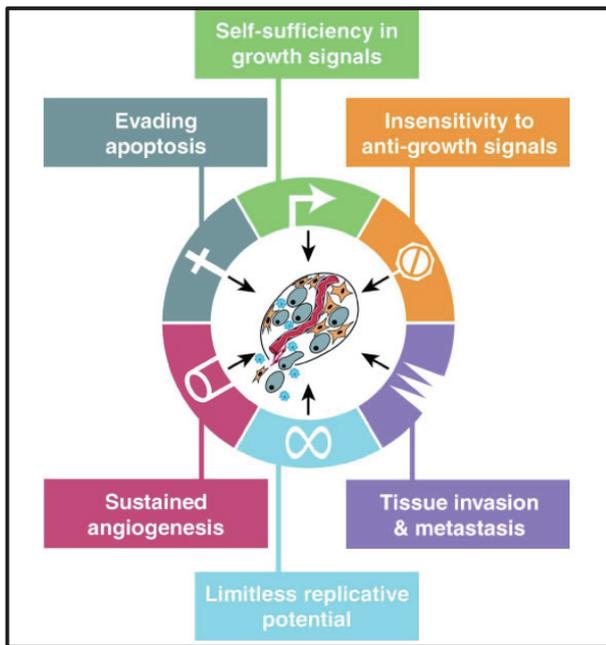


Figure 2 - Les propriétés caractéristiques des cellules tumorales (7)

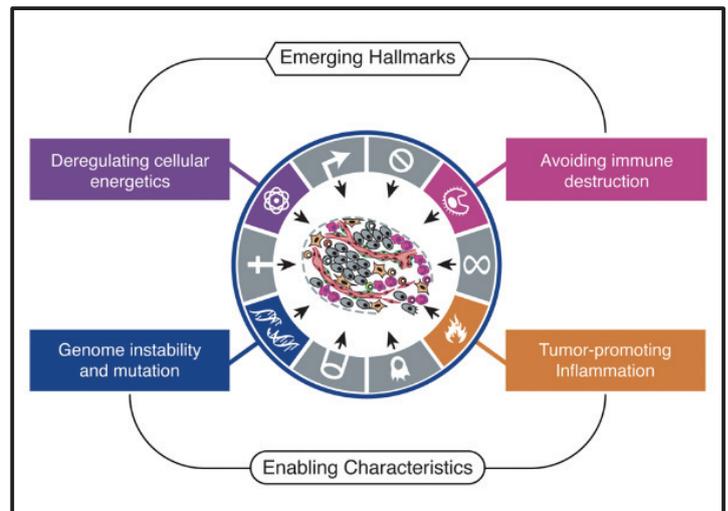


Figure 3 - Les propriétés facilitantes et émergentes des cellules tumorales (8)

L'acquisition de ces 6 caractéristiques acquises propres aux cellules tumorales découle en réalité de plusieurs mécanismes, classés en caractéristiques favorisantes et en caractéristiques émergentes (figure 3).

Les caractéristiques favorisantes sont au nombre de deux dont une est particulièrement importante dans le développement et la progression tumorale : l'instabilité génomique, qui va être rendue possible par l'apparition d'anomalies au niveau des systèmes de réparation de l'ADN et des protéines suppresseurs de tumeurs, cités précédemment, empêchant donc l'arrêt du cycle cellulaire ou l'apoptose des cellules tumorales. L'autre caractéristique favorisante mise en avant est la capacité des cellules tumorales à bénéficier de l'environnement pro-inflammatoire induit par les cellules de l'immunité (lymphocytes T, B et NK) en réponse au développement tumoral, et qui va avoir un effet paradoxalement favorable sur la croissance des cellules cancéreuses (8).

Les caractéristiques émergentes sont des facultés nouvellement découvertes dans une partie des cellules tumorales dans les cancers humains. La première est la capacité par la cellule tumorale d'échapper au système immunitaire par divers mécanismes : acquisition de signaux inhibiteurs de la réponse immunitaire, perte de systèmes de reconnaissance cellulaire... La seconde capacité est la dérégulation des systèmes métaboliques dans la cellule cancéreuse lui permettant d'utiliser la majeure partie de son énergie dans le mécanisme de prolifération, tout en conférant au microenvironnement tumoral des spécificités jouant un rôle dans la progression de la maladie cancéreuse (hypoxie, acidité, faible disponibilité en glucose et en nutriment...) (8).

Le cancer regroupe donc un ensemble de maladies très hétérogènes caractérisées par la multiplication et la prolifération anarchique de cellules anormales. Cette pathologie cancéreuse peut se classifier en fonction de nombreux paramètres :

La classification histologique correspond à la nature du cancer se développant chez un individu. On distingue alors deux catégories, les cancers solides (touchant un ou plusieurs organes : cancer de la prostate, du sein...) et les cancers onco-hématologiques (circulant dans le sang, rassemblant lymphomes et leucémies). Certaines tumeurs vont avoir une affinité préférentielle envers d'autres tissus et vont principalement s'y métastaser. Dans ce cas, on oppose alors le cancer « primitif », qui représente la localisation initiale, aux métastases qui sont le résultat de la dissémination de la cellule cancéreuse.

Concernant les cancers solides, leur avancement est défini avec le système TNM (Tumor, Nodes, Metastasis) :

- T définissant la taille de la tumeur et son extension aux autres tissus (T0 à T4),
- N définissant le stade d'invasion des ganglions lymphatiques (N0 à N3),
- M définissant l'absence ou la présence de métastases (M0 ou M+).

La classification génétique vise à rechercher la présence ou l'absence de certains gènes pouvant être des facteurs de risque ou de bon pronostic dans certains cancers et conditionner le traitement mis en place (ex : cancer du sein et Her2 (9)).

Depuis plusieurs années, le cancer fait l'objet de multiples recherches et les gouvernements successifs ont fait de la lutte contre le cancer un objectif majeur de santé publique, par l'intermédiaire de la mise en place de différents « plans cancers ».

Grâce aux différentes actions de prévention, le taux d'incidence a diminué de 1,4% chez l'homme et reste stable chez la femme avec +0,7%, entre 2010 et 2018. On estime cependant que 40% des cancers seraient évitables en adoptant une meilleure hygiène de vie. Le dépistage, plus important quantitativement et qualitativement, et permettant un diagnostic plus précoce, a entraîné une amélioration de la prise en charge, notamment avec le développement de la médecine personnalisée, l'utilisation de biothérapies et de nouvelles molécules innovantes. Ainsi, le taux de mortalité a diminué de 2%/an chez l'homme et de 0,7%/an chez la femme, entre 2010 et 2018 (10).

Cependant, aujourd'hui, 3,8 millions de Français ont présenté ou présentent un cancer, et on estime qu'on découvre en moyenne 1000 nouveaux cas chaque jour. Malgré les efforts et les progrès incontestables en matière de prévention, de dépistage et de traitements, le cancer constitue en 2021 la première cause de mortalité chez l'homme et la seconde chez la femme. En 2018, sur les 382 000 nouveaux cas de cancer, 54% étaient des hommes (avec un âge médian au diagnostic de 68 ans) et 46% étaient des femmes (avec un âge médian au diagnostic de 67 ans). Chez l'homme, le cancer le plus fréquent est celui de la prostate, qui représente 25% des cas. Chez les femmes, le cancer du sein arrive en tête, et représente 33% des cancers (10).

Parmi les 40% de cancer évitables, quatre principaux facteurs de risque ont été identifiés : la consommation chronique d'alcool, le tabac, le déséquilibre alimentaire ainsi que le surpoids et l'obésité (figure 4).

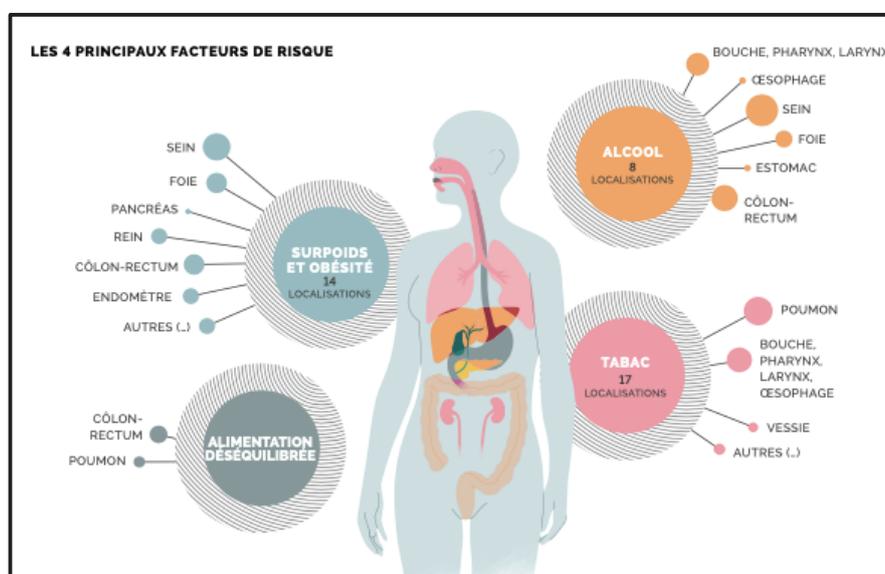


Figure 4 - Les facteurs de risque et les localisations possibles des cancers qu'ils peuvent entraîner, INCa (10)

Devant tout nouveau diagnostic de cancer ou en cas d'évolution défavorable de la maladie, les professionnels de santé doivent se réunir lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) afin d'étudier les résultats cliniques, paracliniques (imagerie, biologie, anatomopathologie, génétique...), la tolérance au traitement et décider, de façon collégiale, la prise en charge la plus adaptée dont devra bénéficier le patient. Cette RCP doit disposer d'une composition pluridisciplinaire avec un minimum de 3 médecins intervenant chez le patient cancéreux (oncologue, anatomopathologiste, radiologue...) (11). L'avis thérapeutique émis lors de la RCP devra être proposé au patient, à la suite de quoi il sera intégré à son dossier ainsi qu'au programme personnalisé de soins (PPS).

Le PPS est une synthèse du protocole thérapeutique et des soins de support remis au patient. Il lui permet à lui ainsi qu'aux différents professionnels de santé de disposer des données thérapeutiques ainsi que des différents coordonnés utiles pour une bonne prise en charge (12).

b. Traitements et effets indésirables

On peut définir trois classes de traitements anticancéreux : le traitement chirurgical, la radiothérapie et le traitement médicamenteux.

Le traitement chirurgical consiste en une exérèse partielle ou totale de la tumeur. Il peut également être utilisé à des fins de diagnostic (biopsie), de prophylaxie (exemple : mastectomie prophylactique et cancer du sein) ou de reconstruction.

La radiothérapie consiste à irradier les cellules cancéreuses afin de modifier leur appareil génétique et bloquer leur multiplication, permettant ainsi leur destruction. Ce traitement peut être employé par voie interne (administration ou implantation) ou externe (rayonnements ionisants ciblant les tissus à détruire).

Le traitement médicamenteux regroupe plusieurs classes d'anticancéreux : la chimiothérapie conventionnelle cytotoxique, l'hormonothérapie, les thérapies ciblées, l'immunothérapie et la biothérapie (figure 5, (13)).

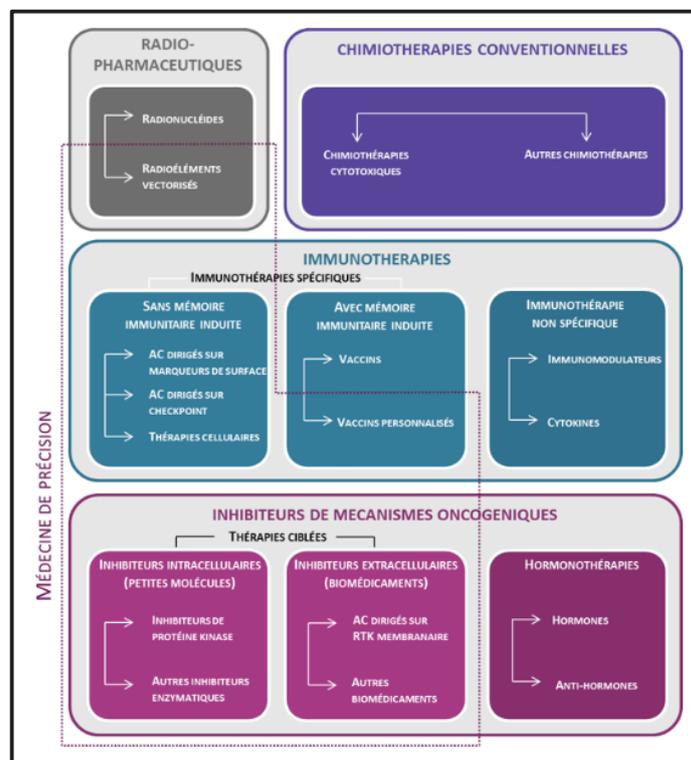


Figure 5 - Classification des thérapeutiques anticancéreuses, INCa (13)

Les cytotoxiques sont des molécules thérapeutiques chimiques, administrées par voie orale ou par voie injectable, détruisant les cellules ou les empêchant de se multiplier. La chimiothérapie cytotoxique va ainsi cibler toute cellule métaboliquement active et va induire de lésions de l'ADN, ou agir en bloquant les processus de division cellulaire (inhibition de la formation du fuseau mitotique, de la réplication de l'ADN...). Ils se répartissent en différentes classes : les alkylants et organoplatines, les inhibiteurs des topoisomérases I et II, les antimétabolites et les poisons du fuseau mitotique.

Chaque classe d'agent cytotoxique va interagir avec un constituant cellulaire de manière à inhiber la prolifération cellulaire. Ces molécules peuvent être combinées entre elles au sein de protocole de chimiothérapie, afin d'obtenir un effet synergique et éviter le risque de développement de mécanismes de résistance par les cellules tumorales.

Les alkylants et organoplatines vont agir au niveau de l'ADN et s'y fixer de manière irréversible par l'intermédiaire de liaisons covalentes, entraînant la formation de ponts intercaténaux ou intracaténaux, inhibant donc les capacités de réplication de l'ADN ainsi que celle de synthétiser des protéines par l'étape de transcription de l'ADN en ARN messager (14).

Les inhibiteurs de la topoisomérases, qui comprennent aussi les agents intercalants vont également avoir une action au niveau de l'ADN, entraînant la formation de lésions simple ou double brin, par création d'interférences au niveau de la fourche de réplication (inhibiteurs de la topoisomérase I) ou au niveau du degré d'enroulement de l'ADN (inhibiteurs de la topoisomérase II). Cela va avoir pour conséquence une inhibition de la synthèse protéique et de la capacité répliquative de la cellule (15).

Les antimétabolites analogues de bases sont des agents anticancéreux ciblant l'ADN qui vont présenter une similitude structurale avec les bases puriques ou pyrimidiques et qui vont bloquer la réplication en s'incorporant au hasard dans le brin néoformé, bloquant l'étape d'élongation du fait de leur structure chimique ne permettant pas l'accrochage d'autres bases à leur suite (16). Les antifoliques, eux, ne vont pas présenter une action directe sur l'ADN, mais vont bloquer la synthèse des bases par certaines voies métaboliques dépendantes des folates (17).

Les agents anti-microtubules vont agir sur le cytosquelette microtubulaire en empêchant la dynamique cellulaire au cours de la division, en inhibant la polymérisation ou la dépolymérisation des composants des microtubules, les monomères de tubuline. Cela va entraîner une incapacité pour la cellule d'établir le fuseau mitotique au cours de la division cellulaire et donc un blocage de la prolifération cellulaire (18).

Tableau 1 – Les chimiothérapies cytotoxiques disponibles

LES ALKYLANTS ET ORGANOPLATINES (19)(20)

MOUTARDES A L'AZOTE	Melphalan (Alkéran®)	Chlorambucil (Chloraminophène®)	Cyclophosphamide (Endoxan®)	Ifosfamide (Holoxan®)	Estramustine (Estracyt®)		
NITROSO-UREES	Carmustine (Bicnu®)	Fotemustine (Muphoran®)	Lomustine (Belustine®)	Streptozotocine (Zanosar®)			
DERIVES DU PLATINE	Cisplatine (Cisplatyl®)	Carboplatine (Paraplatine®)	Oxaliplatine (Eloxatine®)				
DIVERS	Mitomycine C (Amétycine®)	Dacarbazine (Déticène®)	Busulfan (Myléran®)	Procarbazine (Natulan®)	Thiotepa (Thiotepa®)	Temozolomide (Temodal®)	Pipobroman (Vercyte®)

Molécules disponibles en officine

LES INHIBITEURS DES TOPOISOMERASES (IT) (19)(20)

IT I, LES CAMPTOTHECINES	Irinotecan (Campto®)	Topotecan (Hycamtin®)	
IT II, NON INTERCALANTS, EPIPODOPHYLLOTOXINE ET ANTIBIOTIQUE CYTOTOXIQUES	Etoposide (Celltop®)	Dactinomycine (Cosmegen®)	
IT II, INTERCALANTS, ANTRACYCLINE DE PREMIERE GENERATION	Daunorubicine (Céribidine®)	Doxorubicine (Adriblastine®)	
IT II, INTERCALANTS, ANTRACYCLINE DE DEUXIEME GENERATION	Epirubicine (Farmorubicine®)	Idarubicine (Zavedos®)	Mitoxantrone (Novantrone®)

Molécules disponibles en officine

LES ANTIMETABOLITES (19)(20)

LES ANALOGUES DES BASES PYRIMIDIQUES	5-Fluorouracile (Fluorouracile®)	Capécitabine (Xeloda®)	Cytarabine (Aracytine®)	Gemcitabine (Gemzar®)
LES ANTIFOLIQUES	Méthotrexate (Methotrexate®)	Pemetrexed (Alimta®)	Raltitrexed (Tomudex®)	
LES ANALOGUES DES BASES PURIQUES	Mercaptopurine (Purinéthol®)	Fludarabine (Fludara®)	Cladribine (Leustatine®)	
INHIBITEUR DE LA RIBONUCLEOTIDE REDUCTASE	Hydroxyurée ou hydroxycarbamide (Hydrea®)			

Molécules disponibles en officine

LES AGENTS ANTI-MICROTUBULES (19)(20)

ALCALOÏDES DE LA PERVENCHE	Vinorelbine (Navelbine®)	Vinblastine (Velbe®)	Vincristine (Oncovin®)	Vinflunine (Javlor®)	Vindesine (Eldisine®)
TAXANES (DERIVES DE L'IF)	Docetaxel (Taxotère®)	Paclitaxel (Taxol®)	Cabazitaxel (Jevatana®)		
INHIBITEUR DE LA CROISSANCE DES MICROTUBULES	Eribuline (Halaven®)				

Molécules disponibles en officine

L'hormonothérapie est un traitement ciblant les hormones qui sont à l'origine de la stimulation des cellules cancéreuses. Cette thérapie est donc utilisée dans les traitements des cancers hormonaux-dépendants principalement les cancers gynécologiques et le cancer de la prostate. Il existe deux modes d'action : l'inhibition de la production d'hormones, aussi appelée l'hormonothérapie suppressive (exemple : anti-aromatases, analogues et antagonistes de la LH-RH...) et l'hormonothérapie additive qui va agir par blocage des récepteurs à ces hormones (ex : SERM, SERD, anti-androgènes).

Tableau 2 – Les hormothérapies disponibles

HORMONOTHERAPIE CHEZ LA FEMME			HORMONOTHERAPIE CHEZ L'HOMME				
ANTIOESTROGENES SERM (Selective Estrogen Receptor Modulator)	Tamoxifène (Nolvadex)	Toremifén (Fareston)	ANTIANDROGENE 1^{er} génération	Acétate de cyprotérone (Androcur)	Bicalutamide (Casodex)	Flucamide (Eulexine)	Nilutamide (Anandron)
ANTIOESTROGENES SERD (Selective Estrogen Receptor Degradation)	Fulvestrant (Faslodex)		ANTIANDROGENE 2^{ème} génération	Enzalutamide (Xtandi)			
PROGESTATIFS	Acétate de médroxy-progestérone (Divina)	Acétate de mégestrol (Megace)	OESTROGENE	Diethylstilbestrol (Distilbene)	Estramustine phosphate (Estracyt) <i>Apparenté</i>		
ANTIAROMATASES	Anastrozole (Femara) Letrozole (Arimidex)	Exémestane (Aromasine)	ANTAGONISTE LH-RH	Dégarélix (Firmagon)			
ANALOGUES LH-RH/GNRH	Goséréline (Zoladex)	Triptoréline (Decapeptyl)	ANALOGUES LH-RH/GNRH	Goséréline (Zoladex)	Triptoréline (Decapeptyl)	Leuproréline (Enantone)	

Les thérapies ciblées sont des molécules thérapeutiques chimiques qui vont avoir pour objectif de bloquer une voie métabolique précise en ciblant certaines protéines exprimées par la cellule tumorale. Il peut s'agir de protéines exprimées exclusivement par les cellules tumorales (exemple : BCR-ABL) ou présentes dans d'autres types cellulaires. Le blocage de cette voie de signalisation va entraîner une inhibition de la croissance tumorale de manière directe (inhibition de la prolifération cellulaire) ou indirecte (inhibition de la vascularisation par des antiangiogéniques, par exemple).

Cette classe des thérapies ciblées est composée majoritairement des inhibiteurs de tyrosine-kinase (ITK), qui ont révolutionné la prise en charge dans de nombreuses pathologies cancéreuses. Ces molécules vont avoir la capacité de se fixer sur un récepteur au niveau intracellulaire, sur le domaine tyrosine-kinase d'une protéine et d'entraîner un blocage de la fonction de ce domaine, permettant une inhibition de toute la voie de signalisation sous-jacente et donc le blocage de nombreuses fonctions impliquées dans le développement tumoral. Leurs indications sont multiples, autant dans les cancers solides qu'en oncologie. On peut par exemple citer :

Dans les cancers oncologiques (21) :

L'Imatinib : inhibition de BCR-ABL, dans la Leucémie Myéloïde Chronique

Le Ruxolitinib : inhibition de JAK2, dans les syndromes myéloprolifératifs (polyglobulie de Vaquez, myélofibrose, thrombocytémie essentielle)

Dans les cancers solides :

L'Erlotinib : inhibition d'EGFR, dans les cancers bronchiques non à petites cellules ou dans le cancer du pancréas

Le Lapatinib : inhibition de HER2, dans les cancers du sein

Les biothérapies sont des molécules synthétisées dans des systèmes biologiques (bactéries, levures...) par modification génétique et présentant une certaine complexité structurale. Il va s'agir de molécules biologiques qui vont être dirigées contre une cible particulière, justifiant également, à ce titre, leur classement dans les thérapies ciblées. Les biothérapies se sont développées de manière importante depuis les années 2000, et forment aujourd'hui une classe très vaste, avec des rôles très variés : modulateurs de la réponse immunitaire (cytokines, interférons), anticorps monoclonaux, protéines de fusion...

De la même manière que les thérapies ciblées chimiques, les anticorps monoclonaux vont cibler un récepteur en se fixant cette fois sur la partie extracellulaire de celui-ci, pouvant soit entraîner une activation de ce récepteur et donc de la voie de signalisation, soit bloquer son effet en entraînant un effet inhibiteur. Le champ d'application de ces anticorps monoclonaux est vaste, mais certains ont représenté une très grande avancée dans le traitement de pathologies pour lesquelles peu de traitements étaient disponibles, ou offrant une cible supplémentaire dans le cadre de la lutte contre le développement tumoral (22).

On peut par exemple citer :

Le Bevacizumab : anti-VEGF, anti-angiogénique

Le Cetuximab : anti-EGFR, anti-facteur de croissance

Le Rituximab : anti-CD20, anti-lymphocyte B

Les immunothérapies sont des biothérapies qui vont cibler spécifiquement certaines protéines empêchant la mise en place de la réponse immunitaire (check-points de l'immunité) afin de restaurer son action. Elles sont principalement utilisées en oncologie afin de permettre l'élimination des cellules tumorales qui exprimeraient une protéine inhibitrice par les cellules immunitaires (exemple : Pembrolizumab : anti-PD1, Ipilimumab : anti-CTLA4...) (23).

Les thérapies ciblées, dont l'immunothérapie, sont des traitements extrêmement intéressants en pratique clinique par leur effet localisé sur la tumeur. Cela en fait un domaine de recherche important, permettant de nombreux progrès à la fois en terme pharmacologique avec une multiplication des protéines tumorales

pouvant être ciblées, qu'en terme de survie pour les patients. De ce fait, le nombre d'anticancéreux de ces classes thérapeutiques est en constante augmentation, avec une cinquantaine de molécule en 2020 (24).

Les traitements anticancéreux sont particulièrement à risque iatrogène. En effet, en raison de la faible marge thérapeutique des médicaments anti-cancéreux, une attention particulière doit être portée sur les associations avec les autres traitements et leurs modalités de prises, pouvant être à l'origine d'une diminution de l'efficacité de la chimiothérapie, ou une augmentation de sa toxicité et donc favorisant la survenue des effets indésirables. Cette iatrogénie peut être causée par des interactions avec des traitements médicamenteux (exemple : IPP (25)) ou des thérapies complémentaires (compléments alimentaires, phytothérapie, aromathérapie...), ou encore par l'alimentation (exemple : jus de pamplemousse (26)). Ces interactions peuvent être d'origines différentes :

- Pharmacodynamiques : agonistes ou antagonistes du même récepteur, synergie d'action...
- Pharmacocinétiques : on distingue 4 grandes phases (ADME) dans le processus pharmacocinétique, qui vont conditionner en parti la réponse au traitement et le devenir de la molécule au sein de l'organisme. Chaque étape pharmacocinétique peut donner lieu à des interactions entre les traitements anticancéreux et les différentes molécules associées présentées précédemment (27)
 - o Absorption : plusieurs mécanismes peuvent interférer avec l'absorption, par exemple, les IPP sont à l'origine d'une modification du pH, les anti-diarrhéiques d'un ralentissement du transit...
 - o Distribution : elle peut être modifiée par des inhibiteurs ou des inducteurs des transporteurs, comme la P-gp
 - o Métabolisation : elle est fonction de différents types d'enzymes, celles-ci peuvent être inhibées ou induites modifiant ainsi leur effet sur la molécule anticancéreuse. Les principales enzymes impliquées sont les cytochromes P450 (28).
 - o Élimination : quelle soit biliaire ou rénale, elle peut être altérée par des inhibiteurs de transporteurs.

En dehors de la capacité d'autres molécules à influencer sur les traitements anticancéreux, ces derniers sont eux-mêmes directement à l'origine de nombreuses toxicités pour différents tissus. On peut regrouper ces effets indésirables en une classification par organes, et distinguer les troubles neurosensoriels, hépato-gastro-intestinaux, médullaires, musculo-squelettiques, cardiopulmonaires, rénaux, hormonaux, et cutanéomuqueux. Il est également important de noter que les traitements anticancéreux, par leur effet cytotoxique sur les cellules normales, peuvent également entraîner l'apparition de tumeurs secondaires, un certain temps après la

rémission d'un premier cancer. Ces toxicités ne sont pas systématiques et n'ont pas toujours de corrélation avec l'efficacité du traitement.

Certains effets indésirables vont être fréquemment rencontrés au cours des cures de chimiothérapies et sont communs à de nombreuses molécules, pouvant entraîner une altération de l'image du soi chez le patient sans être graves (exemple : alopecie). D'autres effets indésirables peuvent être plus handicapants ou entraîner une atteinte importante (mucites, douleurs, nausées et vomissements, syndrome main-pieds, neutropénies...). Ils peuvent donc donner lieu à des prises en charge particulières (soins de support) permettant d'atténuer ces effets, d'améliorer le confort du patient et de lui permettre la poursuite de son traitement anticancéreux.

De la même manière, certaines molécules spécifiques vont entraîner des toxicités d'un organe particulier de manière fréquente : il conviendra alors d'appliquer une surveillance particulière chez les patients traités par ces molécules, qui pourront éventuellement bénéficier de traitements préventifs. C'est le cas par exemple des anthracyclines et de leur toxicité cardiaque et de l'utilisation du dexrazoxane en prévention de l'atteinte myocardique (29), ou de l'utilisation de Mesna dans les protocoles impliquant du cyclophosphamide afin d'éviter la survenue de cystites hémorragiques (30).

Comme expliqué précédemment, les chimiothérapies cytotoxiques ont pour cible les cellules en division, avec peu de spécificité pour les cellules tumorales. C'est pour cette raison que les effets indésirables de ces traitements ont un impact principalement sur les tissus à renouvellement rapide.

De la même manière, même si les thérapies ciblées vont permettre une action plus localisée sur les cellules tumorales, les effets secondaires restent nombreux et sont propres à chaque molécule, qui peut avoir des toxicités particulières.

Les hormonothérapies présentent elles aussi de multiples effets indésirables, avec une majorité d'effet hormonaux, qui peuvent être d'apparition précoce (exemple : bouffées de chaleur) ou tardive (exemple : développement secondaire d'un cancer utérin).

Les traitements anticancéreux sont donc à l'origine de nombreux effets indésirables pouvant être d'une grande gravité. L'apparition de ces événements indésirables graves sont fonctions de plusieurs paramètres : type d'anticancéreux, dose administrée, association de molécules réalisée au sein d'un protocole, mais dépend aussi de certains paramètres propres au patient et de son état physiopathologique, de sa génétique, et de ses autres traitements.

Les effets indésirables les plus fréquents ou caractéristiques sont résumés dans les trois schémas suivants (19,20,31)

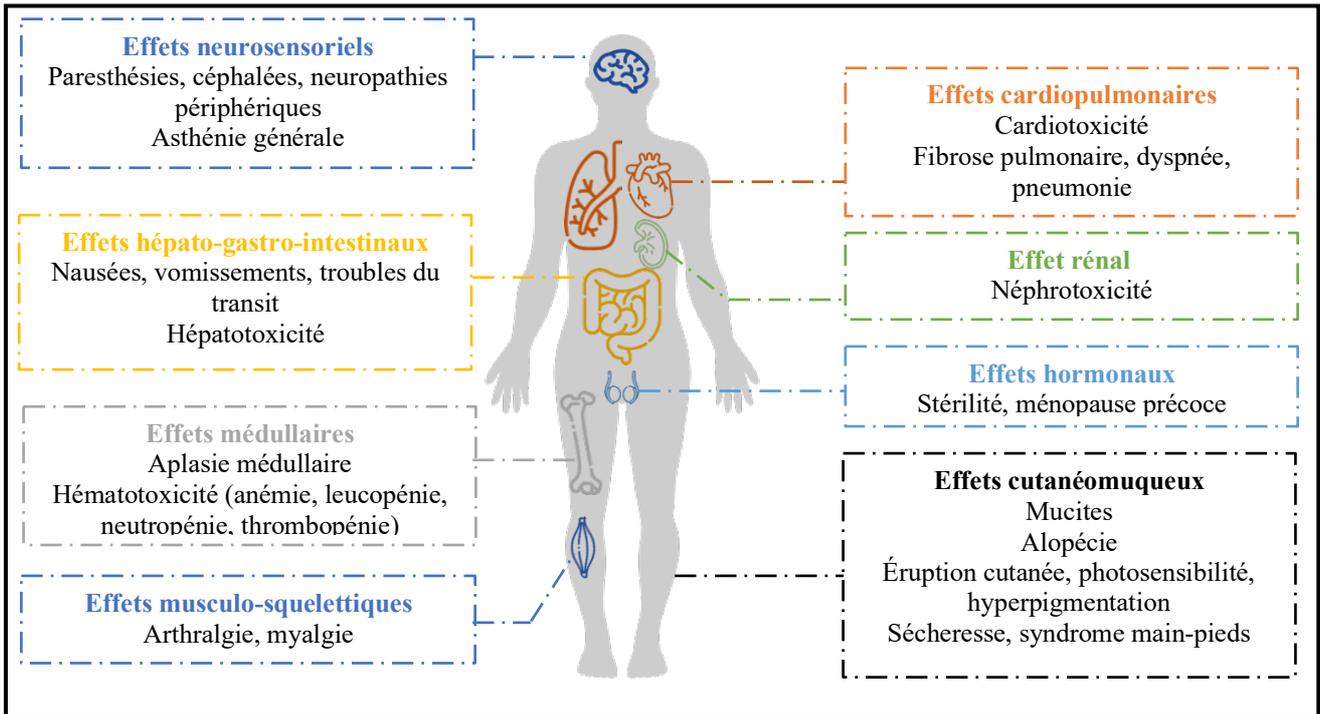


Figure 6 - Effets indésirables généraux des chimiothérapies cytotoxiques (19, 20)

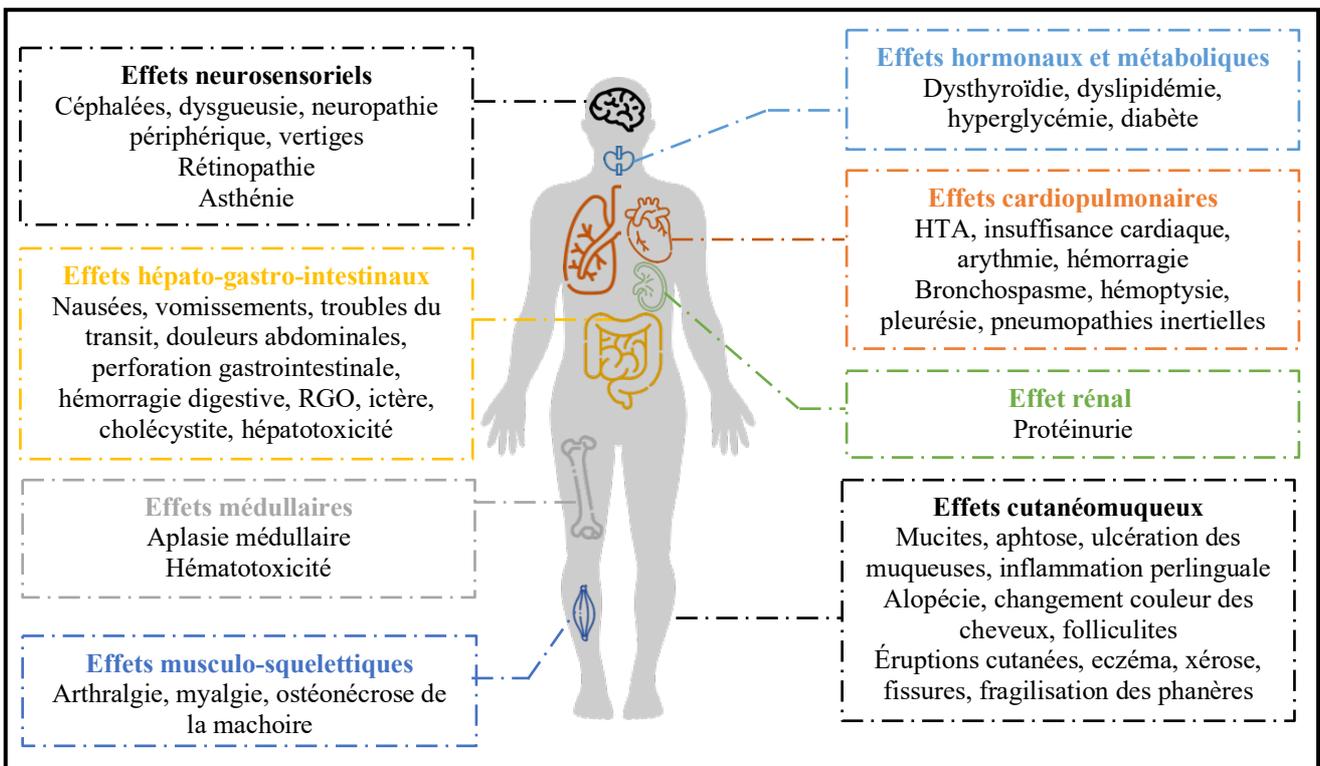


Figure 7 - Effets indésirables généraux des thérapies ciblées (19, 20)

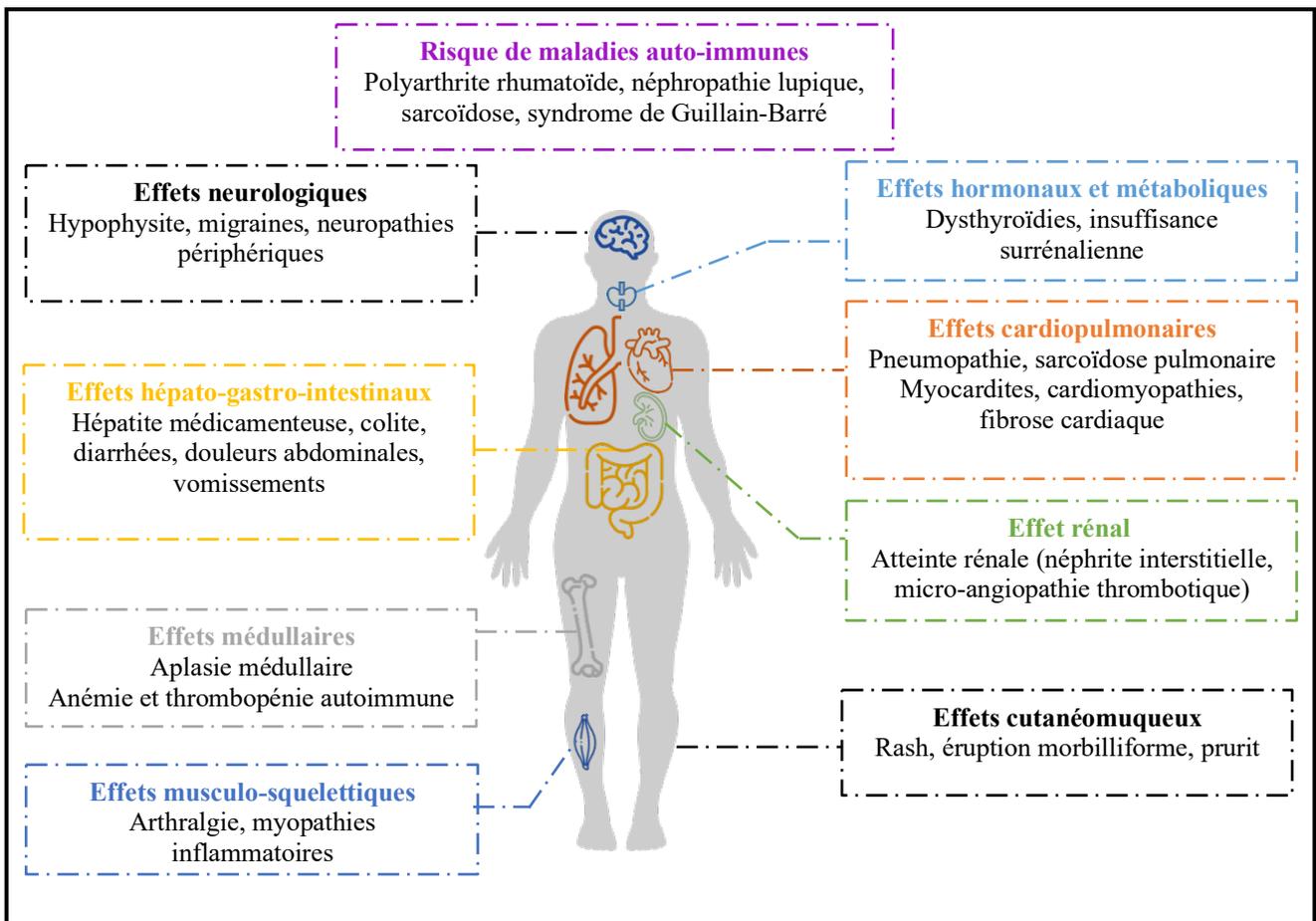


Figure 8 - Effets indésirables de l'immunothérapie (31)

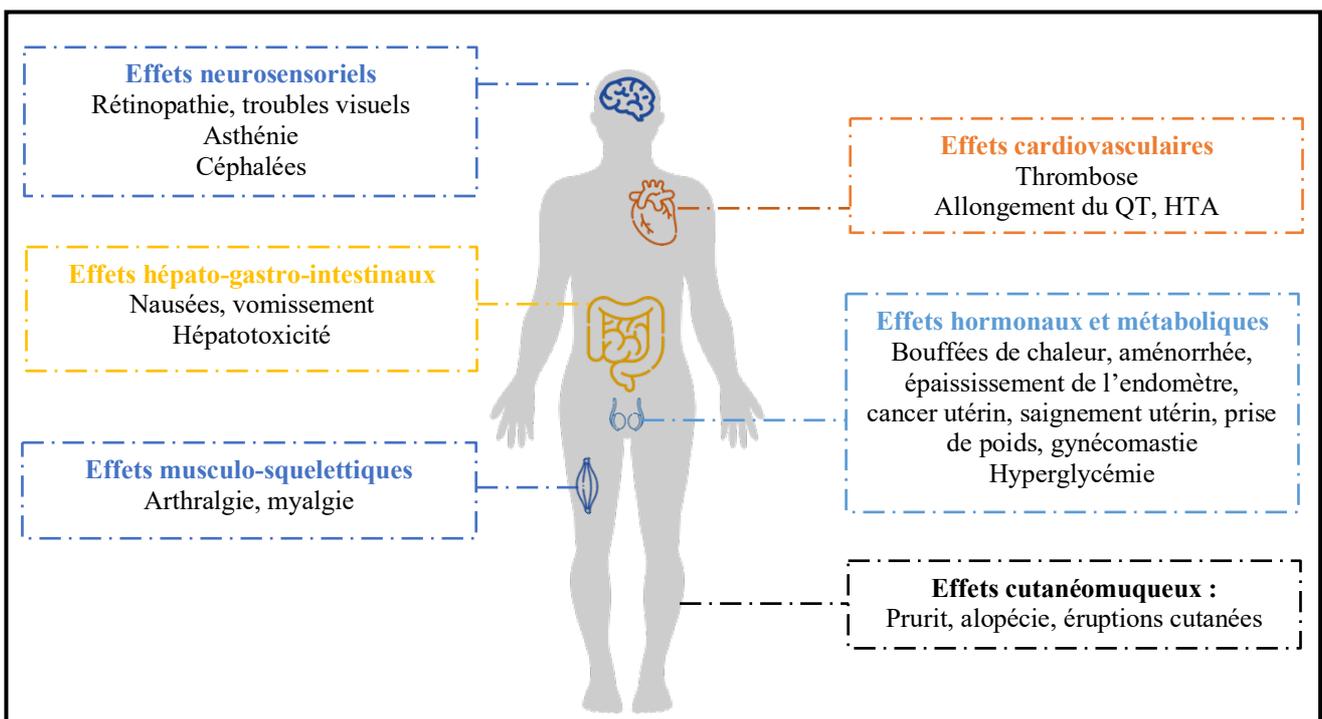


Figure 9 - Effets indésirables de l'hormonothérapie (19, 20)

Les effets indésirables des traitements anticancéreux sont classés en différents grades, définis par le CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) (32) selon une échelle allant de 1 à 5, et caractérisant la sévérité de ces effets indésirables, leur étendue, l'impact que ceux-ci peuvent entraîner sur le patient ainsi que la prise en charge nécessaire à l'apparition de ces effets délétères.

Ainsi, le grade 1 correspond à des symptômes absents ou légers : le diagnostic se fait grâce à un examen clinique simple. Aucune mise en place de traitement spécifique n'est nécessaire.

Dans le grade 2, les symptômes sont modérés mais interfèrent avec les « activités instrumentales de la vie quotidienne » (par exemple faire ses courses, préparer ses repas...), et pour lequel un traitement symptomatique minimal peut s'avérer nécessaire (par voie locale, par exemple).

Le grade 3 correspond à des symptômes sévères et invalidants : ils interfèrent avec les « activités élémentaires de la vie quotidienne » (faire sa toilette, s'habiller, se nourrir...), et pour lesquels une hospitalisation ou une prolongation de la durée d'hospitalisation est nécessaire.

Le grade 4 caractérise une mise en danger du patient, avec engagement du pronostic vital, nécessitant une prise en charge en urgence.

Enfin, le grade 5 est attribué à un effet indésirable qui serait à l'origine d'un décès chez le patient ayant reçu le traitement.

Si certains effets indésirables vont être à l'origine de symptômes très sévères, pouvant aller jusqu'au décès du patient, les toxicités n'ayant pas de gravité médicale peuvent également avoir un impact sur la qualité de vie. Ces toxicités peuvent donc être à l'origine d'une mauvaise adhésion thérapeutique et donc une diminution de l'observance des traitements anticancéreux (33).

Le pharmacien d'officine a donc une place majeure dans la gestion des effets indésirables du patient. À tout instant au cours de son parcours de soin, au comptoir de la pharmacie, lors de la dispensation du traitement, d'une demande d'autres médicaments, de compléments, de conseils, ou au cours des entretiens pharmaceutiques, notamment avec l'entretien thématique portant sur le quotidien et les effets indésirables, le patient va pouvoir faire part de la survenue de ces effets indésirables.

Le rôle du pharmacien sera alors d'écouter le patient, de le conseiller et de l'informer sur l'importance d'en parler avec son médecin. Il pourra également être amené à lui proposer des soins de support pour une prise en charge adaptée à son traitement afin d'améliorer la gestion des effets indésirables, ainsi qu'en analysant les différents aspects du mode de vie du patient pouvant interférer avec sa pathologie et ses médicaments, ceci afin de s'assurer de l'absence de risque iatrogène.

Ainsi, il est apparu que de plus en plus de patients souhaitent avoir recours à ces soins de support. Répondant à une demande également grandissante de la part des patients de se tourner vers des traitements d'origine

naturelle, les traitements complémentaires tels que la phytothérapie sont donc de plus en plus demandés par les patients atteints de cancer. Cependant, du fait du risque d'interactions médicamenteuses pouvant entraîner un rapport bénéfice/risque défavorable et du faible nombre de recommandation portant sur l'utilisation de la phytothérapie dans le cadre des pathologies cancéreuses, le principe de précaution, souvent avancé, condamne donc en parti l'accès des patients cancéreux à ces thérapeutiques, dans le cadre de soins de support.

II – Utilisation actuelle de la phytothérapie dans la prise en charge du patient cancéreux

a. Définition de la phytothérapie

Du latin *phyton*, qui signifie « plante », et *therapeia*, signifiant « traitement », la phytothérapie désigne la science étudiant l'utilisation thérapeutique des plantes.

Selon le National Center for Complementary and Integrative Health (NCCIH, agence gouvernementale américaine) les médecines alternatives et complémentaires (MAC) peuvent se définir comme l'ensemble des pratiques et des produits utilisés dans une région géographique donnée dans le but de soigner, et qui ne sont pas considérés comme appartenant au spectre de la médecine conventionnelle dans cette zone (et donc non intégrée au système de santé).

Ces MAC vont agir en entraînant un vaste panel d'effets notamment psychologique, physique, nutritionnel, associés ou non entre eux. Des exemples de thérapies complémentaires agissant sur chacun de ces aspects est disponible dans le tableau 3.

Tableau 3 – Exemples de thérapies complémentaires et de leurs effets

Mode d'action de la thérapie complémentaire	Exemple
Effet psychologique	Méditation, hypnose, yoga
Effet physique	Acupuncture, massage, yoga
Effet nutritionnel	Plantes, vitamines, minéraux, probiotiques

L'OMS, quant à elle, ajoute une nuance et la distingue de la médecine traditionnelle, qui se caractérise par toute pratique de santé ancrée dans l'histoire d'un pays.

Une autre définition intéressante lorsque l'on s'intéresse au cadre plus précis de la phytothérapie est celle de la Pharmacopée française, qui indique que les plantes médicinales sont des « drogues végétales dont au moins une partie possède des propriétés médicamenteuses ». Celles-ci doivent être inscrite dans la Pharmacopée afin d'être considérées comme plantes médicinales.

Chaque plante possède une dénomination binomiale scientifique établie en 1753 par Carl Von Linné (1707-1778) (34). Cette dénomination est composée de deux noms latins, le nom de genre puis le nom d'espèce suivi de la première lettre du nom du botaniste ayant identifié pour la première fois la plante. Enfin, la famille de la plante est également indiquée. Cette nomenclature permet de standardiser la manière de nommer ces plantes afin d'éviter les confusions.

Les plantes vont être composées de molécules diverses, qui peuvent présenter une activité directe ou indirecte : en effet, certaines molécules ne vont pas être dotées d'activité intrinsèque mais vont permettre d'entraîner une synergie d'action avec d'autres composés présents dans la plante, leur conférant ainsi un rôle important dans l'activité et les propriétés de la plante consommée en totalité.

Pour une même plante, ses différentes parties (feuilles, racines, fleurs) peuvent avoir des compositions qui diffèrent. Il est important de noter que l'environnement, le type de culture, le stade végétatif, les méthodes d'extraction, ainsi que d'autres paramètres vont pouvoir entraîner des variations de la composition de la plante et sa qualité, et donc son efficacité.

Par exemple, le romarin n'aura pas la même composition selon la région géographique où il a été cultivé. Ainsi, un romarin provenant du Maroc ou de la Tunisie sera riche en cinéole et plus pauvre en camphre et carbures. En Espagne, au contraire, le romarin cultivé sera riche en carbures et en camphre, et pauvre en cinéole. En France, il présentera d'autres composants, tels que les alpha pinène, la verbérone... (35).

Les plantes peuvent s'administrer seules ou en association, par exemple dans le cas des mélanges pour tisane, permettant une synergie des différentes molécules contenues dans chacune d'entre elle.

L'usage de la phytothérapie peut se faire par l'utilisation de plantes sous différentes formes galéniques. Les formes disponibles sont résumées dans le tableau 4 ci-dessous.

Tableau 4 – Résumé des différentes formes galéniques disponibles pour la phytothérapie

Forme	Méthode et Posologie (36)
Tisane	<ul style="list-style-type: none"> ○ Infusion : verser de l'eau bouillante (pour les feuilles et fruits) ou frémissante (pour les fleurs, sommités fleuries) sur la plante pendant quelques minutes (de 5 à 10 minutes, jusqu'à 20 minutes), puis filtrer ○ Décoction suivie d'une infusion (pour les parties dures des plantes, racines, les écorces, les semences) : laisser bouillir la plante pendant 2 (semences, tiges, fruits), 5 ou 10 (pour les racines, écorces) minutes, puis laisser infuser 5 à 10 minutes et filtrer ○ Macération pour les plantes altérées par la chaleur : laisser les plantes dans de l'eau de 30 minutes à 12h <p>Les tisanes ne peuvent se conserver plus de 24 h : au-delà il y aura un risque de développement bactérien et d'oxydation</p>
Teinture mère, extrait hydro alcoolique	Macération de plante dans l'alcool. Administrer 20 à 30 gouttes par jour, 1 à 3 fois par jour dans de l'eau
Extrait de plante standardisé (EPS)	Extraction des principes actifs de la plantes par un mélange d'alcool et d'eau puis évaporation de l'alcool et stabilisation par de la glycérine. 1 cuillère à café 1 à 2 fois par jour
Extrait fluide	Plante sèche sous forme de poudre puis lixiviation avec de l'alcool. 25 gouttes 1 à 2 fois par jour
Poudre de plante	Séchage puis broyage mécanique ou cryobroyage (congélation à -196°C avec azote liquide puis broyage). 1 à 3 cuillère à café par jour. Peut être administré sous forme de gélule
Extrait sec	Extraction par un solvant (macération ou lixiviation) et séchage. 500 mg à 3g par jour. Peut être administré sous forme de gélule ou de comprimé

La Pharmacopée française, ouvrage réglementaire de référence, recense et indique les monographies des plantes réparties en deux listes, A et B. La première publication de cet ouvrage date de 1933 et a profité de nombreuses révisions dont la dernière a été réalisée en 2020.

La liste A est constituée de « plantes médicinales utilisées traditionnellement », elle comprend environ 450 plantes, avec 148 plantes libérées du monopole pharmaceutique.

La liste B est constituée de « plantes médicinales utilisées traditionnellement en l'état ou sous forme de préparation dont les effets indésirables potentiels sont supérieurs au bénéfice thérapeutique attendu », elle comprend environ 150 plantes.

Chaque monographie va contenir : la dénomination de chaque plante (nom français et latin), sa définition (partie de la plante utilisée, teneur minimum en principe actif), sa méthode de production et ses différents caractères (aspect macroscopique et microscopique, aspect aromatique) permettant son identification par des méthodes d'identification de référence, ainsi que les résultats attendus pour une identification correcte. Il est également indiqué la méthodologie des essais nécessaires à mettre en place pour la réalisation de contrôles (méthode d'analyse et valeurs normales attendues), ainsi que les dosages à effectuer afin de contrôler la présence de certains marqueurs de qualité.

L'identification d'une plante doit donc se faire par un examen macroscopique, microscopique et chimique. Cela permet de s'assurer de la bonne identité de la plante mais aussi de sa qualité avec par exemple l'absence de moisissures, pesticides ou encore la présence de principes actifs à une concentration satisfaisante.

Au niveau européen, des monographies harmonisées entre les différents pays sont également établies par l'HMPC (Committee on Herbal Medicinal Products) et publiée par l'EMA (European Medicines Agency). Ces monographies spécifient les indications d'usage traditionnel et d'usage médical bien établies.

La phytothérapie dispose d'un cadre réglementaire différent selon la désignation sous laquelle elle a été déclaré : on distingue ainsi les médicaments de phytothérapie, les compléments alimentaires et les dispositifs médicaux, avec en plus un cas particulier qui est les mélanges de plantes pour tisanes. De plus, il est également à noter que les préparations magistrales et officinale peuvent impliquer des produits phytothérapeutiques.

Préparation magistrale et officinale

Selon l'Art. L. 5121-1, 1° et 3° du code de la santé publique (CSP) (37), une préparation magistrale correspond à « tout médicament préparé selon une prescription médicale destinée à un malade déterminé en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible », elle doit répondre à une prescription faite par un médecin.

Une préparation officinale correspond à « tout médicament préparé en pharmacie, inscrit à la pharmacopée ou au formulaire national et destiné à être dispensé directement aux patients ».

Médicaments à base de plante

Selon l'Art. L. 5121-1, 16° du CSP (37), « un médicament à base de plante est un médicament dont la substance active est exclusivement une ou plusieurs substances végétales ou préparation à base de plantes, ou une association de plusieurs substances végétales ou préparations à base de plantes ».

Les médicaments à base de plantes nécessitent une AMM (autorisation de mise sur le marché) qui est délivrée par l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament). En fonction de la plante, trois procédures de demande d'AMM peuvent être effectuées : une demande classique, une demande qui peut être « aménagée » ou le passage par une procédure simplifiée.

La demande d'AMM classique demande la réalisation d'un dossier complet avec notamment la nécessité d'effectuer des essais précliniques et cliniques afin de prouver l'efficacité et l'innocuité du médicament.

La demande d'AMM aménagée pourra être effectuée dès lors que l'usage médical et l'intérêt thérapeutique ainsi que l'innocuité de la plante est déjà bien établi dans la bibliographie scientifique.

La demande d'AMM simplifiée pourra être réalisée pour les « médicaments traditionnels à base de plantes » répondant aux 5 critères suivants :

- posséder des indications permettant sa prise sans surveillance particulière à mettre en place
- disposer d'un dosage ainsi que d'une posologie établie
- utilisation par voie orale, voie externe ou inhalation
- bénéficier d'un usage traditionnel depuis 30 ans dont au moins 15 ans dans l'Union Européenne
- présenter dans la bibliographie scientifique des preuves de son innocuité et de sa potentielle efficacité (38)

Pour ces médicaments à base de plantes, c'est l'ANSM qui est compétente dans le cadre du contrôle de la conformité du dossier d'AMM ainsi que des étapes de surveillance post-autorisation (pharmacovigilance).

Compléments alimentaires

Selon la directive 2002/46/CE du Parlement Européen (39), transposée en France par le décret n°2006-352 du 20 mars 2006, les compléments alimentaires sont « des denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances

ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés ». Les compléments alimentaires peuvent être à base de plusieurs classes de composants, notamment des plantes, mais également des minéraux, des oligo-éléments, des vitamines...

Dans ce cas, la plante ne sera donc pas considérée comme un médicament mais comme une denrée alimentaire et devra répondre aux réglementations de celle-ci.

Les compléments alimentaires doivent être déclarés auprès de la DGCCRF (Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes).

En 2019, la DGCCRF a publié une liste de 1011 plantes autorisées dans les compléments alimentaires (40). Pour ces compléments alimentaires, les possibles effets indésirables devront être signalés auprès de l'ANSES (Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation), qui possède une mission de nutrivigilance. A la suite de ces remontées d'effets indésirables, l'ANSES peut donc demander des évaluations et créer des alertes si nécessaire.

Les dispositifs médicaux

Selon l'Art. L5211-1 du CSP (41), un dispositif médical est utilisé « à des fins médicales et dont l'action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens ». Ainsi, certaines plantes, par leur mécanisme, sont déclarées en tant que dispositifs médicaux. C'est le cas par exemple du traitement de la constipation par les graines de chia (*Salvia hispanica*).

Les dispositifs médicaux doivent être déclarés auprès de l'ANSM et posséder le marquage CE.

C'est, dans le cadre des dispositifs médicaux, l'ANSM qui a compétence et qui va exercer dans ce cas une mission de matériovigilance.

Mélanges pour tisane

Les mélanges pour tisane sont considérés comme des préparations officinales mais peuvent être délivrées sans ordonnances. Ils sont soumis à une réglementation publiée dans une monographie de la Pharmacopée française (42).

Ces mélanges pour tisane doivent donc répondre à certains critères : ils doivent être en vrac, être constitués d'un maximum de 10 plantes présentes dans la Pharmacopée française ou européenne, comprenant 5 plantes avec des substances actives (minimum 10%), 3 plantes à visée gustative (maximum 15%), et 2 plantes améliorant l'aspect (maximum 10%).

De plus, toutes les plantes ne peuvent pas être mélangées entre elles : leurs propriétés et leur mode de préparation doivent se correspondre et être compatibles. Chaque lot doit peser entre 100g et 3kg (43).

Une même plante peut donc être déclarée de plusieurs manières, et ainsi être soumise à des obligations et des réglementations différentes.

b. Utilisation historique et récente de la phytothérapie

Les premières traces d'utilisation de plantes à usage thérapeutique datent de la préhistoire. Au cours des âges, l'humain a toujours tenté d'utiliser son environnement, et notamment les plantes, afin de se soigner.

Le premier recueil de plante a été découvert sur le papyrus égyptien Ebers, datant de 1500 avant J-C.

Dans l'Antiquité est apparue la première pharmacopée, écrite par Hippocrate : le *Corpus Hippocraticum*, qui décrit 230 plantes. De la même manière, plus tard, Discorde écrira *De Materia Medica*, qui recense 600 plantes, et qui sera mis à jour en 512, date à laquelle une nouvelle version de *De Materia Medica*, notamment illustrée par des dessins de plantes, sera publiée et constituera le premier herbier illustré.

Des fouilles datant du Moyen-Âge ont montré que certaines plantes étaient également utilisées à cette époque, par exemple le pavot qui pouvait être utilisé contre la douleur. Sous Charlemagne, il avait également été conseillé à tous les monastères et abbayes de cultiver 88 plantes afin de pouvoir les utiliser à des fins thérapeutiques afin d'avoir la capacité de traiter un large spectre de malades.

De tout temps, les plantes médicinales ont donc été utilisées comme traitements. Deux groupes de médecines traditionnelles coexistaient, celles transmises par tradition orale, appelées « médecines populaires » (Afrique, Amérique du Sud, Asie), et celles transmises par écrit, considérées comme « médecines savantes » (médecines arabo-persane, ayurvédique, chinoise, égyptienne, grecque).

Avec l'avènement de la chimie, les médecines naturelles ont laissé place aux traitements allopathiques qui se sont développés de manière extrêmement rapide et importante, pour culminer à ce que l'on connaît actuellement. Il est tout de même important de rappeler que de nombreux principes actifs chimiques proviennent de composés isolés de plantes. C'est par exemple le cas de la morphine (antalgique) issu du pavot à opium (*Papaver somniferum*), de la digoxine (anti-arythmique) provenant de la digitale pourpre (*Digitalis purpurea*), mais aussi en oncologie avec le paclitaxel (cytotoxique) issu de l'If commun du pacifique (*Taxus baccat*) et la vinblastine (cytotoxique) issue de la pervenche de Madagascar (*Catharuranthus roseus*) (44). En 2010, on estimait que 40% à 70% des médicaments provenaient de substances naturelles (45).

Cependant, la phytothérapie traditionnelle et complémentaire est de nouveau en plein essor depuis quelques années : en 2011, 63% des Français faisaient confiance à la phytothérapie et 45% indiquaient avoir recours à la phytothérapie (46).

En effet, il apparaît de plus en plus que les patients ne souhaitent plus être traités uniquement avec des médicaments allopathiques classiques. Ainsi, les médecines naturelles font l'objet de nombreuses demandes, avec plusieurs objectifs (46) : dans un rôle de prévention des affections pour 43% des consommateurs de

phytothérapie (par exemple avec l'utilisation d'échinacée dans la stimulation des défenses immunitaires), ou pour traiter des pathologies bénignes pour 30 à 40% des consommateurs (par exemple l'utilisation du fenouil dans le traitement des troubles digestifs). 28% des consommateurs voudraient également l'instauration de la phytothérapie en traitement de première intention dans certaines pathologies après dispensation des règles hygiéno-diététique et avant instauration d'un traitement allopathique en cas d'échec (par exemple la levure de riz rouge dans le traitement des dyslipidémies), et 35% souhaiteraient utiliser la phytothérapie en traitement complémentaire lors de l'utilisation de molécules allopathiques (par exemple : gingembre dans les nausées chimio-induites).

Malgré l'existence d'un monopole pharmaceutique, il est possible de se procurer des plantes en dehors du circuit pharmaceutique classique, car comme décrit précédemment, 148 plantes ont été libérées de ce monopole. De la même manière, les compléments alimentaires peuvent se trouver dans différents lieux : en pharmacie, en herboristerie, mais également en grand magasin, dans des marchés et plus récemment sur internet.

Le pharmacien, du fait de ses connaissances pharmacologiques, en pharmacognosie ainsi qu'en phytothérapie, est un professionnel compétent pour conseiller le patient, tout en vérifiant que le patient consomme les plantes de façon appropriée et sans risques pour sa santé. Par ses compétences et par son interrogatoire au comptoir de la pharmacie, le pharmacien d'officine va pouvoir limiter la prise déraisonnable de médicaments phytothérapeutiques et conseiller au mieux le patient afin de répondre à ses besoins. Le circuit de la pharmacie permettant une grande traçabilité et une sécurité vis-à-vis des falsifications, le patient est donc protégé du charlatanisme auquel il pourrait être exposé.

c. Définition du rapport bénéfice/risque chez le patient cancéreux

1. Indications recherchées par le patient et avantages des thérapies complémentaires

On estime que 30 à 70% des patients atteints de cancer ont recours aux MAC (47), et que la consommation de celles-ci augmente suite au diagnostic d'un cancer (48). La population majoritaire parmi les consommateurs de MAC sont les femmes jeunes, avec un niveau d'éducation élevé (49). Dans une étude européenne de 2005, les patients présentant un cancer solide qui utilisaient le plus les MAC étaient ceux atteints de cancer du pancréas, du foie, des os, et du cerveau. On peut noter également que les patients atteints de cancer du sein, de l'estomac et des organes reproducteurs étaient également des consommateurs importants de médecine complémentaire. Concernant le type de médecines complémentaires utilisés, la phytothérapie faisait partie des cinq MAC les plus utilisées chez le patient atteint de cancer (48).

Les raisons de la consommation de ces thérapies complémentaires, dont l'usage des plantes médicinales, sont multiples.

Certains patients exprimaient la volonté « d'augmenter leurs chances de guérison », en renforçant le système immunitaire afin de réduire le développement des tumeurs ou d'éviter une infection en parallèle qui pourrait affaiblir d'autant plus le patient. D'autres raisons invoquées étaient une recherche d'un effet potentialisant le traitement anticancéreux, ou encore un effet préventif, par exemple avec des plantes aux propriétés antioxydantes, ces dernières permettant également de limiter les toxicités des traitements anticancéreux sur les cellules saines, mais entraînant un risque de diminuer l'effet de certains anticancéreux agissant par oxydation de macromolécules des cellules tumorales. C'est par exemple le cas du thé vert (50), cependant, nous ne développerons pas dans cette thèse les potentiels effets anticancéreux de certaines plantes, notre axe étant focalisé sur celles pouvant être utilisées en accompagnement de traitements anticancéreux conventionnels.

De la même manière, certains patients consomment de la phytothérapie comme traitement symptomatique. Dans ce cas, les thérapies complémentaires à base de plante font partie intégrante des soins de soutien qui sont mis en place afin de limiter les effets toxiques des anticancéreux. En effet, comme nous l'avons décrit précédemment, les traitements anticancéreux peuvent être à l'origine de nombreuses toxicités. Ces effets indésirables peuvent avoir un grand retentissement sur la santé du patient mais aussi sur sa qualité de vie, ce qui est une autre raison mise en avant pour laquelle le patient peut vouloir consommer de la phytothérapie (51). Afin de prévenir et de diminuer l'intensité des effets secondaires, des « thérapies de soutien » peuvent être mises en place. Elles sont constituées de règles hygiéno-diététiques, de traitements et de soins de confort. Les plantes possèdent une multitude d'indications par la diversité de leurs propriétés dues à leur composition complexe. Ainsi, certaines plantes ont des indications dans des symptômes d'origine psychiques tels que l'anxiété ou l'insomnie, alors que d'autres vont permettre un effet sur des altérations physiques et physiopathologiques : la douleur, l'inflammation, les troubles hépato-gastro-intestinaux...

Les patients peuvent donc vouloir compléter leur traitement anticancéreux par des plantes qui leur permettront de mieux gérer leur maladie et leur traitement allopathique.

Ces effets secondaires ne sont pas à négliger, et peuvent avoir un grand retentissement sur la santé du patient.

Enfin, le patient peut consommer de la phytothérapie dans le but d'améliorer sa qualité de vie (51). Il est important de noter qu'un patient présentant moins d'effets indésirables pourra adhérer plus facilement à la poursuite de son protocole anticancéreux. Globalement, les patients utilisant des MAC en semblent satisfaits et déclarent en grande partie qu'ils jugent efficace la prise de ces traitements (48).

Les patients qui envisageraient de s'orienter vers les MAC déclarent vouloir s'impliquer dans la prise en charge de leur pathologie et de « jouer un rôle actif dans leur parcours de soin » (49).

Les principales plantes utilisées de façon courante en population générale ont généralement peu d'effets secondaires graves chez les patients ne présentant pas de contre-indications : la plupart sont des troubles gastro-intestinaux. Leur véritable problématique pourrait cependant être le risque de iatrogénie en interagissant avec le traitement anticancéreux.

2. Risques associés à l'utilisation de phytothérapie

Le principal risque de la prise de thérapies complémentaires, dont la phytothérapie, est l'automédication « sauvage », qui peut se définir comme l'emploi de traitements par le patient sans avis auprès de professionnel de santé.

En 2008, un sondage réalisé auprès de la population américaine âgée de 50 ans et plus montrait que presque deux tiers des personnes sondées déclaraient utiliser des formes de médecines complémentaires ou alternatives. Le sondage mettait également en valeur le manque de communication entre le patient et son médecin, seulement un tiers des consommateurs de MAC l'ayant déclaré auprès de ce dernier. Les trois raisons les plus fréquemment invoquées sont : la question ne leur a jamais été posée, ils ne savent pas qu'il était nécessaire d'informer son médecin, et qu'ils n'ont pas eu le temps nécessaire pour en parler à leur médecin lors de la consultation (52). Il apparaissait également dans une étude que les patients ne prenaient pas la mesure des effets indésirables qui peuvent être engendrés par la prise de plantes, secondaires aux interactions qu'elle peut provoquer (49).

Concernant ce manque d'information, le NIH (National Institutes of Health) a mis en place en 2018 une campagne de prévention afin d'inciter les patients à informer leurs médecins dans le cas où ils consommeraient ou souhaiteraient consommer des MAC.

Une fois informé, le professionnel de santé peut donc limiter les risques liés à l'utilisation de phytothérapie et conseiller le patient de manière à éviter le risque d'incompatibilité médicamenteuse.

i. Les interactions

Comme nous l'avons énoncé précédemment, les traitements utilisés en oncologie présentent souvent une faible fenêtre thérapeutique, c'est-à-dire que leur concentration plasmatique et tissulaire doit être comprise dans un intervalle précis afin qu'ils ne soient ni toxiques ni inefficaces. Leur concentration, et donc leur action, peut donc être modifiée facilement par de nombreux facteurs.

De plus, comme nous avons pu le dire précédemment, les plantes vont être capables d'entraîner des interactions avec les médicaments anticancéreux. Ces interactions peuvent être de deux types, pharmacodynamiques, par compétition au niveau de la cible des anticancéreux, et pharmacocinétiques, par

action sur toutes les étapes de la vie du médicament *in vivo*, de la prise médicamenteuse jusqu'à l'élimination de la molécule.

Les interactions pharmacocinétiques peuvent être prédites de façon plus évidente et précise que les interactions pharmacodynamiques, pour lesquelles l'identification de mécanismes peut s'avérer complexe (53).

Au niveau pharmacocinétique, la phytothérapie peut avoir une action sur les quatre grandes étapes du devenir du médicament : l'absorption, la distribution, le métabolisme, et l'élimination.

Lors de l'absorption, l'utilisation de certaines plantes va pouvoir entraîner une diminution des concentrations plasmatiques de médicament. C'est par exemple le cas des plantes à mucilage pour lesquelles leur utilisation devra toujours se faire à distance de toute autre prise médicamenteuse (54).

Les plantes peuvent également interagir lors de l'étape de biotransformation qui permet, par différentes réactions enzymatiques, de métaboliser le médicament en métabolites actifs ou inactifs, qui a pour objectif de favoriser son élimination par voie urinaire ou biliaire. Ce processus comprend deux étapes, constituées de deux types de réaction : les réactions de phase I aussi appelées réactions de fonctionnalisation et celles de phase II, dites de conjugaison.

La principale interaction se produit lors de l'étape de fonctionnalisation avec les enzymes de phase I, qui vont impliquer de manière très fréquente les cytochromes P450 (CYP450). Ces derniers permettent la métabolisation de très nombreux médicaments. Durant cette étape, les différentes plantes peuvent être des substrats de ces enzymes, des inhibiteurs ou des activateurs des différentes isoformes de CYP450 (55).

L'inhibition des CYP450 va entraîner une augmentation de l'exposition au médicament, par augmentation de sa concentration plasmatique, et une diminution de l'exposition à ses métabolites. Ainsi, dans le cas d'un médicament directement actif, le patient sera exposé à une majoration du risque de toxicité médicamenteuse, et dans le cas d'une prodrogue, à une baisse de l'efficacité.

A l'inverse, l'activation des CYP450 entraîne une diminution de l'exposition au médicament et une augmentation de l'exposition à ses métabolites. Ainsi dans le cas d'un médicament directement actif, le patient sera exposé à un risque de diminution de l'efficacité, et dans le cas d'une prodrogue, à une majoration du risque de toxicité.

Lors des réactions de conjugaison, les interactions pourront également se produire avec les différentes enzymes de phase II (UDP-glucuronyltransférase ou UGT, glutathion-S-transférase ou GST...).

Enfin, les différents transporteurs d'efflux ou d'influx, pourront également être impactés, par induction ou inhibition. La protéine principalement retrouvée dans cette classe de transporteurs est la P-glycoprotéine (P-gP), qui est une protéine d'efflux cellulaire (56).

L'induction de la P-gP aura comme conséquence une baisse de l'efficacité, et une inhibition de celle-ci entrainera une augmentation de la toxicité.

Une étude a évalué l'utilisation de médecine complémentaire chez 132 patients sous traitement anticancéreux. Les auteurs ont recherché les potentielles interactions pharmacocinétiques entre 42 combinaisons d'agents anticancéreux et de molécules utilisées dans le cadre de la médecine complémentaire. Seulement 2 de ces combinaisons présentaient un potentiel d'interaction pharmacocinétique de faible importance clinique. 40% des combinaisons n'avaient pas de risque d'interaction attendu avec le traitement anticancéreux, et 55% pouvaient entraîner une interaction décrite comme théorique ou peu probable. Les résultats de cette étude permettent donc de mettre en perspective le principe de précaution utilisé par défaut et empêchant les patients d'accéder aux médecines complémentaires (49).

Plusieurs études menées aux États-Unis s'intéressaient au risque d'interaction entre les plantes les plus consommées avec les traitements anticancéreux. Il est apparu que 5 plantes ont été identifiées comme étant les plus à risque d'interaction : l'ail, le ginkgo, le ginseng, l'échinacée, et le millepertuis (57,58).

Cependant, la plupart des études ont été réalisées *in vitro*, bien souvent à des concentrations largement supérieures aux recommandations et à celle utilisées en thérapeutique chez l'Homme. Ainsi, il est rare que la signification clinique des potentielles interactions soit réellement mesurée.

Au niveau pharmacodynamique, les plantes peuvent interagir avec certaines chimiothérapies et présenter un effet antagoniste, par compétition au niveau d'un récepteur par exemple, ou par effet additif, entraînant un effet égal à la somme des effets de chaque molécule, ou synergique, pour lequel l'action globale est supérieure à la somme des effets entraînés par chacune des molécules.

Les principaux mécanismes pharmacodynamiques à l'origine d'interaction entre plantes et traitements anticancéreux sont développés dans le paragraphe suivant.

Les plantes antioxydantes

Certaines plantes médicamenteuses possèdent des propriétés anti-oxydantes et peuvent donc avoir des effets antagonistes avec les traitements anticancéreux aux propriétés oxydantes (radiothérapie, anthracyclines, dérivés du platine, agents alkylants). Cependant, plusieurs études ont montré un effet protecteur de ces plantes contre les toxicités de ces traitements, en neutralisant les radicaux libres, sans entraîner de diminution de l'efficacité du traitement anticancéreux. Par principe de précaution et du fait d'un manque de données conséquentes, il reste cependant déconseillé de réaliser ce genre d'association (59).

Les plantes phytoestrogéniques

Comme décrit précédemment, l'hormonothérapie consiste à diminuer l'effet des hormones sur le tissu tumoral, que ce soit par inhibition de leur production ou blocage de leurs récepteurs.

Les plantes phytoestrogéniques, par leur composition en isoflavones, lignanes et coumestanes, ont la capacité de se fixer sur les récepteurs aux œstrogènes et pourront donc avoir un effet antagoniste de l'hormonothérapie tout en provoquant la croissance des tumeurs hormonosensibles.

Il est cependant à noter que dans certaines études, il a été démontré le rôle bénéfique de ces plantes phytoestrogéniques : le soja, par exemple, diminuerait le risque de récurrence de cancer du sein (60), et présenterait également un effet bénéfique sur la mortalité (61).

Liste non exhaustive de plantes phytoestrogéniques : Angélique (*Angelica sinensis*), Anis étoilé (*Illicium verum*), Anis vert (*Pimpinella anisum L.*), Carvi (*Carum carvi L.*), Cimicifuga (*Cimicifuga racemosa L.*), Fenouil (*Foeniculum vulgare*), Gattilier (*Vitex agnus castus L.*), Ginseng (*Panax ginseng*), Houblon (*Humulus lupulus L.*), Kudzu (*Pueraria lobata L.*), Lin (*Linum usitatissimum L.*), Luzerne ou Alfafa (*Medicago sativa L.*), Réglisse (*Glycyrrhiza glabra L.*), Sauge (*Salvia officinalis L.*), Soja (*Glycine max L.*), Trèfle (*Trifolium pratense L.*) (35,38).

Les plantes à activité anticoagulante

Certaines plantes possèdent des propriétés anticoagulantes et doivent donc être utilisées avec précaution. Elles peuvent agir en potentialisant l'effet d'un traitement anticoagulant, si elles sont prises en même temps que ce dernier, et peuvent donc exposer le patient à un risque hémorragique majoré. Les patients cancéreux étant exposé à un risque de thrombopénie parfois profonde (par leur maladie ou leur traitement), l'utilisation de ces plantes doit être surveillée et parfois suspendue dans la période proche de l'administration de la cure d'anticancéreux, les plaquettes atteignant leur nadir dans les jours suivant la cure de chimiothérapie.

De la même manière, la prise de ces plantes avant une chirurgie pourrait augmenter le risque d'hémorragies peropératoires ou post-opératoires. Ces prises doivent donc être arrêtées longtemps avant la chirurgie : on estime qu'un arrêt de 20 jours permet d'éliminer tout risque de saignement (59).

Liste non exhaustive de plantes aux effets anticoagulant : Ail (*Allium sativum* L.), Curcuma (*Curcuma longa* L.), Eleutherocoque (*Eleutherococcus senticosus*), Ginkgo (*Ginkgo biloba* L.), Ginseng (*Panax ginseng*), Marron d'Inde (*Aesculus hippocastanum* L.), Mélilot (*Melilotus alba*), Saule (*Salix alba* L.), Vigne rouge (*vitis vinifera* L.), Viorne (*Viburnum opulus* L.) (38)

ii. La qualité

Le second risque encouru par l'usage de phytothérapies, s'il n'est pas encadré par des professionnels de santé, est un risque qualitatif, que ce soit au niveau de la qualité de l'information donnée au patient, ou de la qualité de la plante en elle-même.

Il a été décrit que les principales sources d'information pour les conseils concernant l'utilisation de la phytothérapie chez les patients consommateurs sont les proches et les médias (48). Cela peut être à l'origine d'une utilisation inappropriées de ces thérapeutiques, ainsi que donner lieu à du charlatanisme.

Il est par exemple possible pour le patient de trouver des plantes en pharmacie mais également en magasin bio, en grande surface, sur des marchés et enfin sur internet. Ces circuits ne sont pas toujours fiables et vérifiables : il est par exemple difficile de connaître l'origine et la qualité des plantes qui peuvent se vendre sur de ces différentes plateformes. Il faut donc sensibiliser les patients aux différents risques : surdosages, utilisation de mauvaises plantes (erreur d'espèce ou d'identité), en particulier pour les personnes pratiquant la cueillette.

L'achat en pharmacie, à *contrario*, permet de s'assurer que la plante répond aux normes de qualité et de sécurité requises par la pharmacopée française. La teneur en principes actifs de la plante est fonction, entre autres, de l'origine géographique, du mode et des conditions de culture, de la période de récolte, des conditions de conservation... Ainsi une plante délivrée en pharmacie doit répondre à plusieurs normes certifiant de sa qualité sur ces différents paramètres. Le contrôle d'une plante se fera grâce aux informations fournies dans sa monographie.

iii. L'observance du traitement anticancéreux

Le risque de remplacement thérapeutique est important dans la phytothérapie : certains consommateurs de ces thérapies sont plus sensibles d'avoir une position de refus vis-à-vis des prises en charge standard anti-

cancéreuses, ce qui constitue donc un comportement à risque pour l'observance de leur traitement conventionnel. Il faudra donc être vigilant quant à l'objectif de l'utilisation de MAC, et contrôler que l'usage soit complémentaire et non alternatif.

Dans une grande étude rétrospective portant sur près de 2 millions de patients, il a été évalué chez les patients consommateurs de médecines complémentaires l'adhérence au traitement anticancéreux. L'utilisation de médecine complémentaire n'entraînait pas d'allongement du délai de prise en charge anticancéreuse conventionnelle (par chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie ou chirurgie). Cependant, la consommation de médecine complémentaire était associée à un plus grand nombre de refus par prise en charge chirurgicale, par radiothérapie ou par hormonothérapie, cependant encore une fois sans allongement constaté du délai de mise en place du traitement anticancéreux. Ce refus de prise en charge était associé à une diminution de la survie estimée à 5 ans chez les patients consommateurs de médecines complémentaires. En revanche, une fois le traitement anticancéreux conventionnel débuté, il n'y avait plus de différence statistiquement significative du taux de décès entre les patients consommateurs de médecines complémentaires et les patients non-consommateurs (62).

Il a été estimé dans une étude américaine que les patients souhaitant traiter leur pathologie cancéreuse uniquement par médecine alternative présentaient un risque de mortalité 2,5 fois plus élevé que les patients pris en charge par un traitement anticancéreux conventionnel. Lors de l'analyse en sous-groupe, ce risque de mortalité augmentait jusqu'à 5,68 fois plus dans le cadre d'un cancer du sein et 4,57 fois plus dans le cancer colorectal. L'utilisation de médecine alternative comme traitement principal du cancer constitue donc une perte de chance importante, nécessitant un devoir d'information auprès des patients qui souhaiteraient s'orienter uniquement vers ce type de traitement (63).

La compréhension des raisons poussant le patient à se tourner vers les médecines complémentaires est donc un enjeu important, afin de prévenir tout comportement à risque qui pourrait se caractériser par une diminution de l'observance du traitement conventionnel et constituerait donc une perte de chance pour le patient. Il faut également rechercher les causes de ce détournement des traitements allopathiques, et s'assurer de la bonne communication entre le patient et l'équipe médicale le prenant en charge afin qu'il comprenne le risque auquel il s'expose en cas de remplacement total ou partiel, et l'impliquer d'autant plus dans sa pathologie.

Dans un article publié en 2003, les auteurs se sont intéressés au pourcentage de patient consommant des plantes ou des vitamines au cours de leur cure de chimiothérapies, ainsi que les risques d'interactions entre les traitements anticancéreux et l'utilisation de ces thérapies complémentaires. La dernière partie de cette étude portait sur l'attitude des patients lorsqu'ils étaient informés de ce potentiel risque d'interaction, et de l'évaluation de la relation entre les patients et leur oncologue sur ces questions. Il en ressortait que 78% des

patients atteints de cancer étaient consommateurs de MAC, avec des raisons évoquées qui apparaissaient déjà dans d'autres études citées précédemment : l'amélioration de la qualité de vie (20%), le renforcement du système immunitaire (20%), et le souhait du patient de s'impliquer dans la prise en charge de sa pathologie (12%) étaient les raisons les plus fréquemment invoquées. 27% des patients participants à l'étude étaient à risque d'une interaction liée à cette consommation. Enfin, il était soumis aux patients deux scénarios, correspondant à des risques d'interaction comme ceux observés avec le millepertuis ou le jus de pamplemousse, afin d'évaluer quelle serait la réaction des patients sur la poursuite ou non de leur thérapie complémentaire. La très grande majorité des patients, dans les deux cas, étaient prêts à suspendre l'utilisation de la thérapie complémentaire ou à en parler avec leur oncologue afin d'avoir un avis spécialisé. Cependant, cette étude, malgré le fait que ses résultats étaient rassurant quant à l'utilisation complémentaire et non alternative de ces thérapies, montrait également que les sources d'informations principales plébiscitées par les patients restaient un membre de la famille ou un proche en premier lieu, et celles provenant d'un naturopathe en second. Le médecin n'arrivait alors qu'en troisième position, les patients estimant que celui-ci n'avait pas abordé le sujet avec eux pour 32% des patients, ou qu'ils estimaient que leur médecin n'avaient pas les connaissances requises à ce sujet (64). Le pharmacien devra alors jouer un rôle de prévention, lors de la dispensation de médicaments anti-cancéreux ou de phytothérapie. Il devra à chaque fois rechercher l'intégralité des autres traitements pouvant être utilisés par le patient afin de prévenir le risque de iatrogénie et contacter l'équipe médicale si besoin, ceci dans le but d'éviter tout défaut d'observance ou d'efficacité du traitement chez le patient. Cette étape d'analyse des traitements du patients s'insère dans une démarche plus globale de conciliation médicamenteuse qui comprend également les étapes de réalisation du bilan médicamenteux et d'optimisation de la prescription.

III. Démarche et outils du pharmacien d'officine pour une meilleure prise en charge

a. Le rôle du pharmacien d'officine

1. Le pharmacien au comptoir

L'acte de dispensation pharmaceutique, réalisé par le pharmacien d'officine tout au long de son activité, est régi par l'Article R4235-48 du Code de la Santé publique (65), qui dispose que « le pharmacien doit assurer dans son intégralité l'acte de dispensation du médicament, associant à sa délivrance :

- 1° L'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale si elle existe
- 2° La préparation éventuelle des doses à administrer ;
- 3° La mise à disposition des informations et les conseils nécessaires au bon usage du médicament.

Il a un devoir particulier de conseil lorsqu'il est amené à délivrer un médicament qui ne requiert pas une prescription médicale. Il doit, par des conseils appropriés et dans le domaine de ses compétences, participer au soutien apporté au patient ».

La dispensation relève donc d'un ensemble d'actes permettant de s'assurer que le patient bénéficiera du bon traitement et qu'il disposera de toutes les informations nécessaires à son usage le plus optimal.

L'analyse pharmaceutique des traitements, que ceux-ci émanent d'une ordonnance ou soient en vente libre, consiste en une vérification du médicament, de son dosage, ses modalités de prises ainsi que sa compatibilité avec les possibles autres traitements et son adéquation avec les pathologies dont peut être affecté le patient. Il est donc primordial de prévenir le risque de iatrogénie en vérifiant l'absence d'interactions ou de contre-indications mais aussi de vérifier les potentiels effets indésirables que peuvent occasionner les traitements.

A l'issue de cette analyse réalisée en premier lieu par le pharmacien, il pourra alors interroger le patient sur les points abordés précédemment et lui dispenser les conseils ou des règles hygiéno-diététiques indispensables.

Si l'analyse de l'ordonnance et des caractéristiques du patient ne révèlent pas de contre-indications à la dispensation du traitement, le pharmacien pourra donc le délivrer. Dans le cas inverse, il lui est permis de refuser la délivrance, et il pourra donc se rapprocher de l'équipe médicale du patient, afin de faire remonter l'information au prescripteur et de proposer une prise en charge adaptée.

Le pharmacien va également jouer un rôle dans la prévention et l'éducation à la santé, en sensibilisant par exemple au dépistage, ou en participant aux actions de lutte contre le tabac.

Enfin, le pharmacien a un rôle important dans les missions de pharmacovigilance, de nutrivigilance et de matériovigilance, en déclarant les effets indésirables des médicaments, des compléments alimentaires, des dispositifs médicaux, et en s'assurant de leur retrait en cas d'alerte sanitaire (66).

Il devra alors assurer cette qualité de dispensation, que le produit soit prescrit sur une ordonnance ou non, lors d'une demande spontanée au comptoir (dans le cas par exemple d'une demande de médicament à base de plante ou de compléments alimentaires).

Le pharmacien intervient donc à plusieurs grandes étapes des soins du patient, que ce soit avec la participation aux actions de dépistage et de prévention, lors de l'acte de dispensation qui inclut l'analyse pharmaceutique et la mise à disposition de conseils adaptés, mais aussi dans le cadre de la surveillance à grande échelle des effets des médicaments.

Depuis plusieurs années, il y a une augmentation du nombre de thérapies ciblées : entre 2012 et 2015, parmi les traitements anticancéreux ayant eu une autorisation de mise sur le marché (AMM), les thérapies ciblées représentent 60% de ces nouvelles molécules autorisées. En 2020, 40% des traitements anticancéreux sont des thérapies ciblées, 37% des chimiothérapies conventionnelles et 18% des hormothérapies (2).

Ces dernières années, le nombre de traitements anticancéreux administrés par voie orale et disponibles en ville a fortement augmenté : en 2014, les dépenses liées au remboursement des thérapies ciblées en officine étaient de 819 310 519 euros. D'après les données de l'INCa, ces dépenses ont plus que doublé en 2019 pour atteindre 1 774 159 941 euros (67). Ces traitements ont permis, dans certains cas, la transformation de la pathologie cancéreuse en une pathologie chronique.

Ainsi, la dispensation d'un traitement anticancéreux par le pharmacien d'officine est de plus en plus fréquente et doit se faire avec une grande surveillance et une écoute renforcée du patient. La communication est primordiale afin que le patient puisse s'entretenir en confiance, indiquer tous ses traitements et ses autres pathologies.

Comme nous l'avons décrit, ces traitements sont à faibles fenêtres thérapeutiques, et peuvent donc être à l'origine de nombreux effets indésirables. Il faut donc avoir une vigilance accrue quant à leur risque d'interaction avec les autres traitements et dispenser les informations et conseils adaptés que ce soit dans le cas d'une première délivrance, en s'assurant que le patient ait toutes les informations en sa possession, ou en cas de renouvellement, en s'assurant de l'observance et de la bonne gestion du traitement.

Les conseils peuvent porter sur les modalités et les règles de prise (lavage des mains avant et après chaque prise de traitement anticancéreux, recyclage des traitements non utilisés, ne pas mettre à la portée des enfants, ne jamais pratiquer l'automédication ou de modifier les posologies sans avis médical, conduite à adopter en cas d'oubli ou de vomissement...) ainsi que les conseils hygiéno-diététiques associés.

Face au nombre grandissant de traitements oraux disponibles en pharmacie, leur complexité et la volonté de l'état, à travers les différents plans cancer d'améliorer l'accompagnement et la qualité de vie des patients cancéreux, en septembre 2020, l'avenant n°21 de la convention nationale des pharmaciens titulaires d'officine rend possible l'instauration d'entretiens pharmaceutiques pour les patients sous anticancéreux oraux (2).

2. Le pharmacien en entretien pharmaceutique

Ces dernières années, cette augmentation du nombre de thérapies ciblées a permis la prise de traitements anticancéreux par voie orale de plus en plus importante. Le développement de cette classe thérapeutique a eu de nombreux bénéfices, dont notamment la possibilité pour les patients d'être traités à domicile et non plus à l'hôpital. Cependant, cela a également occasionné des problématiques dans la gestion du traitement par le patient, l'apparition des effets indésirables sans être entouré par le personnel hospitalier, le risque d'erreur de posologie, l'augmentation du risque rejet thérapeutique...

Face à ces nouveaux enjeux, le pharmacien a été reconnu comme l'un des acteurs possibles pour la gestion de ces traitements par les patients cancéreux : ainsi a été permis l'élargissement des entretiens pharmaceutiques aux patients sous anti-cancéreux oraux.

Cet accompagnement par le pharmacien d'officine a plusieurs objectifs définis dans l'avenant n°21 de la convention nationale des pharmaciens titulaires d'officine : « rendre le patient autonome et acteur de son traitement ; limiter la perte de repères des patients ; favoriser le suivi, le bon usage et l'observance des anticancéreux oraux ; informer le patient et obtenir l'adhésion à son traitement ; l'aider dans la gestion des traitements ; prévenir les effets indésirables ; assurer une prise en soins coordonnée du patient » (2).

Afin d'être éligible à l'entretien pharmaceutique, le patient doit être majeur et traité par anticancéreux oraux présents dans la classe L (antinéoplasique et immunomodulateur) 01 (antinéoplasique) et 02 (thérapeutique endocrine) de la classification ATC (anatomique, thérapeutique, chimique) (voir tableau 5 ci-dessous).

Ces traitements anticancéreux peuvent être divisés en deux catégories :

- Les « anticancéreux au long cours », qui comprennent les traitements par tamoxifène, anastrozole, letrozole, exemestane, méthotrexate, hydroxycarbamide ou bicalutamide
- Les autres anticancéreux oraux appartenant aux classes ATC L01 et L02

Tableau 5 – Liste des anticancéreux appartenant aux classes ATC L01 et L02 disponibles en ville (68)

L01 : Antinéoplasique	
L01A : Agents alkylants	
L01AA : Moutardes à l'azote	Chlorambucil, cyclophosphamide, melphalan
L01AB : Alkylsulfonates	Busulfan
L01AX : Autres agents alkylants	Pipobroman
L01B : Antimétabolites	
L01BA : Analogues de l'acide folique	Methotrexate
L01BB : Analogues de la purine	Mercaptopurine, fludarabine
L01BC : Analogues de la pyrimidine	Capecitabine
L01C : Alcaloïdes végétaux et autres médicaments d'origine naturelle	
L01CA : Vinca-alcaloïdes et analogues	Vinorelbine
L01CB : Dérivés de la podophyllotoxine	Etoposide
L01D : Antibiotiques cytotoxiques et apparentés	
L01DB : Anthracyclines et apparentés	Idarubicine
L01E : Inhibiteur de protéines kinases	
L01EA : Inhibiteur de tyrosine kinase BCR-ABL	Imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib, ponatinib
L01EB : Inhibiteur de tyrosine kinase EGFR	Géfitinib, erlotinib, afatinib, osimertinib
L01EC : Inhibiteur de tyrosine kinase BRAF	Vemurafenib, dabrafenib, encorafenib
L01ED : Inhibiteur d'ALK	Crizotinib, céritinib, alectinib, brigatinib, lorlatinib
L01EE : Inhibiteur de MEK	Trametinib, cobimetinib, binimetinib
L01EF : Inhibiteur de CDK	Palbociclib, ribociclib, abemaciclib
L01EG : Inhibiteur de mTOR	Évérolimus
L01EH : Inhibiteur de tyrosine kinase HER2	Lapatinib
L01EJ : Inhibiteur de tyrosine kinase JAK2	Ruxolitinib
L01EK : Inhibiteur de tyrosine kinase VEGFR	Axitinib
L01EL : Inhibiteur de BTK	Ibrutinib
L01EM : Inhibiteur de Pi3K	Idelalisib
L01EX : Autres inhibiteur de protéines kinases	Sorafenib, pazopanib, vandetanib, regorafenib, lenvatinib, nintedanib, midostaurine, larotrectinib
L01X : Autres agents antinéoplasiques	
L01XB : Methylhydrazines	Procarbazine
L01XX : Autres antinéoplasiques	Estramustine

L02 : Thérapeutique endocrine	
L02A : Hormones et apparentés	
L02AB : Progestatifs	Mégéstrol, medroxyprogesterone
L02B : Antihormones et apparentés	
L02BA : Anti-oestrogènes	Tamoxifene, torémifène
L02BB : Anti-androgènes	Nilutamide, bicalutamide, enzalutamide, apalutamide, darolutamide
L02BG : Inhibiteurs d'aromatase	Anastrozole, letrozole, exeméstane
L02BX : Autres inhibiteurs hormonaux et apparentés	Abiraterone

En 2020, en France, cela équivaut à 500 000 patients éligibles et correspond donc à environ 20 patients par officine, avec 80% de ces patients étant sous anticancéreux au long cours (69).

Ces entretiens ont plusieurs objectifs, avec un entretien initial et deux entretiens thématiques, l'un portant sur les difficultés dans la vie quotidienne et l'autre sur l'observance médicamenteuse.

Avant la mise en place de ces entretiens pharmaceutiques, le pharmacien doit recueillir le consentement du patient, par un bulletin d'adhésion, analyser l'intégralité de ses traitements (médicamenteux et complémentaires), notamment afin de détecter les potentielles interactions médicamenteuses, et réunir tous les documents relatifs à sa pathologie (compte-rendus, analyses biologiques...).

Ce travail préalable permet de préparer l'entretien avec les informations principales à transmettre au patient (que ces informations soient orales ou écrites, par exemple des fiches, un plan de prise...).

Il est recommandé de contacter l'équipe médicale du patient afin de les informer sur la mise en place d'un entretien pharmaceutique, ils pourront à cette occasion transmettre des données supplémentaires utiles aux entretiens.

L'entretien initial permet de recueillir les informations et le vécu du patient ainsi que de transmettre les informations générales concernant le traitement. Il aidera le patient à disposer d'une meilleure connaissance de celui-ci et de ses modalités d'administration (ne pas écraser les comprimés, ne pas ouvrir les gélules, moment de prise, que faire en cas d'oubli...). Il sera également important de faire de la prévention iatrogénique notamment en alertant sur l'automédication. Il est également absolument nécessaire de demander au patient s'il consomme des thérapies complémentaires. Le pharmacien pourra remettre des fiches explicatives au patient (par exemple celles de l'INCa) ainsi qu'un plan de prise médicamenteux.

L'entretien thématique portant sur les difficultés dans la vie quotidienne permet d'aborder les effets indésirables induit par le traitement anti-cancéreux. Le pharmacien rappellera les règles hygiéno-diététiques spécifiques à la pathologie cancéreuse et au traitement du patient, puis un temps sera accordé pour la prévention et la gestion de ces toxicités que le pharmacien devra détecter et grader. Les effets indésirables devront être communiqués à l'équipe thérapeutique afin qu'ils soient pris en charge.

L'entretien thématique portant sur l'observance permet de s'assurer que le patient adhère à son traitement anticancéreux afin d'éviter tout risque d'échappement thérapeutique. Afin d'évaluer l'observance du patient au traitement, il est possible de réaliser certains questionnaires, par exemple celui de Girerd (70), ainsi que de vérifier l'historique des traitements dispensés au patient afin de s'assurer que celui-ci est bien pris chaque mois.

L'avenant n°21 met également à disposition un guide d'accompagnement et une fiche de suivi des patients sur lesquels le pharmacien peut s'appuyer afin de réaliser ses entretiens.

Chaque entretien sera à adapter en fonction de l'échange avec le patient, ses connaissances, ses expériences et ses difficultés. L'organisation de ces entretiens se distinguent en fonction de si le traitement est pris au long cours ou non.

L'entretien initial ainsi que les deux entretiens thématiques doivent être réalisés sur une période d'un an. La SFPO recommande que l'entretien initial soit fait à l'instauration du traitement, le premier entretien thérapeutique un mois après et le deuxième 6 mois après (71).

Lors de la deuxième année, s'il s'agit d'un traitement anticancéreux au long cours, il faudra au minimum réaliser un entretien d'observance. S'il s'agit d'un autre anticancéreux, au moins deux entretiens thématiques seront nécessaires.

3. Le pharmacien-herboriste

L'apothicaire d'abord, puis le pharmacien s'est toujours appuyé sur l'usage des plantes dans son exercice. Pendant de nombreuses décennies, lui et l'herboriste pouvaient tous deux délivrer des plantes médicinales. Mais en 1941, avec la suppression du diplôme d'herboriste, le pharmacien devient le seul garant de la préparation et la dispensation de plantes ainsi que des médicaments dérivés de celles-ci. Il est donc de son devoir de vérifier la conformité des produits de phytothérapie, vis-à-vis des normes qualitatives et quantitatives, en s'appuyant sur les monographies décrites dans la pharmacopée.

De 1979 à aujourd'hui, de nouveaux statuts ont vu le jour, comme les « compléments alimentaires », obligeant une réactualisation des normes en vigueur. Parallèlement à cela, une harmonisation européenne a dû être mise en place entre les différents pays de l'Union Européenne. Ainsi, de nombreux décrets ont tour à tour modifiés les réglementations sur les conditions de mise sur le marché de médicaments, de produits de phytothérapie, mais aussi des plantes, sous leurs différentes formes, qui ont pu soit être intégrées au sein du monopole pharmaceutique, soit en être libérées. Parmi les 350 000 plantes répertoriées dans le monde, 546 sont présentes dans la 11^{ème} édition de la pharmacopée française, 398 étant sous le monopole des pharmaciens et 148 accessibles en dehors de ce monopole (69).

Face à toutes ces modifications, le pharmacien-herboriste a dû s'adapter et toujours actualiser ses connaissances afin de pouvoir répondre à la demande grandissante des patients envers la phytothérapie ces dernières années tout en garantissant la qualité des plantes et des conseils associés.

Au comptoir, lors d'une demande spontanée, de la dispensation d'un traitement sur ordonnance ou lors d'un entretien thérapeutique, le patient peut faire part de son utilisation de plante ou de son désir d'y recourir.

Dans le cas de l'oncologie, 80% des professionnels de santé déconseillent l'association de médicaments allopathiques avec les plantes médicinales du fait du risque de iatrogénie. Cependant, la proportion de ces professionnels de santé en mesure de définir le mécanisme de ces interactions entre le traitement et la thérapie complémentaire est faible dans cette étude, ne représentant que de 15% de l'ensemble des professionnels questionnés (72).

Il est donc indispensable que le pharmacien, spécialiste du médicament et de la phytothérapie, puisse grâce à ses connaissances et compétences, répondre à cette demande en s'assurant de la compatibilité entre tous les traitements et pathologies d'un patient donné et en dispensant les conseils associés.

Si le patient désire consommer des produits phytothérapeutiques, le pharmacien, après avoir déterminé quelle plante peut être conseillée au patient, devra le prévenir sur la nécessité d'avertir son médecin oncologue. De la même manière, le pharmacien peut se mettre en relation avec l'équipe médicale en charge du patient afin de recommander une surveillance renforcée si nécessaire, pour s'assurer de l'absence d'interactions avec le traitement anticancéreux (73).

Il est cependant à noter qu'il n'existe pas de base de données exhaustive afin de vérifier la compatibilité entre les traitements et les plantes. Ainsi, le pharmacien devra effectuer des recherches émanant de plusieurs sources. Il est particulièrement important de réaliser ce travail de recherche d'information dans le cadre de la pathologie cancéreuse, et de questionner spontanément et systématiquement le patient sur la possible prise de ces thérapies. La Société Française de Pharmacie Oncologique (SFPO) a dans ce but mis à disposition un questionnaire, permettant de tracer la prise de thérapies complémentaires chez les patients sous traitement anticancéreux, disponible pour l'ensemble des professionnels de santé (73).

b. Les bases de données à disposition

Face aux possibles interactions entre les médicaments et les thérapies complémentaires, il est primordial d'effectuer un travail d'analyse pharmacothérapeutique. Pour cela il est nécessaire de recueillir les informations pharmacologiques des médicaments ainsi que celles des thérapies complémentaires. Des bases de données ont donc recensé les potentielles interactions et contre-indications pour l'ensemble de ces traitements. Cependant, les informations fournies par ces différentes bases sont peu fréquemment exhaustives et parfois discordantes : il est donc souvent nécessaire d'utiliser plusieurs sources, puis de mettre en relation les résultats obtenus. Par exemple, certaines de ces bases de données vont permettre de rechercher

une interaction entre une plante et un médicament, tandis que d'autres vont nous permettre de disposer d'informations concernant la pharmacologie et les mécanismes d'action des différentes thérapies. Une absence de résultats ou d'études n'équivaut pas à une absence de risque, les bases de données n'étant pas toujours mises à jour de manière régulière. Ainsi, il convient ensuite au professionnel de santé de lier et trier les informations afin de déterminer l'innocuité et la pertinence ou non de ces associations.

Nous allons ici présenter les principales bases de données à disposition du professionnel de santé, et grâce auxquelles nous nous sommes basés pour rédiger le livret thérapeutique présenté dans ce travail.

Bases de données médicaments et thérapies complémentaires

Thériaque – Hédrine (74)

Thériaque constitue une banque de données sur les médicaments disponibles en France. Ce site internet, réalisé par le Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament (CNHIM) est mis à jour quotidiennement par une équipe de pharmaciens. C'est une base indépendante et disponible gratuitement à tous les professionnels de santé. Thériaque permet notamment d'avoir accès aux monographies des médicaments et possède un onglet « interactions médicamenteuses » permettant de connaître les voies de métabolisations impliquées dans la pharmacocinétique du médicament, ainsi que les données cliniques et bibliographiques quant à l'association du médicament avec d'autres molécules.

Un module « interaction » est également disponible, permettant de connaître l'ensemble des molécules qui peuvent interagir avec un médicament choisi, classifié selon les trois groupes d'interaction retrouvés dans le résumé des caractéristiques du produit : on distingue les « précautions d'emploi », les « associations déconseillées », et les « contre-indications », qui vont entraîner des contraintes spécifiques. Cependant, cet outil ne concerne que les interactions entre médicaments, et ne prend donc pas en compte les produits phytothérapeutiques, ou les compléments alimentaires.

Afin d'obtenir des informations sur les interactions entre médicaments et plantes, le site Thériaque a développé la base de données HEDRINE (Herb-Drug Interaction Data Base) qui permet de recenser les études cliniques portant sur les interactions pharmacodynamiques et pharmacocinétiques des plantes avec les substances actives médicamenteuses.

La particularité de cette base, en plus de tenir compte des produits de phytothérapies et des compléments alimentaires, est qu'elle se base uniquement sur la littérature préexistante et ne repose pas sur un modèle

prédictif : elle ne suffit donc pas à elle seule pour faire une analyse complète du profil d'interaction pharmacologique.

Cependant, malgré ce biais important, cette base permet de recenser rapidement quelles sont les voies métaboliques mises en jeu dans la pharmacocinétique de molécules issues de produits phytothérapeutiques, et avec lesquelles ces molécules sont susceptibles d'interférer. Les interactions sont classées selon cinq intensités : forte, moyenne, faible, aucune et inconnue.

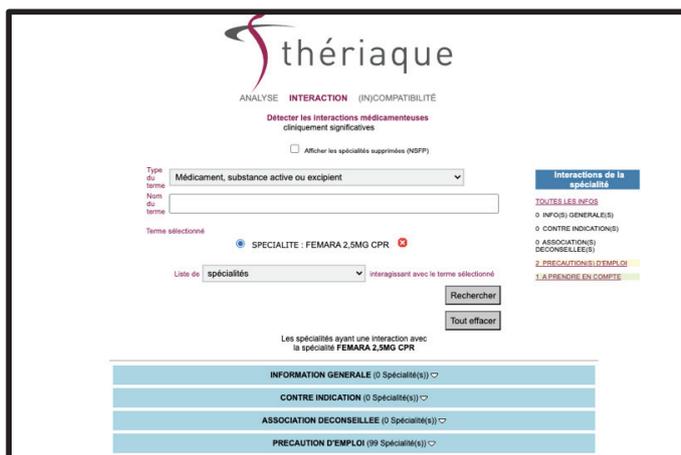


Figure 10 - Module "interaction" disponible sur le site Thériaque

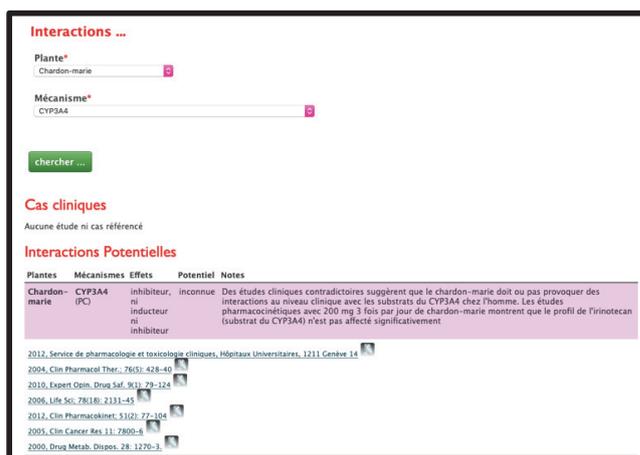


Figure 11 - Exemple de recherche d'interaction du Chardon-marie avec le CYP3A4, sur le module HEDRINE

MSKCC (Memorail Sloan Kettering Cancer Center) (75)

MSKCC est un site internet américain du centre de recherche sur le cancer. Il possède un module « *integrative medicine* » avec une section consacrée aux thérapie complémentaires, nommée « *About Herbs, Botanicals and other products* ». Celui-ci référence un total de 275 thérapies complémentaires comprenant produits phytothérapeutiques et compléments alimentaires. Chacune dispose d'une fiche détaillée, comportant une partie à destination du patient et une à destination du professionnel de santé.

Il est ainsi possible de connaître l'utilisation, les effets indésirables et contre-indications de la thérapie complémentaire, mais aussi le mécanisme d'action ainsi que les interactions recensées avec les autres thérapies. Ces fiches sont régulièrement mises à jour en fonction de la publication de nouvelles études dans la littérature scientifique.

Livret « question phytothérapie » AFSOS (76)

L'association Francophone des Soins Oncologiques de Support (AFSOS) a mis en place un livret disponible sur leur site. Il répertorie 20 plantes avec leur composition, leurs propriétés, et les informations spécifiques ainsi que les articles scientifiques portant sur l'étude de ces plantes.

A la fin de ce livret, un tableau récapitulatif indique les plantes inhibitrices, inductrices ou substrat des différents CYP et P-gP. Il est également présent une liste non exhaustive de cytotoxiques substrat du CYP3A4, CYP2D6 et de la P-gP.

Inhibiteurs	Inducteurs	Substrats
<ul style="list-style-type: none"> • Aloe vera (CYP3A4, 2D6) • Baie de Goli (CYP2C9) • Chardon Marie (CYP2C9, 2C19, 2D6) • Curcuma (CYP3A4) • Desmodium (CYP2E) • Echinacée (CYP3A, 1A2 et PgP) • Graviola (inhibiteur PgP) • Gui (CYP3A4) • Pamplemousse (CYP3A4 et PgP) • Réglisse (CYP3A, CYP 2D6) • Sauge (CYP2D6) • Spiruline (CYP1A2) • Thé vert (CYP3A4) • Valériane (CYP3A4, 2C9, 2C19, 2D6) 	<ul style="list-style-type: none"> • Chardon Marie (CYP3A4) • Ginseng (CYP3A4) • Millepertuis (CYP3A4, 2C9 et PgP) • Soja (CYP3A4 et PgP) 	<ul style="list-style-type: none"> • Ail (CYP2C9, 2C19, 3A4, 3A5) • Guarana (CYP1A2)

Cytotoxiques/thérapies ciblées substrat du CYP3A4 (liste non exhaustive)
 Abiratérone, antiVEGF (lenvatinib, sunitinib, sorafénib), antioestrogènes, antiandrogènes, bortezomib, brentuximab, cyclophosphamide, étoposide, everolimus, inhibiteurs de tyrosine kinase (axatinib, Alecitinib, bosutinib, cabozantinib, céritinib, crizotinib, cobimétinib, dasatinib, erlotinib, géfitinib, ibrutinib, idélalisib, imatinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, ponatinib, régorafénib, ruxolitinib), irinotécan, ixabépilone, ixazomib, olaparib, osimertinib, palbociclib, panobinostat, pomalidomide, taxanes, temsirolimus, trabectédine, venetoclax, vincalcaloïdes, vismodegib

Cytotoxiques/thérapies ciblées substrat du CYP2D6
 Bortézomib, Gefitinib, imatinib, tamoxifène

Cytotoxiques/thérapies ciblées substrat de la PgP
 Afatinib, bosutinib, céritinib, cobimétinib, crizotinib, daunorubicine, doxorubicine, eribuline, erlotinib, étoposide, idélalisib, lapatinib, lénalidomide, lenvatinib, nilotinib, olaparib, paclitaxel, panobinostat, pazopanib, pomalidomide, trabectedine, tramétinib, venetoclax, vémurafénib, vinblastine, vincristine, vismodégib

Figure 12 - Tableau des interactions de l'AFSOS

Cancer.be (77)

La fondation contre le cancer de Belgique a mis au point un site internet mettant à disposition un « guide des compléments alimentaires ». Ce guide répertorie les 20 compléments alimentaires (plantes, vitamines, oméga 3...) les plus fréquemment utilisés par les patients et indique leurs interactions potentielles avec un traitement anti-cancéreux. Il est également possible de visualiser l'ensemble des interactions induites par une classe de molécule anticancéreuse avec ces 20 compléments alimentaires. De plus, pour chacun de ces 20 produits, des fiches récapitulatives sont disponibles indiquant notamment les indications, les effets délétères de ces produits sur l'efficacité de la chimiothérapie ou encore le dosage ou les effets indésirables décrits de ces compléments alimentaires. Il est également mis à disposition un tableau récapitulatif des effets des MAC sur les chimiothérapies les plus fréquemment rencontrées.

	Chirurgie	Radiothérapie	Hormonothérapie	Greffe de cellules souches	Chimiothérapie (non-précisée)	Analogues du platine *(A)	Anthracyclines *(B)	Antibiotiques antitumoraux *(C)	Anticorps monoclonaux *(D)	Antimétabolites *(E)	Bortézomib *(F)	Camptothécines *(G)	Cyclophosphamide *(H)	Dacarbazine *(I)	Epipodophylotoxines *(J)	Gemtadine *(K)	Imatinib *(L)	Inhibiteurs de l'EGFR *(M)	Taxanes *(N)	Vincalcalbides *(O)
Complément alimentaire																				
Ail																				
Aloe vera																				
Antioxydants																				
Bêta-glucanes																				
Chardon-Marie																				
Coenzyme Q10																				
Curcuma																				
Echinacea (Echinacée)																				
Extrait de pépins de raisins																				
Gingembre																				
Ginkgo																				
Ginseng																				
Gui																				
Herbe de la Saint-Jean (Millepertuis)																				
Houblon																				
Omega 3 ou acides gras de poisson EPA/DHA																				
Quercétine																				
Resvératrol																				
Selenium																				
Soja/Isoflavones/Phyto-œstrogènes																				
Thé vert																				
Valériane																				
Vitamines B6 B12																				
Vitamine E																				
Zinc																				

Code couleurs du tableau	
	Effet positif
	Effet positif, à utiliser avec précaution
	A éviter
	Pas d'effet positif ou négatif connu

Figure 13 - Tableau des interactions entre compléments et médicaments disponible sur cancer.be

Article « Development of a rapid risk evaluation tool for herbs/drugs interaction in cancer patients : a multicentric experience in south of France » (Annexe 1) (72)

Dans cet article paru en 2017, les auteurs ont réalisé un questionnaire à destination des oncologues afin de déterminer leur aisance face aux patients souhaitant consommer des produits phytothérapeutiques en association à leur chimiothérapie. Il en est ressorti que 80% d'entre eux ne recommandaient pas l'utilisation de ces produits étant donné le risque d'interaction généralement décrit. Cependant, 89,1% d'entre eux ont exprimé leur souhait d'avoir à disposition un outil leur permettant une détermination rapide du risque d'interactions médicamenteuses avec ces produits phytothérapeutiques.

Dès lors, l'objectif de cette étude a été multiple : tout d'abord, étudier les voies de métabolisation principales et secondaires de 126 molécules anti-cancéreuses, ainsi que les systèmes enzymatiques pouvant être impactés chez l'Homme et chez l'animal par 11 plantes fréquemment consommées par les patients.

La seconde étape était ensuite de croiser ces données afin de mettre en évidence des voies métaboliques communes pour éviter une interaction pouvant entraîner une modification de l'effet thérapeutique de la chimiothérapie.

Ce travail a été complété par une étude de la littérature qui s'intéressait à des interactions spécifiques entre certaines plantes et certaines molécules (par exemple irinotécan et chardon-marie) qui permettait de reclassifier le risque en fonction des résultats de celles-ci, malgré une voie métabolique commune. A l'inverse, certaines associations ne présentant a priori pas de risque d'interactions pharmacocinétiques ont été classifiées comme à risque à la suite d'étude spécifique de l'administration concomitante de deux molécules, qui démontraient un effet délétère lors de l'administration simultanée des deux thérapeutiques.

Société Française de Pharmacie Oncologique (SFPO) (78)

La SFPO a créé un module « Oncolien » permettant d'accéder à des fiches sur les anticancéreux oraux.

Deux types de fiche ont été créés : la première à destination des patients, l'autre à destination des professionnels de santé. Les fiches professionnelles présentent le médicament avec toutes les informations nécessaires pour une bonne délivrance de celui-ci. Elles indiquent notamment les modalités d'administration, les recommandations dans les situations particulières et les marqueurs biologiques devant être surveillés avant la délivrance. Les catégories nous intéressant principalement ici sont d'une part la partie portant sur le métabolisme et les transporteurs, qui nous permet de connaître les voies métaboliques impliquées, d'autre part la partie sur les interactions médicamenteuses et phytothérapeutiques répertoriant les médicaments et les plantes déconseillées avec l'anticancéreux d'intérêt.

Interactions avec la phytothérapie

Certaines plantes et ou aliments peuvent interagir avec ce traitement. Néanmoins, les niveaux d'interactions dépendront de l'exposition. La quantité consommée, la fréquence, une supplémentation dépassant l'usage culinaire habituel, devront être pris en compte. L'intensité de l'interaction peut-être évaluée sur site thériaque (Hedrine): http://www.theriaque.org/apps/recherche/rch_phyto.php

Phyto-œstrogènes : compléments alimentaires à base de soja ou d'isoflavones sont déconseillés (effet œstrogénique). Pas de contre-indication de la consommation de soja dans l'alimentation.

Inhibiteurs du CYP 3A4 : jus de pamplemousse, jus d'orange amère (orange de Séville), ginkgo, biloba, curcuma, chardon marie, réglisse

Inducteurs du CYP 3A4 : millepertuis, echinacée, kava kava, ail

Figure 14 - Exemple de la fiche Femara® sur Oncolien, module interaction avec la phytothérapie

Pubmed (79)

Ce site internet est un moteur de recherche bibliographique qui permet d'accéder à des articles scientifiques, médicaux et biologiques.

Dans notre cas, ces recherches se font par mots clefs (appelés « MeSH terms ») avec le nom de la plante suivi de l'information recherchée (interaction, pharmacokinetics, pharmacodynamics...).

Vidal.fr (80)

Le site internet de l'ouvrage de référence des médicaments permet d'avoir accès rapidement et facilement aux résumés des caractéristiques du produit des médicaments et donc d'avoir à disposition toutes les informations concernant le traitement. Malgré le fait que le site internet propose un module « prescription virtuelle » afin de détecter les contre-indications, celui-ci permet d'étudier uniquement les associations entre médicaments allopathiques. Il n'est donc pas possible d'y intégrer des thérapies complémentaires et d'étudier directement le risque d'interaction entre une plante et un médicament.

Cependant, le site Vidal dispose d'un module spécifique à la phytothérapie et aux compléments alimentaires. Il décrit les origines, les propriétés, l'efficacité, les interactions avec d'autres substances, les contre-indications et les effets indésirables de chacune des thérapies complémentaires. Il est également indiqué les médicaments de phytothérapie qui contiennent la plante. Une section est dédiée à l'avis des autorités de santé tel que l'EMA, l'EFSA, l'OMS, l'ESCOP et la commission E quant aux allégations et utilisations de ces thérapies complémentaires.

Drugs.com (81)

Le site internet « drugs.com » constitue une base de données référençant les médicaments et permettant la détection d'interactions entre les traitements médicamenteux. Il est également possible d'y intégrer des thérapies complémentaires et l'alimentation afin d'en étudier les potentiels effets.

Medlineplus.gov (82)

Le NIH possède un site internet, « medlineplus.gov » ayant une section « Herbs and Supplements ». Celle-ci référence de nombreuses thérapies complémentaires. Chaque thérapie répertoriée indique des informations connues sur la plante ou le complément alimentaire.

Pharmacognosie-phytochimie, plantes médicinales- de Jean BRUNETON, 5^e édition (35)

Cet ouvrage est une référence en termes de pharmacognosie. Chaque plante possède sa propre monographie, la partie utilisée, la composition chimique, les propriétés, la pharmacologie, l'évaluation clinique, les effets indésirables ainsi que la toxicité et enfin l'utilisation et les indications.

La pharmacopée (43)

Ouvrage réglementaire, actuellement deux pharmacopées coexistent : la Pharmacopée européenne et la Pharmacopée française.

La Pharmacopée française contient les monographies des plantes médicinales, permettant leur identification et indique notamment leurs critères de pureté auxquels elles doivent répondre.

Ema.europa.eu (83)

L'EMA (European Medicines Agency) possède un comité des médicaments à base de plantes (HMPC). Chaque substance et préparation à base de plantes dispose d'une monographie, d'un avis scientifique et de recommandations quant à l'usage de celles-ci.

Le dossier du CNHIM (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament) « Anticancéreux : utilisation pratique », 7^{ème} édition (84)

Parue en 2013, ce dossier, désormais disponible sous forme informatique, est organisé en plusieurs parties : les principes des traitements anticancéreux, avec particulièrement les interactions médicamenteuses cliniquement significatives, les principaux effets indésirables liés au cancer et aux traitements, 108 monographies des traitements anticancéreux et enfin les 151 protocoles les plus prescrits permettant de connaître les molécules utilisées ainsi que le schéma thérapeutique, comportant notamment les doses et les protocoles d'administration.

DDI-predictor.org

Ce site internet permet de connaître parmi les différents isoformes de cytochromes P450 (3A4, 2D6, 2C9 et 1A2), celles qui sont impliquées dans la métabolisation d'un médicament recherché.

Le site GPR (Guide de Prescription et Rein) (85)

Il permet d'adapter les posologies à la fonction rénale des patients, et comprend deux modules spécifiques aux interactions :

- Le module iMED propose des livrets pour sept thérapies anticancéreuses (afatinib, erlotinib, pirféridone, cobimétinib, sunitib, vémurafenib et vismodegib). Ces livrets décrivent le potentiel d'interaction pharmacodynamique et pharmacocinétique avec d'autres médicaments fréquemment prescrits.
- Le module Diane permet l'analyse d'une ordonnance : si des interactions sont détectées, une « vue synthétique » permet de classer les interactions par organe, et une « vue détaillée » révèle les mécanismes d'actions qui en sont à l'origine.

Les fiches de l'Institut National du Cancer (INCa)

L'INCa met à disposition sur son site internet de nombreux outils, à destination des patients et des professionnels de santé.

Pour les patients, des guides thématiques sur les différentes pathologies cancéreuses et les traitements disponibles permettent une information vulgarisée et synthétique afin de répondre aux questionnements les plus fréquents des patients présentant un nouveau diagnostic de cancer.

Pour les professionnels de santé, des recommandations actualisées, dont certaines sont validées par la Haute Autorité de Santé (HAS), sur les différents traitements disponibles dans le cadre d'un type de cancer, et permettent de rassembler dans un même document l'ensemble des informations sur un médicament donné.

Les OMEDIT (Observatoires des Médicaments, Dispositifs Médicaux et Innovations Thérapeutiques)

Chaque région possède un Omédit, qui met à disposition différentes fiches synthétiques concernant les traitements anticancéreux, avec des informations différentes et adaptées selon qu'elles soient à destination du professionnel de santé ou du patient.

c. Réalisation d'un livret de phytothérapie

Devant une demande grandissante de la part des patients de s'orienter vers des molécules et des produits thérapeutiques d'origine naturelle, tout en ayant peu de recueils de données relativement exhaustifs sur ces produits phytothérapeutiques, il nous a donc semblé important de réaliser un livret portant sur ceux-ci. La problématique était particulièrement importante pour les patients atteints de cancer et sous chimiothérapie, puisqu'ils appartiennent à une catégorie de patients très demandeurs de conseils pour les effets indésirables chimio-induits, mais pour lesquels le conseil d'une molécule phytothérapeutique peut être compliqué du fait du risque particulièrement grave d'interactions médicamenteuses, qui pourrait majorer les effets indésirables de leur traitement anti-cancéreux, ou bien en réduire l'efficacité.

De plus, une complexité supplémentaire à noter et que chacun de ces conseils est spécifique du patient, en fonction de son âge, de ses pathologies, ses traitements, ses symptômes, son bilan biologique. Il n'existe de protocole reproductible.

Ce livret portera donc sur les plantes les plus fréquemment conseillées au cours de ma pratique officinale, dans une pharmacie-herboristerie.

Il rassemble des plantes ayant des propriétés principalement hépatiques, anxiolytiques, anti-inflammatoires, gastro-intestinales et dermatologiques. Ces fiches ont pour objectif de détailler plusieurs caractéristiques propres à chaque plante afin de déterminer rapidement quelle plante peut être conseillée et utilisée dans une situation donnée, tout en permettant au pharmacien de visualiser rapidement si sa délivrance n'est pas contre-indiquée ou n'entraîne pas un risque pour le patient du fait de son traitement anticancéreux.

Malgré le fait que la phytothérapie appartienne au groupe des MAC, il est important de spécifier que ce travail ne porte pas sur les propriétés « alternatives » de certaines plantes, qui pourraient avoir un effet sur des cellules cancéreuses, mais sur les propriétés de support qu'elles peuvent apporter au patient cancéreux afin de mieux tolérer les effets néfastes du traitement anticancéreux établi et prescrit par les oncologues. Le but de ce travail est donc de déterminer quelles plantes, dans quelles conditions, peuvent être utilisées de façon la plus sécurisée et optimale possible en complément d'une thérapie allopathique et d'optimiser le suivi et la prise de celui-ci. Encore une fois, les thérapies complémentaires ne doivent donc pas être prises en remplacement des thérapies allopathiques mais bien en complément de celles-ci.

Quand leur usage le permet, il pourrait être préférable d'utiliser la forme tisane de la plante. C'est à la fois la forme la plus traditionnelle, la plus économique et la plus naturelle possible, par son absence d'excipients et le fait qu'elle contienne tout un ensemble de molécules pouvant avoir un effet synergique et responsables des

propriétés d'intérêt, à la différence des molécules purifiées qui peuvent être données à des concentrations supraphysiologiques. De plus, les plantes vendues en pharmacie doivent, comme énoncé précédemment, répondre aux caractéristiques qualités de la pharmacopée. La posologie des gélules peut différer selon le type de poudre, d'extrait sec ou même de gélule utilisée, il sera préférable d'utiliser des médicaments de phytothérapie avec des compositions et dosages strictement contrôlés.

Pour éviter le risque d'interaction, il faut conseiller de consommer le produit phytothérapeutique à distance de la prise du traitement anticancéreux quand cela est possible (exemple : pendant les intercures de chimiothérapie) ou de respecter un délai d'au moins deux heures.

Ce livret est donc composé de 12 thérapies dont 10 plantes, 1 huile végétale et 1 champignon.

Tout d'abord le desmodium, le chardon-marie et le romain, qui ont des propriétés hépato-protectrices et détoxifiantes. La passiflore et l'aubépine présentent quant à elles une action plus ciblée sur le versant neuropsychologique, avec des propriétés anxiolytiques et sédatives. Le gingembre est, lui, plutôt connu pour son action antiémétique. Le curcuma, bambou et l'huile végétale de bourrache sont utilisés entre autre lors de la recherche d'un effet anti-inflammatoire. La mauve et le psyllium sont des thérapeutiques intéressantes du fait de leurs propriétés laxatives, qui peuvent présenter un avantage dans le cadre de la constipation induite directement par les anticancéreux, ou par les antalgiques morphiniques fréquemment indiqués dans les douleurs liées au cancer.

Enfin, le shiitake, champignon aux propriétés anti-oxydantes, est également utilisé de manière importante en médecine traditionnelle chinoise pour ses effets modulateurs du système immunitaire.

Ce livret est disponible en annexe 2.

d. Présentation explicative d'une fiche

Nom commun de la plante, type de de thérapie complémentaire, nom latin et famille ainsi que partie de la plante utilisée

Composition de la plante accompagnée de la structure chimique de l'une de ses substances actives

Les propriétés de la plante spécifiquement recherchées pour accompagner un traitement anticancéreux

Informations sur les différentes formes disponibles, le mode de préparation et la posologie Un minimum de deux heures d'intervalle avec toute prise médicamenteuse devra toujours être appliqué

Mode d'action des différentes substances actives à l'origine de l'effet recherché

Potentiel effets secondaires occasionnée par l'utilisation de la plante

PHYTOTHERAPIE *Desmodium adscendens, Fabaceae*
Parties aériennes

Desmodium

Composition
Polyphénols flavonoïdes (Catéchine, vitexine, isovitexine, isoflavones)
Tanins
Acide gallique....

Propriétés recherchées
Hépatoprotecteur (anti-inflammatoire des cellules hépatiques)
Effet antioxydant et antiradicalaire

Posologie et mode d'administration
Disponible sous forme de plante en vrac, de gélules, d'extrait de plante standardisé, d'ampoules. Tisane & Gélules

Pharmacologie
Saponosides triterpéniques à l'origine de l'effet hépatoprotecteur....

Indications recherchées
Prévention et aide au traitement de l'hépatotoxicité médicamenteuse
Nausées, vomissements...

Pharmacocinétique & interactions
Inhibition du CYP2E, interactions faibles décrites avec les CYP2B1 ...

Effets indésirables
Diarrhées, nausées

Contre-indications
Hypersensibilité

Utilisations décrites en cancérologie

Liste des molécules anticancéreuses métabolisée par les enzymes d'intérêt

Enzyme d'intérêt	Anticancéreux métabolisés
CYP2E	Dacarbazine, Etoposide, Temozolomide
CYP2B1, CYP2B2	Aucun

Bibliographie

Indications de la plante spécifiquement recherchées pour accompagner un traitement anticancéreux

Mécanismes d'interactions survenant lors des phases de métabolisation

Contre-indications par la physiopathologie du patient ou ses traitements

Études décrivant l'effet de la plante dans la pathologie cancéreuse

Bibliographie spécifique à chaque fiche

Tableau synthétisant les médicaments anticancéreux métabolisés par les mêmes enzymes que la plante

Conclusion

Les plantes possèdent donc de nombreuses propriétés intéressantes dans le cadre de la prise en charge des effets indésirables chez le patient cancéreux et sous chimiothérapie, et peuvent également être des traitements de support dans de nombreuses affections. Dans le cadre de l'oncologie, elles pourraient avoir leur place en tant que complément, limitant les aspects négatifs du traitement anticancéreux et permettant au patient de conserver une bonne qualité de vie.

Cependant, malgré les 6,299 résultats disponibles sur Pubmed lors de la recherche « phytotherapy and cancer », très peu d'études sont réalisées dans des conditions cliniques et beaucoup concluent que des résultats supplémentaires sont nécessaires afin de pouvoir déterminer ou non si ces molécules de phytothérapies peuvent être administrées conjointement au traitement anticancéreux, sans donner ainsi de réponse éclairant le professionnel de santé.

Si nous savons que de nombreuses interactions sont en théorie possibles, particulièrement avec les traitements anticancéreux, le manque d'études bien conduites sur l'homme et le manque de connaissances des professionnels de santé sur le sujet conduit à systématiquement contre-indiquer toute phytothérapie par principe de précaution.

De plus, l'usage de ces thérapies complémentaires doit impliquer l'existence d'un dialogue entre le patient et l'oncologue afin de prévenir tout risque de perte de chance pour le patient, que ce soit par la majoration d'effets indésirables ou une perte d'efficacité de son traitement. Actuellement, l'utilisation de thérapies complémentaires est rarement déclarée, sauf en cas d'apparition d'effets indésirables. Ce signalement constitue ainsi un biais dans la proportion de toxicité que peuvent engendrer les plantes médicinales : en effet, de nombreuses études indiquent la grande proportion de patients atteints d'un cancer consommant des MAC, mais seulement un faible nombre de patient le déclare à leur équipe médicale. Ce manque de communication peut poser problème lors de l'apparition de ces effets indésirables. Il est alors difficile de juger si ils sont réellement dus à la prise de phytothérapie et donc secondaire à une véritable interaction médicamenteuse ou à une toxicité propre de la plante, ou si cet effet délétère est une conséquence de la physiopathologie du malade, de l'utilisation d'autres traitements par le patient... (87)

Si le principe de précaution permet de lutter contre les risques d'effets indésirables, il ne constitue pas une réponse suffisante au regard de la volonté grandissante des patients d'avoir recours à la phytothérapie.

Cependant, le fait que les patients se tournent de plus en plus vers les thérapies naturelles ne doit pas faire oublier que ces traitements ne remplacent pas les médicaments anti-cancéreux mais viennent en complément de ceux-ci.

Il est donc important que le pharmacien rappelle ce dernier point aux patients qui présentent une mauvaise observance, tout en garantissant la qualité des produits phytothérapeutiques qu'il pourrait délivrer, en s'assurant de l'absence de contre-indications et en lui dispensant les conseils adaptés à son état physiopathologique.

Ainsi, que ce soit avec l'augmentation du nombre de molécules anticancéreuses disponibles en ville, les nouvelles missions du pharmacien ou bien l'intérêt des patients envers la phytothérapie, le pharmacien, spécialiste du médicament et des plantes doit faire de cette réponse un enjeu majeur.

La réalisation de ce livret de phytothérapie, comprenant des fiches récapitulatives sur 12 plantes, représente un moyen pratique, à la fois pour le pharmacien mais également pour tout autre professionnel de santé, d'avoir une visualisation rapide et claire des indications et contre-indications de ces plantes chez le patient atteint de cancer. Cela permettra donc aux différents membres de l'équipe soignante d'obtenir des réponses concernant les demandes ou les interrogations des patients, et de leur permettre d'accéder plus facilement à la phytothérapie face à une demande toujours grandissante.

Références bibliographiques

1. Ministère des affaires sociales et de la Santé. Convention nationale du 4 avril 2012 organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie [Internet]. Sect. Avenant 1 Jun 28, 2013. Available from: <https://www.ameli.fr/pharmacien/textes-reference/textes-conventionnels/avenants>
2. Ministère des affaires sociales et de la Santé. Convention nationale du 4 avril 2012 organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie [Internet]. Sect. Avenant 21, SSAS2025742V Sep 30, 2020. Available from: <https://www.legifrance.gouv.fr/>
3. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*. 1987 Jan 9;235(4785):177–82.
4. Hollstein M, Sidransky D, Vogelstein B, Harris CC. p53 Mutations in Human Cancers. *Science* [Internet]. 1991 Jul 5 [cited 2021 Nov 20];253(5015):49–53. Available from: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.1905840>
5. Guedes LB, Antonarakis ES, Schweizer MT, Mirkheshti N, Almutairi F, Park JC, et al. MSH2 Loss in Primary Prostate Cancer. *Clin Cancer Res*. 2017 Nov 15;23(22):6863–74.
6. Marks F, Fürstenberger G, Müller-Decker K. Tumor promotion as a target of cancer prevention. *Recent Results Cancer Res*. 2007;174:37–47.
7. Hanahan D, Weinberg RA. The Hallmarks of Cancer. *Cell* [Internet]. 2000 Jan 7 [cited 2021 Oct 30];100(1):57–70. Available from: [https://www.cell.com/cell/abstract/S0092-8674\(00\)81683-9](https://www.cell.com/cell/abstract/S0092-8674(00)81683-9)
8. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell* [Internet]. 2011 Mar 4 [cited 2021 Oct 30];144(5):646–74. Available from: [https://www.cell.com/cell/abstract/S0092-8674\(11\)00127-9](https://www.cell.com/cell/abstract/S0092-8674(11)00127-9)
9. Onitilo AA, Engel JM, Greenlee RT, Mukesh BN. Breast Cancer Subtypes Based on ER/PR and Her2 Expression: Comparison of Clinicopathologic Features and Survival. *Clinical Medicine & Research* [Internet]. 2009 Jun 1 [cited 2021 Nov 21];7(1–2):4–13. Available from: <http://www.clinmedres.org/cgi/doi/10.3121/cmr.2008.825>
10. Institut National du Cancer. Panorama des cancers en France [Internet]. 2021. 17 p. Available from: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Panorama-des-cancers-en-France-Edition-2021>
11. Réunion de concertation pluridisciplinaire [Internet]. France: Haute Autorité de Santé; 2017 Nov p. 3. Available from: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-11/reunion_de_concertation_pluridisciplinaire.pdf
12. Institut national du cancer. © Le nouveau programme personnalisé de soins / Référentiel organisationnel. 2019 Sep; Available from: <https://www.e-cancer.fr>
13. Institut National du Cancer. Médecine de précision : les thérapies ciblées [Internet]. 2017 [cited 2021 Nov 21]. Available from: <https://www.e-cancer.fr/>
14. Pourquier P. Agents alkylants. *Bulletin du Cancer* [Internet]. 2011 Nov [cited 2021 Nov 20];98(11):1237–51. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0007455115305518>
15. Pourquier P, Lansiaux A. Mécanismes moléculaires et déterminants de la réponse aux inhibiteurs de topoisomérases I. *Bulletin du Cancer* [Internet]. 2011 Nov [cited 2021 Nov 20];98(11):1287–98. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0007455115305555>
16. Lansiaux A. Les antimétabolites. *Bulletin du Cancer* [Internet]. 2011 Nov [cited 2021 Nov 20];98(11):1263–74. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0007455115305531>
17. Visentin M, Zhao R, Goldman ID. The Antifolates. *Hematology/Oncology Clinics of North America*

- [Internet]. 2012 Jun [cited 2021 Nov 20];26(3):629–48. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889858812000123>
18. Dumontet C. Les agents antitubulines. *Bulletin du Cancer* [Internet]. 2011 Nov [cited 2021 Nov 20];98(11):1275–85. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0007455115305543>
 19. Trédaniel J. Les médicaments des cancers: une approche pratique des médicaments à notre disposition. Paris: Éd. Eska; 2012.
 20. Liozon S, Satger-Apack S. Conseiller et accompagner le patient en oncologie à l'officine. Puteaux: 'Le moniteur des pharmacies' éditions; 2020.
 21. Jiao Q, Bi L, Ren Y, Song S, Wang Q, Wang Y. Advances in studies of tyrosine kinase inhibitors and their acquired resistance. *Mol Cancer* [Internet]. 2018 Dec [cited 2021 Nov 21];17(1):36. Available from: <https://molecular-cancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12943-018-0801-5>
 22. Scott AM, Allison JP, Wolchok JD. Monoclonal antibodies in cancer therapy. *Cancer Immunity* [Internet]. 2012 [cited 2021 Nov 21];12. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC3380347/>
 23. Waldman AD, Fritz JM, Lenardo MJ. A guide to cancer immunotherapy: from T cell basic science to clinical practice. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2020 Nov [cited 2021 Nov 21];20(11):651–68. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41577-020-0306-5>
 24. Fondation ARC pour la Recherche sur le Cancer. Soigner un cancer par les thérapies ciblées [Internet]. 2020 Dec p. 5. (Comprendre et agir). Available from: <https://www.fondation-arc.org/>
 25. Uchiyama AAT, Silva PAIA, Lopes MSM, Yen CT, Ricardo ED, Mutão T, et al. Proton Pump Inhibitors and Oncologic Treatment Efficacy: A Practical Review of the Literature for Oncologists. *Current Oncology* [Internet]. 2021 Feb 3 [cited 2021 Nov 21];28(1):783–99. Available from: <https://www.mdpi.com/1718-7729/28/1/76>
 26. Mouly S, Lloret-Linares C, Sellier P-O, Sene D, Bergmann J-F. Is the clinical relevance of drug-food and drug-herb interactions limited to grapefruit juice and Saint-John's Wort? *Pharmacological Research* [Internet]. 2017 Apr [cited 2021 Nov 21];118:82–92. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1043661816309914>
 27. Collège National de Pharmacologie Médicale. Risque des médicaments : Interactions médicamenteuses [Internet]. *Pharmacomédicale*. [cited 2021 Nov 6]. Available from: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/risque-des-medicaments/50-interactions-medicamenteuses>
 28. Desmeules J. Interactions médicamenteuses et cytochromes P450 [Internet]. *Pharma-Flash*; 2002 [cited 2020 Apr 3]. Available from: https://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/documents/2002_29_4.pdf
 29. Lebrecht D, Geist A, Ketelsen U-P, Haberstroh J, Setzer B, Walker UA. Dexrazoxane prevents doxorubicin-induced long-term cardiotoxicity and protects myocardial mitochondria from genetic and functional lesions in rats. *British Journal of Pharmacology* [Internet]. 2007 Jul 16 [cited 2021 Nov 21];151(6):771. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC2014121/>
 30. Luce JK, Simons JA. Efficacy of mesna in preventing further cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis. *Med Pediatr Oncol*. 1988;16(6):372–4.
 31. Palmieri DJ, Carlino MS. Immune Checkpoint Inhibitor Toxicity. *Curr Oncol Rep*. 2018 Jul 31;20(9):72.
 32. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). 2017;155.
 33. Foulon V, Schöffski P, Wolter P. Patient adherence to oral anticancer drugs: an emerging issue in modern oncology. *Acta Clin Belg*. 2011 Apr;66(2):85–96.
 34. Gagnon A-C, Groleau P, Korsia-Meffre S. Le guide des plantes qui soignent. Vol. 1. Issy-les-Moulineaux: Vidal; 2010. 465 p.
 35. Bruneton J. Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales. 5e éd. Vol. 1. Paris: Lavoisier Tec &

doc; 2016. 1487 p.

36. Jacquemard K. Le guide de la phytothérapie au quotidien: 108 plantes et 100 affections courantes. 1st ed. Vol. 1. Paris: 'Rustica' éditions; 2019. 384 p.
37. Légifrance. Code de la Santé Publique - Livre Ier - Titre II : Médicaments à usage humain [Internet]. Chapitre Ier - Dispositions générales, Article L5121-1 Aug 4, 2021. Available from: <https://www.legifrance.gouv.fr/>
38. Réglementation relative aux AMM et Enregistrements - ANSM [Internet]. [cited 2021 Nov 7]. Available from: <https://ansm.sante.fr/documents/referencereglementation-relative-aux-amm>
39. Directive 2002/46/CE du Parlement européen et du Conseil du 10 juin 2002 relative au rapprochement des législations des États membres concernant les compléments alimentaires (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. 183, 32002L0046 Jul 12, 2002. Available from: <http://data.europa.eu/eli/dir/2002/46/oj/fra>
40. Nutrition & information des consommateurs S« C alimentaires. Liste des plantes pouvant être employées dans les compléments alimentaires [Internet]. Direction générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des fraudes; 2019 Jan p. 48. Report No.: SD 4 / 4A. Available from: https://www.economie.gouv.fr/files/files/directions_services/dgcrf/securite/produits_alimentaires/Complement_alimentaire/CA_Liste_PlantesAutres_janvier2019.pdf
41. Légifrance. Code de la santé publique - Livre II : Dispositifs médicaux, dispositifs médicaux de diagnostic in vitro et autres produits et objets réglementés dans l'intérêt de la santé publique - Titre Ier : Dispositifs médicaux [Internet]. Article L5211-1 Mar 21, 2010. Available from: <https://www.legifrance.gouv.fr/>
42. Agence Nationale de Sécurité du Médicament. Mélanges pour tisanes pour préparations officinales. France: Pharmacopée française; 2013 p. 5.
43. ANSM. Pharmacopée française [Internet]. 2021. Available from: <https://ansm.sante.fr/documents/referencelapharmacopee/la-pharmacopee-francaise>
44. Fleurentin J. Du bon usage des plantes qui soignent. 1st ed. Vol. 1. Rennes: Éditions 'Ouest-France'; 2018. 378 p.
45. Migus A. Le Journal du CNRS. 2010 Feb;(240–241):44. Available from: https://lejournal.cnrs.fr/sites/default/files/numeros_papier/jdc_240_241_complet_bd.pdf
46. Bedeau L, Piquand J. Observatoire sociétal du médicament [Internet]. Les Entreprises du Médicament; 2011 May p. 20. (TNS Sofres). Available from: <https://www.leem.org/sites/default/files/2020-03/Ipsos%20pour%20LEEM-Smartbus%20Confiance%20secteur%20et%20m%C3%A9dicament-nov%202019.pdf>
47. Clairat A-L, Boiteux-Jurain M, Curtit E, Jeannin M, Gérard B, Nerich V, et al. Interaction between phytotherapy and oral anticancer agents: prospective study and literature review. *Med Oncol* [Internet]. 2019 Apr 16 [cited 2020 Apr 5];36(5):45. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12032-019-1267-z>
48. Molassiotis A, Fernández-Ortega P, Pud D, Ozden G, Scott JA, Panteli V, et al. Use of complementary and alternative medicine in cancer patients: a European survey. *Ann Oncol*. 2005 Apr;16(4):655–63.
49. Jermini M, Dubois J, Rodondi P-Y, Zaman K, Buclin T, Csajka C, et al. Complementary medicine use during cancer treatment and potential herb-drug interactions from a cross-sectional study in an academic centre. *Sci Rep* [Internet]. 2019 Mar 25 [cited 2021 Nov 9];9:5078. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6434040/>
50. Shirakami Y, Shimizu M. Possible Mechanisms of Green Tea and Its Constituents against Cancer. *Molecules* [Internet]. 2018 Sep 7 [cited 2021 Nov 11];23(9):2284. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6225266/>
51. Lin W-F, Zhong M-F, Zhou Q-H, Zhang Y-R, Wang H, Zhao Z-H, et al. Efficacy of complementary and integrative medicine on health-related quality of life in cancer patients: a systematic review and meta-

- analysis. *Cancer Manag Res.* 2019;11:6663–80.
52. National Institutes of Health (NIH). Time To Talk About CAM: Health Care Providers and Patients Need To Ask and Tell [Internet]. National Institutes of Health (NIH). 2015 [cited 2021 Nov 8]. Available from: <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/time-talk-about-cam>
 53. de Lima Toccafondo Vieira M, Huang S-M. Botanical-drug interactions: a scientific perspective. *Planta Med.* 2012 Sep;78(13):1400–15.
 54. Poppenga RH. Hazards Associated with the Use of Herbal and Other Natural Products. In: *Small Animal Toxicology* [Internet]. Elsevier; 2006 [cited 2021 Nov 22]. p. 312–44. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B0721606393500216>
 55. Zeng B-Y, Zhao K, editors. *Neurobiology of chinese herb medicine*. 1st ed. Cambridge, Mass: Elsevier/Academic Press; 2017. 311 p. (International review of neurobiology).
 56. Balayssac D, Authier N, Cayre A, Coudore F. Does inhibition of P-glycoprotein lead to drug-drug interactions? *Toxicol Lett.* 2005 Apr 28;156(3):319–29.
 57. Haefeli WE, Carls A. Drug interactions with phytotherapeutics in oncology. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2014 Mar;10(3):359–77.
 58. Sparreboom A, Cox MC, Acharya MR, Figg WD. Herbal remedies in the United States: potential adverse interactions with anticancer agents. *J Clin Oncol.* 2004 Jun 15;22(12):2489–503.
 59. Yeung KS, Gubili J, Mao JJ. Herb-Drug Interactions in Cancer Care. *Oncology (Williston Park).* 2018 Oct 15;32(10):516–20.
 60. Nechuta SJ, Caan BJ, Chen WY, Lu W, Chen Z, Kwan ML, et al. Soy food intake after diagnosis of breast cancer and survival: an in-depth analysis of combined evidence from cohort studies of US and Chinese women. *Am J Clin Nutr.* 2012 Jul;96(1):123–32.
 61. Shu XO, Zheng Y, Cai H, Gu K, Chen Z, Zheng W, et al. Soy food intake and breast cancer survival. *JAMA.* 2009 Dec 9;302(22):2437–43.
 62. Johnson SB, Park HS, Gross CP, Yu JB. Complementary Medicine, Refusal of Conventional Cancer Therapy, and Survival Among Patients With Curable Cancers. *JAMA Oncology* [Internet]. 2018 Oct [cited 2021 Nov 14];4(10). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC6233773/>
 63. Johnson SB, Park HS, Gross CP, Yu JB. Use of Alternative Medicine for Cancer and Its Impact on Survival. *J Natl Cancer Inst.* 2018 Jan 1;110(1).
 64. McCune JS, Hatfield AJ, Blackburn AAR, Leith PO, Livingston RB, Ellis GK. Potential of chemotherapy-herb interactions in adult cancer patients. *Support Care Cancer.* 2004 Jun;12(6):454–62.
 65. Légifrance. Code de la santé publique - Livre II : Professions de la pharmacie et de la physique médicale - Titre III : Organisation de la profession de pharmacien - Chapitre V : Déontologie [Internet]. Article R4235-48 Aug 8, 2004. Available from: <https://www.legifrance.gouv.fr/>
 66. Ordre national des pharmaciens. Guide de bonnes pratique : dispensation des médicaments dans les pharmacies d’officine, les pharmacies mutualistes et les pharmacies de secours minières [Internet]. Paris; 2021 Jul p. 24. Available from: www.ordre.pharmacien.fr
 67. Institut National du Cancer. Dépenses liées aux anticancéreux en officine [Internet]. e-cancer.fr. 2020 [cited 2021 Nov 22]. Available from: <http://lesdonnees.e-cancer.fr/>
 68. WHO. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification [Internet]. 2021 [cited 2021 Nov 22]. Available from: <https://www.who.int/tools/atc-ddd-toolkit/atc-classification>
 69. Ordre national des Pharmaciens. Le pharmacien et les plantes [Internet]. Paris: Direction de la communication; 2014 Jul p. 32. (Les cahiers de l’Ordre national des Pharmaciens). Report No.: 5. Available from: <http://www.ordre.pharmacien.fr/>
 70. Girerd X, Hanon O, Anagnostopoulos K, Ciupek C, Mourad JJ, Consoli S. Evaluation de l’observance

du traitement antihypertenseur par un questionnaire: mise au point et utilisation dans un service spécialisé. *Presse Med* [Internet]. 2001 Jun [cited 2021 Nov 22];30(21):1044–8. Available from: <https://www.lissa.fr/rep/articles/11471275>

71. Chevrier R, Perrin CJ, Pourroy B. Recommandations S.F.P.O sur la réalisation d'Entretiens Pharmaceutiques à l'Officine. Société Française de Pharmacie Oncologique; 2021 Feb p. 16. Report No.: Edition n°1.
72. Pourroy B, et al. Development of a rapid risk evaluation tool for herbs/drugs interactions in cancer patients: a multicentric experience in south of France. *European journal of cancer care* [Internet]. 2017 Nov [cited 2021 Sep 18];26(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28881077/>
73. Correard F, Blanc-Légier F, Deldicque A, Koessler N, et al. Recommandation SFPO : Plantes et compléments alimentaires dans la prise en charge du patient atteint de cancer - Thérapeutiques complémentaires : questionnaire de recueil [Internet]. Société Française de Pharmacie Oncologique; 2020. Available from: <https://www.sfpo.com/blog/2015/05/21/travaux-publications-sfpo/>
74. Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament (CNHIM). Thériaque [Internet]. 2021 [cited 2021 Nov 22]. Available from: <https://www.theriaque.org/apps/contenu/accueil.php>
75. Sloan Kettering Institute. Memorial Sloan Kettering Cancer Center [Internet]. [cited 2021 Nov 22]. Available from: <https://www.mskcc.org/research/ski>
76. Labrosse H, Träger S, Groupe EXpert de l'AFSOS. Question phytothérapie : Répondre aux patients atteints de cancer [Internet]. Association Francophone des Soins Oncologiques de Support; 2019 p. 46. Available from: https://www.afsos.org/wp-content/uploads/2019/10/Livret_compressed_compressed.pdf
77. Fondation contre le Cancer. Guide des compléments alimentaires - Tableau récapitulatif [Internet]. [cited 2021 Nov 22]. Available from: <https://www.cancer.be/>
78. Société Française de Pharmacie Oncologique. Oncolien [Internet]. SFPO ONCOLIEN. [cited 2021 Nov 22]. Available from: <https://oncolien.sfpo.com/>
79. National Institutes of Health (NIH). PubMed [Internet]. PubMed. [cited 2021 Nov 22]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>
80. Vidal [Internet]. VIDAL. [cited 2021 Nov 22]. Available from: <https://www.vidal.fr/>
81. Anderson LA, Sinha S, Durbin K, Entringer S. Drugs.com | Prescription Drug Information, Interactions & Side Effects [Internet]. Drugs.com. [cited 2021 Nov 22]. Available from: <https://www.drugs.com/>
82. National Institutes of Health (NIH). Drugs, Herbs and Supplements: MedlinePlus [Internet]. [cited 2021 Nov 22]. Available from: <https://medlineplus.gov/druginformation.html>
83. European Medicines Agency [Internet]. [cited 2021 Nov 22]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en>
84. Centre national hospitalier d'information sur le médicament, Société Française de Pharmacie Oncologique, editors. Anticancéreux: utilisation pratique. 7e édition. Paris: CNHIM SFPO; 2014.
85. LVDG. GPR - Le bon usage clinique du médicament [Internet]. SiteGPR. 2020 [cited 2021 Nov 22]. Available from: <http://sitegpr.com/fr/>
86. Free Icons and Stickers [Internet]. Flaticon. [cited 2021 Dec 5]. Available from: <https://www.flaticon.com/>
87. Knecht K, Kinder D, Stockert A. Biologically-Based Complementary and Alternative Medicine (CAM) Use in Cancer Patients: The Good, the Bad, the Misunderstood. *Front Nutr* [Internet]. 2020 Jan 24 [cited 2021 Nov 8];6:196. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6992534/>

Annexes

Annexe 1 – Tableau récapitulatif de l'ensemble des interactions analysées dans l'article de Pourroy et al., constituant un outil de détection rapide des contre-indications (72)

TABLE 5 HDI risk analysis tool

	SJW Hypericum perforatum	Milk Thistle Silybum marianum	Garlic Allium sativum	Ginkgo Ginkgo Biloba	Purple Echinacea purpurea	Ginseng Panax ginseng	Curcuma curcuma longa	Licorice Glycyrrhiza glabra	Black Chokeberry Aronia melanocarpa	Rhubarb Rheum sp.	Green tea Camellia sinensis
Abiraterone	3	2	2	2	2	2	0	0	0	0	0
Acide 5-aminolevulinique	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Aflibercept	1	1	3	3	1	3	0	3	0	0	0
Alitretinoïne	3	2	2	2	2	2	0	0	0	0	0
Altretamine	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
Amsacrine	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
Anagréfide	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
Anastrozole	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Arsenic trioxyde	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
Asparaginase	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0
Avitinib	3	2	2	3	2	3	0	3	0	0	0
Azacitidine	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
Bendamustine	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
Bevacizumab	1	1	3	3	1	3	0	3	0	0	0
Bexarotène	3	2	2	2	2	0	0	0	0	0	0
Bicalutamide	3	2	2	2	0	2	0	0	0	0	0
Bleomycine	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
Bortezomib	3	2	2	2	2	2	0	0	0	0	0
Bosutinib	3	2	3	2	2	2	3	3	0	0	0
Brentuximab vedotin	3	2	3	2	2	2	3	0	0	0	0
Busereline	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0
Busulfan	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
Cabazitaxel	3	2	3	2	2	2	3	0	0	0	0
Capecitabine	3	2	0	2	2	2	0	0	0	0	0
Carboplatine	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
Carmustine	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
Catumaxomab	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0
Cetuximab	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0
Chlorambucil	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
Chlorméthine	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0

	SJW <i>Hypericum perforatum</i>	Milk Thistle <i>Silybum marianum</i>	Garlic <i>Allium sativum</i>	Ginkgo <i>Ginkgo Biloba</i>	Purple Echinacea <i>Echinacea purpurea</i>	Ginseng <i>Panax ginseng</i>	Curcuma <i>curcuma longa</i>	Licorice <i>Glycirhiza glabra</i>	Black Chokeberry <i>Aronia melanocarpa</i>	Rhubarb <i>Rheum sp.</i>	Green tea <i>Camellia sinensis</i>
Cisplatin	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
Cladribine	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
Clofarabine	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
Crizotinib	3	2	2	2	0	2	0	0	0	0	0
Cyclophosphamide	3	2	2	2	2	2	0	0	0	0	0
Cyclophosphamide (oral route)	3	2	0	0	2	0	0	0	0	0	0
Cytarabine	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
Dabrafenib	3	2	2	2	0	2	0	0	0	0	0
Dacarbazine	0	0	2	0	2	0	2	0	0	0	0
Dactinomycin	3	0	3	0	2	0	0	0	0	0	0
Dasatinib	3	2	3	2	0	2	3	0	0	0	0
Daunorubicin	3	0	0	0	2	0	2	0	0	0	0
Daunorubicin liposomal	3	0	0	0	2	0	2	0	0	0	0
Decitabine	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
Degarelix	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Docetaxel	3	2	3	2	2	2	2	0	0	0	0
Doxorubicin	3	0	0	0	2	2	2	0	0	0	0
Doxorubicin chlorhydrate liposomal pegylee	0	0	0	0	2	2	2	0	0	0	0
Enzalutamide	3	2	0	0	0	2	0	0	0	0	0
Epirubicin	3	0	0	0	2	0	2	0	0	0	0
Eribuline	3	2	0	2	2	2	0	0	0	0	0
Erlotinib	3	2	3	2	0	2	3	0	0	0	0
Estramustine	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
Etoposide	3	2	2	2	2	2	3	0	0	0	0
Etoposide (oral route)	3	2	2	2	2	2	3	0	0	0	0
Etoposide phosphate	3	2	2	0	2	2	3	0	0	0	0
Everolimus	3	2	3	3	2	3	3	3	0	0	0
Exemestane	3	2	2	2	0	2	0	0	0	0	0
Fludarabine	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
Fluorouracil	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0

	SJW <i>Hypericum perforatum</i>	Milk Thistle <i>Silybum marianum</i>	Garlic <i>Allium sativum</i>	Ginkgo <i>Ginkgo Biloba</i>	Purple Echinacea <i>Echinacea purpurea</i>	Ginseng <i>Panax ginseng</i>	Curcuma <i>curcuma longa</i>	Licorice <i>Glycirhiza glabra</i>	Black Chokeberry <i>Aronia melanocarpa</i>	Rhubarb <i>Rheum sp.</i>	Green tea <i>Camellia sinensis</i>
Flutamide	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Fotemustine	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
Fulvestrant	3	2	2	2	0	2	0	0	0	0	0
Gefitinib	3	2	3	2	0	2	3	0	0	0	0
Gemcitabine	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
Gosereline	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Histreline	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hydroxycarbamide	2	0	2	2	2	2	0	0	0	0	0
Idarubicin	2	0	2	2	2	2	0	0	0	0	0
Ifosfamide	3	2	2	2	2	2	0	0	0	0	0
Imatinib	3	2	2	2	2	3	2	0	0	0	0
Ipilimumab	1	1	1	1	2	1	1	0	0	0	0
Irinotecan	3	1	2	2	2	2	2	0	0	0	0
Lapatinib	3	2	2	2	2	2	2	0	0	0	0
Letrozole	3	2	2	1	2	2	0	0	0	0	0
Leuproreline	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Lomustine	2	0	2	2	2	2	0	0	0	0	0
Medroxyprogesterone	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Megestrol	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Melphalan	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
Mercaptopurine	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
Methotrexate	2	0	2	0	2	0	2	0	0	2	0
Methyle aminolevulinate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mitomycin	3	0	2	0	2	0	0	0	0	0	0
Mitotane	3	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
Mitoxantrone	2	0	2	0	2	0	0	0	0	0	0
Nelarabine	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Nilotinib	3	2	2	2	2	2	0	0	0	0	0
Nilutamide	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ofatumumab	1	1	1	1	2	1	1	0	0	0	0

	SJW <i>Hypericum perforatum</i>	Milk Thistle <i>Silybum marianum</i>	Garlic <i>Allium sativum</i>	Ginkgo <i>Ginkgo Biloba</i>	Purple Echinacea <i>Echinacea purpurea</i>	Ginseng <i>Panax ginseng</i>	Curcuma <i>curcuma longa</i>	Licorice <i>Glycirrhiza glabra</i>	Black Chokeberry <i>Aronia melanocarpa</i>	Rhubarb <i>Rheum sp.</i>	Green tea <i>Camellia sinensis</i>
Oxaliplatin	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
Paclitaxel	3	2	3	2	2	2	3	0	0	0	0
Paclitaxel albumine	3	2	3	0	2	2	3	0	0	0	0
Panitumumab	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0
Pazopanib	3	2	3	3	2	3	2	3	0	0	0
Pemetrexed	0	0	0	0	2	0	2	0	0	0	0
Pentostatine	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
Pipobroman	2	0	2	2	2	2	0	0	0	0	0
Ponatinib	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Porfimère	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Procarbazine	2	0	2	2	2	2	0	0	0	0	0
Raltitrexed	2	0	2	2	2	2	0	0	0	0	0
Regorafenib	3	2	3	3	2	3	0	3	0	0	0
Rituximab	1	1	1	1	2	1	0	0	0	0	0
Ruxolitinib	3	2	2	2	2	2	2	0	0	0	0
Sorafenib	3	2	0	2	2	2	0	0	0	0	0
Streptozocine	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
Sunitinib	3	2	2	2	2	2	2	0	0	0	2
Tamoxifène	3	2	2	1	2	2	0	0	0	0	0
Thalidomide	2	2	0	0	2	2	0	0	0	0	0
Temozolomide	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
Temsirolimus	3	0	3	3	2	3	2	3	0	0	0
Thiotepa	3	0	2	2	2	2	0	0	0	0	0
Tioguanine	2	0	2	2	2	2	0	0	0	0	0
Topotecan	2	0	2	0	2	0	2	0	0	0	0
Topotecan (oral route)	3	2	3	0	2	0	3	0	0	0	0
Toremifène	2	0	2	2	2	2	0	0	0	0	0
Trabectedine	3	0	2	2	2	2	2	0	3	0	0
Trastuzumab	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0
Tretinoïne	3	0	2	2	2	2	0	0	0	0	0
Trastuzumab	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0
Tretinoïne	3	0	2	2	2	2	0	0	0	0	0

	SJW <i>Hypericum perforatum</i>	Milk Thistle <i>Silybum marianum</i>	Garlic <i>Allium sativum</i>	Ginkgo <i>Ginkgo Biloba</i>	Purple Echinacea <i>Echinacea purpurea</i>	Ginseng <i>Panax ginseng</i>	Curcuma <i>curcuma longa</i>	Licorice <i>Glycirrhiza glabra</i>	Black Chokeberry <i>Aronia melanocarpa</i>	Rhubarb <i>Rheum sp.</i>	Green tea <i>Camellia sinensis</i>
Triptoreline	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Triptoreline	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Vandetanib	2	2	2	2	2	2	2	3	0	0	0
Vemurafenib	3	2	2	2	2	2	2	3	0	0	0
Vinblastine	3	2	3	2	2	2	3	0	0	0	0
Vincristine	3	2	3	2	2	2	3	0	0	0	0
Vindesine	3	2	2	2	2	2	0	0	0	0	0
Vinflunine	2	2	2	2	2	2	0	0	0	0	0
Vinorelbine	2	2	2	2	2	2	0	0	0	0	0
Vismodegib	1	2	2	2	2	2	1	0	0	0	0

Colors reflect the numbers in the table, 0: grey; 1: green; 2: orange; 3: red.

PHYTOTHERAPIE

Desmodium adscendens, Fabaceae
Parties aériennes

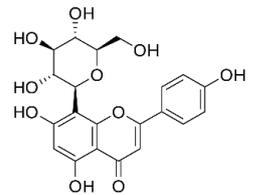


Desmodium



Composition¹

Polyphénols flavonoïdes (catéchine, vitexine, isovitexine, isoflavones)
Tanins
Acide gallique
Saponosides triterpéniques (soyasapoinines I et III, déhydrosoyasapoinine I)
Anthocyanosides
Dérivés de la tryptamine, alcaloïdes isoquinoléiques
D-pinitol cyclitol



Formule chimique de la Vitexine



Propriétés recherchées^{1,2}

Hépatoprotecteur (anti-inflammatoire des cellules hépatiques)
Effet antioxydant et antiradicalaire³



Indications recherchées^{1,2}

Prévention et aide au traitement de l'hépatotoxicité médicamenteuse
Nausées, vomissements
Constipation
Gastrite chimio-induite



Posologie et mode d'administration

Disponible sous forme de plante en vrac, de gélules, d'extrait de plante standardisé, d'ampoules

Tisane

Traitement d'attaque : 1 litre à boire dans la journée. 10g en infusion (bouillir 15 minutes)
Traitement d'entretien : 1 tasse par jour le matin, sur plusieurs semaines. 1 cuillère à café en décoction (bouillir 2 minutes, infuser 10 minutes)
Commencer deux jours avant la chimiothérapie. Continuer entre les cures⁴

Gélules

150 à 500 grammes à répartir en deux ou trois prises⁵



Pharmacologie

Saponosides triterpéniques à l'origine de l'effet hépatoprotecteur⁶
Composés phénoliques à l'origine de l'effet antioxydant et anti-radicalaire³



Pharmacocinétique & interactions⁷

Inhibition du CYP2E, interactions faibles décrites avec les CYP2B1 et CYP2B2⁸, absence d'interaction avec les CYP1A/1A2
Augmentation de la conductivité des canaux potassiques calcium-dépendant par les saponines¹



Desmodium



Effets indésirables⁹

Diarrhées, nausées



Contre-indications⁵

Hypersensibilité

En l'absence de données suffisantes, déconseillé chez la femme enceinte, allaitante et chez les enfants de moins de 12 ans



Utilisation décrite en cancérologie

Malgré le manque de puissance statistique, une étude est en faveur d'un effet favorable du desmodium sur trois paramètres analysés c'est-à-dire la présence de nausées, le taux de phosphatases alcalines et le taux de transaminases. Ces résultats seraient à approfondir par une étude à réaliser sur un plus grand échantillon afin de pouvoir conclure à un résultat statistiquement significatif¹⁰

Liste des molécules anticancéreuses métabolisée par les enzymes d'intérêt¹¹

Enzyme d'intérêt	Anticancéreux métabolisés
CYP2B1, CYP2B2	Aucun
CYP2E	Dacarbazine, Etoposide, Temsirolimus

Bibliographie

- Goetz P, Hadji-Minaglou F. Conseil en phytothérapie: guide à l'usage du prescripteur. 1st ed. Paris: Lavoisier-Tec & doc; 2019. 476 p. (Phytothérapie pratique; vol. 1).
- Lorrain É. Le Desmodium. In: Grand Manuel de phytothérapie. 1st ed. Malakoff: Dunod; 2019. p. 345. (Les Nouveaux Chemins de la Santé; vol. 1).
- Muanda FN, Bouayed J, Djilani A, Yao C, Soulimani R, Dicko A. Chemical Composition and, Cellular Evaluation of the Antioxidant Activity of Desmodium adscendens Leaves. Evid Based Complement Alternat Med. 2011;
- Blaize-de Peretti M. Santé & bien-être par les plantes: conseils & recettes d'une herboriste d'aujourd'hui. Nouvelle éd. Aix-en-Provence: Édisud; 2011. (Je choisis le naturel !).
- Lorrain É. Grand manuel de phytothérapie. 1st ed. Malakoff: Dunod; 2019. 1290 p. (Les nouveaux chemins de la santé; vol. 1).
- Miyao H, Arao T, Udayama M, Kinjo J, Nohara T. Kaikasaponin III and soyasaponin I, major triterpene saponins of Abrus cantoniensis, act on GOT and GPT: influence on transaminase elevation of rat liver cells concomitantly exposed to CCl4 for one hour. Planta Med. 1998 Feb;64(1):5-7.



Desmodium

7. Quaye O, Cramer P, Ofosuhen M, Okine LKN, Nyarko AK. Acute and Subchronic Toxicity Studies of Aqueous Extract of *Desmodium adscendens* (Sw) DC. *J Evid Based Complementary Altern Med*. 2017 Oct;22(4):753–9.
8. Labrosse H, Träger S, Groupe EXpert de l'AFSOS. Question phytothérapie : Répondre aux patients atteints de cancer [Internet]. Association Francophone des Soins Oncologiques de Support; 2019 p. 46. Available from: https://www.afsos.org/wp-content/uploads/2019/10/Livret_compressed_compressed.pdf
9. Clairet A-L, Boiteux-Jurain M, Curtit E, Jeannin M, Gérard B, Nerich V, et al. Interaction between phytotherapy and oral anticancer agents: prospective study and literature review. *Med Oncol* [Internet]. 2019 Apr 16 [cited 2020 Apr 5];36(5):45. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12032-019-1267-z>
10. Tubéry P, Ragot J, Lagarde P, Authier-Derivaux D, Pidoux M, Rasolohery C, et al. *Desmodium adscendens*. De l'usage traditionnel camerounais contre les hépatites à l'accompagnement des chimiothérapies. *Hegel* [Internet]. 2015 [cited 2021 Oct 24];N° 4(4):268–82. Available from: <https://www.cairn.info/revue-hegel-2015-4-page-268.htm>
11. . Pourroy B, et al. Development of a rapid risk evaluation tool for herbs/drugs interactions in cancer patients: a multicentric experience in south of France. *European journal of cancer care* [Internet]. 2017 Nov [cited 2021 Sep 18];26(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28881077/>

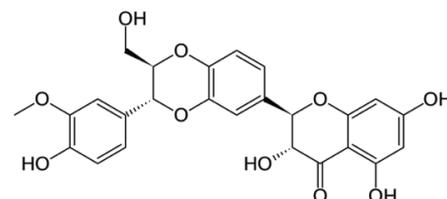


Chardon-marie



Composition¹

Flavoliganes : mélange « silymarine » contenant de la silybine (60-80%), silydianine et silychristine
 Flavonoïdes (quercérol, kampférol, dihydrokaempférol, taxifoline, apigénol, naringine, ériodyctiol, chrysoériol)
 Protéines, lipides (20 à 30%), sucres, phytostérols
 Tanins catéchiques
 Tocophérol



Formule chimique de la Silybine



Propriétés recherchées

Hépatoprotecteur
 Antioxydant, anti-inflammatoire
 Néphroprotecteur²
 Cholérétique³ et cholagogue²



Indications recherchées³

Prise en charge des troubles hépatiques : prévention de l'hépatotoxicité médicamenteuse
 Hépatites, cirroses
 Traitement des troubles digestifs
 Asthénie



Posologie et mode d'administration

Disponible sous forme de plante en vrac, teinture mère, ampoules, extrait de plante standardisé, gélules

Tisane

1 cuillère à soupe, infuser 10 minutes

2 tasses par jour, une le matin à jeun et une avant le repas du soir⁴

Gélules

300 à 600 mg, à répartir en 2 ou 3 prises⁵

Précaution :

En cas de traitement par chimiothérapies oxydantes, respecter un intervalle de 2 jours avant et après le traitement anticancéreux⁶



Chardon-marie



Pharmacologie de la silymarine¹

Inhibition de la peroxydation des lipides membranaires

Action antiradicalaire

Régénération des tissus hépatiques par stimulation de l'ARN polymérase

Diminution de la pénétration des molécules exogènes par modification de la membrane des cellules hépatiques

Immunostimulation, sécrétion d'interleukines et d'interférons



Pharmacocinétique & interactions

Pas de consensus, résultats contradictoires dans la littérature scientifique

Interactions avec les cytochromes :

In vitro, inhibition du CYP450⁷, principalement des isoformes CYP2C8, 2C9, 3A4/5⁸

In vivo, pas d'influence démontrée sur les CYP3A4/5, CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6⁹

In vivo, pas d'effet sur la métabolisation de l'irinotecan et de ses métabolites¹⁰

Interactions avec l'UGT :

In vitro, inhibition des enzymes UGT

In vivo, aux doses usuelles, pas d'effet démontré sur les UGT

En l'absence de données spécifiques, prudence avec les médicaments éliminés par cette voie enzymatique¹¹

Pas d'interactions médicamenteuses démontrées aux doses usuelles chez l'Homme. Cependant, utilisation prudente avec les médicaments à marge thérapeutique étroite¹²

Interactions décrites avec des médicaments antiallergiques sédatifs, le métronidazole et des antipsychotiques¹³

Absence d'interactions avec : indinavir, irinotecan, midazolam, nifédipine¹, aflibercept, asparaginase, bévacizumab, catumaxomab, cétuximab, ipilimumab, ofatumumab, panitumumab, rituximab, trastuzumab¹⁴



Chardon-marie



Effets indésirables

Troubles gastro-intestinaux, diarrhées
Hypersensibilité (réaction allergique)¹³
Nausées²



Contre-indications

Obstruction des voies biliaires²
Hypersensibilité

En l'absence de données suffisantes, déconseillé chez la femme enceinte, allaitante et les enfants de moins de 18 ans⁵

Action anti-oxydante à prendre en considération



Utilisation décrite en cancérologie

Le chardon-marie possède un effet néphroprotecteur permettant de limiter les effets indésirables du cisplatine sans en atténuer son action anticancéreuse¹⁴

Liste des molécules anticancéreuses métabolisée par les enzymes d'intérêt¹⁵

Enzyme d'intérêt	Anticancéreux métabolisés
CYP450	Altretamine
CYP2C8	Abiraterone, Cyclophosphamide, Dabrafenib, Dasatinib, Docetaxel, Enzalutamide, Erlotinib, Ifosfamide, Lapatinib, Nilotinib, Paclitaxel, Temozolimumus, Trabectedine, Tretinoïne
CYP 2C9	Bortezomib, Capecitabine, Cyclophosphamide, Idarubicine, Ifosfamide, Imatinib, Roxilitinib, Tamoxigène, Thalidomide, Temozolimumus, Trabectedine, Vismodegib
CYP 3A4	Abiratenone, Alitretinoïne, Bicalutamide, Brentuximab, Capecitabine, Crizotinib, Dabrafenib, Enzalutamide, Eribuline, Everolimus, Exemestane, Fulvestrant, Ifosfamide, Imatinib, Irinotecan, Letrozole, Nilotinib, Paclitaxel, Pazopanib, Regorafenib, Ruxolinib, Sorafenib, Sunitinib, Tamoxifène, Trabectedine, Tretinoïne, Vemurafenib, Vinblastine, Vincriste, Vinflunine, Vismodegib
CYP 3A4/5	Axitinib, Bortezomib, Cyclophosphamide, Dasatinib, Docetaxel, Erlotinib, Etoposide, Gefitinib



Chardon-marie

Bibliographie

1. Bruneton J. Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales. 5e éd. Vol. 1. Paris: Lavoisier Tec & doc; 2016. 1487 p.
2. Lorrain É. Grand manuel de phytothérapie. 1st ed. Malakoff: Dunod; 2019. 1290 p. (Les nouveaux chemins de la santé; vol. 1).
3. Goetz P, Hadji-Minaglou F. Conseil en phytothérapie: guide à l'usage du prescripteur. 1st ed. Paris: Lavoisier-Tec & doc; 2019. 476 p. (Phytothérapie pratique; vol. 1).
4. Blaize-de Peretti M. Santé & bien-être par les plantes: conseils & recettes d'une herboriste d'aujourd'hui. Nouvelle éd. Aix-en-Provence: Édisud; 2011. (Je choisis le naturel !).
5. European Medicines Agency. European Union herbal monograph on *Silybum marianum* (L.) Gaertn., fructus [Internet]. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC), EMA/HMPC/294187/2013 Jun 5, 2018 p. 7. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-silybum-marianum-l-gaertn-fructus_en.pdf
6. Guide des compléments alimentaires [Internet]. Fondation contre le cancer. [cited 2020 Aug 8]. Available from: <https://www.cancer.be/complementsalimentaires/20470>
7. Venkataramanan R, Ramachandran V, Komoroski BJ, Zhang S, Schiff PL, Strom SC. Milk thistle, a herbal supplement, decreases the activity of CYP3A4 and uridine diphosphoglucuronosyltransferase in human hepatocyte cultures. *Drug Metab Dispos.* 2000 Nov;28(11):1270–3.
8. Desmeules J. Interactions médicamenteuses et cytochromes P450 [Internet]. Pharma-Flash; 2002 [cited 2020 Apr 3]. Available from: https://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/documents/2002_29_4.pdf
9. Kawaguchi-Suzuki M, Frye RF, Zhu H-J, Brinda BJ, Chavin KD, Bernstein HJ, et al. The effects of milk thistle (*Silybum marianum*) on human cytochrome P450 activity. *Drug Metab Dispos.* 2014 Oct;42(10):1611–6.
10. Erp NPH van, Baker SD, Zhao M, Rudek MA, Guchelaar H-J, Nortier JWR, et al. Effect of Milk Thistle (*Silybum marianum*) on the Pharmacokinetics of Irinotecan. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2005 Nov 1 [cited 2021 Jul 31];11(21):7800–6. Available from: <https://clincancerres.aacrjournals.org/content/11/21/7800>
11. Mohamed M-EF, Frye RF. Effects of herbal supplements on drug glucuronidation. Review of clinical, animal, and in vitro studies. *Planta Med.* 2011 Mar;77(4):311–21.
12. Soleimani V, Delghandi PS, Moallem SA, Karimi G. Safety and toxicity of silymarin, the major constituent of milk thistle extract: An updated review. *Phytother Res.* 2019 Jun;33(6):1627–38.
13. Gagnon A-C, Groleau P, Korsia-Meffre S. Le guide des plantes qui soignent. Vol. 1. Issy-les-Moulineaux: Vidal; 2010. 465 p.
14. Ninsontia C, Pongjit K, Chaotham C, Chanvorachote P. Silymarin selectively protects human renal cells from cisplatin-induced cell death. *Pharmaceutical Biology* [Internet]. 2011 Oct 1 [cited 2021 Oct 24];49(10):1082–90. Available from: <https://doi.org/10.3109/13880209.2011.568506>
15. Pourroy B, et al. Development of a rapid risk evaluation tool for herbs/drugs interactions in cancer patients: a multicentric experience in south of France. *European journal of cancer care* [Internet]. 2017 Nov [cited 2021 Sep 18];26(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28881077/>



Romarin



Composition¹

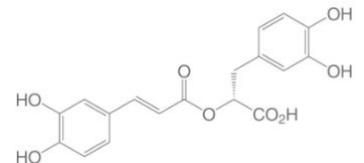
Huile essentielle composée de camphre, cinéole, alpha-pinène, bornéol, acétate de bornyle, camphène

Acides phénols : acide caféique, acide chlorogénique, acide rosmarinique

Flavonoïdes : lutéolol, diosmétol, genkwanine, cirsimarine, scutellaréine

Abiétanes : acide carnosique, carnosol, rosmanol...

Acides oléanolique, acides ursoliques ; amyriènes



Structure chimique de l'acide rosmarinique



Propriétés recherchées¹

Hépatoprotecteur, détoxifiant hépatique (Cholérétique, cholagogue)

Diurétique

Antioxydant

Anti-inflammatoire

Antispasmodique

Anti-infectieux



Indications recherchées²

Prise en charge des troubles hépatiques : prévention de l'hépatotoxicité médicamenteuse
Hépatites, cirrhoses

Traitement des troubles digestifs : ballonnements, flatulences

Protection cellulaire digestive et cutanée



Posologie et mode d'administration

Disponible sous forme de plante en vrac, teinture mère, ampoules, extrait de plante standardisé, gélules

Tisane

5g, infuser 10 minutes

1 tasse le matin à jeun pendant 20 jours³

Gélules

200 à 400 mg, à répartir en 2 ou 3 prises⁴



Pharmacologie

Acide rosmarinique et carnosol : inhibiteurs des médiateurs de l'inflammation¹

Acide rosmarinique, carnosol et acide carnosique : hépatoprotecteurs

Carnosol et acide carnosique : augmentation de l'activité enzymatique de la superoxyde dismutase et de la glutathion peroxydase⁵

Acide rosmarinique : action antioxydante²



Romarin



Pharmacocinétique & interactions

L'extrait de romarin : activation des enzymes de phase I (CYP1A, 2B, 2E1, 3A) de la métabolisation hépatique

Acide carnosique et carnosol : activation des enzymes de phases II de la métabolisation hépatique (Glutathion S-transferase, UDP-glucuronosyltransferase)⁶

Potentiel inhibiteur de la P-gP⁷, entraînant une accumulation intracellulaire de la doxorubicine et de la vinblastine⁸

Potentielle interaction avec les médicaments diurétiques et le fer⁹



Effets indésirables

Nausées

Hypersensibilité, asthme, dermatite de contact²

Huile essentielle : en cas de surdosage, peut exposer à des troubles neurologiques à type de convulsions, spasmes, coma, ainsi que des vomissements

Cas rapporté de saignement utérin⁹



Contre-indications

En l'absence de données suffisantes, déconseillé chez la femme enceinte et allaitante¹⁰

Pathologique hépatique évolutive, obstruction biliaire

Hypersensibilité⁹

Association à la doxorubicine et la vinblastine⁸

Liste des molécules anticancéreuses métabolisée par les enzymes d'intérêt¹¹

Enzyme d'intérêt	Anticancéreux métabolisés
CYP1A	Anagrelide hydrochloride, Axitinib, Bendamustine hydrochloride, Bortezomib, Capecitabine, Dacarbazine, Erlotinib, Etoposide, Gefitinib, Imatinib, Pazopanib, Tamoxifène, Thalidomide
CYP2B	Cyclophosphamide, Ifosfamide, Tamoxifène, Temsirolimus
CYP2E1	Dacarbazine, Etoposide, Temsirolimus
CYP3A	Abiraterone, Alitretinoïne, Axitinib, Bicalutamide, Bortezomib, Bosutinib, Brentuximab, Cabazitaxel, Capecitabine, Crizotinib, Cyclophosphamide, Dabrafenib, Dasatinib, Docetaxel, Enzalutamide, Eribuline, Erlotinib, Etoposide, Everolimus, Exemestane, Fulvestrant, Gefitinib, Ifosfamide, Imatinib, Iritonecan



Romarin

CYP3A (suite)	Lapatinib, Letrozole, Nilotinib, Paclitaxel, Pazopanib, Regorafenib, Ruxolitinib, Sorafenib, Sunitinib, Tamoxifène, Temeirolimus, Trabectedine, Tretinoïne, Vemurafenib, Vinblastine, Vincristine, Vindesine, Vinorelbine, Vismodegib
GST	Bendamustine, Busulfan, Carboplatine, Cisplatine, Cyclophosphamide, Doxorubicine, Etoposide
UGT	Axitinib, Doxorubicine, Epirubicine, Etoposide, Irinotecan, Regorafenib, Sorafenib
P-gP	Bosutinib, Busereline, Dactinomycine, Dasatinib, Daunorubicine, Docetaxel, Doxorubicine, Epirubicine, Erlotinib, Etoposide, Everolimus, Gefitinib, Imatinib, Irinotecan, Lapatinib, Mitomycine, Mitotane, Paclitaxel, Ruxolitinib, Sunitinib, Temeirolimus, Topotecan

Bibliographie

- Bruneton J. Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales. 5e éd. Vol. 1. Paris: Lavoisier Tec & doc; 2016. 1487 p.
- Lorrain É. Grand manuel de phytothérapie. 1st ed. Malakoff: Dunod; 2019. 1290 p. (Les nouveaux chemins de la santé; vol. 1).
- Blaize-de Peretti M. Santé & bien-être par les plantes: conseils & recettes d'une herboriste d'aujourd'hui. Nouvelle éd. Aix-en-Provence: Édisud; 2011. (Je choisis le naturel !)
- Shirakami Y, Shimizu M. Possible Mechanisms of Green Tea and Its Constituents against Cancer. *Molecules* [Internet]. 2018 Sep 7 [cited 2021 Nov 11];23(9):2284. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6225266/>
- Wijeratne SSK. Potential of rosemary (*Rosmarinus officinalis L.*) diterpenes in preventing lipid hydroperoxide-mediated oxidative stress in Caco-2 cells. *J Agric Food Chem* [Internet]. 2007 Feb 21 [cited 2021 Sep 19];55(4):1193–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17263550/>
- Debersac P, Vernevaut MF, Amiot MJ, Suschetet M, Siess MH. Effects of a water-soluble extract of rosemary and its purified component rosmarinic acid on xenobiotic-metabolizing enzymes in rat liver. *Food Chem Toxicol*. 2001 Feb;39(2):109–17.
- Beaulieu JE. Herbal therapy interactions with immunosuppressive agents. *US Pharmacist*. 2001;26(7):13–22.
- Brinker F. Herbal contraindications and drug interactions plus herbal adjuncts with medicines. 4th ed. Sandy, OR: Eclectic Medical Publications; 2010. 598 p.
- Gagnon A-C, Groleau P, Korsia-Meffre S. Le guide des plantes qui soignent. Vol. 1. Issy-les-Moulineaux: Vidal; 2010. 465 p.
- European Medicines Agency. Community herbal monograph on *Rosmarinus officinalis L.*, aetheroleum [Internet]. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC), EMA/HMPC/235453/2009 Jul 15, 2010 p. 7. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-rosmarinus-officinalis-l-aetheroleum_en.pdf
- Pourroy B, et al. Development of a rapid risk evaluation tool for herbs/drugs interactions in cancer patients: a multicentric experience in south of France. *European journal of cancer care* [Internet]. 2017 Nov [cited 2021 Sep 18];26(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28881077/>



Passiflore



Composition¹

Flavonoïdes : chryisine, iso-orientine, isoshaftoside, isovitexine, orientine, swertisine, vicénine, vitexine

Polysaccharides : maltol

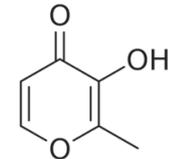
Composés phénoliques et tanins : catéchlol, tanins catéchiques, acides caféique, chlorogénique et galique

Alcaloïdes indoliques de type harmane

Huile essentielle (terpène)

Hétérosides cyanogènes (gynocardine)

Glucides, coumarines, phytostérols, glycoprotéines



Formule chimique du Maltol



Propriétés recherchées²

Anxiolytique & sédative

Antispasmodique & antalgique



Indications recherchées

Prise en charge des troubles du sommeil (insomnies)

Nervosité, anxiété, palpitations³

Augmentation de la tolérance et diminution de la dépendance aux médicaments psychotropes, aide au sevrage des benzodiazépines¹



Posologie et mode d'administration

Disponible sous forme de plante en vrac, teinture mère, ampoules, extrait de plante standardisé, gélules

Tisane

1 cuillère à soupe, infuser 10 minutes.

2 tasses par jour, une à 17h et une au moment du coucher⁴

Gélules

0,5 à 2g, à répartir en 1 à 4 prises⁵



Pharmacologie¹

Effet agoniste auprès des récepteurs au GABA

Stimulation de la production de sérotonine

Inhibition de la monoamine oxydase



Passiflore



Pharmacocinétique & interactions

Potentielle inhibition du CYP par les molécules présentes dans le fruit de la passiflore
Aucune donnée pharmacocinétique pour les parties aériennes de la plante⁶

Augmentation de l'effet des médicaments présentant également des propriétés sédatives
(benzodiazépine, antidépresseurs...)⁷



Effets indésirables

Troubles digestifs
Hypersensibilité⁸
Un cas rapporté dans la littérature
d'augmentation de l'intervalle QT
Nausées, vomissements⁹



Contre-indications¹⁰

En l'absence de données
suffisantes, contre indiqué chez la
femme enceinte et allaitante
Conduite déconseillée



Utilisations décrites en cancérologie

La passiflore permet un effet anxiolytique et antidépresseur avec moins d'effets indésirables que les traitements allopathiques conventionnels. Ces résultats seraient cependant à approfondir par une étude réalisée sur un plus grand échantillon afin de pouvoir évaluer leur pertinence en oncologie¹¹

Bibliographie

1. Lorrain É. Grand manuel de phytothérapie. 1st ed. Malakoff: Dunod; 2019. 1290 p. (Les nouveaux chemins de la santé; vol. 1).
2. Goetz P, Hadji-Minaglou F. Conseil en phytothérapie: guide à l'usage du prescripteur. 1st ed. Paris: Lavoisier-Tec & doc; 2019. 476 p. (Phytothérapie pratique; vol. 1).
3. Bruneton J. Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales. 5e éd. Vol. 1. Paris: Lavoisier Tec & doc; 2016. 1487 p.
4. Jermini M, Dubois J, Rodondi P-Y, Zaman K, Buclin T, Csajka C, et al. Complementary medicine use during cancer treatment and potential herb-drug interactions from a cross-sectional study in an academic centre. Sci Rep [Internet]. 2019 Mar 25 [cited 2021 Nov 9];9:5078. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6434040/>



Passiflore

5. European Medicines Agency. Community herbal monograph on *Passiflora incarnata L.*, herba. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC), EMA/HMPC/669740/2013 Mar 25, 2014 p. 7.
6. Hidaka M, Fujita K, Ogikubo T, Yamasaki K, Iwakiri T, Okumura M, et al. Potent Inhibition by Star Fruit of Human Cytochrome P450 3a (cyp3a) Activity. *Drug Metab Dispos* [Internet]. 2004 Jun 1 [cited 2021 Aug 7];32(6):581–3. Available from: <https://dmd.aspetjournals.org/content/32/6/581>
7. Carrasco MC, Vallejo JR, Pardo-de-Santayana M, Peral D, Martín MA, Altimiras J. Interactions of *Valeriana officinalis L.* and *Passiflora incarnata L.* in a patient treated with lorazepam. *Phytother Res.* 2009 Dec;23(12):1795–6.
8. Gagnon A-C, Groleau P, Korsia-Meffre S. *Le guide des plantes qui soignent*. Vol. 1. Issy-les-Moulineaux: Vidal; 2010. 465 p.
9. Fisher AA, Purcell P, Le Couteur DG. Toxicity of *Passiflora incarnata L.* *J Toxicol Clin Toxicol.* 2000;38(1):63–6.
10. European Medicines Agency. Assessment report on *Passiflora incarnata L.*, herba [Internet]. EMA/HMPC/669738/2013 Mar 25, 2014 p. 22. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-passiflora-incarnata-l-herba_en.pdf
11. Yeung KS, Hernandez M, Mao JJ, Haviland I, Gubili J. Herbal medicine for depression and anxiety: A systematic review with assessment of potential psycho-oncologic relevance. *Phytother Res.* 2018 May;32(5):865–91.

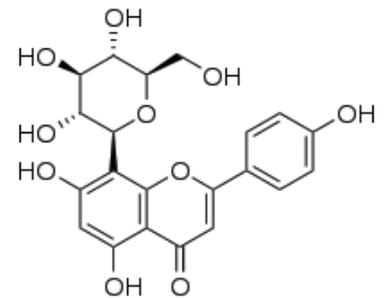


Aubépine



Composition¹

Flavonoïdes (Hyperosides, vitexine, isovitexine, orientine, proanthocyanidols)
Acides triterpéniques pentacycliques
Amines aromatiques
Huile essentielle (trace)
Acides phénols



Formule chimique Vitexine



Propriétés recherchées²

Effets cardiovasculaires : hypotenseur, antiarythmique, toni-cardiaque
Effets sédatifs



Indications recherchées³

Troubles nerveux avec somatisation cardiaque (palpitations)
Troubles du sommeil



Posologie et mode d'administration

Disponible sous forme de plante en vrac, teinture mère, ampoules, extrait de plante standardisé, gélules

Tisane

1 cuillère à soupe, infuser 10 minutes.
2 tasses par jour, une à 17h et une au moment du coucher⁴

Gélules

570 à 1750 mg par jour⁵



Pharmacologie³

Augmentation du débit coronarien par inhibition de la phosphodiesterase de l'AMPC
Activité sur les récepteurs β -adrénergiques
Blocage de la repolarisation des myocytes ventriculaires



Pharmacocinétique & interactions

Inducteur de l'UGT
Interaction avec la digoxine⁶
Précaution d'emploi lors de la prise d'anticoagulants, d'antiagrégants plaquettaires

Extrait aqueux du fruit d'aubépine démontré comme inducteur du CYP3A4. Cependant, pas d'études menées sur la fleur et la feuille⁷



Aubépine



Effets indésirables¹

Troubles neurologiques (étourdissements, maux de tête)
Troubles gastro-intestinaux



Contre-indications⁵

En l'absence de données suffisantes, déconseillé chez la femme enceinte et allaitante.

Liste des molécules anticancéreuses métabolisée par les enzymes d'intérêt⁸

Enzyme d'intérêt

Anticancéreux métabolisés

Enzyme d'intérêt	Anticancéreux métabolisés
UGT	Axitinib, Doxorubicine, Epirubicine, Etoposide, Irinotecan, Regorafenib, Sorafenib

Bibliographie

- Bruneton J. Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales. 5e éd. Vol. 1. Paris: Lavoisier Tec & doc; 2016. 1487 p.
- Fleurentin J. Du bon usage des plantes qui soignent. 1st ed. Vol. 1. Rennes: Éditions 'Ouest-France'; 2018. 378 p.
- Goetz P, Hadji-Minaglou F. Conseil en phytothérapie: guide à l'usage du prescripteur. 1st ed. Paris: Lavoisier-Tec & doc; 2019. 476 p. (Phytothérapie pratique; vol. 1).
- Blaize-de Peretti M. Santé & bien-être par les plantes: conseils & recettes d'une herboriste d'aujourd'hui. Nouvelle éd. Aix-en-Provence: Édisud; 2011. Je choisis le naturel!
- European Medicines Agency. European Union herbal monograph on *Crataegus* spp., folium cum flore [Internet]. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC), EMA/HMPC/159075/2014 Apr 5, 2016 p. 7. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-crataegus-spp-folium-cum-flore_en.pdf
- Dasgupta A, Kidd L, Poindexter BJ, Bick RJ. Interference of hawthorn on serum digoxin measurements by immunoassays and pharmacodynamic interaction with digoxin. Arch Pathol Lab Med. 2010 Aug;134(8):1188–92.
- 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. 2011 Jun;36(11):1524–7.
- Pourroy B, et al. Development of a rapid risk evaluation tool for herbs/drugs interactions in cancer patients: a multicentric experience in south of France. European journal of cancer care [Internet]. 2017 Nov [cited 2021 Sep 18];26(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28881077/>



Gingembre



Composition¹

Amidon, protéines, lipides

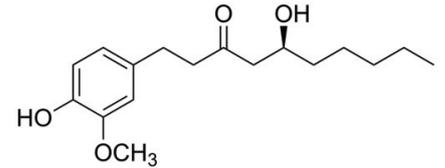
Huiles essentielles (composition variable selon les régions) :
carbures sesquiterpéniques (zingibérène, ar-curcumène, B-
sesquiphellandrène, B-bisabolène, alpha-farnésène)

Complexe oléorésineux (gingerol, gingerdiol, shoagao)

Enzymes (zingibaine)

Vitamines A, B et C

Minéraux et oligo-éléments (manganèse, phosphore, magnésium,
calcium, sodium, fer)



Formule chimique gingerol



Propriétés recherchées¹

Propriétés antiémétiques

Effet anti-inflammatoire,
antalgique, antioxydant

Immunostimulation

Gastroprotecteur

Hépatoprotecteur, cholagogue²

Néphroprotecteur



Indications recherchées²

Traitement des nausées et
vomissements chimio-induits

Lutte contre le reflux gastro-
œsophagien

Traitement symptomatique des
gastrites, et de l'insuffisance
digestive et biliaire



Posologie et mode d'administration

Disponible sous forme de plante en vrac, poudre, teinture mère, gélules, huile essentielle

Tisane

1 cuillère à café, bouillir 2 minutes, infuser 5 minutes.

2 à 3 tasses par jour³

Gélules

180 mg 3 fois par jour⁴

Du fait de ses effets sur la mobilité gastro-intestinale, il est recommandé de prendre le gingembre à distance des autres traitements



Gingembre



Pharmacologie

Propriétés générales

Inhibition de la synthèse des eicosanoïdes par l'inhibition des prostaglandines et leucotriènes⁵

↳ Faibles propriétés antiagrégants plaquettaires par inhibition du thromboxane et effet agoniste de la prostacycline⁶, avec inhibition de l'agrégation plaquettaire en réponse à certains agonistes (acide arachidonique, collagène, épinéphrine)

In vivo, pas d'effet significatif sur l'agrégation plaquettaire ou la coagulation aux doses usuelles chez les parents traités par warfarine⁷

Propriétés pharmacologiques du Shogaol et des gingérols⁸

- Stimulation de la mobilité gastro-intestinale et du péristaltisme via la salive, la bile et les sécrétions gastriques
- Antagoniste probable des récepteurs 5HT₃ de la sérotonine
- Interaction avec les récepteurs cholinergiques

Propriétés pharmacologiques du (6)-gingérol²

Effet antioxydant, piège les radicaux libres



Pharmacocinétique & interactions

Inhibition du CYP3A4 et CYP2C9⁹

Potentiel inhibition du transport membranaire par P-gP¹⁰

Substrat de l'UGT¹¹

Du fait de données contradictoires, ne pas associer aux antiagrégants, anticoagulants et avant une intervention chirurgicale par précaution

Risque de potentialisation en cas d'association à des médicaments hypoglycémiantes et cardiotoniques pouvant exposer à des effets indésirables aux doses thérapeutiques²

Interactions cliniquement significatives avec certains immunosuppresseurs décrites (tacrolimus¹², ciclosporine¹³)

Absence d'interactions avec : chimiothérapie, analogues du platine, antibiotiques antitumoraux, anticorps monoclonaux, antimétabolites, bortézomib, camptothécines, cyclophosphamides, dacarbazine, epipodophyllotoxines, gemcitabine, imatinib, inhibiteur de l'EGFR, taxanes, vincalcaloïdes¹⁴



Gingembre



Effets indésirables

Hyperactivité gastrique², crampes stomacales et intestinales¹⁵



Contre-indications

Hypersensibilité

Obstruction des voies biliaires

Femme enceinte : données contradictoires

L'OMS reconnaît l'usage du gingembre au cours de la grossesse (250mg en infusion 4 fois par jour)

La Commission E allemande et l'ESCAP le contre-indiquent au cours de la grossesse

Âge minimum recommandé : pas avant 6 ans¹⁵



Utilisations décrites en cancérologie

Dans une étude comparant l'efficacité du gingembre face à un placebo, il a été démontré que le gingembre permettait un contrôle des nausées chimio-induites de manière statistiquement significatif¹⁶

L'effet antiémétique du gingembre est comparable à celui du metoclopramide, sans effets indésirables constatés¹⁷



Gingembre

Liste des chimiothérapies impliqués avec les enzymes¹⁸

Enzyme d'intérêt	Anticancéreux métabolisés
CYP 2C9	Bortezomib, Capecitabine, Cyclophosphamide, Idarubicine, Ifosfamide, Imatinib, Roxilitinib, Tamoxigène, Thalidomide, Temsirolimus, Trabectedine, Vismodegib
CYP 3A4	Abiratenone, Alitretinoïne, Bicalutamide, Brentuximab, Capecitabine, Crizotinib, Dabrafenib, Enzalutamide, Eribuline, Everolimus, Exemestane, Fulvestrant, Ifosfamide, Imatinib, Irinotecan, Letrozole, Nilotinib, Paclitaxel, Pazopanib, Regorafenib, Ruxolinib, Sorafenib, Sunitinib, Tamoxifène, Trabectedine, Tretinoïne, Vemurafenib, Vinblastine, Vincriste, Vinflunine, Vismodegib
UGT	Axitinib, Doxorubicine, Epirubicine, Etoposide, Irinotecan, Regorafenib, Sorafenib
P-gp	Bosutinib, Busereline, Dactinomycine, Dasatinib, Daunorubicine, Docetaxel, Doxorubicine, Epirubicine, Erlotinib, Etoposide, Everolimus, Gefitinib, Imatinib, Irinotecan, Lapatinib, Mitomycine, Mitotane, Paclitaxel, Ruxolitinib, Sunitinib, Temsirolimus, Topotecan

Bibliographie

1. Lorrain É. Grand manuel de phytothérapie. 1st ed. Malakoff: Dunod; 2019. 1290 p. (Les nouveaux chemins de la santé; vol. 1).
2. Goetz P, Hadji-Minaglou F. Conseil en phytothérapie: guide à l'usage du prescripteur. 1st ed. Paris: Lavoisier-Tec & doc; 2019. 476 p. (Phytothérapie pratique; vol. 1).
3. Blaize-de Peretti M. Santé & bien-être par les plantes: conseils & recettes d'une herboriste d'aujourd'hui. Nouvelle éd. Aix-en-Provence: Édisud; 2011. (Je choisis le naturel !).
4. European Medicines Agency. Community herbal monograph on *Zingiber officinale Roscoe*, rhizoma [Internet]. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC), EMA/HMPC/749154/2010 Mar 27, 2012 p. 6. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-zingiber-officinale-roscoe-rhizoma_en.pdf



Gingembre

5. Srivastava KC, Mustafa T. Ginger (*Zingiber officinale*) in rheumatism and musculoskeletal disorders. *Med Hypotheses*. 1992 Dec;39(4):342–8.
6. World Health Organization, WHO Consultation on Selected Medicinal Plants, Italy) WHO Consultation on Selected Medicinal Plants (2nd : 1999 : Ravello-Salerno, Ont) WHO Consultation on Selected Medicinal Plants (3rd : 2001 : Ottawa, Italy) WHO Consultation on Selected Medicinal Plants (4th : 2005 : Salerno-Paestum. WHO monographs on selected medicinal plants [Internet]. World Health Organization; 2006 [cited 2021 Aug 22]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42052>
7. Jiang X. Effect of ginkgo and ginger on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects. *British Journal of Clinical Pharmacology* [Internet]. 2005 [cited 2021 Aug 22];59(4):425–32. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2125.2005.02322.x>
8. Bruneton J. *Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales*. 5e éd. Vol. 1. Paris: Lavoisier Tec & doc; 2016. 1487 p.
9. Kimura Y, Ito H, Hatano T. Effects of mace and nutmeg on human cytochrome P450 3A4 and 2C9 activity. *Biol Pharm Bull*. 2010;33(12):1977–82.
10. Zhang W, Lim L-Y. Effects of Spice Constituents on P-Glycoprotein-Mediated Transport and CYP3A4-Mediated Metabolism in Vitro. *Drug Metab Dispos* [Internet]. 2008 Jul 1 [cited 2021 Aug 22];36(7):1283–90. Available from: <https://dmd.aspetjournals.org/content/36/7/1283>
11. Mukkavilli R, Yang C, Singh Tanwar R, Ghareeb A, Luthra L, Aneja R. Absorption, Metabolic Stability, and Pharmacokinetics of Ginger Phytochemicals. *Molecules* [Internet]. 2017 Mar 30 [cited 2021 Aug 22];22(4):553. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6154694/>
12. Egashira K, Sasaki H, Higuchi S, Ieiri I. Food-drug interaction of tacrolimus with pomelo, ginger, and turmeric juice in rats. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2012;27(2):242–7.
13. Colombo D, Lunardon L, Bellia G. Cyclosporine and Herbal Supplement Interactions. *Journal of Toxicology* [Internet]. 2014 Jan 12 [cited 2021 Oct 24];2014:e145325. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/jt/2014/145325/>
14. *Guide des compléments alimentaires* [Internet]. Fondation contre le cancer. [cited 2020 Aug 8]. Available from: <https://www.cancer.be/complementsalimentaires/20470>
15. Gagnon A-C, Groleau P, Korsia-Meffre S. *Le guide des plantes qui soignent*. Vol. 1. Issy-les-Moulineaux: Vidal; 2010. 465 p.
16. 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* [Internet]. 2012 Jul [cited 2021 Aug 22];20(7):1479–89. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3361530/>
17. Sontakke S, Thawani V, Naik MS. Ginger as an antiemetic in nausea and vomiting induced by chemotherapy: A randomized, cross-over, double blind study. undefined [Internet]. 2003 [cited 2021 Oct 24]; Available from: <https://www.semanticscholar.org/paper/Ginger-as-an-antiemetic-in-nausea-and-vomiting-by-A-Sontakke-Thawani/d2a25b816f1a4e22b8c7d52c8800a0d043ec5ad6>
18. Pourroy B, et al. Development of a rapid risk evaluation tool for herbs/drugs interactions in cancer patients: a multicentric experience in south of France. *European journal of cancer care* [Internet]. 2017 Nov [cited 2021 Sep 18];26(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28881077/>



Curcuma



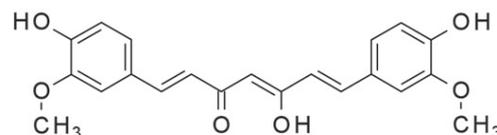
Composition

Curcuminoïdes (curcumines, bidesméthoxycurcumine, déméthoxycurcumine, dihydrocurcumine)

Oléorésine¹

Amidon, arabino-galactanes (ukonanes), glucides

Huile essentielle à sesquiterpènes monocycliques : carbures (zingibèrene, β et δ -curcumène, ar-curcumène) et cétones : α et β -turmérone²



Structure chimique de la Curcumine



Propriétés recherchées

Propriétés anti-infectieuses directes : antibactérien, antifongique et antiparasitaire

Protection de la muqueuse gastrique²

Anti-inflammatoire

Antioxydant¹



Indications recherchées

Traitement symptomatique des troubles digestifs d'origine hépatique : cholérétique, cholagogue, stimulation de l'appétit, antiulcéreux

Traitement symptomatique des douleurs articulaires et musculaires¹



Posologie et mode d'administration

Disponible sous forme de poudre de rhizome en vrac, teinture mère, ampoule, extrait de plante standardisé, gélules

Dose journalière : 3 mg/kg²

Pour 1g de poudre de rhizome pulvérisée : infuser 15 minutes, 1 tasse trois fois par jour¹

Idéalement, l'associer avec 3 ou 4 grains de poivre noir enfin d'améliorer sa biodisponibilité³



Pharmacologie

Effet anti-inflammatoire : inhibition de la synthèse des leucotriènes

Stabilisation de la membrane lysosomiale

Curcuminoïdes : propriétés antioxydants et antiradicalaires¹



Pharmacocinétique & interactions

Potentiel inhibiteur du transport par P-gP⁴

In vitro, inhibition CYP3A4 et CYP2C9² et inhibition modérée des CYP1A2, 2B6, 2D6⁵

Inhibition de l'UDP-glucuronosyltransférase, la sulfotransférase et la glutathion-S-transférase²

Effet antiagrégant et anticoagulant, ne pas associer à un traitement antithrombotique⁶

Interactions cliniques avec le tacrolimus⁷



Curcuma

Interactions avec : bosutinib, brentuximab védotin, cabazitaxel, dasatinib, erlotinib, étoposide, évérolimus, géfitinib, paclitaxel, topotécan, vinblastine, vincristine, vismodégib⁸

Absence d'interactions avec : les antimétabolites (5-FU, Capecitabin...), la gemcitabine, les inhibiteurs de l'EGFR (Tarceva...)⁹, aflibercept, asparaginase, bévacizumab, catumaxomab, cétiximab, ipilimumab, ofatumumab, panitumumab, rituximab, trastuzumab⁸



Effets indésirables¹⁰

Troubles gastro-intestinaux : flatulences, nausées, vomissements
Irritant du système digestif
Sècheresse buccale



Contre-indications

Pathologies hépatiques évolutives : obstruction des voies biliaires, hépatites
Hypersensibilité
Ulcère estomac et duodénum¹⁰
En l'absence de données suffisantes, déconseillé chez la femme enceinte et allaitante, ainsi que chez les enfants de moins de 18 ans¹¹
Action antioxydante à prendre en considération

Association contre-indiquée avec : : bosutinib, brentuximab védotin, cabazitaxel, camptothécine, cyclophosphamide, dasatinib, doxorubicine, erlotinib, étoposide, évérolimus, géfitinib, mechlorethamine, paclitaxel, topotécan, vinblastine, vincristine, vismodégib^{7,12}



Utilisations décrites en cancérologie

Les curcuminoïdes sont à l'origine d'une augmentation de la qualité de vie et une baisse des facteurs de l'inflammation permettant de réduire les effets indésirables des patients sous traitement anticancéreux¹³



Curcuma

Liste des chimiothérapies impliqués avec les enzymes⁸

Enzyme d'intérêt	Anticancéreux métabolisés
CYP 1A2	Anagrelide, Axitinib, Bendamustine, Bortezomib, Capecitabine, Dacarbazine, Erlotinib, Etoposide, Imatinib, Pazopanib, Tamoxifène, Thalidomide
CYP 2B6	Cyclophosphamide, Ifosfamide, Tamoxifène, Temsirolimus
CYP 2C9	Bortezomib, Capecitabine, Cyclophosphamide, Idarubicine, Ifosfamide, Imatinib, Roxilitinib, Tamoxigène, Thalidomide, Temsirolimus, Trabectedine, Vismodegib
CYP 2D6	Abiraterone, Bortezomib, Doxorubicine, Fulvestrant, Idarubicine, Imatinib, Letrozole, Tamoxifène, Temsirolimus, Vinblastine, Vinorelbine
CYP 3A4	Abiratenone, Alitretinoïne, Bicalutamide, Brentuximab, Capecitabine, Crizotinib, Dabrafenib, Enzalutamide, Eribuline, Everolimus, Exemestane, Fulvestrant, Ifosfamide, Imatinib, Irinotecan, Letrozole, Nilotinib, Paclitaxel, Pazopanib, Regorafenib, Ruxolinib, Sorafenib, Sunitinib, Tamoxifène, Trabectedine, Tretinoïne, Vemurafenib, Vinblastine, Vincriste, Vinflunine, Vismodegib
GST	Bendamustine, Busulfan, Carboplatine, Cisplatine, Cyclophosphamide, Doxorubicine, Etoposide
P-gp	Bosutinib, Busereline, Dactinomycine, Dasatinib, Daunorubicine, Docetaxel, Doxorubicine, Epirubicine, Erlotinib, Etoposide, Everolimus, Gefitinib, Imatinib, Irinotecan, Lapatinib, Mitomycine, Mitotane, Paclitaxel, Ruxolitinib, Sunitinib, Temsirolimus, Topotecan
UGT	Axitinib, Doxorubicine, Epirubicine, Etoposide, Irinotecan, Regorafenib, Sorafenib



Curcuma

Bibliographie

1. Goetz P, Hadji-Minaglou F. Conseil en phytothérapie: guide à l'usage du prescripteur. 1st ed. Paris: Lavoisier-Tec & doc; 2019. 476 p. (Phytothérapie pratique; vol. 1).
2. Bruneton J. Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales. 5e éd. Vol. 1. Paris: Lavoisier Tec & doc; 2016. 1487 p.
3. Lorrain É. Grand manuel de phytothérapie. 1st ed. Malakoff: Dunod; 2019. 1290 p. (Les nouveaux chemins de la santé; vol. 1).
4. Zhang W, Lim L-Y. Effects of Spice Constituents on P-Glycoprotein-Mediated Transport and CYP3A4-Mediated Metabolism in Vitro. *Drug Metab Dispos* [Internet]. 2008 Jul 1 [cited 2021 Aug 22];36(7):1283–90. Available from: <https://dmd.aspetjournals.org/content/36/7/1283>
5. Desmeules J. Interactions médicamenteuses et cytochromes P450 [Internet]. *Pharma-Flash*; 2002 [cited 2020 Apr 3]. Available from: https://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/documents/2002_29_4.pdf
6. Brinker F. Herbal contraindications and drug interactions plus herbal adjuncts with medicines. 4th ed. Sandy, OR: Eclectic Medical Publications; 2010. 598 p.
7. Egashira K, Sasaki H, Higuchi S, Ieiri I. Food-drug interaction of tacrolimus with pomelo, ginger, and turmeric juice in rats. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2012;27(2):242–7.
8. Pourroy B, et al. Development of a rapid risk evaluation tool for herbs/drugs interactions in cancer patients: a multicentric experience in south of France. *European journal of cancer care* [Internet]. 2017 Nov [cited 2021 Sep 18];26(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28881077/>
9. Guide des compléments alimentaires [Internet]. Fondation contre le cancer. [cited 2020 Aug 8]. Available from: <https://www.cancer.be/complementsalimentaires/20470>
10. Gagnon A-C, Groleau P, Korsia-Meffre S. Le guide des plantes qui soignent. Vol. 1. Issy-les-Moulineaux: Vidal; 2010. 465 p.
11. European Medicines Agency. European Union herbal monograph on *Curcuma longa L.*, rhizoma [Internet]. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC), EMA/HMPC/329755/2017 Sep 25, 2018 p. 7. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-curcuma-longa-l-rhizoma-revision-1_en.pdf
12. Somasundaram S, Edmund NA, Moore DT, Small GW, Shi YY, Orlowski RZ. Dietary curcumin inhibits chemotherapy-induced apoptosis in models of human breast cancer. *Cancer Res*. 2002 Jul 1;62(13):3868–75.
13. Panahi Y, Saadat A, Beiraghdar F, Sahebkar A. Adjuvant therapy with bioavailability-boosted curcuminoids suppresses systemic inflammation and improves quality of life in patients with solid tumors: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Phytother Res*. 2014 Oct;28(10):1461–7.



Mauve



Composition

Mucilages (D-galactose, L-rhamnose, acides D-glucuronique et D-galacturonique)
Flavonoïdes, anthocyanosides (dont zwitterioniques), polysaccharides¹



Propriétés recherchées

Effets systémiques : anti-inflammatoire, antioxydant²
Effets gastro-intestinaux : antiulcéreux, laxatif, propriétés émollientes
Protecteur rénal³
Effets dermatologiques : propriétés antiprurigineuses⁴



Indications recherchées

Troubles gastro-intestinaux : constipation, inflammation de l'appareil digestif
Effet antitussif²
Immunostimulant⁴
Anti-infectieux⁴



Posologie et mode d'administration

Administration par voie orale sous forme de tisane
2- 5 g de fleurs, infuser 10 minutes, 1/2 à 1 litre par jour⁵

Du fait de ses propriétés sur l'appareil gastro-intestinal, espacer de la prise d'autres molécules thérapeutiques



Pharmacologie

Mucilages : propriétés adoucissantes et émollientes⁶



Pharmacocinétique & interactions

Aucune interaction documentée⁷, mais par sa teneur en mucilage il est nécessaire d'espacer l'administration avec les autres molécules thérapeutiques
La guimauve, plante qui se rapproche de la mauve, pourrait interagir avec des médicaments tel que les antidiabétiques, les suppléments en fer et les produits contenant des tanins⁸



Effets indésirables

Troubles gastro-intestinaux : diarrhées²



Contre-indications

Hypersensibilité
En l'absence de données suffisantes, déconseillé chez la femme enceinte, allaitante et chez l'enfant de moins de 12 ans⁷



Mauve



Utilisations décrites en cancérologie

La mauve possède des effets néphroprotecteur et hépatoprotecteur permettant de limiter les effets secondaires du cisplatine³

Bibliographie

1. Bruneton J. Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales. 5e éd. Vol. 1. Paris: Lavoisier Tec & doc; 2016. 1487 p.
2. Goetz P, Hadji-Minaglou F. Conseil en phytothérapie: guide à l'usage du prescripteur. 1st ed. Paris: Lavoisier-Tec & doc; 2019. 476 p. (Phytothérapie pratique; vol. 1).
3. Mohamadi Yarijani Z, Godini A, Madani SH, Najafi H. Reduction of cisplatin-induced renal and hepatic side effects in rat through antioxidative and anti-inflammatory properties of *Malva sylvestris* L. extract. *Biomed Pharmacother*. 2018 Oct;106:1767–74.
4. Jacquemard K. Le guide de la phytothérapie au quotidien: 108 plantes et 100 affections courantes. 1st ed. Vol. 1. Paris: 'Rustica' éditions; 2019. 384 p.
5. Fleurentin J. Du bon usage des plantes qui soignent. 1st ed. Vol. 1. Rennes: Éditions 'Ouest-France'; 2018. 378 p.
6. Blaize-de Peretti M. Santé & bien-être par les plantes: conseils & recettes d'une herboriste d'aujourd'hui. Nouvelle éd. Aix-en-Provence: Édisud; 2011. (Je choisis le naturel !).
7. European Medicines Agency. European Union herbal monograph on *Malva sylvestris* L., flos [Internet]. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC), EMA/HMPC/749511/2016 Jun 5, 2018 p.7. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/draft-european-union-herbal-monograph-malva-sylvestris-l-flos-first-version_en.pdf
8. Gagnon A-C, Groleau P, Korsia-Meffre S. Le guide des plantes qui soignent. Vol. 1. Issy-les-Moulineaux: Vidal; 2010. 465 p.



Psyllium



Composition¹

Mucilages (arabinoxylanes, L-arabinose, xylose, 2-O-(galacturonique)-rhamnose)

Psyllium blond : jusqu'à 30% de mucilages

Psyllium brun : 10-12% de mucilages

Irinoïdes glucoside (aucubosides), stérols (beta-sitostérol, stigmastérol, campestérol),
alcaloïdes, triperpènes, lipides, hydrocarbures, protéines, acides gras libres



Propriétés recherchées²

Effet laxatif à effet de lest des mucilages



Indications recherchées

Troubles gastro-intestinaux : constipation, diarrhées, inflammation de l'appareil digestif

Prévention du cancer du colon³

Prévention de la mucite buccale chimio-induite⁴



Posologie et mode d'administration

Disponible sous forme de graines en vrac, avec ou sans téguments, flocons, poudres,
granulés, gélules.

10g dans 100 ml d'eau accompagné de minimum 200 ml d'eau supplémentaire⁵

Du fait de ses propriétés sur l'appareil gastro-intestinal, espacer d'au moins 2h de la prise
médicamenteuse⁵



Pharmacologie

Augmentation de la teneur en eau, de la
viscosité et du poids des selles par effet
de lest

Augmentation du péristaltisme
intestinal¹



Pharmacocinétique & interactions

Réduction de l'absorption
médicamenteuse par la présence des
mucilages nécessitant l'espacement de
minimum 2h avec d'autres prises
médicamenteuses⁵

Effet hypoglycémiant, possibles effets
synergiques avec les antidiabétiques⁶



Effets indésirables

Troubles digestifs : ballonnements

Hypersensibilité

Bézoard si pris avec insuffisamment d'eau²



Psyllium



Contre-indications

Réaction d'hypersensibilité
Sigmoidite en cours d'évolution¹
Déconseillé avant l'âge de 6 ans⁵

Ne pas se placer en position allongée lors de la prise (risque d'obstruction de l'œsophage)³



Utilisations décrites en cancérologie

Une étude réalisée à partir d'une préparation à base de psyllium a permis de mettre en évidence une réduction de l'apparition de mucites, une diminution de leur gravité et de la douleur qu'elles entraînent, améliorant ainsi la qualité de vie des patients sous traitement anticancéreux mucotoxiques⁴

Bibliographie

1. Goetz P, Hadji-Minaglou F. Conseil en phytothérapie: guide à l'usage du prescripteur. 1st ed. Paris: Lavoisier-Tec & doc; 2019. 476 p. (Phytothérapie pratique; vol. 1)
2. Bruneton J. Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales. 5e éd. Vol. 1. Paris: Lavoisier Tec & doc; 2016. 1487 p.
3. Lorrain É. Grand manuel de phytothérapie. 1st ed. Malakoff: Dunod; 2019. 1290 p. (Les nouveaux chemins de la santé; vol. 1).
4. Hasheminasab FS, Hashemi SM, Dehghan A, Sharififar F, Setayesh M, Sasanpour P, et al. Effects of a Plantago ovata-based herbal compound in prevention and treatment of oral mucositis in patients with breast cancer receiving chemotherapy: A double-blind, randomized, controlled crossover trial. J Integr Med. 2020 May;18(3):214–21.
5. Gagnon A-C, Groleau P, Korsia-Meffre S. Le guide des plantes qui soignent. Vol. 1. Issy-les-Moulineaux: Vidal; 2010. 465 p.
6. Frati Munari AC, Benítez Pinto W, Raúl Ariza Andraca C, Casarrubias M. Lowering glycemic index of food by acarbose and Plantago psyllium mucilage. Arch Med Res. 1998;29(2):137–41.



Bambou



Composition¹

Minéraux, Silicium (sous forme de silice SiO₂)

Tabashir : hydrate de l'acide silicique, oxyde de calcium, peroxyde de fer, carbonate de potassium

Tige : cellulose, hémi-cellulose, lignine

Protides, glucides, lipides

Vitamines : B1, B2, B3, C

Composés azotés organiques

Choline, bêtaïne, enzymes, glucosinate



Propriétés recherchées

Reminéralisant en cas de carence en oligo-éléments²

Anti-inflammatoire¹

Effets dermatologiques : favorise la cicatrisation³



Indications recherchées

Renforcement des tissus conjonctifs, des phanères et de la peau¹

Régularisation de la minéralisation osseuse⁴



Posologie et mode d'administration

Disponible sous forme de poudre de plante sèche ou d'extrait liquide contenant du silicium

Poudre de plante sèche : 1,2g/jour⁵

Silicium : 6 à 12 mg/jour⁴



Pharmacologie

Effets du silicium :

Effets sur l'ostéogénèse : inhibition des ostéoclastes et stimulation des ostéoblastes



Augmentation de la teneur osseuse en calcium et phosphore⁶

Favorise la formation du collagène, fortification des tissus épithéliaux et conjonctifs⁴



Pharmacocinétique & interactions

Du faible d'une possible activité antithyroïdienne décrite, ne pas associer aux traitements thyroïdiens de substitution ou aux hypothyroïdiens⁷



Effets indésirables

Favorise la formation de calcul rénaux en cas d'un surdosage⁸



Bambou



Contre-indications

Du fait d'un possible risque d'augmentation d'avortement spontané décrit, contre-indication chez la femme enceinte⁹
Dysthyroïdies⁷

Bibliographie

1. Rombi M, Robert D, Guedon D, Rosier-Sala C, Renzacci E. 120 plantes médicinales: composition, mode d'action et intérêt thérapeutique de l'ail à la vigne rouge. 3e éd. Monaco: Éd. Alpen; 2007.
2. Goetz P, Hadji-Minaglou F. Conseil en phytothérapie: guide à l'usage du prescripteur. 1st ed. Paris: Lavoisier-Tec & doc; 2019. 476 p. (Phytothérapie pratique; vol. 1).
3. Pierre M, Gayet C. Ma bible des secrets d'herboriste. Leduc.s. Paris: Leduc.s éditions; 2016.
4. Karleskind B. Guide pratique des compléments alimentaires. Thierry Souccar. Vergèze: T. Souccar; 2013.
5. Dubray M. Guide des contre-indications des principales plantes médicinales. Lucien Souny. Saint-Paul: L. Souny; 2017.
6. Watcho P, Guidem Kamto Kamto B, Defo Deeh PB, Nguelefack TB, Kamanyi A, Kamtchouing P. The aqueous and methanol extracts of *Bambusa vulgaris* (Poaceae) improve calcium and phosphorus levels, and bone microstructure in ovariectomized model of osteoporosis. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2019 Apr 5;30(3).
7. Chandra AK, Ghosh D, Mukhopadhyay S, Tripathy S. Effect of bamboo shoot, *Bambusa arundinacea* (Retz.) Willd. on thyroid status under conditions of varying iodine intake in rats. *Indian J Exp Biol.* 2004 Aug;42(8):781–6.
8. Cornillier Y, Korsia-Meffre S, Senart S. Le guide des compléments alimentaires. Vidal. Issy-les-Moulineaux: Vidal; 2008.
9. Bernstein N, Akram M, Yaniv-Bachrach Z, Daniyal M. Is it safe to consume traditional medicinal plants during pregnancy? *Phytother Res.* 2021 Apr;35(4):1908–24.



Bourrache

Composition¹



Acides gras (acide linoléique, γ -linolénique, α -linolénique, acide oléique, acide érucique, acide palmitique)
Insaponifiables (campestérol, sitostérol)
Vitamines E, A, D K

Remarque : du fait de la toxicité hépatique des alcaloïdes pyrroliziniques pouvant être contenus dans la bourrache, une réglementation interdit leur présence dans l'huile de bourrache



Propriétés recherchées

Propriétés dermatologiques : nourrissant et régénérant cutané¹
Effet anti-inflammatoire¹
Action anti-oxydante²



Indications recherchées

Troubles dermatologiques : sécheresse cutanée
Sécheresse des muqueuses³



Posologie et mode d'administration

Disponible sous forme d'huile végétale pouvant être conditionnée sous forme de capsules, permettant une protection du principe actif contre l'oxydation
Obtention par pressurisation des graines

Capsules

500 mg, 2 à 3 prises par jour
En début de repas⁴

6 à 12 g par jour permettent un apport de 1,2 à 2,4g d'acide gamma-linolénique³



Pharmacologie

Effet anti-inflammatoire induit par l'acide γ -linolénique (GLA)⁵
Le GLA est converti en dihomogamma-linolenic acid (DGLA) bloquant la synthèse de leucotriènes et des autres prostaglandines⁶
Le GLA entraîne également une diminution de synthèse du TNF α ⁷



Bourrache



Pharmacocinétique & interactions

- Les alcaloïdes pyrrolizidiniques (non présents dans l'huile) sont substrats du CYP3A4 et peuvent entraîner une toxicité hépatique
- Allongement du temps de saignement pouvant exposer les patients sous anticoagulant à un risque hémorragique majoré⁸
- Possible abaissement du seuil épileptogène (niveau de preuve faible)⁹
- Ne pas associer aux anti-TNFα⁷



Effets indésirables

Troubles gastro-intestinaux : nausées³, diarrhées, ballonnements¹⁰



Contre-indications

Ne pas consommer les parties aériennes de la plante par voie orale : contient des alcaloïdes pyrrolizidines hépatotoxiques

Cependant l'huile extraite des graines, sans alcaloïdes pyrrolizidines, est sans toxicité¹¹

Femme enceinte et allaitement¹²

Cancer hormonal¹³

Action anti-oxydante à prendre en considération

Bibliographie

1. Faucon M. Traité d'aromathérapie scientifique et médicale: les huiles essentielles fondements et aide à la prescription. 3e éd. Paris: Éditions Sang de la Terre; 2017.
2. Khattab HAH, Abdallah IZA, Yousef FM, Huwait EA. Efficiency of borage seeds oil against gamma irradiation-induced hepatotoxicity in male rats: possible antioxidant activity. Afr J Tradit Complement Altern Med. 2017;14(4):169–79.
3. Goetz P, Hadji-Minaglou F. Conseil en phytothérapie: guide à l'usage du prescripteur. 1st ed. Paris: Lavoisier-Tec & doc; 2019. 476 p. (Phytothérapie pratique; vol. 1).
4. Jacquemard K. Le guide de la phytothérapie au quotidien: 108 plantes et 100 affections courantes. 1st ed. Vol. 1. Paris: 'Rustica' éditions; 2019. 384 p.
5. Tasset-Cuevas I, Fernández-Bedmar Z, Lozano-Baena MD, Campos-Sánchez J, de Haro-Bailón A, Muñoz-Serrano A, et al. Protective effect of borage seed oil and gamma linolenic acid on DNA: in vivo and in vitro studies. PLoS One. 2013;8(2):e56986.
6. Belch JJ, Hill A. Evening primrose oil and borage oil in rheumatologic conditions. Am J Clin Nutr. 2000 Jan;71(1 Suppl):352S-6S.
7. Kast RE. Borage oil reduction of rheumatoid arthritis activity may be mediated by increased cAMP that suppresses tumor necrosis factor-alpha. Int Immunopharmacol. 2001 Nov;1(12):2197–9.

**Bourrache**

8. Guivernau M, Meza N, Barja P, Roman O. Clinical and experimental study on the long-term effect of dietary gamma-linolenic acid on plasma lipids, platelet aggregation, thromboxane formation, and prostacyclin production. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 1994 Nov;51(5):311-6. doi: 10.1016/0952-3278(94)90002-7. PMID: 7846101.
9. Brinker F. *Herbal contraindications and drug interactions plus herbal adjuncts with medicines*. 4th ed. Sandy, OR: Eclectic Medical Publications; 2010. 598 p.
10. Dubray M. *Guide des contre-indications des principales plantes médicinales*. Lucien Souny. Saint-Paul: L. Souny; 2017.
11. Bruneton J. *Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales*. 5e éd. Vol. 1. Paris: Lavoisier Tec & doc; 2016. 1487 p.
12. Ernst E. Herbal medicinal products during pregnancy: are they safe? *BJOG*. 2002 Mar;109(3):227-35.
13. Gagnon A-C, Groleau P, Korsia-Meffre S. *Le guide des plantes qui soignent*. Vol. 1. Issy-les-Moulineaux: Vidal; 2010. 465 p.

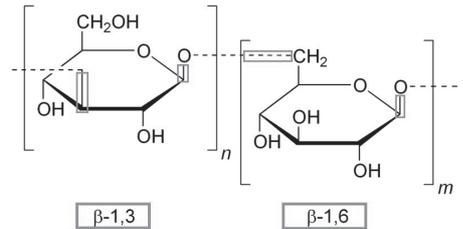


Shiitaké



Composition^{1, 2, 3}

Protéines, acides aminés essentiels, fibres
 Lentinane, polysaccharides : β 1-3 D glucanes, β 1-6
 glucanes, chitine
 Vitamines : B1, B2, B3, B5, B6, B12, C, D et E
 Minéraux et oligoéléments : calcium, cuivre, fer, magnésium,
 manganèse, potassium, sélénium, zinc, cuivre



Structure chimique du Béta 1,3-1,6-glucane



Propriétés recherchées

Antioxydant⁴
 Soutien du système immunitaire⁴
 Antiviral, antimicrobien¹
 Hépatoprotecteur¹



Indications recherchées⁵

Complément d'un traitement anti-cancéreux
 Diminution des effets secondaires des traitements anti-cancéreux (hépatoprotection⁶,
 immunorégulation)
 Amélioration de la qualité de vie des patients sous traitement anti-cancéreux



Posologie et mode d'administration⁴

Séché en décoction : maximum 16g/jour
 Extrait sec, fluide, teinture : maximum 6g/jour



Pharmacologie

Effet immunomodulateur par modification de la synthèse et de la sécrétion de nombreuses
 cytokines (IL-23, TNF alpha...)^{7, 8}
 Effet antibactérien par stimulation de l'immunité cellulaire Th1⁹
 Effet anti tumoral, par la voie des caspases, sur des cellules cancéreuses *in vitro*^{10, 11}



Pharmacocinétique & interactions¹²

Le lentinane, composant du shiitake :

- dégradation au niveau hépatique
- substrat des CYP2C9 et CYP2D6

Interaction synergique entre les bêta-glucanes et le cisplatine sur l'ototoxicité induite par le
 cisplatine¹³



Shii-ta-ké



Effets indésirables

Hypersensibilité,

Ne pas consommer le champignon cru (dermatite flagellaire)¹⁴
 Troubles digestifs¹⁵



Contre-indications

En l'absence de données suffisantes, déconseillé chez la femme enceinte, allaitante et chez l'enfant¹⁵



Utilisations décrites en cancérologie

L'association de lentinane avec la gemcitabine permet d'inhiber de manière synergique la prolifération des cellules tumorales de cancer de la vessie *in vitro*¹⁶

Liste des chimiothérapies impliqués avec les enzymes¹⁷

Enzyme d'intérêt

Anticancéreux métabolisés

CYP 2C9	Bortezomib, Capecitabine, Cyclophosphamide, Idarubicine, Ifosfamide, Imatinib, Roxilitinib, Tamoxigène, Thalidomide, Temozolimumus, Trabectedine, Vismodegib
CYP 2D6	Abiraterone, Bortezomib, Doxorubicine, Fulvestrant, Idarubicine, Imatinib, Letrozole, Tamoxifène, Temozolimumus, Vinblastine, Vinorelbine

Bibliographie

1. Finimundy TC, Dillon AJP, Henriques JAP, Ely MR. A Review on General Nutritional Compounds and Pharmacological Properties of the Lentinula edodes Mushroom. Food and Nutrition Sciences [Internet]. 2014 Jun 26 [cited 2021 Oct 25];5(12):1095–105
2. Tardif A. Le shiitake, un champignon aux mille vertus. Anagramme. Paris: Anagramme éd; 2011. (Nature gourmande & bio).
3. Rombi M, Robert D, Guedon D, Rosier-Sala C, Renzacci E. 120 plantes médicinales: composition, mode d'action et intérêt thérapeutique de l'ail à la vigne rouge. 3e éd. Monaco: Éd. Alpen; 2007.
4. Gouvernement du Canada SC. Recherche d'ingrédients [Internet]. 2004 [cited 2021 Oct 25]. Available from: <http://webprod.hc-sc.gc.ca/>



Shii-ta-ké

5. Guide des compléments alimentaires [Internet]. Fondation contre le cancer. [cited 2020 Aug 8]. Available from: <https://www.cancer.be/complementsalimentaires/20470>
6. Karaduman D, Eren B, Keles ON. The protective effect of beta-1,3-D-glucan on taxol-induced hepatotoxicity: a histopathological and stereological study. *Drug Chem Toxicol.* 2010;33(1):8–16.
7. Chandra LC, Traoré D, French C, Marlow D, D'Offay J, Clarke SL, et al. White button, portabella, and shiitake mushroom supplementation up-regulates interleukin-23 secretion in acute dextran sodium sulfate colitis C57BL/6 mice and murine macrophage J.744.1 cell line. *Nutr Res.* 2013 May;33(5):388–96.
8. Dai X, Stanilka JM, Rowe CA, Esteves EA, Nieves C, Spaiser SJ, et al. Consuming *Lentinula edodes* (Shiitake) Mushrooms Daily Improves Human Immunity: A Randomized Dietary Intervention in Healthy Young Adults. *J Am Coll Nutr.* 2015;34(6):478–87.
9. Kim SP, Park SO, Lee SJ, Nam SH, Friedman M. A Polysaccharide isolated from the liquid culture of *Lentinus edodes* (Shiitake) mushroom mycelia containing black rice bran protects mice against salmonellosis through upregulation of the Th1 immune reaction. *J Agric Food Chem.* 2014 Mar 19;62(11):2384–91.
10. Wang K, Zhang Q, Liu Y, Wang J, Cheng Y, Zhang Y. Structure and inducing tumor cell apoptosis activity of polysaccharides isolated from *Lentinus edodes*. *J Agric Food Chem.* 2013 Oct 16;61(41):9849–58.
11. Wang J, Zhong M, Liu B, Sha L, Lun Y, Zhang W, et al. Expression and functional analysis of novel molecule - Latcripin-13 domain from *Lentinula edodes* C91-3 produced in prokaryotic expression system. *Gene.* 2015 Jan 25;555(2):469–75.
12. Zheng Z, Zhang Y, Liu Y, Wang J, Cui Z, Pan X, et al. Metabolic degradation of lentinan in liver mediated by CYP450 enzymes and epoxide hydrolase. *Carbohydr Polym.* 2021 Feb 1;253:117255.
13. Bayindir T, Iraz M, Kelles M, Kaya S, Tan M, Filiz A, et al. The Effect of Beta Glucan on Cisplatin Ototoxicity. *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery* [Internet]. 2014 Jun [cited 2021 Nov 12];66(2):131.
14. ANSES and the DGCCRF reiterate the importance of cooking shiitake mushrooms thoroughly before eating to avoid poisoning, Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, 09/04/2021, <https://www.anses.fr/en/content/anses-and-dgccrf-reiterate-importance-cooking-shiitake-mushrooms-thoroughly-eating-avoid>
15. Cornillier Y, Korsia-Meffre S, Senart S. Le guide des compléments alimentaires. Vidal. Issy-les-Moulineaux: Vidal; 2008.
16. Sun M, Zhao W, Xie Q, Zhan Y, Wu B. Lentinan reduces tumor progression by enhancing gemcitabine chemotherapy in urothelial bladder cancer. *Surg Oncol.* 2015 Mar;24(1):28–34
17. Pourroy B, et al. Development of a rapid risk evaluation tool for herbs/drugs interactions in cancer patients: a multicentric experience in south of France. *European journal of cancer care* [Internet]. 2017 Nov [cited 2021 Sep 18];26(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28881077/>

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.