



**HAL**  
open science

# Utilisation de la phytothérapie chez les femmes atteintes de cancer du sein en France. Résultats de l'étude UTOPIa

Arnaud Bocquet

► **To cite this version:**

Arnaud Bocquet. Utilisation de la phytothérapie chez les femmes atteintes de cancer du sein en France. Résultats de l'étude UTOPIa. Sciences pharmaceutiques. 2022. dumas-03675938

**HAL Id: dumas-03675938**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03675938>**

Submitted on 23 May 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

MÉMOIRE  
DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPECIALISÉES  
DE PHARMACIE

Soutenu le 8 avril 2022

Par **M. BOCQUET Arnaud**  
Né le 1<sup>er</sup> août 1988

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

THÈSE  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

----oOo----

**TITRE :**

**Utilisation de la phytothérapie chez les femmes atteintes  
de cancer du sein en France. Résultats de l'étude UTOPIa.**

---oOo---

**JURY :**

Président : Madame le Docteur Fanciullino Raphaëlle

Membres : Monsieur le Docteur Pourroy Bertrand

Monsieur le Docteur Azouza Wakil

Monsieur le Docteur Slimano Florian

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, Mme Alexandrine BERTAUD, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, M. Philippe GARRIGUE, M. Guillaume HACHE, M. Thierry TERME
<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. Philippe CHARPIOT, M. Riad ELIAS
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Chloé SIMON
<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  
M. François DEVRED

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,  
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Philippe PICCERELLE

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE	Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Pascale BARBIER 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. Pierre REBOUILLON 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 Mme Muriel MASI

## ENSEIGNANT CDI

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

## A.H.U.

PHARMACOTECHNIE	Mme Mélanie VELIER
-----------------	--------------------

**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 M. Romaric LACROIX
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. Edouard LAMY  
Mme Alexandrine BERTAUD  
Mme Claire CERINI  
Mme Edwige TELLIER  
M. Stéphane POITEVIN  
Mme Sandra GHAYAD

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Aurélie LEROYER  
Mme Sylvie COINTE

MICROBIOLOGIE

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  
BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE

Mme Anne-Catherine LOUHMEAU  
Mme Alexandra WALTON

## A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Amandine BONIFAY

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

PRATIQUE OFFICINALE

Mme Emmanuelle TONNEAU-PFUG

## 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 THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE

M. Pascal RATHELOT  
M. Maxime CROZET

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

M. Patrice VANELLE  
M. Thierry TERME

## MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL M. Quentin ALBERT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER M. Mathieu CERINO
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC M. Pascal PRINDERRE
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	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	Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN M. Elnur GARAYEV

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

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ETHIQUE	Mme Laurie PAHUS
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA
DISPOSITIFS MEDICAUX	Mme Valerie MINETTI-GUIDONI

**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 M. Joseph CICCOLINI
TOXICOLOGIE GENERALE	Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU

**MAITRES DE CONFERENCES**

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD Mme Marie-Anne ESTEVE
PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA Mme Anne RODALLEC M. Nicolas FABRESSE
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Pierre-Henri VILLARD

**A.H.U.**

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	Mme Anaïs MOYON M. Vincent NAIL
-----------------------------	------------------------------------

## 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  
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier  
M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 13 décembre 2021



**LE DOYEN  
F. DIGNAT-GEORGE**

## **Remerciements.**

**A ma présidente du jury, Madame le Docteur Raphaëlle Fanciullino,**

Vous me faites l'honneur d'accepter la présidence de ce jury. Veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

**A mon directeur de thèse, Monsieur le Docteur Bertrand Pourroy,**

Merci patron de m'avoir encadré dans cette interminable thèse et de m'avoir guidé tout au long de ce travail. Merci pour ces deux semestres passés avec vous, durant lesquels vous m'avez transmis tant de connaissances. Merci aussi pour nos nombreux moments de rigolade, nos imitations mémorables, vos très nombreux coups de gueules sur des sujets toujours très pharmaceutiques (les loups, les protestants, le bio, airbnb, ...) et vos cours d'histoire/culture générale toujours très intéressants. J'espère que ce travail sera à la hauteur de vos attentes.  
спасибо за все босс

**A Monsieur le Docteur Wakil Azouza,**

Je vous suis très reconnaissant d'avoir accepté de participer au jury de soutenance de ma thèse. Je tiens à vous assurer de ma profonde reconnaissance pour cela.

**A Monsieur le Docteur Florian Slimano,**

Pour avoir aimablement accepté à la dernière minute, de participer à ce jury de thèse. Soyez assuré de l'honneur que vous me faites. Veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de mes sincères remerciements.

**A tous les Pharmaciens qui m'ont accueilli lors de mon internat :** Merci de m'avoir accueilli dans vos services et de m'avoir permis d'apprendre et de comprendre toutes les facettes de notre métier.

**A tous mes co-internes rencontrés durant ces quatre années d'internat :** A ces nombreuses journées de travail passées ensemble, et aux amitiés qui en ont découlées.

**A toute l'équipe de l'hôpital Edmond Garcin d'Aubagne :** **Caroline, Amélie, Philippe, Stéphanie (bibiche), Isabelle, Ibtissem, Laurence, Perrine, Jhonattan, Rachid...** Merci pour ces 2 semestres d'internat et cette grande année en tant que Faisant Fonctionnaire ! J'ai appris beaucoup à vos côtés sur le plan professionnel, mais aussi sur le plan personnel.

**A Carine Delom :** Tu m'as appris tout ce que je sais sur les DM, travailler avec toi a été un réel plaisir. Tes connaissances, ta rigueur et ta volonté de transmettre ton savoir font de toi une pharmacienne hors pair. En plus d'avoir été ma cheffe tu es devenue une amie, toujours prête à m'aider et à te battre pour moi. Tu es une personne formidable, surtout ne change rien.

**A ma mère :** Merci de m'avoir élevé comme tu l'as fait, en m'inculquant les valeurs qui sont les tiennes. Malgré toutes les épreuves que tu as traversées dans ta vie, tu nous as toujours protégés et tu as toujours su rester forte. Je ne connais personne d'aussi forte que toi. Tu es pour moi un exemple. Je t'aime.

**A mon père :** Tu as toujours été présent quand j'avais besoin de toi. Tu m'as inculqué le goût du travail et la rigueur qui en découle. Tu es la preuve vivante que l'amour d'un père pour son fils n'a rien à voir avec les liens du sang. Tu m'as aussi appris à aimer les plaisirs de la table et j'espère partager encore pendant longtemps ces (trop) grands repas avec toi. Je suis fier d'être ton fils.

**A Gaëlle :** Merci pour tous ces merveilleux moments passés à tes côtés, tu illumines chacune de mes journées. Merci pour ta bonne humeur, pour tous ces fous rires, et pour tout l'amour que tu me donnes. Merci de partager ma vie depuis toutes ces années, de m'apporter tant de bonheur et de m'avoir donné deux merveilleux enfants. Sans toi, je ne serais pas la personne que je suis aujourd'hui, tu as fait de moi un homme meilleur. Je t'aime.

**A Raphaëlle et Esteban :** Depuis que vous êtes arrivés dans ma vie, le temps passe beaucoup trop vite. Vous me comblez de bonheur chaque jour que dieu fait. Vous m'avez rendu plus fort, plus courageux, et surtout vous m'avez appris à être patient... Vous êtes la plus belle chose qui me soit arrivée, je vous aime plus que tout.

**A Mégane :** Ma sœur tu es devenue une femme, même si pour moi tu resteras toujours la petite fille que j'allais chercher à la danse le lundi soir avec maman. Tu t'épanouis dans ta vie personnelle et professionnelle. Je suis très fière de toi et je te souhaite tout le bonheur que tu mérites.

**A mes grands-pères :** Merci pour tout ce que vous m'avez inculqué. Vous avez bercé mon enfance, vous faites partie de bon nombre de mes plus beaux souvenirs. Vous êtes partis trop tôt. Vous me manquez.

**A mes grands-mères :** Tout comme mes grands-pères, vous avez bercé mon enfance et faites parties de mes plus beaux souvenirs. Vous m'avez appris tant de choses sur la vie, le respect, la nature. Vous m'impressionnez par votre force de caractère. J'espère pouvoir profiter de vous encore longtemps.

**A la famille Duraffourd :** Vous êtes une famille formidable ! Une grande famille, soudée, où tout le monde est toujours présent les uns pour les autres. Une famille toujours prête à faire la fête, à faire un bon repas et à boire du bon vin. J'ai la chance de faire partie de cette famille et j'en suis fier.

**A Evelyne :** Ma tante un remerciement spéciale pour toi. Si cette thèse n'est pas littéralement remplie de fautes d'orthographe c'est grâce à toi. Quel beau début de retraite que de corriger une thèse sur un domaine aussi intéressant que la pharmacie !

**A Roger :** Mon frère, que de chemin parcouru depuis cette rencontre il y a environ 25 ans dans un vestiaire rempli de filles. Nous avons vécu tellement de choses ensemble et fait tellement de conneries aussi... Même si la vie (et l'océan atlantique) nous a parfois éloigné physiquement, nous sommes toujours restés proches. Merci d'être là mon frère.

**A Florent :** Mon Flo, On a toujours été là l'un pour l'autre dans toutes les situations. Même si on ne se voit plus aussi souvent qu'avant, sache que tu es un ami précieux. Et que maintenant que j'ai fini cette thèse on va pouvoir se voir plus souvent !!

**A Cédric :** Papi Cédric ! Merci pour ta disponibilité et pour l'amour que tu portes à Raphaëlle et Esteban. Merci de les avoir gardés pour que je puisse travailler cette thèse.

**A Isabelle :** Belle maman. Merci d'avoir grandement participé à ma réussite dans ces études en imprimant des quantités industrielles de cours durant mes 5 ans de fac et la préparation de l'internat. Merci d'être toujours présente pour nous aider à gérer les enfants et de nous accueillir presque tous les week-ends quand nous venons squatter votre maison. Mais n'oubliez pas que vous me devez encore une augmentation vis-à-vis de votre fille !

**A Manon :** Je t'ai connu tu n'étais encore qu'une jeune fille, tu es maintenant une femme. Même si tu es passée par des moments compliqués tu peux être fier du chemin parcouru. Ne change rien et dépêche-toi de finir tes études pour pouvoir gérer toute ma fortune.

**A Éric :** Merci d'être là et de supporter ma vieille chieuse de mère depuis si longtemps. Promis, maintenant que je vais pouvoir profiter, je vais t'apprendre à faire du snowboard correctement papi !

**A Jules :** Cher Poulidor, tu partages la vie de ma sœur et tu la rends heureuse depuis maintenant de nombreuses années. Je peux dire que je suis heureux car, pour une fois elle a fait le bon choix ! Continuez d'être heureux pendant encore de nombreuses années.

**A Gilles :** Merci de m'avoir montré que dans la vie certaines voies ne doivent pas être suivies...

**A Audrey :** Ma binôme, que de souvenir avec toi à la fac ! A toutes ces heures à discuter, rigoler, à larguer tes copains par SMS, aux nombreux fous rires en TP et aussi aux quelques engueulades. A notre amitié qui, malgré les kilomètres, perdure et perdurera encore longtemps.

**A Anthony, Rachel, Angélique, Mary, Sarah, Karim, Claire :** A toutes les heures passées à la fac et la cafète avec vous, à nos (trop) nombreux babyfoot, à nos fous rires et à nos pauses qui dureraient toujours bien plus longtemps que prévu.

**A Laulau, Fanch, Sophie, Taz, Sophie, Kevin, Alex, Tiphaine, et la tripoté de gamins qui va avec :** A cette super bande de potes toujours prêts à se faire une bouffe, une balade, ou à partir en vacances. Le tout, toujours dans un joyeux bordel, grâce à tous nos enfants.

**A Mitsu :** Ma fille, la seule qui me comprenne vraiment dans cette maison ! Merci de me tenir éveillé le soir à l'aide de tes morsures et coups de pattes dont tu as le secret ! Aux nombres incalculables de fois où tu t'es littéralement endormie sur mes cours ou sur mon ordinateur. A tes coups de folie qui nous font tous bien rire. Merci de partager ton territoire avec nous petite chatte.

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

## **Table des matières :**

Liste des abréviations : .....	18
Liste des figures : .....	19
Liste des annexes : .....	20
Introduction .....	21
Partie 1 : le cancer du sein, épidémiologie, physiopathologie, classification et traitement. ....	22
I. Données épidémiologiques.....	22
1. Le cancer dans le monde et en France .....	22
1.1 Le cancer dans le monde .....	22
1.2 Le cancer en France. ....	24
2. Le cancer du sein dans le monde et en France .....	24
2.1 Le cancer du sein dans le monde .....	24
2.2 Le cancer du sein en France .....	25
II. Le cancer du sein. ....	26
1. Anatomie du sein. ....	26
2. Classification du cancer du sein .....	29
2.1. Classification TNM.....	29
2.2. Classification histologique .....	30
2.3. Classification phénotypique du cancer du sein.....	30
3. Les thérapeutiques utilisées en oncologie. ....	31
3.1. Principes généraux du traitement.....	31
3.2 Les traitements anti-cancéreux .....	32
3.2.1 La chirurgie.....	32
3.2.2 Chimiothérapies .....	33
3.2.2.1 Les différentes familles d'anticancéreux utilisées dans le cancer du sein. ....	34
3.2.2.2. Principaux effets indésirables des chimiothérapies. ....	35
A. Alopecie. ....	35
B. Cardiotoxicité. ....	35
C. Mucite. ....	36
D. Myélotoxicité. ....	36
3.2.3 Thérapies ciblées.....	37
3.2.3.1 Anticorps monoclonaux.....	38
3.2.3.2 Thérapies ciblées orales. ....	38

3.2.4	Hormonothérapie.....	39
3.2.5	Radiothérapie. ....	40
3.2.5.1.	Mécanisme d'action.....	40
3.2.5.2.	Différents types de radiothérapie. ....	41
3.2.5.3.	Effets indésirables. ....	42
4.	Stratégie thérapeutique du cancer du sein.....	43
4.1	Traitements médicaux adjuvants du cancer du sein.....	43
4.1.1.	Chimiothérapie cytotoxique.....	44
4.1.2.	Anticorps monoclonaux.....	44
4.1.3	Hormonothérapie.....	44
4.2	Traitements du cancer du sein métastatique.....	45
4.2.1.	Chimiothérapies cytotoxiques.....	46
4.2.1.1	Tumeurs HER2 –.....	46
4.2.1.2	Tumeurs HER2 +++.....	46
4.2.1.3	Tumeurs RH-/HER2- (triple négative).....	46
4.2.1.4	Tumeurs BRCA mutées.....	47
4.2.2.	Hormonothérapies.....	48
4.2.2.1.	Femme en pré-ménopause.....	48
4.2.2.2.	Femme en post ménopause.....	48
	Partie 2 : Les médecines alternatives et complémentaires et la phytothérapie.....	50
I.	Les médecines alternatives et complémentaires (MAC).....	50
1.	Définition.....	50
2.	Généralités.....	50
3.	Différents types de MAC.....	51
II.	La phytothérapie.....	52
1.	Définition et généralités.....	52
2.	Profils des patients utilisant de la phytothérapie.....	54
3.	Accès à la phytothérapie en France.....	54
4.	Etat des lieux de l'utilisation dans le cancer du sein.....	55
	PARTIE 3 : utilisation de la phytothérapie chez les femmes atteintes de cancer de sein. Retour d'expérience de l'étude UTOPIa.....	58
I.	Risques liés à la phytothérapie.....	58
II :	Objectifs de l'étude.....	59
III :	Matériel et méthodes.....	59
1.	Population concernée.....	59

1.1. Critères d'inclusion.....	60
1.2. Critères de non inclusion.....	60
2. questionnaire.....	60
3. méthode d'investigation.....	61
3.1. Seintinelles .....	61
3.2. Traitement des données.....	61
3.3. Procédure de recueil des données.....	61
3.4. Mode de circulation des données.....	62
4. Analyses d'interactions potentielles entre les plantes et les molécules anticancéreuses ..	62
4.1. Présentation de HEDRINE.....	63
4.2. Présentation de About Herbs.....	63
5. statistiques.....	64
5.1. Justification du nombre de sujet.....	64
5.2. Analyse statistique des données.....	64
6. Soumission au comité de protection des personnes.....	65
IV : résultats.....	66
1. Description de la population de l'étude.....	66
1.1. Effectif de l'étude.....	66
1.2. Moyenne d'âge et lieu de vie.....	66
1.3. Stades de la maladie.....	67
1.4. Traitements de chimiothérapies reçus par les patientes.....	68
1.4.1. Traitements injectables.....	68
1.4.2. Médicaments par voie orale.....	68
1.4.3. Hormonothérapie.....	69
1.4.4. Radiothérapie.....	69
1.5. Utilisation de la phytothérapie dans la population.....	70
1.6. Connaissance des risques liés à la phytothérapie.....	70
2. Utilisation de la phytothérapie.....	72
2.1. Période de consommation de phytothérapie pendant le cancer.....	72
2.2. Motifs de consommation de phytothérapie.....	72
2.2.1. Motifs de consommation de phytothérapie chez les patientes consommant de la phytothérapie pendant le traitement.....	72
2.2.2. Motifs de consommation de phytothérapie chez les patientes consommant de la phytothérapie hors traitement.....	73
2.2.3. Comparaison des motifs de consommation de phytothérapie en fonction de la période de consommation.....	74

2.3. Conseils sur la prise de phytothérapie et sources d'information. ....	74
2.4. Personnes informées de la prise de phytothérapie. ....	75
2.4.1. Avant la prise de phytothérapie. ....	75
2.4.2. Après la prise de phytothérapie.....	77
2.5. Plantes consommées.....	78
2.6. Interactions plantes / molécules anticancéreuses.....	78
2.6.1. Nombre d'interactions potentielles entre plantes et molécules anticancéreuses.	79
2.6.2. Exemples d'interactions entre plantes et molécules anticancéreuses rencontrées. .....	80
V. Conclusion.....	81
VI. Discussion. ....	83
1. Population de l'étude. ....	84
1.1. Taille de la population de l'étude.....	84
1.2. Age de la population de l'étude comparé à l'âge moyen des patientes atteintes de cancer du sein dans la population générale. ....	84
1.3. Pourcentage important de patientes ayant recours à la phytothérapie. ....	85
2. Limite de l'étude.....	85
2.1. Méthode de recueil des données. ....	85
2.2. Etude rétrospective.....	86
2.3. Qualité et quantité de la phytothérapie consommée. ....	87
2.4. Exhaustivité des outils d'analyses d'interactions. ....	87
3. Prise en compte des données et application à l'hôpital.....	88
4. Comment améliorer la connaissance du risque d'interaction.....	89
5. Lien ville hôpital.....	90
BIBLIOGRAPHIE. ....	92
ANNEXES.....	99
SERMENT DE GALIEN.....	120

## **Liste des abréviations :**

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

CCIS : Carcinome Canalaire In Situs

CLIS : Carcinome Lobulaire In Situs

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

CPP : Comité de Protection de Personnes

EGFR: Epidermal Growth Factor

EI: Effets Indésirables

FDA: Food and Drug Administration

HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor-2

INCA : Institut National du Cancer

INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

LH-RH: Luteinising Hormone Releasing Hormone

MAC: Médecines Alternatives et Complémentaires

mTOR: mammalian Target Of Rapamycin

NCCAM: National Center for Complementary and Alternative Medecine

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

PD-L1: Programmed Death-Ligand 1

Pr : Professeur

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

SERM: Selective Estrogen Receptor Modulator

SERD: Selective Estrogen Receptor Degradation

TNM : Tumor, Nodes, Metastasis

UTOPIa : Utilisation des Traitements Oncologiques et de la Phytothérapie

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

## **Liste des figures :**

Figure 1 : Estimation mondiale du nombre de décès liés aux cancers en 2020

Figure 2 : Estimation mondiale de l'incidence du cancer du sein pour l'année 2020.

Figure 3 : Estimation mondiale du nombre de décès dû au cancer du sein pour l'année 2020.

Figure 4 : Anatomie du sein.

Figure 5 : Schéma du réseau de ganglions lymphatiques du sein.

Figure 6 : Action des rayonnements ionisants en radiothérapie.

Figure 7 : Graphique représentant le pourcentage de patientes en fonction du motif de consommation de phytothérapie pendant et en dehors du traitement.

Figure 8 : Graphique du nombre de patientes en fonction de la source d'information.

Figure 9 : Graphique du nombre de patientes en fonction des différentes personnes informées avant la prise de phytothérapie.

Figure 10 : Graphique du nombre de patientes en fonction des différentes personnes informées après la prise de phytothérapie.

Figure 11 : Nombre de plantes consommées dans la population Cancer du Sein avec phytothérapie pendant le cancer.

## **Liste des annexes :**

Annexe 1 : Classement des tumeurs solides par incidence, estimées en 2017 en France métropolitaine selon le sexe.

Annexe 2 : Classification TNM du cancer du sein 8<sup>ème</sup> édition.

Annexe 3 : Questionnaire de l'enquête UTOPIa destiné aux patientes.

Annexe 4 : Liste des plantes utilisées par les patientes de l'étude UTOPIa.

Annexe 5 : Liste des médicaments anticancéreux reçus par les patientes de l'étude UTOPIa.

## **Introduction.**

Les patients atteints du cancer sont de plus en plus nombreux à se tourner vers la phytothérapie, notamment les patientes atteintes de cancers gynécologiques et plus précisément de cancer du sein. Pour les cliniciens, ce sujet est devenu inévitable lors de la prise en charge des patientes. L'utilisation des plantes en parallèle des traitements conventionnels n'est pas sans risques, en effet bien que naturelles, leur utilisation n'est pas pour le moins anodine.

Les données bibliographiques trop peu nombreuses concernant la consommation réelle et les habitudes de consommation de phytothérapie par les patientes atteintes de cancer du sein en France, nous ont motivé à faire ce travail.

Dans la première partie nous allons présenter rapidement des généralités sur le cancer, le cancer du sein et ses traitements. Dans une deuxième partie nous présenterons les différents types de médecines alternatives et complémentaires et un état des lieux de l'utilisation de la phytothérapie dans le cancer du sein. Dans la troisième partie nous exposerons les résultats obtenus lors de l'étude « UTOPIa » traitant de l'utilisation des traitements oncologiques et de la phytothérapie sur les patientes atteintes de cancer du sein.

Pour terminer nous discuterons ces résultats et les comparerons aux autres résultats de la littérature.

# **Partie 1 : le cancer du sein, épidémiologie, physiopathologie, classification et traitement.**

## **I. Données épidémiologiques.**

### 1. Le cancer dans le monde et en France

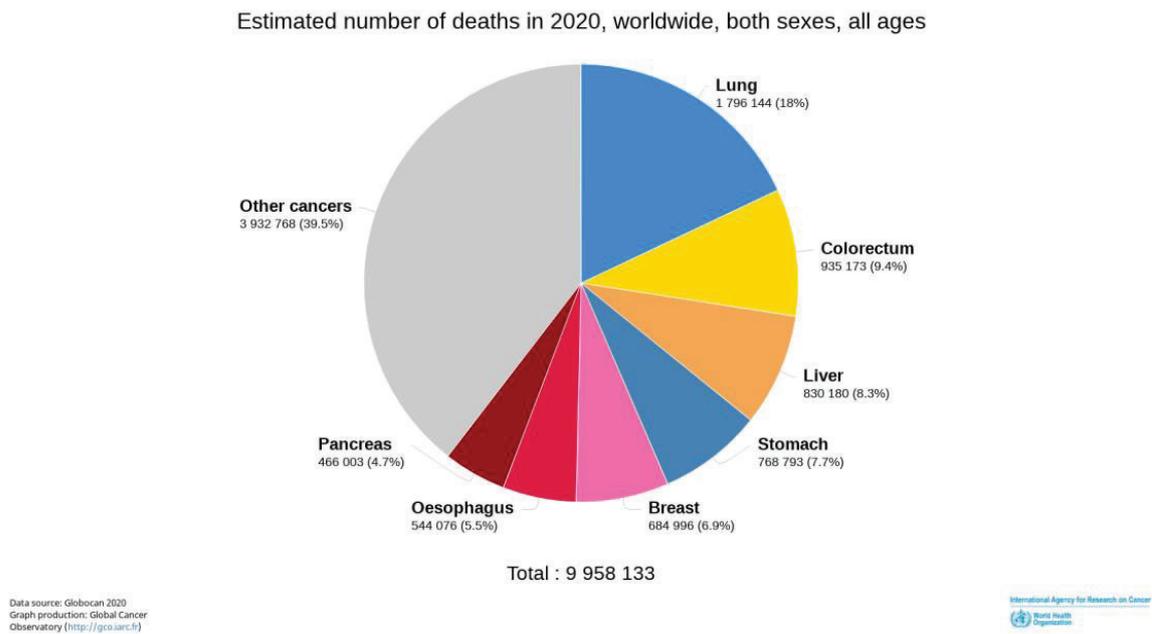
#### 1.1 Le cancer dans le monde

En 2018 dans le monde, le cancer a touché 18.1 millions de nouvelles personnes. Il s'agit, avec 8.8 millions de morts, de la deuxième cause de décès après les maladies cardiovasculaires, soit près d'un décès sur 6 (1). Le nombre de personnes touchées depuis 10 ans est en augmentation constante dans le monde avec une progression de 33% du nombre de cas entre 2005 et 2015. Les deux principales causes de cette augmentation étant le vieillissement de la population et la croissance démographique (2).

Les cancers sont une cause majeure de décès dans le monde. Selon les estimations de l'OMS, la répartition des décès dus aux cancers dans le monde pour l'année 2020 est la suivante :

- Cancer du poumon (1.8 million de décès).
- Cancer du foie (830 180 décès).
- Cancer colorectal (935 173 décès).
- Cancers de l'estomac (768 793 décès).
- Cancer du sein (684 996 décès).

Figure 1 : estimation mondiale du nombre de décès liés aux cancers en 2020 (3).



Environ 1/3 des décès par cancers sont dus aux 5 principaux facteurs de risque, à savoir : un indice de masse corporelle élevé, le manque d'exercice physique, le tabagisme, la consommation d'alcool et la faible consommation de fruits et légumes. Le facteur de risque le plus important est le tabagisme, responsable d'environ 22% des décès dus aux cancers (4).

Certaines infections chroniques sont aussi des facteurs de risques de cancers. En 2012, environ 15% des cancers (soit 2.2 millions) étaient imputables à des infections cancérigènes, notamment les infections à *Helicobacter Pylori* (770 000 cancers), à papillomavirus humain (640 000 cancers), l'hépatite B (420 000 cancers) et l'hépatite C (170 000 cancers) et le virus d'Epstein Barr (120 000 cancers) (5).

70% de ces décès surviennent dans les pays à faible revenu ou à revenu intermédiaire du fait du manque de moyen pour le diagnostic et le traitement. En 2017 moins de 30% des pays à faible revenu disposaient de services de traitement, contre plus de 90% pour les pays à revenu élevé (1).

## 1.2 Le cancer en France.

En 2018 en France, le nombre estimé de nouveaux cas de cancers diagnostiqués est de 382 000 [204 600 (54%) chez l'homme et 177 400 (46%) chez la femme] ; avec un âge médian de diagnostic de 68 ans chez l'homme et de 67 ans chez la femme (6).

Le nombre de décès imputable aux cancers en 2018 est de 157 400, avec plus précisément 89 600 décès chez l'homme soit 57% et 67 800 décès chez la femme soit 43%. Avec un âge médian de décès de 73 ans chez l'homme et de 77 ans chez la femme (6).

Chez l'homme les cancers les plus fréquents sont le cancer de la prostate, suivie du cancer du poumon et du cancer colorectal. Chez la femme le cancer du sein est le cancer le plus fréquent, suivi par le cancer colorectal et le cancer du poumon (7). [Annexe 1]

Les cancers représentent la première cause de décès chez l'homme et la deuxième chez la femme (8). Chez l'homme le cancer du poumon se situe au 1<sup>er</sup> rang (22 761 décès), devant le cancer colorectal (9 209 décès) et le cancer de la prostate (8 115 décès). Chez la femme la 1<sup>ère</sup> cause de décès est due au cancer du sein (12 146 décès) devant le cancer du poumon (10 356 décès) et le cancer colorectal (7 908 décès) (6).

## 2. Le cancer du sein dans le monde et en France

### 2.1 Le cancer du sein dans le monde

Au niveau mondial, le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme avec une incidence estimée de 2 millions de cas en 2018 (9), et il représente la première cause de décès par cancer chez la femme avec pour l'année 2018, 625 000 décès recensés (9). Depuis plus de 40 années, l'incidence de ce cancer augmente. Cependant dans quelques pays (Canada, France, USA...) elle décroît depuis le début des années 2000. La mortalité, quant à elle, décroît dans les pays industrialisés depuis environ 30 ans.

Figure 2 : Estimation mondiale de l'incidence du cancer du sein pour l'année 2020 (10).

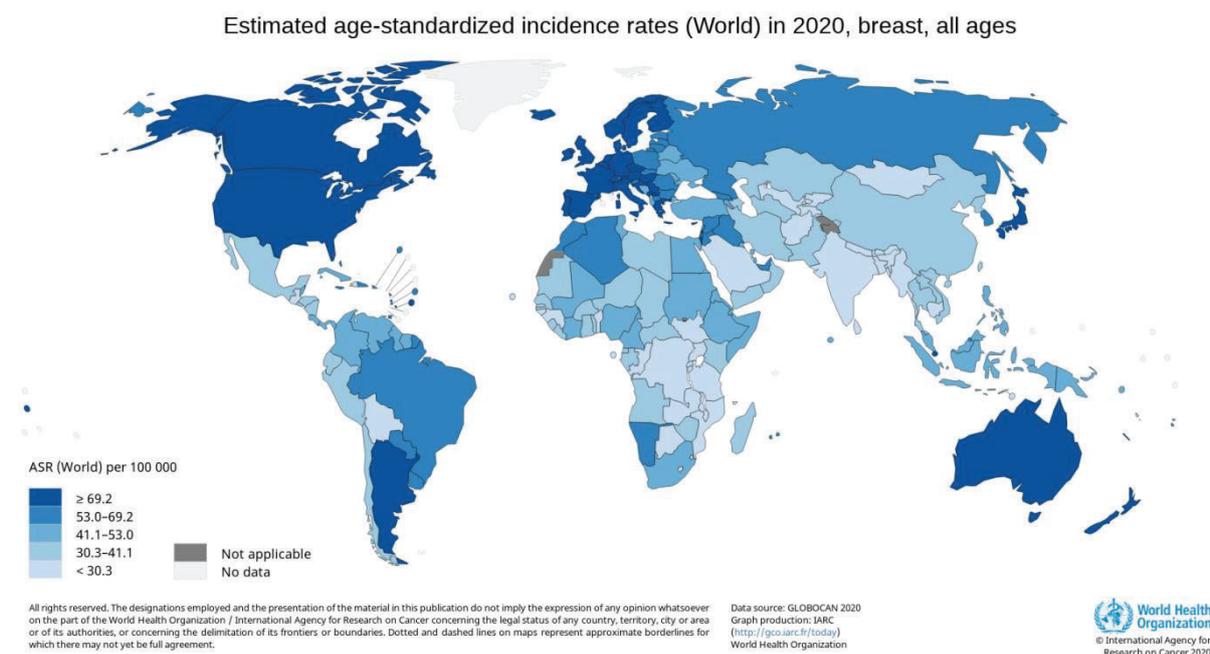
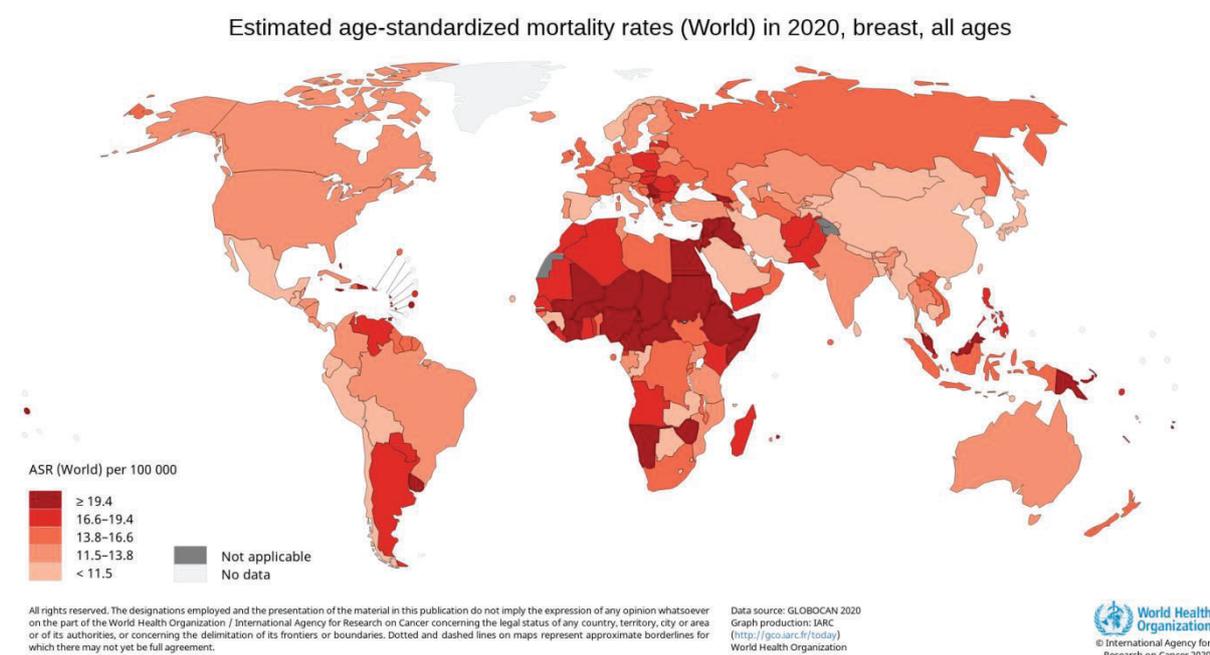


Figure 3 : Estimation mondiale du nombre de décès dû au cancer du sein pour l'année 2020 (11)



## 2.2 Le cancer du sein en France

En France le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme devant le cancer colorectal et le cancer du poumon. En 2018, en France métropolitaine, 58 459 nouveaux cas

ont été recensés. Entre 1990 et 2018, le taux d'incidence a presque doublé avec 29 970 cas annuels en 1990 pour 58 400 cas en 2018, soit une augmentation de 1.1% par an en moyenne. Le nombre de décès pour 2018 est estimé à 12 146 (avec un âge médian de 74 ans), ce qui en fait le premier cancer en terme de mortalité chez la femme (14% des décès féminins par cancer et 8% de l'ensemble des décès par cancer quel que soit le sexe). Néanmoins il est observé une diminution du taux de mortalité depuis le début des années 2000.(12)

## **II. Le cancer du sein.**

### **1. Anatomie du sein.**

Les seins sont des organes pairs très développés chez la femme situés sur la partie antérieure du thorax et qui contiennent la glande mammaire(13).

Ils s'étendent de manière symétrique sur une zone anatomique étendue entre les clavicules, les aisselles et le milieu du sternum et sont apposés sur le muscle grand pectoral [figure 4].

Chez la femme, sa fonction biologique est la production de lait, ceci afin de nourrir un nouveau-né. Les hommes possèdent aussi des seins, mais ils sont beaucoup moins développés que ceux des femmes, et n'ont pas de fonction biologique.

Chaque sein est composé d'une glande mammaire, de tissus de soutien contenant des vaisseaux sanguins et lymphatiques, des fibres et du tissu adipeux.

La glande mammaire est composée d'environ vingt lobules (séparés par du tissu adipeux) et de canaux. Le rôle des lobules est la production de lait en période d'allaitement, les canaux permettent le transport du lait vers le mamelon.

Son développement et la production de lait sont sous l'influence d'hormones sexuelles ovariennes : les œstrogènes qui permettent le développement du sein lors de la puberté et jouent un rôle important lors de la grossesse, et la progestérone qui joue un rôle lors de la différenciation des cellules mammaires.(14)

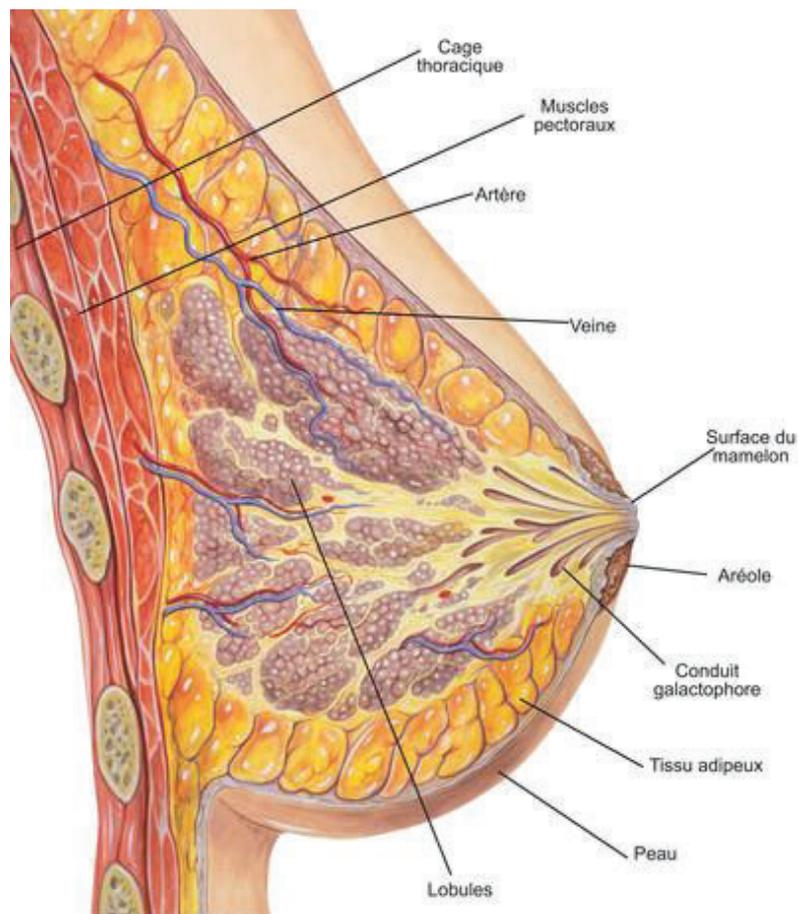


Figure 4 : Anatomie du sein (15).

Le sein est parcouru par un réseau de vaisseaux sanguins et lymphatiques. Les vaisseaux lymphatiques et les ganglions composent le système lymphatique permettant le transport de la lymphe des tissus du sein vers les ganglions lymphatiques entourant le sein. Ce système joue un rôle dans le système immunitaire. Plusieurs groupes de ganglions lymphatiques sont présents autour du sein [Figure 5] :

- Les ganglions axillaires : situés au niveau de l'aisselle, ils sont environ 40, répartis sur 3 niveaux en fonction de la distance qui les sépare du grand pectoral.

- Le niveau 1 situé en région axillaire inférieure (partie la plus externe du grand pectoral).
- Le niveau 2 en région axillaire centrale (sous le muscle petit pectoral).
- Le niveau 3 en région axillaire supérieure (situé au bord interne du petit pectoral).

- Les ganglions sus-claviculaires : situés au-dessus de la clavicule.
- Les ganglions sous-claviculaires : situés sous la clavicule.
- Les ganglions mammaires internes : situés autour du sternum et dans le thorax.

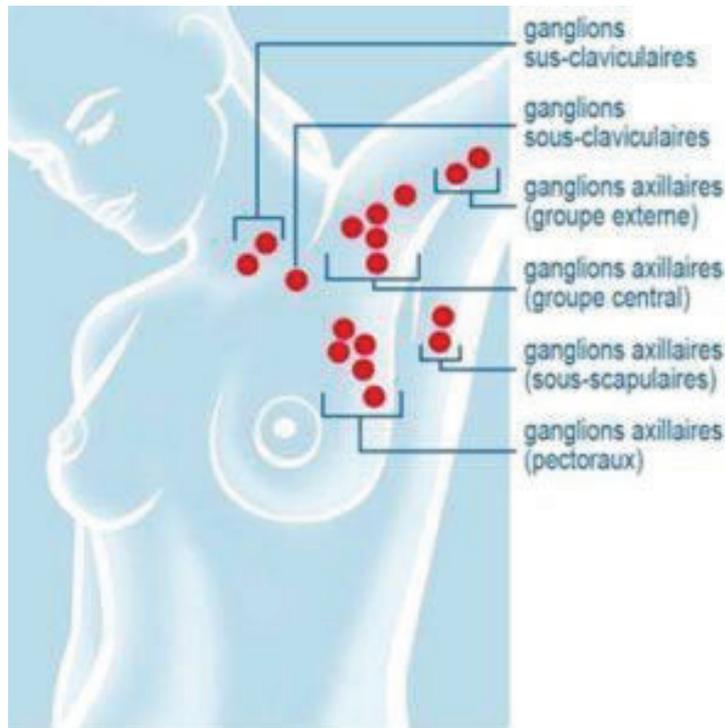


Figure 5 : schéma du réseau de ganglions lymphatiques du sein (16).

Le sein peut être découpé en quatre régions appelées quadrants, toutes délimitées par une ligne verticale et une ligne horizontale se recoupant en leur centre au niveau du mamelon. Ces quadrants permettent d'indiquer la localisation de toute pathologie mammaire.

## 2. Classification du cancer du sein

### 2.1. Classification TNM

La classification TNM (Tumor, Nodes, Metastasis) a été développée par le Pr Denoix à l'institut Gustave-Roussy entre 1943 et 1952, puis a été ensuite reprise par l'UICC (Union Internationale Contre le Cancer) qui a créé un comité spécial pour cette classification, présidé par le Pr Denoix (17).

Elle définit l'extension tumorale selon 3 critères :

- La taille de la tumeur primitive et son infiltration dans les tissus environnants (T), avec des valeurs croissantes de T0 (pas de tumeur) à T4.
- La présence de cellules cancéreuses dans les ganglions lymphatiques voisins de la tumeur (N), allant de N0 (pas de métastase ganglionnaire) à N3.
- La présence ou l'absence de métastase à distance de la tumeur primitive, M0 (absence de métastase) et M1 (présence de métastase à distance).

Cette classification est devenue un moyen international de décrire l'étendue anatomique d'un cancer. Elle permet de déterminer un stade de la maladie pour aider dans le choix des traitements, donner des indications sur le pronostic, faciliter la compréhension lors d'échanges d'informations, évaluer l'efficacité d'un traitement et l'évolution de la maladie et de stratifier les patients en vue d'études cliniques. (18) (19)

Cette classification sépare le stade clinique pré-thérapeutique noté « cTNM » et le stade post-chirurgical après examen anatomopathologique noté « pTNM ». Elle est systématique avant l'établissement du protocole thérapeutique.

La dernière version de la classification TNM pour le cancer du sein est la 8<sup>ème</sup> édition sortie en 2017.

Elle permet de classer les cancers du sein en différents stades pronostics de 0 (Tis ,N0 ,M0) à 4 (tout T, tout N, M1)(20).

## 2.2. Classification histologique

Les cancers du sein sont d'un point de vue histologique des carcinomes. Les principaux sous-types de carcinomes mammaires sont les carcinomes in situ et les carcinomes infiltrants.

## 2.3. Classification phénotypique du cancer du sein

L'existence d'un système de classification histologique dans le cancer du sein ne permet pas de prédire précisément le pronostic d'un patient. Des tumeurs identiques morphologiquement, peuvent présenter des résultats cliniques différents.

Une classification moléculaire permet principalement de déterminer différentes classes moléculaires appartenant à un type histologique similaire. Ces classes se différencient par l'expression cellulaire de différents récepteurs et marqueurs de prolifération : Les récepteurs aux hormones, à savoir le récepteur à la progestérone (RP) et le récepteur aux œstrogènes (RE), le récepteur HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor-2), et l'antigène KI67. Des études ont permis de mettre en évidence l'existence de quatre classes moléculaires dans le cancer du sein : le luminal A, luminal B, HER2 enrichi (HER2+), et le basal like (aussi appelé triple négatif). (21), (22), (23)

- Luminal A : Ils se développent à partir des cellules épithéliales de la lumière des canaux ou des lobules. Ils sont : RE positif, RP positif, HER2 négatif, et KI67 faible.
- Luminal B : Ils se développent eux aussi à partir des cellules épithéliales de la lumière des canaux ou des lobules. Ils sont plus souvent de haut grade et donc en général de moins bon pronostic que les Luminal A, avec un risque de rechute plus important. Ils sont : RE positif et RP positif (mais d'expression plus importante que le phénotype Luminal A), HER2 négatif, et KI67 élevé.
- HER2 + : ce phénotype est généralement défini comme incluant toutes les tumeurs HER2+. Leur phénotype est HER2+, peu importe le phénotype, RP, RE, et le niveau de KI67.
- Triple négatif (basale like) : Elles sont caractérisées par une absence de RE, RP et HER2. Elles expriment des gènes identiques à ceux des cellules basales. Le phénotype triple négatif regroupe plusieurs types de carcinomes dont ceux liés à la mutation

BRCA1. Ils représentent moins de 15% des tumeurs du sein, mais de mauvais pronostics.(24)

### 3. Les thérapeutiques utilisées en oncologie.

La prise en charge des patientes atteintes de cancer du sein est une prise en charge globale, pluridisciplinaire et patiente-dépendante. L'objectif est la guérison avec le minimum de risque pour la patiente à court, moyen et long termes tout en conservant au mieux sa qualité de vie pendant et après sa prise en charge.

#### 3.1. Principes généraux du traitement.

La patiente est prise en charge par une équipe pluridisciplinaire spécialisée en oncologie dans un établissement disposant d'une autorisation de traiter les personnes atteintes d'un cancer du sein. Cette équipe comprend plusieurs professionnels de différents domaines : médical, paramédical, social, psychologique...

Dans le domaine médical la prise en charge mobilise plusieurs spécialités différentes qui interviennent dans le diagnostic, le choix du traitement et le suivi de la patiente, notamment dans le cadre de réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP). Le schéma thérapeutique est fondé sur l'état actuel des connaissances scientifiques et, est décidé en RCP entre les gynécologues, les chirurgiens, les anatomopathologistes, les radiologues et toutes autres spécialités nécessaires.(25)

## 3.2 Les traitements anti-cancéreux

### 3.2.1 La chirurgie.

La chirurgie dans le cancer du sein est le plus souvent la première ligne de traitement, notamment si la taille de la tumeur est limitée.

Traitement loco-régional, le but de la chirurgie est l'exérèse tumorale, soit par une tumorectomie permettant l'exérèse de la tumeur tout en conservant le sein, elle est privilégiée le plus souvent possible, soit par mastectomie pour des tumeurs plus importantes, opération qui consiste à retirer la totalité du sein.(26)

Plusieurs types de chirurgies peuvent être distingués :

- La chirurgie diagnostique : elle vise à apporter des éléments contribuant à poser le diagnostic. Le geste habituellement employé est la biopsie, pour l'analyser en laboratoire d'anatomopathologie afin de déterminer la nature et le type de tumeur. Elle permet aussi d'évaluer l'extension tumorale lors de l'intervention (stadification chirurgicale) (27).
- La chirurgie à visée curative : Elle a pour but de retirer la tumeur en respectant une marge de sécurité ainsi que, selon les cas, les ganglions lymphatiques avoisinants. La marge de sécurité est la partie supposée saine entourant la tumeur. Cette marge saine est systématiquement analysée. Si les analyses montrent qu'elle contient des cellules cancéreuses, la patiente peut être réopérée pour enlever cette partie de tissus.
- La chirurgie d'exérèse ganglionnaire : elle a pour but l'ablation des ganglions lymphatiques. L'ablation des ganglions est quasi systématique dans le cadre d'une chirurgie curative. Les ganglions sont ensuite envoyés en analyse anatomopathologique pour vérifier la présence ou non de cellules cancéreuses, afin d'apprécier l'étendue de la pathologie.(28)
- La chirurgie des métastases : elle a pour but l'ablation des métastases (tumeurs secondaires qui se développent à distance de la tumeur primitive, à partir de cellules cancéreuses issues de celle-ci).

Elle est pratiquée si :

- Les métastases sont en nombre limité

- L'intervention apporte un gain significatif en termes de survie pour la patiente.
- La maladie est « localement contrôlée », c'est-à-dire s'il n'y a pas de récurrence ou d'extension locale.
- La chirurgie réparatrice et reconstructive : La chirurgie pouvant générer des séquelles importantes, la chirurgie réparatrice est un moyen de remédier à cela et ainsi d'éviter un impact trop important sur la qualité de vie.

Parfois la chirurgie n'est pas possible, et ce, pour plusieurs raisons. Tout d'abord lors de contre-indications générales (état de santé de la patiente, pathologie grave pré-existante...) ou lorsque la tumeur s'étend à des zones où son excision entraînerait des risques ou des séquelles trop importantes ou trop invalidantes.

La chirurgie présente aussi des effets indésirables qu'il ne faut pas négliger. Elle peut entraîner des douleurs post-opératoires de durée et d'intensité variables en fonction des personnes et du type d'intervention, des risques d'infection post-opératoire inhérents à toutes interventions chirurgicales. Elle peut aussi engendrer des cicatrices importantes, des hématomes, ainsi que toutes les complications inhérentes à une anesthésie générale le cas échéant.

### 3.2.2 Chimiothérapies

Les chimiothérapies sont utilisées dans l'immense majorité des cancers du sein. A la différence de la chirurgie, il s'agit ici d'un traitement dont l'effet est systémique, diffusé dans tout l'organisme.

Les molécules de chimiothérapie sont nombreuses, elles peuvent être administrées par différentes voies : la voie intraveineuse et la voie orale.

Il existe plusieurs types de chimiothérapie :

- La chimiothérapie adjuvante : elle intervient après une chirurgie ayant permis une excision de la tumeur. Son but est de tuer les cellules tumorales restantes afin de limiter le plus possible le risque de récurrence ou la formation de métastases.

- La chimiothérapie néo adjuvante : elle intervient avant le traitement principal, et permet de diminuer la taille de la tumeur afin de faciliter son retrait par chirurgie ou son traitement par radiothérapie.
- La chimiothérapie à visée palliative : elle s'adresse aux patientes dont la maladie est considérée incurable. Elle a pour but d'améliorer le temps de survie et d'améliorer la qualité de vie de la patiente par diminution des symptômes liés à la progression du cancer.

Les traitements par chimiothérapie doivent être adaptés à chaque patiente en fonction du type de cancer, du stade de celui-ci, de l'état de la patiente et de son âge.

La polychimiothérapie est la règle dans la plupart des cancers du sein. Plusieurs chimiothérapies sont associées afin d'avoir un effet additif, voire synergique, mais aussi pour améliorer la tolérance en choisissant des molécules dont les toxicités ne sont pas exactement les mêmes. Ces associations de molécules anticancéreuses constituent les « protocoles de chimiothérapie » propres à chaque cancer, validés au niveau national ou international.

### *3.2.2.1 Les différentes familles d'anticancéreux utilisées dans le cancer du sein.*

On classe les différentes chimiothérapies cytotoxiques en fonction de leur mécanisme d'action et/ou cible cellulaire et en fonction de leur dépendance au cycle cellulaire.

- Agents alkylants : ils comprennent plusieurs sous-classes de molécules, avec entre autres, les moutardes à l'azote ou oxazaphosphorines (cyclophosphamide, ifosfamide, melphalan...) et les dérivés du platine (cisplatine, carboplatine, oxaliplatine). Ce sont des anticancéreux non phase dépendante(30).

- Inhibiteurs de l'ADN topoisomérase : ils sont dépendants du cycle cellulaire et agissent durant la phase S du cycle cellulaire. Cette famille est composée en partie par les anthracyclines (daunorubicine, doxorubicine, epirubicine, ...) (31).

- Antimétabolites : ce sont des analogues structuraux de composés indispensables à la synthèse d'acide nucléique, ils sont dépendants de la phase S du cycle cellulaire. Les antimétabolites utilisés dans le cancer du sein sont : le 5-fluorouracile, et la gemcitabine.

- Poisons du fuseau mitotique : ce sont des molécules interagissant avec la tubuline. Ils sont phases M dépendants.

- Vinca-alcaloïdes ou alcaloïde de la pervenche (vinorelbine).
- Taxanes (docetaxel).

### 3.2.2.2. Principaux effets indésirables des chimiothérapies.

Les chimiothérapies agissent sur toutes les cellules de l'organisme, qu'elles soient saines ou cancéreuses, en bloquant le cycle cellulaire. Les cellules à fort taux de renouvellement sont donc particulièrement sensibles aux chimiothérapies, c'est pourquoi elles sont altérées par ces traitements en priorité. Les cellules saines les plus touchées sont les cheveux, les ongles, le tube digestif et la moelle osseuse. Ces effets indésirables sont fréquents mais pas systématiques, ils varient selon les molécules utilisées, les doses administrées, l'état de la patiente et le nombre de cures.

#### A. Alopécie.

L'alopécie ou chute des cheveux et de tous les poils peut être totale ou partielle, est un des effets indésirables les plus fréquents des chimiothérapies. Elle débute le plus souvent 10 à 20 jours après le début du traitement. Elle est toujours réversible à l'arrêt du traitement. Les degrés d'alopécie sont fonctions des molécules et de la voie d'administration utilisées.

#### B. Cardiotoxicité.

La cardiotoxicité des chimiothérapies est spécifique à quelques molécules : les anthracyclines, l'étoposide, le 5-FU, le paclitaxel et le trastuzumab.

Les formes cliniques et les atteintes sont variables en fonction des molécules.

Les anthracyclines présentent une toxicité retardée, cumulative, imposant une surveillance de la dose cumulée administrée, le risque principal étant l'insuffisance cardiaque. La poursuite du traitement au-delà d'une certaine dose cumulée aggraverait irrémédiablement la cardiotoxicité.

La cardiotoxicité est cumulative entre les différentes molécules de la famille des anthracyclines.

Chez les femmes atteintes d'un cancer du sein, du fait de la présence d'anthracyclines dans plusieurs protocoles, une surveillance stricte de leur fonction cardiaque à court et à moyen termes est un impératif.

### C. Mucite.

La mucite est une inflammation des muqueuses buccales et gastro-intestinales, elle peut se manifester par une simple rougeur, une douleur et des aphtes plus ou moins nombreux et volumineux(32). Elle est une complication fréquente des traitements anticancéreux.

Elle apparaît entre 7 et 14 jours post cure et peut durer quelques semaines. La clinique va d'un simple érythème à un ulcère empêchant l'alimentation. Elle touche la muqueuse labiale, le plancher de la langue, les surfaces buccales et le palais.

La plupart des anticancéreux peut être impliquée dans la survenue de mucites, la dose et le schéma thérapeutique sont aussi des facteurs importants. A noter que l'association avec de la radiothérapie aggrave les mucites.

### D. Myélotoxicité.

Les toxicités hématologiques sont dues à l'action des chimiothérapies sur la moelle osseuse, tissu responsable de l'hématopoïèse et donc de la production des différentes cellules sanguines (globules rouges, globules blancs et plaquettes). Ces toxicités peuvent toucher chaque lignée hématopoïétique provoquant ainsi, en fonction de la lignée touchée, anémie, leucopénie et thrombopénie, ou toucher les 3 lignées provoquant une pancytopenie.

- Anémie : Elle est définie par un taux d'hémoglobine inférieur à 11g/dl chez la femme et 12g/dl chez l'homme. Elle est le reflet d'une atteinte de la lignée érythrocytaire. Les signes cliniques de l'anémie sont : asthénie, dyspnée, pâleur cutanéomuqueuse, tachycardie. Le traitement de l'anémie chimio-induite repose sur les transfusions de culot globulaire et sur les facteurs de croissance hématopoïétique spécifique de la lignée érythrocytaire.

- Neutropénie : Elle est définie comme un taux de neutrophiles inférieur à 2G/L, il s'agit de la première manifestation de la myélosuppression. Sa gravité est fonction de sa durée et de sa sévérité. Le risque principal de la leucopénie est l'infection. Elle peut être prévenue par l'administration de facteur de croissance hématopoïétique le G-CSF (Granulocyte Colony Stimulating Factor), la première injection doit avoir lieu au minimum 24H et dans les 72H après la fin de la chimiothérapie, il faut continuer les injections jusqu'à ce que le taux de neutrophile soit revenu à une valeur normale et la date prévue de nadir soit dépassée.
- Thrombopénie : Elle est définie comme un taux de plaquettes inférieur à 150 G/L. Le principal risque est le risque hémorragique, cependant il n'est pas corrélé au taux de plaquettes mais il devient en dessous de 50G/L. Le traitement repose essentiellement sur la transfusion de concentrés plaquettaires. Une diminution des doses d'anticancéreux doit être envisagée en fonction de l'importance de la thrombopénie.

Ces toxicités sont le plus souvent réversibles et dose dépendante. L'association de plusieurs chimiothérapies myélotoxiques augmente le risque d'avoir des toxicités hématologiques.

Le délai d'apparition des toxicités est variable en fonction de la lignée touchée, il est fonction de la durée de vie des différentes cellules sanguines. La leucopénie est la plus fréquente et la plus précoce.

### 3.2.3 Thérapies ciblées.

L'amélioration des connaissances scientifiques sur la cancérogénèse et les voies de prolifération et de mort cellulaire, ont conduit à la découverte et l'utilisation de molécules appelées thérapies ciblées. Ces thérapies ciblées permettent une action spécifique sur les cellules tumorales à la différence des chimiothérapies cytotoxiques qui agissent sur toutes les cellules. Les thérapies ciblées peuvent agir sur différentes cibles comme des antigènes de surfaces cellulaires, des facteurs de croissance, des récepteurs ou des voies de transduction du signal régulant le cycle cellulaire, ou en agissant sur le micro-environnement cellulaire.(33)

Plusieurs types de molécules sont utilisés dans les thérapies ciblées, avec entre autres les anticorps monoclonaux et les inhibiteurs des kinases. Dans le cadre du traitement du cancer du sein, les principales thérapies ciblées utilisées sont les suivantes.

#### *3.2.3.1 Anticorps monoclonaux.*

Si le statut HER2 est positif, il peut être utilisé des anticorps monoclonaux anti récepteurs HER2 : le Trastuzumab et le Pertuzumab. Ils empêchent l'activation du récepteur et induisent une inhibition de la prolifération cellulaire tumorale surexprimant HER2.(33)

Le Bevacizumab, anticorps anti VEGF peut aussi être utilisé dans le traitement du cancer du sein. Le VEGF permettant d'activer la néo angiogenèse, sa neutralisation permet une réduction de la vascularisation des tumeurs. Les principaux effets indésirables sont les retards à la cicatrisation (un délai de 28 jours est recommandé entre toute chirurgie et le début du traitement par bevacizumab), des troubles cutanés (dermatite exfoliante, sécheresse cutanée) et des troubles d'ordre hématologique (épistaxis, hémorragies).(34)

L'administration d'anticorps monoclonaux présente un risque de réaction d'hypersensibilité, la première perfusion s'administre sur un temps plus long que les prochaines doses.

#### *3.2.3.2 Thérapies ciblées orales.*

Le Lapatinib, est un inhibiteur des domaines intracellulaires de la tyrosine kinase des récepteurs EGFR et HER2, permettant l'inhibition de la croissance des cellules tumorales surexprimant HER2, quelles soient résistantes ou non au trastuzumab.(35)

L'évérolimus est un inhibiteur de la protéine kinase mTOR, protéine kinase connue pour être dérégulée dans de nombreux cancers. Il permet une diminution du taux de VEGF. Il est un puissant inhibiteur de la prolifération et de la croissance des cellules tumorales. (36)

Le palbociclib, le ribociclib et l'abéciclib sont des inhibiteurs des kinases 4 et 6 dépendantes des cyclines hautement sélectifs et réversibles. La cycline D1 et les CDK 4/6 étant en aval de nombreuses voies de signalisation de prolifération cellulaire. Les inhibiteurs des CDK 4/6

induisent une réduction de la prolifération cellulaire en bloquant la progression des cellules de la phase G à la phase S du cycle cellulaire.

#### 3.2.4 Hormonothérapie.

L'hormonothérapie est utilisée pour le traitement des cancers du sein hormonosensibles. Les cellules tumorales hormonosensibles se développent plus rapidement sous l'influence d'hormones (œstrogène et progestérone). L'objectif de l'hormonothérapie est de supprimer l'action de ces hormones pour empêcher la croissance tumorale. Elle est aussi utilisée en prévention, pour diminuer le risque de rechute.

Les hormones sexuelles ont des sources différentes si la femme est ménopausée ou non. Chez les femmes non ménopausées les principales sources d'hormones sexuelles sont les ovaires. Chez la femme ménopausée se sont les glandes surrénales qui synthétisent les androgènes, eux-mêmes convertis en œstradiol par l'aromatase. (37)

L'hormonothérapie est basée sur la privation d'œstrogènes et/ou le blocage des récepteurs à l'œstradiol des cellules tumorales. Le type d'hormonothérapie utilisé varie selon que la patiente soit ménopausée ou pas.

Les analogues de la LH-RH provoquent une castration chimique, bloquant la sécrétion ovarienne d'hormones sexuelles, comparable à une ménopause. Ils sont utilisés chez les femmes non ménopausées. Les deux molécules utilisées sont la Goséréline et la Leucoproréline. La Goséréline augmente le risque d'ostéoporose, son administration nécessite une surveillance par ostéodensitométrie à intervalles réguliers(38). La ménopause peut aussi être provoquée par des méthodes non médicamenteuses comme l'ovariectomie ou l'irradiation des ovaires.

Les inhibiteurs de l'aromatase sont indiqués chez les femmes ménopausées. Ils rentrent en compétition avec l'aromatase, empêchant la synthèse d'œstrogènes à partir des androgènes. Les molécules les plus utilisées sont le létrozole, l'anastrozole et l'exémestane. Leurs principaux effets indésirables notables sont : douleurs articulaires, fatigue et diminution de la densité minérale osseuse nécessitant une surveillance par ostéodensitométrie osseuse.(39)

Les anti-œstrogènes empêchent les œstrogènes de stimuler les cellules cancéreuses en entrant en compétition avec ces dernières. Ils prennent leurs places sur les récepteurs membranaires et

empêchent la stimulation cellulaire. Ils peuvent être utilisés chez les femmes ménopausées comme chez les femmes non ménopausées. Il existe deux types d'anti-œstrogènes :

- Les SERM agissent par inhibition compétitive de la liaison de l'œstradiol avec ses récepteurs, l'empêchant d'exercer leur effet. Les molécules utilisées pour le cancer du sein sont le tamoxifène et le torémifène.
- Le SERD est un antagoniste compétitif des récepteurs aux œstrogènes, provoquant une diminution du taux de récepteurs aux œstrogènes(40). La molécule utilisée pour le cancer du sein est le fulvestrant.

Les effets indésirables des anti-œstrogènes sont : bouffées de chaleur, dérèglement du cycle menstruel (chez la femme non ménopausée), prise de poids, risque d'anomalie de l'endomètre imposant une surveillance annuelle (41).

L'hormonothérapie est un traitement essentiel du cancer du sein présentant une surexpression des récepteurs hormonaux. La détermination du statut RH est indispensable pour une prise en charge thérapeutique optimale.

### 3.2.5 Radiothérapie.

La radiothérapie est un élément essentiel de la prise en charge du cancer du sein. Il s'agit d'un traitement locorégional, qui peut être utilisé avant, après ou durant une intervention. Elle peut être utilisée seule ou en association avec de la chimiothérapie. Elle s'appuie sur les propriétés des radiations ionisantes pour détruire les cellules cancéreuses.

Le but est de délivrer le plus précisément possible une dose de rayons, prescrite par rapport au volume de la tumeur en épargnant au mieux les tissus sains avoisinants.

#### 3.2.5.1. Mécanisme d'action.

Les rayonnements ionisants sont des rayons à hautes énergies, qui peuvent être des Rayons X, des rayons Gamma ou des particules ionisées (électrons, protons) qui, à forte dose vont permettre de détruire les cellules en fragmentant leur ADN, en produisant avec l'ADN des réactions physico-chimiques(42) [figure 6] :

- Au niveau cellulaire : ils sont capables d'arracher des électrons aux molécules qu'ils rencontrent, pour créer des ions et des radicaux libres par milliers, créant des lésions moléculaires. Ainsi ces composés entraînent des cassures au niveau des doubles brins d'ADN provoquant la mort cellulaire.
- Au niveau tissulaire : effets variables en fonction du pourcentage de cellules touchées, le tissu n'arrivant plus à assurer sa fonction lorsque trop de cellules sont détruites.

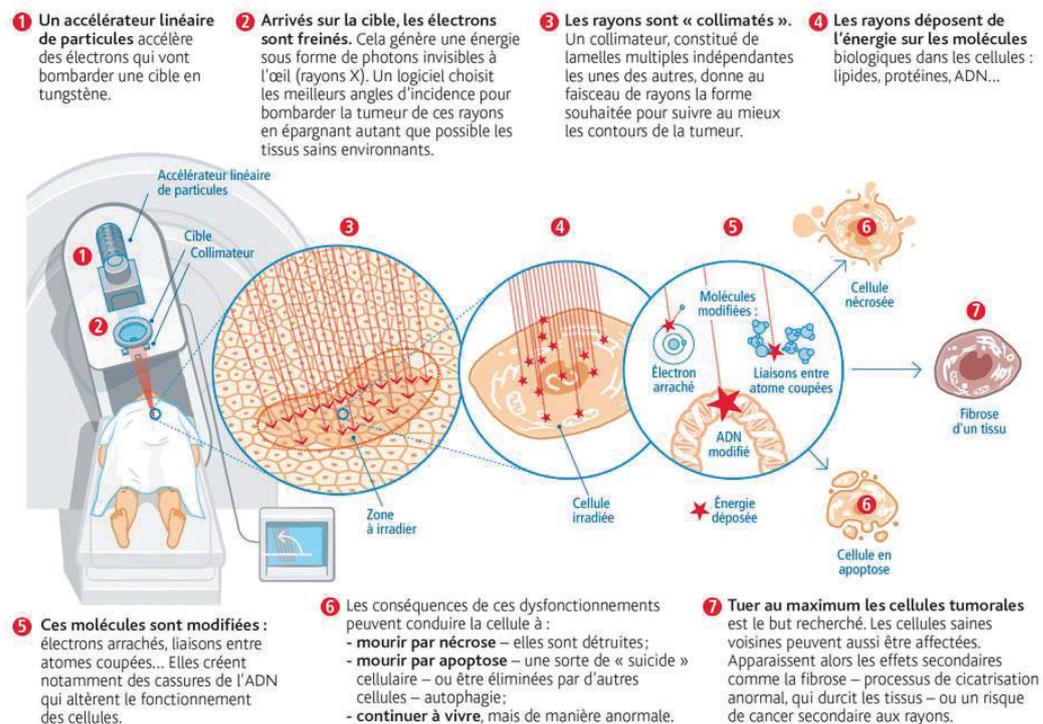


Figure 6 : Action des rayonnements ionisants en radiothérapie.

Source : IRSN

### 3.2.5.2. Différents types de radiothérapie.

Il existe plusieurs types de radiothérapie :

- Radiothérapie externe : Le rayonnement ionisant provient d'une source extérieure à l'organisme. Des rayonnements ionisants à fortes doses, dirigés sur la tumeur, traversent la peau et les tissus pour détruire la tumeur en épargnant les cellules saines avoisinantes. Cette technique est fondée sur l'étalement et le fractionnement de la dose, ce qui permet entre

chaque séance de laisser le temps aux tissus sains traversés par le faisceau de se régénérer (celui-ci se régénérant plus rapidement que les cellules cancéreuses).

En fonction de la tumeur à traiter, plusieurs techniques d'irradiation externe sont possibles.

➤ Radiothérapie conformationnelle : Elle permet de faire correspondre le volume irradié au volume de la tumeur, en épargnant au maximum les tissus sains environnants. 4 à 6 orientations faisceaux peuvent être utilisées pour que la forme du faisceau soit adaptée à la forme et au volume de la tumeur.

➤ Radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité : Elle permet de moduler en cours de séance le débit de dose délivrée des différents faisceaux pour protéger les tissus sains.

➤ Radiothérapie asservie à la respiration : Du fait du mouvement de certains organes lors de la respiration, afin d'améliorer la précision des faisceaux ceux-ci peuvent être asservis aux mouvements des organes.

- Radiothérapie interne (curithérapie) : La source d'irradiation est implantée dans l'organisme, au sein de la tumeur, durant une durée définie. Les éléments radioactifs utilisés émettent des rayonnements courts, ce qui permet de délivrer une dose importante dans un faible volume tout en épargnant le plus possible le tissu sain environnant (43,44).

### 3.2.5.3. Effets indésirables.

La radiothérapie comme tout traitement peut engendrer des effets indésirables. Les rayonnements n'étant pas spécifiques ils agissent sur tous les tissus qu'ils soient sains ou tumoraux. Les effets indésirables sont fonction des doses et dépendent aussi de la partie du corps irradiée.

Parmi les effets indésirables, le plus courant est l'asthénie, celle-ci peut provenir de plusieurs causes telles que : une anémie ; la libération de toxines présentes dans les cellules mortes ou d'une perte d'appétit.

Les troubles cutanés (appelés radiodermite) sont des effets indésirables fréquents dus au passage systématique des rayons à travers le tissu cutané. On distingue 4 grades :

- Grade 1 : érythème discret, indolore

- Grade 2 : érythème intense, sensible voire douloureux, avec érosion suintante confinée aux plis.
- Grade 3 : érythème intense, douloureux. Zones de suintement confluentes, extensives, débordant les zones de plis. Parfois plaies hémorragiques.
- Grade 4 : nécrose cutanée (très exceptionnelle).

La radiothérapie peut aussi provoquer une perte d'appétit par agueusie et/ou anosmie. Des nausées, des vomissements et des diarrhées. Elle peut aussi provoquer anxiété, dépression, troubles du sommeil.

Plus rarement, à distance du traitement, certains patients peuvent développer des cancers secondaires en lien avec la radiothérapie. Cela est particulièrement problématique chez les femmes jeunes du fait de leur espérance de vie importante.

## 4. Stratégie thérapeutique du cancer du sein.

La prise en charge médicamenteuse des patientes atteintes d'un cancer du sein est fonction du stade TNM, du profil immunohistochimique de la tumeur et de l'état général de la patiente. Elle doit être décidée en RCP aux vues de tous ces éléments.(45)

### 4.1 Traitements médicaux adjuvants du cancer du sein.

Ils ont pour but la guérison de la patiente. Ils comportent plusieurs axes en fonction du type de tumeur, de la surexpression ou non de HER2 et de la présence des récepteurs hormonaux.

#### 4.1.1. Chimiothérapie cytotoxique.

Le choix des protocoles de chimiothérapies à utiliser est fonction de l'état d'avancement de la maladie et de l'état général de la patiente.

L'introduction de la chimiothérapie adjuvante doit se faire le plus rapidement possible, notamment pour les cancers HER2+ et triple négatif. Le choix du protocole de chimiothérapie est décidé en RCP en fonction des caractéristiques tumorales, nodulaires et immunohistochimiques

Le protocole de référence est : 3 cycles de FEC 100 (5Fluorouracile-Epirubicine-cyclophosphamide) ou EC 100 (Epirubicine-cyclophosphamide) suivi de 3 cycles de docetaxel (46).

Les alternatives principales sont :

- 3 cycles de FEC 100 + 12 DOCETAXEL
- 4 cycles de DOCETAXEL – CYCLOPHOSPHAMIDE
- 6 cycles de FEC 100

#### 4.1.2. Anticorps monoclonaux

Le trastuzumab est le traitement de référence des tumeurs surexprimant HER2. Il est associé aux taxanes lors de la chimiothérapie. La durée de traitement est de 1 an. Il n'a pas d'indication sans chimiothérapie initiale.(47)

#### 4.1.3 Hormonothérapie.

Elle est indiquée pour toutes patientes avec une tumeur exprimant des récepteurs aux hormones. Elle est prescrite indépendamment du statut HER, elle peut être prise pendant le traitement par trastuzumab, mais en général après la radiothérapie.

Les traitements sont différents en fonction du statut hormonal de la patiente lors du diagnostic.

- Chez la femme non ménopausée.

Le traitement de référence est le tamoxifène, pour une durée de 5 ans ou 10 ans si présence de facteurs de mauvais pronostics.

Une alternative avec une association d'analogue de la LH-RH associée au tamoxifène ou à un inhibiteur de l'aromatase est possible.(48)

- Chez la femme ménopausée.

Les traitements de référence sont les inhibiteurs de l'aromatase pour une durée de 5 ans.

Il existe une alternative séquentielle avec inhibiteurs de l'aromatase pendant 2,5 ans et tamoxifène pendant 2,5 ans.

En cas de contre-indication aux inhibiteurs de l'aromatase il est possible d'utiliser le tamoxifène pendant 5 ans.(47)

#### 4.2 Traitements du cancer du sein métastatique.

Actuellement, le cancer du sein métastatique reste incurable chez pratiquement toutes les patientes.

Grâce aux avancées thérapeutiques des dernières décennies, il est devenu une maladie chronique dont les objectifs thérapeutiques principaux sont une augmentation de la survie avec une amélioration de la qualité de vie, mais aussi des rémissions à plus ou moins long terme. De ce fait la prise en charge doit être la moins toxique possible. (49)

La participation à un essai thérapeutique est recommandée.

#### 4.2.1. Chimiothérapies cytotoxiques.

Une polychimiothérapie est indiquée dans le cas de maladie engageant le pronostic vital à court terme. En dehors de ce cas, une mono-chimiothérapie séquentielle donne des résultats équivalents avec une toxicité moindre.

Le choix des molécules utilisées pour le traitement est défini en fonction du statut HER2.

##### 4.2.1.1 Tumeurs HER2 –.

Les traitements de première ligne sont le plus souvent des taxanes en association et des anthracyclines (en fonction de la dose d'anthracycline déjà reçue par la patiente). On peut ensuite proposer la capécitabine, de l'eribuline, la vinorelbine, de la gemcitabine, des sels de platine, du cyclophosphamide per os.

##### 4.2.1.2 Tumeurs HER2 +++.

Le blocage HER2 est à maintenir par un traitement anti HER2.

En première ligne le traitement de choix passe par un double blocage pertuzumab-trastuzumab associé à un taxane (50). Si le traitement par trastuzumab est terminé depuis moins de 6 mois, trastuzumab-emtansine.

En deuxième ligne le traitement standard est le trastuzumab emtansine.

En cas de progression de la maladie on peut poursuivre le trastuzumab en changeant la chimiothérapie, ou passer au lapatinib. Les principales associations sont capécitabine/lapatinib, capécitabine/trastuzumab, trastuzumab/avelbine, trastuzumab/eribuline, trastuzumab / lapatinib, ou anthracyclines seules.

##### 4.2.1.3 Tumeurs RH-/HER2- (triple négative)

En cas de tumeur triple négative, la recherche de mutation BRCA 1 et 2 doit être réalisée.

En première ligne il est possible d'utiliser l'association capécitabine-bevacizumab. En entretien l'utilisation du bevacizumab en monothérapie est envisageable (après l'arrêt de la chimiothérapie et en l'absence de progression de la maladie).

L'atezolizumab (ATU de cohorte) est disponible en association au nab-paclitaxel ou au paclitaxel, chez les patientes adultes atteintes d'un cancer du sein triple négatif métastatique ou localement avancé non résecable, dont la tumeur présente une expression de PD-L > 1% et n'ayant pas reçu précédemment de chimiothérapie en situation métastatique(51).

Le sacituzumab govitecam est disponible en ATU nominative depuis fin 2020 pour les patientes présentant un cancer du sein triple négatif métastatique, néanmoins le nombre d'ATU délivré est restreint au vu du nombre limité de traitement disponible(52).

Depuis fin juillet 2021 suite à l'essai KEYNOT-522, la FDA a approuvé l'utilisation du pembrolizumab en association avec une chimiothérapie cytotoxique dans le traitement du cancer du sein triple négatif surexprimant le marqueur PD-L1(53).

#### *4.2.1.4 Tumeurs BRCA mutées*

Si une mutation BRCA est trouvée, les sels de platine ont démontré une efficacité supérieure.(54)

Les inhibiteurs de PARP ont démontré leur activité dans les tumeurs BRCA mutées(55,56) :

- Le talazoparib (disponible en ATU) est indiqué pour le traitement des patientes atteintes d'un cancer du sein HER2-, localement avancé et ou métastatique, porteur de mutation germinale et ou somatique de BRCA, ayant reçu au moins une chimiothérapie par anthracyclines et ou taxanes en situation néo adjuvante ou métastatique et en l'absence de résistance aux sels de platine. Les patientes RH+ ne doivent plus être éligibles à une hormonothérapie.(57)

- L'olaparib à l'AMM en monothérapie pour le traitement de patientes adultes atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique HER2 – et présentant une mutation germinale des gènes BRCA. Les patientes doivent avoir été traitées avec une anthracycline et un taxane au stade (néo)-adjuvant ou métastatique sauf si elles n'étaient pas éligibles à ces traitements. Les patientes atteintes d'un cancer du sein RH+ doivent également avoir présenté

une progression pendant ou après une hormonothérapie antérieure ou être considérées comme non éligibles à l'hormonothérapie.

#### 4.2.2. Hormonothérapies.

##### *4.2.2.1. Femme en pré-ménopause*

Elles doivent être traitées de façon identique aux femmes ménopausées mais en ajoutant une suppression ovarienne, qu'elle soit chirurgicale, chimique ou par agoniste de la LH-RH.

Le traitement standard est : tamoxifène ou inhibiteurs de l'aromatase plus agoniste de la LH-RH ± inhibiteur de CKD4/6.

Les inhibiteurs de l'aromatase doivent être débutés un mois après le début des agonistes de la LH-RH et si la ménopause est avérée.

En raison d'une cardiotoxicité trop importante, l'association tamoxifène ribociclinib n'est pas recommandée.

##### *4.2.2.2. Femme en post ménopause*

Le choix de l'hormonothérapie se fera en fonction de la présence ou non d'une hormonothérapie dans les précédentes lignes de traitement de la patiente.

- Sans hormonothérapie en adjuvant :

L'association de référence est : inhibiteur de l'aromatase ± inhibiteur de CDK 4/6

En option il est possible d'utiliser l'association fulvestrant + anastrozole.

- Avec hormonothérapie adjuvante :

Le choix se fait en fonction de l'intervalle de temps libre par rapport à un précédent traitement.

- Intervalle libre > 12 mois.

Inhibiteur de l'aromatase ± inhibiteur de CDK 4/6

- Intervalle libre ≤ 12 mois.

Fulvestrant ± inhibiteur de CDK 4/6 ou possibilité d'utiliser l'association exemestane + évérolimus.

- Patiente métastatique traitée en première ligne d'hormonothérapie par inhibiteurs de l'aromatase :

Les associations possibles sont : fulvestrant ± inhibiteur de CDK 4/6 ; exemestane + évérolimus ou encore fulvestrant + alpelisib (en ATU).

## **Partie 2 : Les médecines alternatives et complémentaires et la phytothérapie.**

### **I. Les médecines alternatives et complémentaires (MAC)**

#### 1. Définition

Les médecines alternatives et complémentaires (MAC) sont définies par l'OMS et le centre national des médecines complémentaires et alternatives comme « une médecine non habituellement considérée comme faisant partie de la médecine conventionnelle »(58).

Selon le *National Center for Complementary and Alternative Medicine*, les MAC sont définies de la manière suivante : « Les thérapies complémentaires regroupent des approches, des pratiques, des produits de santé qui ne sont pas habituellement considérés comme faisant partie de la médecine conventionnelle, à un endroit et à une période donnée »(59)

#### 2. Généralités.

Elles regroupent des substances et techniques non reconnues en médecines conventionnelles, et ne sont donc pas proposées systématiquement par les professionnels de santé aux patients lors de leur prise en charge.

Les MAC peuvent avoir d'autres appellations : médecine douce, médecine parallèle, médecine traditionnelle, médecine alternative ou encore soins de support (58).

Selon l'INSERM, même si la plupart des français consultent d'abord un médecin en cas de problème, ils sont de plus en plus nombreux à se tourner vers les MAC. Aujourd'hui en France 4 personnes sur 10 auraient recours aux MAC.

Les connaissances des différentes pratiques sont encore incomplètes, voir insuffisantes. Les patients doivent donc être informés de l'utilité possible de certaines pratiques proposées, mais également mis en garde contre les potentiels risques de perte de chance liés à certaines d'entre elles. En effet même si certaines pratiques n'ont pas d'efficacité démontrée, elles ne présentent pas pour autant de risques pour la santé. Elles peuvent cependant entraîner une perte de chance pour les patients atteints de maladies graves, en retardant la prise en charge médicale.

La prévalence d'utilisation des MAC est variable en fonction des études et, elle est souvent sous-estimée. Cette sous-estimation s'explique par deux biais. D'une part, selon certaines études, une femme sur deux atteintes de cancer du sein ne parle pas à son oncologue de cette utilisation. D'autre part, la prévalence varie en fonction de la définition des MAC retenues lors des études.(60,61)

### 3. Différents types de MAC

Les MAC sont nombreuses et le type de MAC utilisé est très variable en fonction du pays étudié, l'OMS en recense plus de 400 différentes.

Elles peuvent être réparties en deux catégories :

- Les MAC considérées comme des « techniques », cette catégorie comprend l'ostéopathie, l'acupuncture, les massages, les techniques de relaxation, ...
- Les MAC utilisant des « substances » comme l'homéopathie, la phytothérapie, l'aromathérapie, l'utilisation de vitamines et oligoéléments...

Cette répartition a cependant ses limites ; l'aromathérapie par exemple peut faire partie des deux catégories. Les huiles essentielles peuvent être utilisées comme substances lors de diffusion ou en prise orale, mais elles peuvent aussi être utilisées comme « technique » lors de massage.

Une autre proposition de classification vient de l'institut national contre le cancer Américaine et le NCCAM qui classifient les MAC en cinq catégories (59,62) :

- Approche corps-esprit : yoga, méditation, acupuncture, hypnothérapie, ...
- Traitements énergétiques : luminothérapie, Reiki, utilisation des champs magnétiques.

- Systemes axés sur le corps et la manipulation : ostéopathie, chiropraxie, massage, digipuncture, mésothérapie, ...
- Systemes médicaux complets : médecine chinoise, médecine ayurvédique, naturopathie, homéopathie.
- Produits naturels : phytothérapie, aromathérapie, compléments alimentaires.

En France, faute de preuves scientifiques concernant leur efficacité, seul 4 de ces pratiques sont officiellement reconnues par l'ordre des médecins : L'homéopathie, l'acupuncture, la mésothérapie et l'ostéopathie. Toutes les autres MAC sont considérées comme des pratiques de soins non conventionnels.

Lors de pathologies graves (comme les cancers), les MAC sont souvent utilisées par les patients en complément des traitements conventionnels, pour limiter les effets indésirables des traitements, stimuler les défenses immunitaires, ou encore améliorer la qualité de vie.

La phytothérapie, les vitamines et minéraux semblent être les MAC les plus utilisées dans ce cas. (63,64)

## **II. La phytothérapie**

### 1. Définition et généralités.

Le terme phytothérapie vient du mot grec *phyton* « plante » et *therapeia* « traitement ». Il désigne une méthode de soins utilisant les plantes ou l'utilisation de produits en contenant.

Les plantes sont utilisées depuis des milliers d'années pour leurs vertus médicinales. Des fouilles archéologiques ont montré que les hommes de Neandertal utilisaient déjà des plantes médicinales (65). L'usage des plantes à visée thérapeutique ne se limite pas à une civilisation, une culture ou à l'espèce humaine, il a été observé que certains grands primates y avaient aussi recours (66). Elle a été pendant des siècles, la seule option thérapeutique. Avec la médecine moderne, les plantes sont toujours une source importante de traitement, même si

une étude chimique approfondie de leurs composants permet d'identifier les principes actifs et de les synthétiser par génie chimique.

De nos jours dans les pays développés, les plantes ne sont plus considérées comme des traitements importants ni même dangereux. Ils restent néanmoins la première option thérapeutique dans les pays en voie de développement. Leurs utilisations sont donc très variables en fonction des pays étudiés, et au sein d'un même pays leur fréquence d'utilisation varie selon plusieurs critères. Selon plusieurs études, certains facteurs sociodémographiques peuvent être associés à l'utilisation des plantes tel que le fait d'être une femme, jeune, avec un niveau d'éducation élevé(61).

Il est observé dans les pays développés une augmentation de l'utilisation des phytothérapies sur les dernières décennies. Cette augmentation est estimée à 25% dans les années 1970/1980 et à plus de 49% après les années 2000 (67). En France en 2011 une étude montrait que 63% de la population faisaient confiance à la phytothérapie, 45% l'utilisaient et 28% l'utilisaient avant les traitements de médecines conventionnelles (68).

Selon différentes études, l'utilisation de plantes chez les patients atteints de maladies chroniques et de cancer, peut concerner, si l'on prend en compte également les autres produits d'automédication, 75 à 90% des patients (69–71).

Chez ces patients l'utilisation des plantes est souvent considérée comme une médecine douce et naturelle, qui peut être associée aux traitements conventionnels pour différentes raisons quelles soit physiologiques ou plus psychologique :

- Une des raisons le plus souvent invoquée est l'utilisation de phytothérapie pour booster le système immunitaire et augmenter la capacité de l'organisme à combattre le cancer.
- L'utilisation de phytothérapie pour réduire les effets indésirables des traitements conventionnels et améliorer la récupération est une des raisons très fréquemment citées.
- Sur le versant psychologique, l'utilisation de phytothérapie est souvent liée à un besoin de garder le contrôle sur la maladie et son traitement, et de réduire le stress et la détresse psychologique liés à la maladie.

Dans la grande majorité des cas la phytothérapie est utilisée en complément des traitements conventionnels, mais certains patients l'utilisent en remplacement de ces derniers, notamment

dans le cas où ils n'ont pas confiance dans les traitements conventionnels, ou lors d'insatisfactions à leur égard (61).

## 2. Profils des patients utilisant de la phytothérapie

Les MAC et la phytothérapie sont une alternative et / ou un complément de traitement envisagé par une majorité de patients atteints de pathologie chronique et donc de cancers. Au sein de la population atteinte de cancer, les patientes atteintes de cancer du sein sont les principales utilisatrices de phytothérapie (64,72).

La phytothérapie est principalement utilisée par des individus de sexe féminin, d'un âge compris entre 40 et 60 ans (63,67,73), avec un niveau d'étude élevé (61).

## 3. Accès à la phytothérapie en France.

En France seules l'homéopathie, l'acupuncture, la mésothérapie et l'ostéopathie sont reconnues par le conseil de l'ordre des médecins.

Les diplômes concernant la phytothérapie et l'aromathérapie, à savoir herboriste ou naturopathe ne sont pas reconnus. Les études de pharmacie comprennent dans leur cursus des unités d'enseignements sur la botanique et la phytothérapie. De plus il existe des diplômes universitaires de phytothérapies accessibles aux pharmaciens et médecins afin d'approfondir leurs connaissances.

La vente de plantes médicinales inscrites à la pharmacopée Française est, suivant le code de la santé publique, le monopole des pharmaciens (le diplôme d'herboriste ayant été supprimé en 1941). Selon le décret n° 2008-841 du 22 août 2008, seule une liste de 148 plantes dites « libérées » peuvent être vendues en dehors du circuit pharmaceutique.

Les médicaments de phytothérapie font partie du monopole pharmaceutique, ils ne peuvent donc être vendus qu'en pharmacie et sont destinés à être utilisés sur conseils du pharmacien. Néanmoins la majorité des produits contenant des plantes font aujourd'hui partie de la famille des compléments alimentaires, qui sont définis comme « des denrées alimentaires dont le but est de compléter un régime alimentaire normal et qui constitue une source concentrée de nutriment ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique ». Les plantes autorisées à entrer dans la composition des compléments alimentaires peuvent :

- faire partie de la liste des 148 plantes « libérées »
- être traditionnellement utilisées dans l'alimentation d'au moins un des états membre de l'union Européenne (thé, algue ou curcuma par exemple)
- bénéficier d'une autorisation européenne en tant qu'ingrédient alimentaire nouveau (acérola par exemple).

Sur internet, de nombreux sites proposent des produits à base de plantes. Hormis quelques sites fiables, la grande majorité des sites internet ne propose aucune garantie quant à la qualité et à l'origine des produits vendus, rendant compliqué toute étude visant à connaître exactement les produits consommés par les patientes. De même on peut facilement trouver des plantes interdites à la vente sur le territoire, augmentant ainsi le risque de sous-estimer la consommation à cause des non-déclarations lors d'étude.

#### 4. Etat des lieux de l'utilisation dans le cancer du sein

L'utilisation de la phytothérapie en parallèle des traitements conventionnels, par les patients atteints de cancer est en constante augmentation depuis quelques décennies (67). Une étude européenne suggère qu'en moyenne 35,9% des patients atteints de cancer utilisent au moins une MAC, celle la plus utilisée étant la phytothérapie (64). Le plus souvent pour pallier aux effets des traitements conventionnels ou à la diminution de la qualité de vie due à la pathologie.

Une des problématiques de la prise de phytothérapie par les patientes atteintes de cancer du sein est le manque de connaissance sur ces conséquences, que ce soit en termes de non

adhésion aux traitements conventionnels, de risque d'interaction avec les chimiothérapies, et du risque inhérent à la prise d'un produit de mauvaise qualité. Les résultats d'une étude Américaine montrent que chez les patientes atteintes d'un cancer du sein, l'utilisation de la phytothérapie est associée à une plus faible initiation de la chimiothérapie (74).

L'utilisation de phytothérapie reste un sujet peu évoqué lors des consultations médicales, de nombreuses patientes ne le rapportant pas à leur oncologue (60,63). Les patientes qui utilisent de la phytothérapie ne pensent pas toujours à en parler avec leur oncologue, car pour elles il s'agit de produits naturels et donc sans danger. De plus ces derniers sont disponibles sans ordonnance. Ce qui est d'autant plus problématique que les sources d'informations utilisées par les patientes pour s'informer ne sont pas toujours fiables, ni neutres, s'agissant souvent de proches du patient, de médias non scientifiques ou de groupe de patients, mais rarement de professionnels de santé (61,64).

Les patientes ignorent souvent l'importance de cette information pour les professionnels de santé, n'imaginant pas l'impact éventuel de la phytothérapie sur leur traitement conventionnel.

Même si des études sont publiées sur les risques d'interactions entre certaines plantes et chimiothérapies (75,76), les conséquences cliniques de l'association entre phytothérapie et traitements conventionnels sont encore mal connues, car trop peu étudiées.

De nombreuses sources bibliographiques sont nécessaires afin d'évaluer les risques d'interactions entre plantes et chimiothérapies. Ces études peuvent concerner les plantes entières ou certains extraits de plantes, des molécules anticancéreuses ainsi que d'autres médicaments ayant des métabolismes similaires aux anticancéreux, ou des associations entre des plantes et des médicaments. De plus ces études peuvent analyser l'effet des plantes et les interactions plantes/ médicaments in vitro ou in vivo.

Même si les articles qui traitent des interactions entre plantes et médicaments sont nombreux, ils présentent plusieurs problématiques. La pharmacocinétique des anticancéreux est généralement bien connue et facilement disponible via le résumé caractéristique des produits, néanmoins les interactions avec les plantes ne sont que rarement étudiées. Les études pharmacologiques portant sur les interactions entre plantes et médicaments in vivo conclues quasi systématiquement à la réalisation d'études supplémentaires pour mieux identifier le risque d'interaction en vie réelle.

En pratique il est très difficile pour les praticiens de détecter, analyser et de prendre une décision face à une patiente utilisant des plantes en même temps que sa chimiothérapie. En effet, à part pour quelques plantes bien connues comme le millepertuis, il n'y a pas de conduite à tenir définie qui permettrait aux cliniciens d'éviter des interactions délétères pour les patientes. Ce qui conduit en pratique le plus souvent à l'absence de discussion sur ce sujet entre le clinicien et sa patiente. Ceci peut entraîner un risque non négligeable pour les patientes en termes d'effets indésirables, de perte de chances.

Partant de ce constat une étude a été menée au sein de la région Provence Alpes Côte d'Azur, avec pour objectif de confirmer les données de la littérature et d'apporter une solution aux cliniciens en leur proposant un outil d'analyse des risques d'interaction (77). Une des limites de ce travail est que l'outil d'analyse proposé a été construit à partir des données de la littérature en ce qui concerne les plantes consommées. Or cette consommation est très variable d'un pays à l'autre (64,78,79). Si les plantes utilisées dans cet outil sont, certes utilisées en France, elles ne reflètent pas pour autant la consommation réelle des patientes atteintes de cancer du sein dans l'hexagone, ni leurs habitudes de prise ou leurs sources d'informations.

Actuellement en France, aucune étude n'est disponible quant à la consommation réelle et les habitudes en phytothérapie, des patientes atteintes de cancer du sein. Une étude basée sur la consommation phytothérapeutique réelle d'un panel de patientes le plus large possible est donc nécessaire pour permettre une meilleure appréciation de type de patientes consommatrices de phytothérapie (âge, stade de la maladie, origine de la consommation, source d'information), et permettre de créer une deuxième version de l'outil basée sur la consommation réelle des Françaises.

# **PARTIE 3 : utilisation de la phytothérapie chez les femmes atteintes de cancer de sein. Retour d'expérience de l'étude UTOPIa**

## **I. Risques liés à la phytothérapie**

Les risques liés à la prise de phytothérapie lors d'un traitement contre le cancer peuvent être multiples (80) :

- La toxicité intrinsèque de la phytothérapie.
- Les interactions avec les traitements conventionnels.
- Un risque de délaissement des traitements conventionnels par les patients.

L'utilisation de phytothérapie peut présenter un risque d'interaction avec les traitements conventionnels, selon deux types de mécanismes :

- Pharmacodynamiques : Ces interactions sont la conséquence des effets pharmacologiques combinés des plantes et des médicaments, provoquant des effets antagonistes, additifs ou synergiques (81). Ces interactions n'ont pas de retentissement sur les concentrations sanguines en médicament.
- Pharmacocinétiques : Toutes les étapes du processus pharmacocinétique peuvent être concernées : l'absorption avec entre autre l'inhibition des pompes à protons, la distribution, le métabolisme avec l'induction, l'inhibition et la compétition sur les cytochromes P450 au niveau hépatique, et l'élimination avec la compétition pour l'excrétion rénale (82,83). Ces interactions induisent des modifications de la concentration sanguine du médicament.

Dans les deux cas ces interactions peuvent entraîner des effets cliniques pour les patients concernés, car les médicaments anticancéreux sont des molécules à forte variabilité

pharmacocinétique et le plus souvent à marge thérapeutique étroite. Les deux risques possibles sont :

- La diminution d'effets des traitements conventionnels par sous exposition aux médicaments et donc une perte de chance pour le patient.
- L'augmentation des effets indésirables et donc des toxicités par surexposition aux traitements conventionnels.

## **II : Objectifs de l'étude.**

Les objectifs de cette étude sont d'identifier, auprès d'une population de personnes traitées pour un cancer du sein ou ayant été traitées pour un cancer du sein, leur consommation réelle en phytothérapie, afin d'analyser les risques d'interactions de celles-ci avec les anticancéreux couramment utilisés. De décrire les habitudes de prise des personnes en fonction de la répartition géographique de celles-ci, de leur âge, de leur sexe, du stade de leur maladie, de leur traitement et de la source à l'origine de la prise de phytothérapie.

## **III : Matériel et méthodes.**

### 1. Population concernée.

Tous les citoyens francophones souhaitant participer via le site Seintinelles ([www.seintinelles.com](http://www.seintinelles.com))

### 1.1. Critères d'inclusion.

Toute personne traitée ou ayant été traitée pour la prise en charge d'un cancer de sein âgé de plus de 18 ans.

### 1.2. Critères de non inclusion.

Toute personne n'ayant jamais été traitée pour un cancer du sein et/ou âgée de moins de 18 ans.

## 2. questionnaire.

Le questionnaire (annexe 3) a été réalisé par cinq pharmaciens spécialisés en oncologie, à partir des données de la littérature existante, des données issues de la pratique courante de deux personnes spécialisées en naturopathie et de la « liste A des plantes médicinales utilisées traditionnellement »(84). Il a été vérifié que les plantes présentes dans la « liste B des plantes médicinales utilisées traditionnellement en l'état ou sous forme de préparation dont les effets indésirables potentiels sont supérieurs au bénéfice thérapeutique attendu »(85) de l'ANSM n'étaient pas présentes dans le questionnaire. Les personnes renseignant le questionnaire pourront l'implémenter avec des produits non prédéfinis dans celui-ci.

Le questionnaire est composé de 19 questions, et s'articule de la manière suivante :

- Les questions 1 à 3 concernent les critères d'inclusions.
- Les questions 4 à 9 concernent la pathologie des patients.
- Les questions 10 à 19 concernent la prise de phytothérapie.

### 3. méthode d'investigation.

#### 3.1. Seintinelles

Pour interroger le plus grand nombre de patients, cette étude repose sur la sollicitation des personnes traitées ou ayant été traitées pour un cancer du sein, au travers du site web [www.seintinelles.com](http://www.seintinelles.com).

Le site existait déjà, sa structure a été réalisée en collaboration avec la CNIL. Il est ouvert à tous citoyens francophones. Il s'agit d'une association loi de 1901 soutenue et financée par l'INCA et la fondation ARC.

Il proposait aux participants des questionnaires auto-administrés et sécurisés en ligne. Chaque participant a bénéficié d'un espace personnel et sécurisé sur le site.

#### 3.2. Traitement des données.

Le traitement de données à caractère personnel de l'association Seintinelles relatif à la constitution et à la gestion d'un panel de personnes pour la recherche collaborative a été instruit par le pôle santé de la CNIL sous le n° 1688474.

Afin d'assurer la protection optimale des données des personnes ayant participé à cette étude et aux futures études menées sur le site Seintinelles l'architecture du site internet Seintinelles a été construite grâce à la collaboration de la société GIDE ([www.gide.net](http://www.gide.net)), de l'hébergeur de données de santé IDS ([www.ids-assistance.com](http://www.ids-assistance.com)) et d'un consultant en sécurité informatique ([www.lexagone.fr](http://www.lexagone.fr)) qui ont pu interagir aux moments clés avec la division santé de la CNIL.

#### 3.3. Procédure de recueil des données.

Les volontaires se sont inscrites sur le site de l'association de recherche collaborative « les Seintinelles ». La participation à la recherche « UTOPIa » était proposée sur le site. Une note

d'information spécifique à la recherche a été soumise à chaque personne qui envisageait de participer ; la lecture de la note est validée par clic sur « accepter ». La totalité de l'enquête a été conduite par questionnaires auto-administrés.

La base de données transmise par les Seintinelles combine les données de la base de l'étude « UTOPIa » et le code postal de résidence de la base Seintinelle avec la clé individuelle anonyme. Ni l'adresse mail, ni aucune autre donnée nominative ne seront transmises par les Seintinelles.

### 3.4. Mode de circulation des données.

Les bases de données ont été enregistrées chez un hébergeur spécialisé dans les données de santé ([www.ids-assistance.com](http://www.ids-assistance.com)). Après remplissage et validation en ligne de ses données par l'utilisateur, l'enregistrement est stocké sur les serveurs de l'hébergeur. Une clé personnelle est générée, elle est ajoutée à l'enregistrement, mais reste transparente pour l'utilisateur.

Deux fichiers sont générés : le premier, servant à la gestion des relations avec les utilisateurs, conserve la clé personnelle et l'adresse mail ; le second est anonymisé en ce sens qu'il contient la clé personnelle, mais pas l'adresse mail. C'est à ce second fichier que sont ajoutés les enregistrements intéressant l'étude « UTOPIa ».

La transmission des données pour analyse se fera systématiquement par l'intermédiaire d'un protocole sécurisé. Aucune donnée nominative ne sera transmise.

## 4. Analyses d'interactions potentielles entre les plantes et les molécules anticancéreuses

Pour les analyses d'interaction entre plantes et molécules anticancéreuses consommées par les patientes, nous nous sommes servis de deux outils disponibles sur internet : HEDRINE et About Herbs.

Toutes les molécules anticancéreuses reçues par les patientes ainsi que les couples molécules anticancéreuse/plantes les plus consommées (consommation >10% par plantes ou consommées par au moins 2 patientes) ont été analysées sur les 2 outils.

#### 4.1. Présentation de HEDRINE.

HEDRINE est un site internet recensant les études cliniques et cas rapportés concernant les interactions entre plantes et médicaments. Il y figure également les interactions potentielles entre plantes et médicaments via les mécanismes pharmacodynamiques et pharmacocinétiques. Les sources sur lesquelles se base HEDRINE sont : la littérature scientifique, les articles parus dans des revues internationales avec comité de lecture ou professionnelles (86).

Le site est hébergé par l'université Grenoble Alpes et l'accès y est limité aux professionnels de santé via le site Theriaque.

Le site permet une recherche par plantes, par médicament (DCI) ou par couple plante/médicament, dans une barre de recherche.

Lors d'interaction plante/ médicament, le site nous indique :

- L'intensité de l'interaction potentielle, par une échelle allant de « inconnue » à « forte ».
- Le mécanisme d'interaction.
- Les sources bibliographiques utilisées.

L'absence de donnée est elle aussi signalée sur le site.

#### 4.2. Présentation de About Herbs.

La base de données About Herbs du Memorial Sloan Kettering Cancer Center est un outil destiné aux professionnels de santé ainsi qu'au public.

La base de données est gérée et mise à jour en permanence par un pharmacien et un expert en botanique, avec l'aide d'experts du service de médecine intégrative du Memorial Sloan Kettering Cancer Center (87).

Il permet de s'informer sur les plantes et d'autres compléments alimentaires sur différents points :

- Les utilisations traditionnelles et reconnues.
- Les bénéfices potentiels.
- Les effets indésirables
- Les interactions avec d'autres herbes ou médicaments.

## 5. statistiques.

### 5.1. Justification du nombre de sujet.

Cette étude étant descriptive, elle est donc sans hypothèse.

Le nombre de personnes recrutées dans l'étude est basé sur un échantillonnage non probabiliste volontaire.

### 5.2. Analyse statistique des données.

Les données qualitatives sont rendues sous formes d'effectif, de pourcentage, de nombre et pourcentage de données manquantes. Les données ont été comparées à l'aide du test du Chi-2 ou du test exact de Fisher.

Les données quantitatives sont rendues sous formes d'effectif, de moyenne et d'écart-type, de médiane, d'étendue, d'écart interquartile. Les données sont comparées à l'aide des tests du Chi-2 et du test de Student.

L'analyse des données a été réalisée par Mme Rouanet Stéphanie de la société StatEthic, société de statistique experte en méthodologie et statistique des études cliniques.

## 6. Soumission au comité de protection des personnes.

L'étude « UTOPIa » étant une étude observationnelle, non interventionnelle. Elle rentre dans la 3<sup>ème</sup> catégorie de recherche impliquant des personnes humaines, et doit avoir un avis favorable du comité de protection des personnes avant sa mise en place (article L. 1121-4 du CSP).

Un dossier complet de demande d'avis a été envoyé au CPP. Ce dossier comprend :

- la liste exhaustive : de l'investigateur coordonnateur, des co-investigateurs, du promoteur.
- les informations sur l'étude, à savoir les objectifs de cette étude, les critères d'inclusion et de non inclusion, la méthode d'investigation retenue, l'origine, la nature et le mode de circulation des données, les critères statistiques et la durée de l'étude.
- les considérations éthiques avec les déclarations réglementaires, les responsabilités du promoteur et des investigateurs
- les règles de propriété des données et de confidentialité.

Le CPP a rendu un avis favorable au déroulement de l'étude.

## IV : résultats.

### 1. Description de la population de l'étude.

#### 1.1. Effectif de l'étude.

624 patientes (100% de femmes) ont été incluses dans cette étude. 89 ont été exclues. Soit un effectif total de 535 patientes.

Dans cette étude nous avons deux populations :

- Une population de patientes n'ayant pas consommé de phytothérapie pendant leur maladie, N=181.
- Une population de patientes ayant consommé de la phytothérapie pendant leur maladie, N=354.

#### 1.2. Moyenne d'âge et lieu de vie.

Les deux populations ont des caractéristiques comparables avec un âge moyen et médian de 53 ans au moment de l'enquête.

	Sans phytothéra pie pendant le cancer (N=181)	Avec phytothéra pie pendant le cancer (N=354)	p
Age (années)			0.879 (T)
n	181	354	
Moyenne (Ecart-type)	52.8 (12.0)	52.7 (9.9)	
Médiane	53.0	53.0	
Q1 - Q3	44.0 - 62.0	46.0 - 59.0	
Etendue	27.0 - 80.0	26.0 - 82.0	
Données manquantes	0	0	

En ce qui concerne les lieux de résidence, les deux populations sont comparables, avec une forte majorité de patientes résident dans des départements urbains (population du département urbain > 75%) 68.5% pour les patientes sans phytothérapie pendant leur cancer, et 66,8% chez les patientes consommant de la phytothérapie pendant leur cancer.

	Sans phytothéra pie pendant le cancer (N=181)	Avec phytothéra pie pendant le cancer (N=354)	p
Département en % de population urbaine			0.886 (C)
n	181	352	
<=50% urbain	6 (3.3%)	14 (4.0%)	
]50-75]% urbain	51 (28.2%)	103 (29.3%)	
>75% urbain	124 (68.5%)	235 (66.8%)	
Données manquantes	0	2	

### 1.3. Stades de la maladie.

Dans la population de patientes sans consommation de phytothérapie pendant leur cancer, 148 (88,1%) présentent un cancer à un stade non métastatique. 20 (11,9%) présentent un cancer métastatique lors de l'enquête, avec 4 (2,4%) patientes métastatiques lors d'une récurrence et 16 (9,5%) patientes présentaient une maladie métastatique lors du diagnostic initial.

Dans la population de patientes consommatrices de phytothérapie 254 (76,7%) patientes présentent un cancer à un stade non métastatique et 77 (23,3%) présentent un cancer à un stade métastatique. Chez les patientes avec un cancer à un stade métastatique, 28 (8,5%) patientes sont à un stade métastatique lors d'une récurrence et 49 (13,8%) patientes sont à un stade métastatique lors du diagnostic de la maladie.

Il existe une différence significative entre les 2 populations concernant les stades de maladie. Dans la population de patientes consommatrices de phytothérapie, on retrouve une proportion de patientes avec une maladie métastatique plus importante, que le statut métastatique soit initial ou lors d'une récurrence ( $p < 0.01$ ).

#### 1.4. Traitements de chimiothérapies reçus par les patientes.

##### 1.4.1. Traitements injectables.

Dans la population sans prise de phytothérapie pendant le cancer, 118 (65,2%) patientes ont reçu au moins un traitement injectable, contre 266 (75,1%) patientes dans la population consommatrice de phytothérapie.

La proportion de patientes sous traitement injectable est statistiquement plus importante ( $p = 0,016$ ) dans la population consommatrice de phytothérapie.

Les principaux traitements de chimiothérapies injectables reçus ( $\geq 10\%$ ) sont par ordre décroissant :

- Dans la population de l'étude ( $n=535$ ) : docétaxel (50,6%), cyclophosphamide (50%), épirubicine (42,8%), 5-fluorouracile (38,3%), paclitaxel (21,3%), et trastuzumab (19,9%).
- Dans la population consommatrice de phytothérapie ( $n=354$ ) : cyclophosphamide (55,4%), docetaxel (54,5%), épirubicine (46,9%), 5-fluorouracile (42,4%), paclitaxel (25,1%), et trastuzumab (20,9%).

La liste complète des médicaments anticancéreux reçus par les patientes est présente en annexe 5.

##### 1.4.2. Médicaments par voie orale.

Dans la population sans prise de phytothérapie 12 (6,6%) patientes ont reçu au moins un traitement oral, contre 38 (10,7%) dans la population consommatrice de phytothérapie. Soit une proportion équivalente dans les deux populations ( $p=0.123$ ).

Les principaux traitements par voie orale reçus par les patientes ( $\geq 1\%$ ) sont :

- Dans la population de l'étude (n=535) : capécitabine (4,6%), palbociclib (2,9%), everolimus (2,2%) et cyclophosphamide (1%).
- Dans la population consommatrice de phytothérapie (n=354) : capécitabine (6,2%), palbociclib (3,4%), everolimus (2%) et cyclophosphamide (1,4%).

La liste complète des médicaments anticancéreux reçus par les patientes est présente en annexe 5.

#### 1.4.3. Hormonothérapie.

124 (68,5%) patientes de la population sans phytothérapie ont reçu au moins un traitement hormonal. Dans la population avec phytothérapie 288 (81,4%) patientes ont reçu au moins un traitement hormonal.

La proportion de patientes ayant reçu au moins un traitement hormonal est statistiquement plus importante ( $p < 0.001$ ) dans la population avec phytothérapie.

Les principaux traitements par voie orale reçus par les patientes ( $\geq 10\%$ ) sont :

- Dans la population de l'étude (n=535) : tamoxifène (48,4%), letrozole (20%), anastrozole (12,7%), et exemestan (10,9%).
- Dans la population consommatrice de phytothérapie (n=354) : tamoxifène (51,1%), letrozole (22,6%), et anastrozole (13%).

La liste complète des médicaments anticancéreux reçus par les patientes est présente en annexe 5.

#### 1.4.4. Radiothérapie.

Concernant l'utilisation de la radiothérapie, 160 (88,4%) patientes ont eu recours à de la radiothérapie dans la population sans phytothérapie, contre 307 (87%) patientes dans la population avec phytothérapie. Soit une proportion équivalente dans les deux populations ( $p=0.637$ ).

## 1.5. Utilisation de la phytothérapie dans la population.

Dans l'étude, 181 (33,8%) femmes ont répondu ne pas avoir eu recours à l'utilisation de phytothérapie pendant leur cancer, à contrario 354 (66,2%) femmes ont répondu avoir consommé de la phytothérapie durant leur cancer.

268 (40,4%) patientes n'avaient pas recours à la phytothérapie avant leur cancer, et 356 (59,6%) patientes avaient déjà eu recours à la phytothérapie avant leur cancer.

Dans la population n'ayant pas eu recours à la phytothérapie pendant leur cancer, 55 (30,4%) patientes utilisaient la phytothérapie avant leur cancer, à l'inverse 126 (69,6%) femmes n'en utilisaient pas avant leur cancer.

Dans la population ayant eu recours à la phytothérapie pendant leur cancer, 264 (74,5%) patientes utilisaient de la phytothérapie avant leur cancer et 90 (25,5%) n'utilisaient pas de phytothérapie avant leur cancer.

La proportion de patientes utilisant la phytothérapie avant leur cancer est plus importante dans la population avec phytothérapie pendant le cancer ( $p < 0.001$ ). Néanmoins plus de 25% de patientes consommatrices de plantes durant leur cancer ont commencé leur consommation après le diagnostic de leur maladie.

## 1.6. Connaissance des risques liés à la phytothérapie.

Dans la population de l'étude, 214 (40%) patientes avaient connaissance du risque potentiel d'interactions entre plantes et médicaments. 321 (60%) patientes n'avaient quant à elle pas connaissance de ce risque.

- Dans la population sans phytothérapie pendant le cancer :
  - 112 (61,9%) patientes ont connaissance du risque d'interaction entre plantes et médicaments.
    - 87 (48,1%) patientes ayant connaissance du risque d'interaction ne prenaient pas de phytothérapie avant leur cancer.

- 25 (13,8%) patientes ayant connaissance du risque d'interaction prenaient de la phytothérapie avant leur cancer.
- 69 (38,1%) patientes n'ont pas connaissance du risque d'interaction entre plantes et médicaments.
  - 39 (21,5%) patientes n'ayant pas connaissance du risque d'interaction ne prenaient pas de phytothérapie avant leur cancer.
  - 30 (16,6%) patientes n'ayant pas connaissance du risque d'interaction prenaient de la phytothérapie avant leur cancer.
- Dans la population avec phytothérapie pendant le cancer :
  - 102 (28,8%) patientes ont connaissance du risque d'interaction entre plantes et médicaments.
    - 36 (10,2%) patientes ayant connaissance du risque d'interaction ne prenaient pas de phytothérapie avant leur cancer.
    - 66 (18,6%) patientes ayant connaissance du risque d'interaction prenaient de la phytothérapie avant leur cancer.
  - 252 (71,2%) patientes n'ont pas connaissance du risque d'interaction entre plantes et médicaments.
    - 54 (15,3%) patientes n'ayant pas connaissance du risque d'interaction ne prenaient pas de phytothérapie avant leur cancer.
    - 198 (55,9%) patientes n'ayant pas connaissance du risque d'interaction prenaient de la phytothérapie avant leur cancer.

La majorité des patientes n'ayant pas connaissance d'un risque potentiel d'interaction entre plantes et médicaments fait partie de la population avec prise de phytothérapie. Au sein de cette population, une majorité de patientes déclare avoir déjà pris de la phytothérapie avant leur cancer et ne pas avoir connaissance d'un potentiel risque d'interaction.

La proportion de patientes n'ayant pas connaissance d'un risque d'interaction entre plantes et médicaments est significativement plus élevée dans la population avec prise de phytothérapie ( $p < 0,001$ ).

## 2. Utilisation de la phytothérapie.

Nous nous intéressons à partir d'ici uniquement aux femmes de l'étude qui ont consommé des plantes durant leur cancer.

### 2.1. Période de consommation de phytothérapie pendant le cancer.

Les patientes utilisent la phytothérapie à différents moments de leur cancer :

- 173 (48,9%) patientes en périodes de radiothérapie et de chimiothérapie et hors période de traitement.
- 68 (19,2%) patientes uniquement hors période de traitement.
- 46 (13%) patientes uniquement en période de chimiothérapie.
- 40 (11,3%) patientes en période de radiothérapie et chimiothérapie.
- 27 (7,6%) patientes uniquement en période de radiothérapie.

Un peu moins de la moitié de la population utilise la phytothérapie durant toute la durée de leur maladie, et environ 20% l'utilisent uniquement en dehors des périodes de traitement.

### 2.2. Motifs de consommation de phytothérapie.

2.2.1. Motifs de consommation de phytothérapie chez les patientes consommant de la phytothérapie pendant le traitement.

Les motifs de consommation de plantes par les patientes pendant leur traitement sont multiples, les deux motifs principaux (>40%) sont, soulager des effets indésirables liés aux traitements (65%) et détoxification de l'organisme (63,6%). Les autres motifs sont par ordre décroissant : soulager les symptômes de la maladie et les effets indésirables des traitements, préparer l'organisme à la chimiothérapie, soulager les symptômes de la maladie, lutter contre la maladie, une utilisation sans lien avec la maladie cancéreuse (usage antérieur

au cancer), renforcer l'immunité, l'anxiété, équilibre psychologique, fatigue, équilibre physique [Figure 7].

### 2.2.2. Motifs de consommation de phytothérapie chez les patientes consommant de la phytothérapie hors traitement.

Les motifs principaux (>40%) de consommation de plantes par les patientes en dehors de leur traitement est de détoxifier l'organisme (61,8%), et Soulager les effets indésirables liés aux traitements (41,2%). Les autres motifs (classés par ordres décroissants) sont : soulager les symptômes de la maladie et les effets indésirables des traitements, lutter contre la maladie, soulager les symptômes de la maladie, préparer l'organisme à la chimiothérapie, l'anxiété, équilibre psychologique, sans lien avec la maladie cancéreuse (usage antérieur au cancer), renforcer l'immunité, fatigue, équilibre physique.

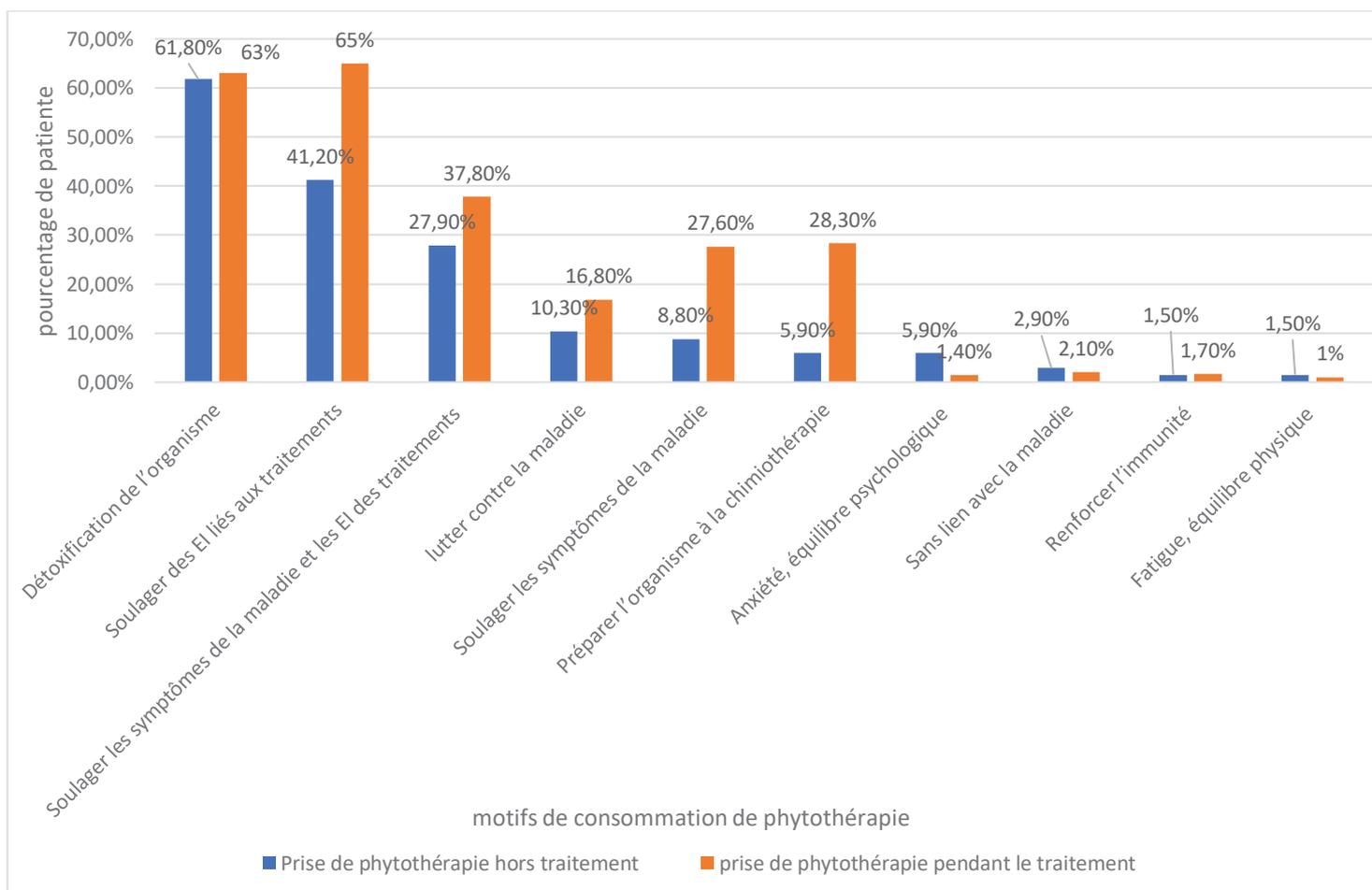


Figure 7 : graphique représentant le pourcentage de patientes en fonction du motif de consommation de phytothérapie, pendant et en dehors du traitement.

2.2.3. Comparaison des motifs de consommation de phytothérapie en fonction de la période de consommation.

Le pourcentage de patientes utilisant les plantes pour les motifs suivant : soulager les effets indésirables des traitements, soulager les symptômes de la maladie et préparer l'organisme à la chimiothérapie est significativement supérieur dans le groupe de patientes consommant des plantes pendant leur traitement.

La proportion de patientes invoquant comme motifs : détoxifier l'organisme et soulager les symptômes de la maladie et les effets indésirables des traitements, est statistiquement comparable dans les deux groupes.

Lutter contre la maladie et renforcer l'immunité ne sont pas les principales raisons d'utilisation des plantes pour les patientes, avec plus de 80% de patientes ayant répondu non à cette question.

### 2.3. Conseils sur la prise de phytothérapie et sources d'information.

317 (89,5%) patientes ont été conseillées pour la prise des plantes pendant leur cancer. 37 (10,5%) patientes n'ont pas reçu de conseil préalable.

Les principales sources d'informations des patientes sont, les spécialistes de médecine alternatives (acupuncteur, sophrologue, ostéopathe, homéopathe...). On retrouve ensuite par ordre décroissant les connaissances personnelles ou professionnelles, les spécialistes de la phytothérapie (phytothérapeute, naturopathe, herboriste...), les patients atteints de cancer rencontrés au cours de leur maladie, leur médecin généraliste, leur pharmacien d'officine, les magasins spécialisés dans les produits d'origine végétale et/ou bio et leur oncologue [Figure 8].

23 (6,5%) patientes, en plus des sources ci-dessus, ont aussi trouvé seules les produits en recherchant dans des magazines ou livres.

24 (6,8%) patientes, en plus des sources ci-dessus, ont aussi trouvé seules les produits en recherchant sur internet.

Concernant les patientes n'ayant pas été conseillées, celles-ci ont trouvé seules les produits en cherchant sur internet pour 23 (4,5%) d'entre elles, et/ou en recherchant dans des magazines ou livres pour 16 (4,5%) patientes.

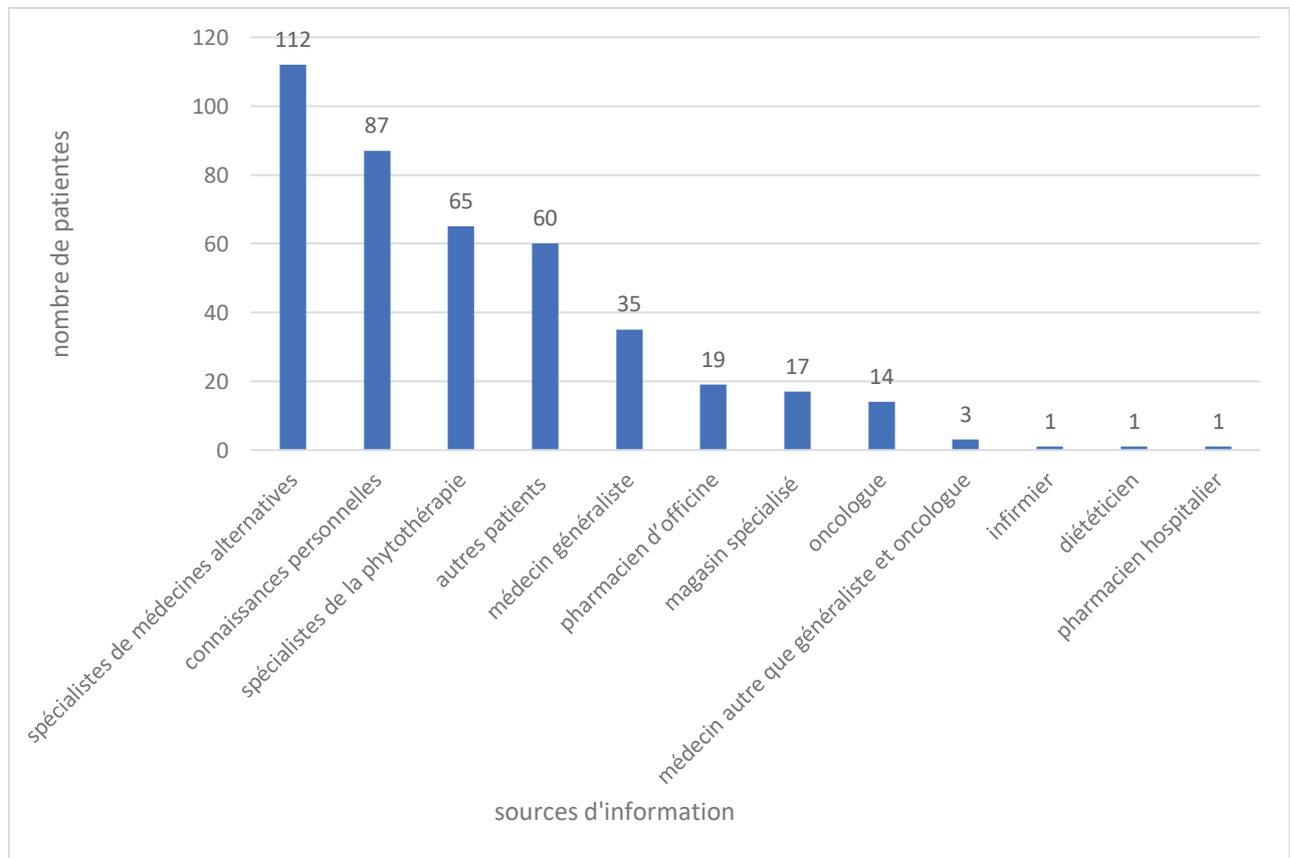


Figure 8 : graphique du nombre de patientes en fonction de la source d'information.

## 2.4. Personnes informées de la prise de phytothérapie.

285 (80,5%) patientes ont déclaré avoir parlé de la prise de phytothérapie avant ou après celle-ci. 69 (19,5%) patientes n'ont pas parlé de leur prise de phytothérapie.

206 (58,2%) patientes en ont parlé avant et après, 49 (13,8%) en ont parlé uniquement avant et 30 (8,5%) en ont parlé uniquement après.

### 2.4.1. Avant la prise de phytothérapie.

255 (72%) patientes ont, au préalable, parlé à au moins une personne de leur intention de prendre des plantes pendant leur cancer, 99 (28%) patientes n'en ont pas parlé.

Les principaux types de personnes informées par les patientes avant la prise de phytothérapie sont les oncologues. On retrouve ensuite par ordre décroissant les médecins généralistes, les pharmaciens d'officine, des connaissances, les infirmières du service d'oncologie, les infirmières à domicile, les gynécologues, les conjoint/famille, amis, les médecins homéopathes, autres professionnels (kinésithérapeute, psychologue, diététicien...), les praticiens de médecines alternatives (naturopathe, médecine chinoise...), les médecins autres que leur généraliste ou leur oncologue recommandant la phytothérapie, d'autres patients, les pharmaciens hospitaliers et d'autres médecins spécialistes [figure 9].

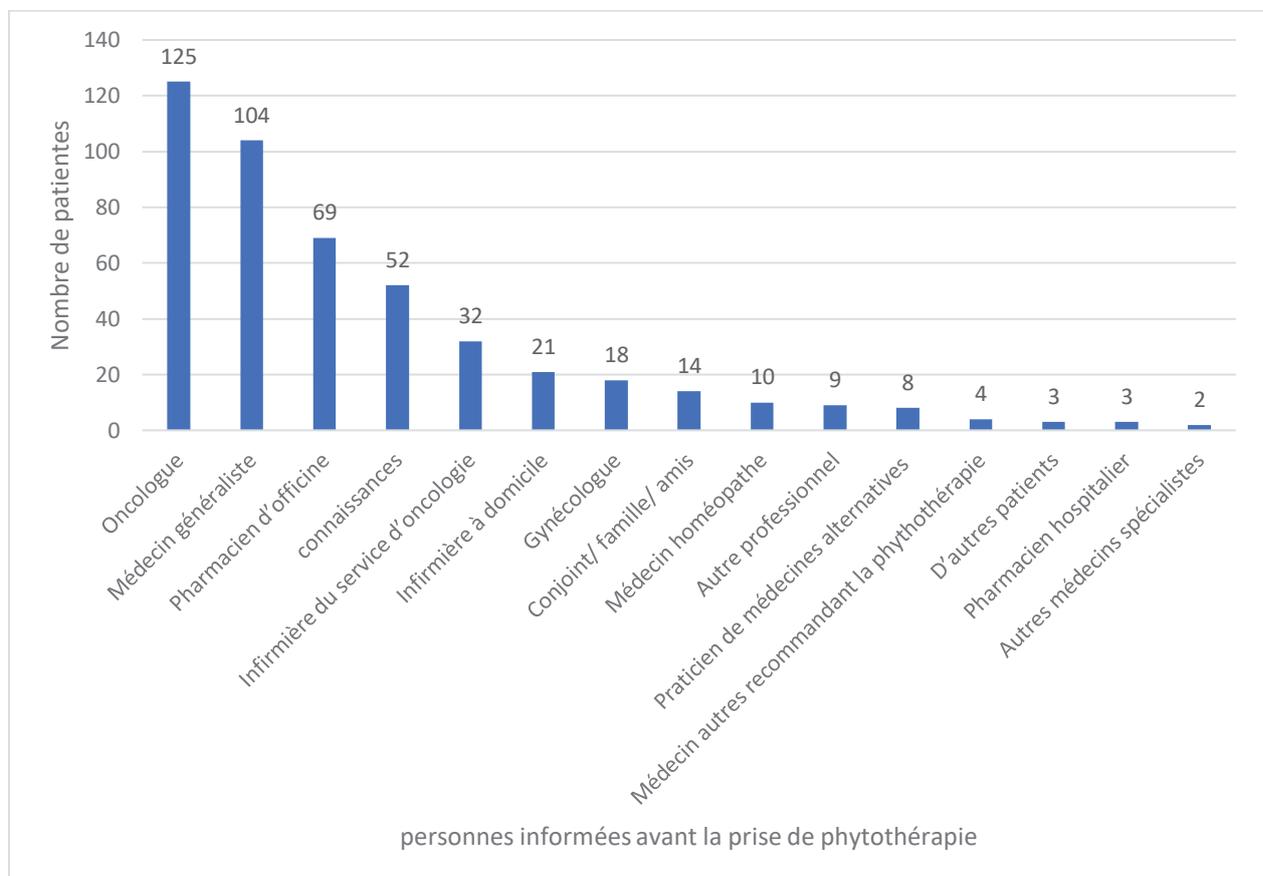


Figure 9 : graphique du nombre de patientes en fonction des différentes personnes informées avant la prise de phytothérapie.

#### 2.4.2 Après la prise de phytothérapie.

236 (66,7%) patientes ont, à postériori, parlé à au moins une personne de leur consommation de plantes pendant leur cancer, 118 (33,3%) patientes n'en ont pas parlé.

Les personnes informées de cette décision après la prise de phytothérapie sont les oncologues. On retrouve ensuite par ordre décroissant les médecins généralistes, les pharmaciens d'officines, d'autres personnes de l'entourage, les infirmières du service d'oncologie, les gynécologues, les médecins homéopathes, les praticiens en médecine alternative, d'autres patients, les médecins autres recommandant la phytothérapie et/ou l'aromathérapie, les pharmaciens hospitaliers, et les autres professionnels (kinésithérapeute, psychologue, diététicien...) [Figure 10].

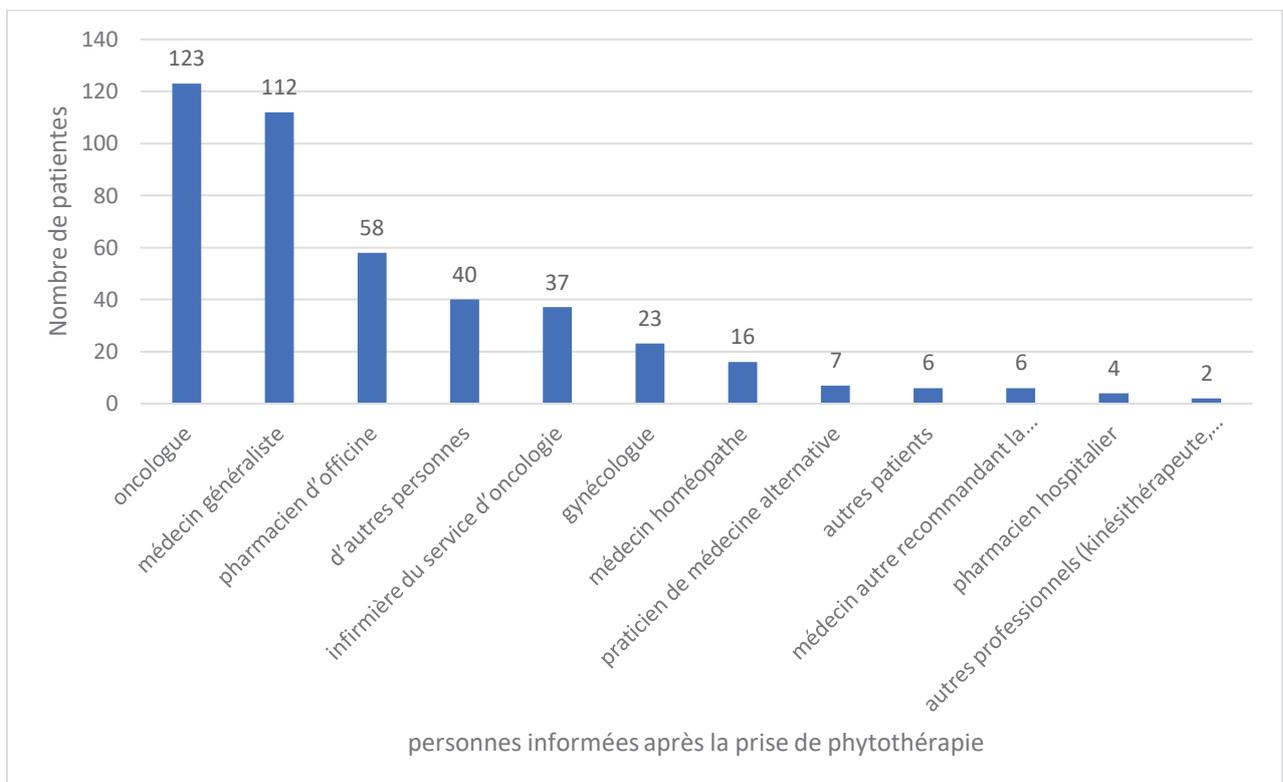


Figure 10 : graphique du nombre de patientes en fonction des différentes personnes informées après la prise de phytothérapie.

## 2.5. Plantes consommées.

L'étude a mis en évidence la consommation de 153 plantes différentes, avec une moyenne de 4,9 [1-25] plantes par patiente [Figure 11].

Parmi les plantes les plus fréquemment consommées (consommation >10%) on retrouve : le curcuma, le desmodium, l'Aloé vera, le thé vert, le radis noir, le gingembre, la baie de gogi, l'artichaut, le chardon marie, le thym et la spiruline. La liste complète des plantes utilisées est présente dans l'annexe 4.

	Phyto pendant le traitement (N=286)	Phyto hors traitement (N=68)	Total (N=354)
Nombre de plantes consommées (chez les patients en consommant)	278	65	343
Moyenne (Ecart-type)	5.0 (3.9)	4.7 (4.6)	4.9 (4.1)
Médiane	4.0	3.0	4.0
Q1 - Q3	2.0 - 7.0	1.0 - 7.0	2.0 - 7.0
Etendue	1.0 - 25.0	1.0 - 24.0	1.0 - 25.0
Données manquantes	0	0	0

Figure 11 : Nombre de plantes consommées dans la population Cancer du Sein avec phytothérapie pendant le cancer.

## 2.6. Interactions plantes / molécules anticancéreuses.

L'analyse des interactions potentielles entre plantes et médicaments réalisée à partir des bases de données HEDRINE et ABOUT HERBS a été mise en œuvre pour 36 plantes différentes et 33 médicaments différents (chimiothérapies cytotoxique intraveineuse et per os, anticorps monoclonaux, inhibiteur des protéines tyrosines kinases, anti CDK 4/6, et antihormonaux). Soit 271 couples plantes/médicaments pouvant être analysés sur les deux bases de données.

Sur 33 molécules recherchées, 4 ne sont pas présentes dans les bases de données : eribuline, pertuzumab, trastuzumab entansine, et abemaciclib.

Sur les 36 plantes recherchées :

- 4 ne sont pas présentes sur les deux bases de données : artichaut, bouleau, marron d'inde et radis noir.
- 6 sont présentes uniquement sur HEDRINE : baie de goji, harpagophytum, mélisse, prêle, spiruline et thym.
- 4 sont présentes uniquement sur ABOUT HERBS : cannelle, nigelle, reishi, et shiitaké.

Soit après déduction des molécules et des plantes non présentes dans les deux bases de données un total de 222 couples plantes/médicaments analysés.

#### 2.6.1. Nombre d'interactions potentielles entre plantes et molécules anticancéreuses.

Sur les 222 couples plantes/médicaments analysés sur HEDRINE et ABOUT HERBS nous avons retrouvé 41 (18,5%) interactions possibles. Soit 181 (81.5%) couples plantes/médicaments ne présentant pas de risque d'interaction connu à ce jour.

26 interactions ont été retrouvées sur les deux bases données, 9 ont été retrouvées uniquement sur HEDRINE et 6 uniquement sur ABOUT HERBS.

Parmi les plantes responsables d'interactions les plus retrouvées lors de cette analyse nous avons :

- Le curcuma, qui lors de notre analyse a montré un risque d'interaction avec 11 molécules différentes : bévacizumab, cyclophosphamide, docetaxel, doxorubicine, oxaliplatine, paclitaxel, everolimus, letrozole, et tamoxifene.
- Le gingembre, lors de notre analyse a montré un risque d'interaction avec 6 molécules différentes : cyclophosphamide, docetaxel, paclitaxel, vinorelbine, fulvestran, et tamoxifene.
- L'aloé vera, retrouvé avec toutes les molécules prises par voie orale, soit 9 médicaments retrouvés lors de notre étude.

Parmi les médicaments anticancéreux interagissant avec le plus de plantes lors de l'analyse d'interactions plantes/médicaments nous avons :

- Le tamoxifène : un risque d'interactions a été détecté lors de l'association avec 5 plantes différentes : aloe vera, chardon marie, curcuma, gingembre et ginseng.
- Le letrozole : un risque d'interactions détecté lors de l'association avec 4 plantes : aloe vera, chardon marie, curcuma et échinacées.
- L'éverolimus : risque d'interactions avec 4 plantes : aloe vera, curcuma, pissenlit, et rhodiole.
- Le paclitaxel et le cyclophosphamide : risque d'interaction avec les 3 mêmes plantes : chardon marie, curcuma et gingembre.

#### 2.6.2. Exemples d'interactions entre plantes et molécules anticancéreuses rencontrées.

Lors de l'analyse des interactions entre plantes et médicaments anticancéreux, plusieurs mécanismes d'interactions ont été mis en évidence, des mécanismes pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, expliquant les variations d'effets des molécules anticancéreuses ou l'apparition d'effets indésirables en cas d'association avec certaines plantes.

Tous les exemples d'interactions cités ci-après ont été retrouvés dans notre étude.

La consommation de plantes en même temps que la prise de molécules anticancéreuses peut entraîner des effets variables sur les molécules anticancéreuses, à savoir :

- Une augmentation de leurs effets secondaires par inhibition de leur métabolisme. Avec par exemple :
  - Inhibition par le chardon-marie et le curcuma du cytochrome P450 3A4, dont l'éverolimus, le paclitaxel et le docetaxel sont substrats.
  - Inhibition par le curcuma du cytochrome P450 2A6, dont le letrozole est substrat.
  - Inhibition par la rhodiole de la PgP, dont l'éverolimus est substrat.
- Une augmentation des effets indésirables, dans le cas où les molécules anticancéreuses et les plantes ont les mêmes toxicités. Avec par exemple :
  - Augmentation du risque hémorragique lors de l'association de plantes telles que le gingembre ou le curcuma avec des molécules comme l'éverolimus, le paclitaxel, le carboplatine, le cyclophosphamide ou le bevacizumab.

- Une diminution de l'efficacité de la molécule anticancéreuse par augmentation de son métabolisme. Avec par exemple :
  - Induction du cytochrome P450 3A4 par le ginseng, dont le tamoxifène et le fulvestrant sont substrats.
  
- Une diminution de l'effet de la molécule anticancéreuse par diminution de sa bio-activation. Avec par exemple :
  - Inhibition par le chardon marie des cytochromes P450 2C9 et 3A4, dont le cyclophosphamide est substrat pour sa bio-activation.
  
- Une diminution de l'efficacité par diminution de l'absorption des molécules anticancéreuses, avec par exemple :
  - L'aloë vera ayant un effet laxatif, il peut diminuer l'absorption des médicaments per os comme la capecitabine, l'everolimus, le palbociclib, et l'olaparib.

## **V. Conclusion.**

Les résultats de cette étude nous montrent qu'une majorité de patientes (66,2%) consomme de la phytothérapie durant leur cancer. Les principales plantes consommées sont le desmodium, le curcuma et l'aloë vera avec respectivement 46,9%, 44,8% et 29% de patientes les utilisant. La médiane du nombre de plantes consommées est de 4 plantes par patiente.

La moyenne d'âge et le lieu de vie des patientes consommant de la phytothérapie ne sont pas différents des patientes ne consommant pas de plantes.

Les sources d'informations principales sont les spécialistes en médecine alternative, les connaissances personnelles et des spécialistes en phytothérapie. Plus d'un quart des patientes n'ont pas parlé de leur intention de prendre des plantes pendant leur traitement. Cette forte proportion de patientes associée au fait que les sources d'informations principales ne sont pas des professionnels de santé, pose la question du fondement scientifique des informations reçues par les patientes dans une grande majorité des cas. Néanmoins pour les trois quarts des

patientes, les principales personnes mises au courant de l'intention de prise de plantes durant le traitement sont des professionnels de santé.

Concernant les différences entre les patientes consommant des plantes pendant leur maladie et celles n'en consommant pas.

Plusieurs résultats révèlent des différences significatives d'un point de vue statistique entre les deux groupes :

- La proportion de patientes ayant connaissance d'un risque d'interactions potentielles entre plantes et médicaments est statistiquement plus faible dans le groupe avec prise de phytothérapie.
- La proportion de patientes prenant des plantes avant leur cancer est significativement plus importante dans le groupe de patiente avec phytothérapie pendant leur cancer.
- Concernant le stade de la maladie. La proportion de patientes avec une maladie au stade métastatique est statistiquement plus élevée dans le groupe avec prise de phytothérapie. La proportion de patientes avec une maladie métastatique lors d'une récurrence est elle aussi significativement supérieure dans le groupe avec consommation de phytothérapie.
- On retrouve dans le groupe avec prise de phytothérapie plus de patientes ayant reçu au moins un traitement injectable et au moins un traitement hormonal.

D'autres résultats montrent qu'il n'existe pas de différence significative sur certains points :

- Les caractéristiques des populations sont similaires.
- La grande majorité des patientes habitent dans des départements avec un pourcentage de population urbaine >75%.
- La proportion de patientes ayant reçu au moins un traitement oral, et/ou, de la radiothérapie dans les deux groupes n'est pas significativement différente.

Dans le groupe ayant consommé des plantes pendant leur cancer, il existe deux sous-groupes : les patientes ayant pris des plantes pendant le traitement, et les patientes ayant pris des plantes

hors traitement. Au sein de ces deux sous-groupes il existe des différences significatives et des similitudes concernant les motifs de consommation de phytothérapie :

- Les motifs de consommation significativement plus importants chez les patientes consommant des plantes pendant leur traitement sont :
  - Soulager les symptômes de la maladie.
  - Préparer l'organisme à la chimiothérapie.
  - Soulager les effets indésirables des traitements.
  
- Les motifs de consommation se retrouvant avec des proportions identiques quelques soit la période de consommation sont :
  - Lutter contre la maladie.
  - Soulager les symptômes de la maladie et les effets indésirables des traitements.
  - Détoxifier l'organisme.
  - Sans lien avec la maladie cancéreuse.
  - Renforcer l'immunité.

Après analyse des interactions, pour les plantes les plus consommées pour chaque molécule de chimiothérapie, nous retrouvons 18,5% d'interactions ayant un possible impact clinique. Ce qui représente un pourcentage important de patients présentant des risques d'apparition d'effets indésirables, de surdosage ou de sous dosage en traitement anticancéreux.

## **VI. Discussion.**

Ces résultats nous permettent de mieux cerner les patientes consommatrices de plantes pendant leur cancer et de mieux comprendre leurs motivations, leurs sources d'informations et leurs habitudes de consommation. Ceci afin de pouvoir les aider et les orienter dans leurs choix, pour d'éviter de trop nombreuses interactions possiblement délétères pour la prise en charge de leur pathologie.

Malgré le nombre croissant de travaux sur les interactions entre phytothérapies et traitements de chimiothérapies conventionnelles publiés ces dernières années, la prise de conscience sur l'importance de ce risque et la formation des professionnels de santé qui en découle, apparaît comme urgente mais se fait toujours attendre. De plus, de trop nombreuses données surtout sur l'impact clinique de ces interactions sont encore manquantes.

Certains points de notre étude doivent néanmoins être discutés.

## 1. Population de l'étude.

### 1.1. Taille de la population de l'étude.

Avec un effectif de 535 patientes atteintes de cancer du sein inclus dans notre étude, celle-ci est à notre connaissance l'étude avec l'effectif le plus important traitant de la prise de phytothérapie dans le cancer du sein en France. Lors de recherches bibliographiques seules quelques études récentes traitant de la prise de phytothérapie chez des patients atteints de cancer en Europe avaient des effectifs comparables mais leur population comprenait des patients atteints de différents types de cancers. M. Berretta, et al (63) avec un effectif de 468 patients ou encore A. Molassiotis, et al (64) une étude européenne comptabilisant 956 patients mais seulement 282 femmes atteintes de cancers du sein. A notre connaissance une seule étude en Europe avait un effectif supérieur, Fasching et al (88) avec 796 patientes.

### 1.2. Age de la population de l'étude comparé à l'âge moyen des patientes atteintes de cancer du sein dans la population générale.

Dans notre étude l'âge de la population générale et l'âge de la sous population consommatrice de plantes est similaire avec un âge médian à 53 ans, ce qui est en accord avec l'étude de Fasching et al (88) qui retrouvent eux aussi un âge médian de 53 ans. Néanmoins si l'on regarde les données de l'INCA, l'âge médian en France est de 63 ans. Soit une population

plus jeune de 10 ans dans notre étude. Or comme le montre A. Wanchai, et al (61) dans son étude, un âge jeune est un des facteurs sociodémographiques d'utilisation de phytothérapie.

### 1.3. Pourcentage important de patientes ayant recours à la phytothérapie.

Dans notre étude le pourcentage de patientes ayant recours à la phytothérapie (66,2%) est plus important que les données des autres études à ce sujet. Une étude canadienne, Balneaves et al,(89) rapporte une proportion de prise de phytothérapie de 42%. L'étude de A. Molassiotis, et al (64) rapporte une consommation de phytothérapie de 46%.

Cela peut être expliqué par plusieurs éléments :

- L'effectif de la population de l'étude plus grand nous permet d'avoir un meilleur échantillonnage statistique.
- Notre étude ne concerne que les patientes atteintes de cancer du sein, (population que l'on sait plus utilisatrice de phytothérapie), or la plupart des autres études sur la consommation de plantes durant une pathologie cancéreuse est ouverte à toutes les pathologies cancéreuses et donc à des populations de patients moins consommateurs de phytothérapie.
- La moyenne d'âge de notre population, plus basse que celle de la population générale atteinte de cancer du sein peut expliquer en partie la proportion plus importante d'utilisatrices de plantes dans notre étude.

## 2. Limite de l'étude.

### 2.1. Méthode de recueil des données.

Le recueil des données via un site internet permet de toucher une population de patientes atteintes de cancer du sein importante, sans limite géographique. Population qui n'aurait certainement pas pu être trouvée sans une étude multicentrique, beaucoup plus compliquée à

mettre en place. Néanmoins ce mode de recueil de données apparait comme une source de biais non négligeable.

Tout d'abord l'état de santé et la pathologie des personnes répondant au questionnaire ne peuvent être vérifiés, comme cela est le cas lors d'entretiens présents à l'hôpital avec accès au dossier médical des patientes. Le mode de recueil se base sur la bonne foi des participantes.

Un biais existe aussi quant à la compréhension du questionnaire. Même si les questions sont simples et claires, le risque que certaines patientes ne comprennent pas les questions existe, et dans ce cas une reformulation de la question ou des explications plus approfondies ne sont pas possibles.

Le fait de mettre le questionnaire sur un site internet cantonne la population aux patientes ayant un accès à internet et une certaine habitude d'internet. Ce qui limite l'accès aux patientes vivant dans des zones rurales avec accès limité à internet et aux patientes les plus âgées qui n'ont généralement pas les connaissances informatiques pour trouver et répondre à des questionnaires en ligne. Ce qui peut en partie expliquer la forte proportion de patientes habitant en zone urbaine et la moyenne d'âge.

## 2.2. Etude rétrospective.

Le fait que notre étude soit rétrospective est une source de biais non négligeable.

L'étude était ouverte à toute femmes traitées ou ayant été traitées pour un cancer du sein. Pour certaines les réponses font donc appel à leur mémoire. Ce qui peut représenter un biais, en effet pour les patientes traitées plusieurs années auparavant, on peut aisément imaginer qu'elles puissent oublier avoir consommé une ou plusieurs plantes durant cette période, ou même confondre certaines plantes prises pendant leur maladie avec des plantes consommées avant ou après celle-ci.

De plus l'étude rétrospective expose au risque de sous déclaration lors du questionnaire. En effet H. Greenlee, et al (74) met en évidence le fait que les patientes atteintes d'un cancer du sein déjà en cours de traitement au moment d'un questionnaire sont moins susceptibles de déclarer la prise de phytothérapie par rapport à celles qui n'ont pas débuté leur traitement.

### 2.3. Qualité et quantité de la phytothérapie consommée.

Notre étude ne prend pas en compte quelques points concernant les produits consommés par les patientes, à savoir la qualité des produits de phytothérapie et la quantité consommée, ces deux paramètres pouvant avoir un impact sur le risque d'interaction entre plantes et Médicaments.

- La qualité de la phytothérapie peut être variable d'un fournisseur à l'autre. Si les produits vendus en officine sont de bonne qualité et doivent répondre à des obligations en matière de pureté, les produits de phytothérapie vendus sur internet sont eux de qualité plus variable avec des risques de mélange de plantes ou de falsification. Il aurait été intéressant dans le questionnaire de poser la question du lieu d'achat des produits.
- La quantité de produits consommés peut varier d'une patiente à l'autre en fonction de la quantité de plantes présentes dans la spécialité consommée, mais aussi en fonction de la quantité et de la fréquence de prises des patientes. Les risques de manifestation clinique des interactions potentielles plantes/médicaments de chimiothérapie ne sont évidemment pas les mêmes en fonction de la dose et de la fréquence de consommation de la phytothérapie.

Il serait intéressant dans des études futures de s'intéresser à la quantité de plantes consommées (dosage, posologie et durée exacte de consommation), ainsi qu'au nom complet des spécialités consommées, afin d'avoir des données sur la qualité des produits et la quantité de chaque plante qui les composent.

### 2.4. Exhaustivité des outils d'analyses d'interactions.

Les outils d'analyse d'interactions plantes/médicaments restent encore aujourd'hui non exhaustifs. Même en utilisant deux outils différents pour notre analyse, nous n'avons pas pu

en réaliser certaines, du fait de l'absence de certaines molécules dans les deux outils. Certaines plantes ne sont pas non plus présentes dans les deux outils. Plantes qui sont pourtant communes et comptent parmi les plus consommées dans notre étude.

Certaines interactions ne sont pas mises en évidence par les outils, comme par exemple l'interaction en l'aloë vera qui, pris sous forme de gel, diminue l'absorption des formes per os. Il existe aussi une discordance entre les deux outils concernant l'action de certaines plantes, avec par exemple l'effet du gingembre sur le cytochrome P450 3A4, HEDRINE n'annonce pas d'interaction, quant à ABOUT HERBS, il nous présente le gingembre comme inhibiteur de CYP 450 3A4. De plus il est souvent difficile d'évaluer l'impact réel des interactions au niveau clinique.

Une analyse bibliographique réalisée pour chaque couple plantes/médicaments anticancéreux, permettrait de statuer sur l'existence d'un risque d'interaction. Néanmoins cette démarche chronophage n'est pas possible à mettre en place en routine pour un pharmacien hospitalier. Des études ont permis la mise en place d'outils permettant d'évaluer l'impact de la prise de phytothérapie pour les patients traités pour des pathologies cancéreuses comme par exemple l'outil développé par B. Pourroy, et al (77) . Mais cet outil se limite à un nombre de plantes restreint ; une deuxième version de cet outil, améliorée grâce aux données de notre étude, pourrait faire l'objet d'un travail ultérieur.

### 3. Prise en compte des données et application à l'hôpital.

L'importante proportion d'interactions possible entre plantes et médicaments mise en évidence dans notre étude (18,5%), est d'autant plus problématique que 71,2% de la population consommatrice de plantes n'a pas connaissance des risques d'interactions entre plantes et médicaments. Ces données montrent toute l'étendue des méconnaissances du grand public concernant les risques d'interactions, et donc l'importance des professionnels de santé concernant ce point.

Pour les pharmaciens hospitaliers, l'analyse des interactions entre plantes et médicaments chez les patientes traitées pour un cancer du sein pourrait être une activité intéressante, à inclure dans la prise en charge globale des patientes. Mais comme cette activité est très chronophage, elle semble difficilement applicable en routine pour la plupart des hôpitaux.

Ce constat fait, la sensibilisation des professionnels de santé semble être primordiale, même si celle-ci à débiter depuis quelques années. Avec l'essor des médecines alternatives et la mise en avant de la phytothérapie, de plus en plus de médecins se posent de nombreuses questions concernant les interactions entre plantes et médicaments, surtout concernant l'impact clinique sur leurs patientes.

Le manque de données sur le sujet ne permet pas aux médecins de donner une réponse claire à chaque patiente. Se basant sur le principe de précaution, aux vues de la gravité potentielle de certaines interactions, la plupart des médecins déclarent contre-indiquer systématiquement la prise de phytothérapie, provoquant parfois chez les patientes un sentiment d'incompréhension et d'opposition systématique de la part des médecins aux MAC et surtout à la phytothérapie.

#### 4. Comment améliorer la connaissance du risque d'interaction.

Notre étude montre que la grande majorité des patientes (89,5%) a été conseillée pour la prise de phytothérapie. Les principales sources d'information ne sont pas des professionnels de santé. Ce qui pose le problème de l'exactitude des informations reçues par les patientes. Cependant, il s'agit principalement de personnes « physiques » et non des sites internet impersonnels, ou de magazines (9%). Ceci laisse penser qu'une information ciblée pourraient être réalisée auprès d'eux.

Néanmoins, une importante proportion (72%) de patientes informe des personnes de leur intention de prendre de la phytothérapie pendant leur cancer. Les principales personnes informées sont dans ce cas les professionnels de santé, avec par ordres décroissant l'oncologue, le médecin généraliste, le pharmacien d'officine, les infirmiers du service d'oncologie.

Les professionnels de santé sont donc des acteurs majeurs dans la prévention et la recherche d'interactions plante/chimiothérapie.

Une amélioration de leur formation sur le sujet est actuellement indispensable. Cette amélioration de leur formation pourrait se faire sous plusieurs formes :

- La présence dans les cursus universitaires des professionnels de santé et dans les instituts de formation en soins infirmiers de cours sensibilisant aux risques interactions

plantes/médicaments. Il s'agirait surtout de leur permettre de repérer les situations à risque d'interactions. En revanche, seuls les pharmaciens sont à même, de par leurs connaissances en pharmacologie, pharmacocinétique et matière médicale, de donner un avis pertinent sur le risque réel d'interaction.

- La large participation des pharmaciens en formation à des diplômes universitaires en phytothérapie, voire la possibilité de les rendre obligatoires, dans la mesure où les pharmaciens, disposent de par la loi, du monopole sur l'herboristerie.
- Le renforcement des cours sur le risque d'interaction plantes/médicaments est par ailleurs souhaitable, dans le cadre de ces diplômes ou dans le cadre de la formation initiale des études pharmaceutiques.
- La sensibilisation de grand public via les professionnels de santé (notamment les médecins généralistes et les pharmaciens d'officines) sur l'existence d'un risque d'interactions entre plantes et médicaments, via l'information orale ou écrite (affiche, flyer).
- La sensibilisation des patients atteints de cancers (et particulièrement des patientes atteintes de cancer gynécologique) avant le début de leur traitement, par un professionnel de santé pour les informer des risques, répondre à leurs questions le cas échéant, et si le souhait de prendre de la phytothérapie est réel, les orienter vers des professionnels de santé qualifiés pour les conseiller.

Ces quelques axes d'amélioration, pourraient permettre une meilleure prise en charge globale des patientes, en réduisant le risque d'interactions et les potentielles conséquences cliniques qui en découlent.

## 5. Lien ville hôpital.

Aux vues des difficultés à mettre en place des analyses d'interactions plantes/médicaments anticancéreux pour toutes les patientes à l'hôpital, du manque de formation à ce sujet des médecins, et des résultats de notre étude montrant que les principaux professionnels informés de l'intention de prendre de la phytothérapie sont en plus des oncologues, les médecins généralistes et les pharmaciens d'officine. Il paraît décisif de maintenir et d'étendre le plus possible le lien ville-hôpital.

Il est plus que nécessaire que les différents professionnels de santé impliqués dans la prise en charge des patientes (oncologue, pharmacien hospitalier, médecin généraliste, pharmacien d'officine,) disposent de toutes les données concernant les différents traitements et la liste exhaustive des différents produits de phytothérapie de leurs patientes, afin de pouvoir apporter les meilleurs conseils en l'état actuel des connaissances et de limiter au maximum le risque d'interactions entre plantes et médicaments anticancéreux. Ceci afin d'avoir la meilleure prise en charge possible pour les patientes.

## **BIBLIOGRAPHIE.**

1. Cancer [Internet]. [cité 10 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
2. Les cancers en chiffres [Internet]. Fondation pour la Recherche Médicale. [cité 10 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.frm.org/recherches-cancers/cancers-en-chiffres>
3. Cancer today [Internet]. [cité 28 janv 2021]. Disponible sur: <http://gco.iarc.fr/today/home>
4. GBD 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Lond Engl.* 8 oct 2016;388(10053):1659-724.
5. Plummer M, de Martel C, Vignat J, Ferlay J, Bray F, Franceschi S. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *Lancet Glob Health.* sept 2016;4(9):e609-616.
6. Données globales d'épidémiologie des cancers - Epidémiologie des cancers [Internet]. [cité 12 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Donnees-globales>
7. Le cancer en chiffres | Fondation ARC pour la recherche sur le cancer [Internet]. [cité 12 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.fondation-arc.org/le-cancer-en-chiffres>
8. Cancers [Internet]. [cité 28 janv 2021]. Disponible sur: </maladies-et-traumatismes/cancers>
9. Sancho-Garnier H, Colonna M. [Breast cancer epidemiology]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. oct 2019;48(10):1076-84.
10. Cancer today [Internet]. [cité 28 janv 2021]. Disponible sur: <http://gco.iarc.fr/today/home>
11. Cancer today [Internet]. [cité 28 janv 2021]. Disponible sur: <http://gco.iarc.fr/today/home>
12. Le cancer du sein - Les cancers les plus fréquents [Internet]. [cité 28 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-du-sein>
13. Larousse É. Définitions : sein - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 8 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/sein/71850>

14. Anatomie du sein - Cancer du sein [Internet]. [cité 8 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Anatomie-du-sein>
15. Cancers du sein | Site de Recherche Intégrée sur le Cancer [Internet]. [cité 8 févr 2021]. Disponible sur: <https://siric.curie.fr/page/cancers-du-sein>
16. Sebban DE. L'anatomie du sein: Les différents types de tumeurs bénignes et malignes [Internet]. Docteur Sebban. 2019 [cité 8 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.docteur-eric-sebban.fr/cancer-du-sein/diagnostic-cancer-sein/anatomie-et-pathologies-du-sein/>
17. TNM\_History\_updated\_June2017.pdf [Internet]. [cité 9 févr 2021]. Disponible sur: [https://www.uicc.org/sites/main/files/atoms/files/TNM\\_History\\_updated\\_June2017.pdf](https://www.uicc.org/sites/main/files/atoms/files/TNM_History_updated_June2017.pdf)
18. Greene FL, Sobin LH. A worldwide approach to the TNM staging system: collaborative efforts of the AJCC and UICC. *J Surg Oncol.* 1 avr 2009;99(5):269-72.
19. Bertero L, Massa F, Metovic J, Zanetti R, Castellano I, Ricardi U, et al. Eighth Edition of the UICC Classification of Malignant Tumours: an overview of the changes in the pathological TNM classification criteria-What has changed and why? *Virchows Arch Int J Pathol.* avr 2018;472(4):519-31.
20. Lacroix-Triki M, Penault-Llorca F. Classification TNM pour le cancer du sein (8e édition). 2017;3.
21. Pusztai L, Ayers M, Stec J, Clark E, Hess K, Stivers D, et al. Gene expression profiles obtained from fine-needle aspirations of breast cancer reliably identify routine prognostic markers and reveal large-scale molecular differences between estrogen-negative and estrogen-positive tumors. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* juill 2003;9(7):2406-15.
22. Khalil AI, Bendahhou K, Mestaghanmi H, Saile R, Benider A. Cancer du sein au Maroc: profil phénotypique des tumeurs. *Pan Afr Med J* [Internet]. 2016 [cité 12 févr 2021];25. Disponible sur: <http://www.panafrican-med-journal.com/content/article/25/74/full/>
23. Provenzano E, Ulaner GA, Chin S-F. Molecular Classification of Breast Cancer. *PET Clin.* juill 2018;13(3):325-38.
24. M.C M. Les sous-types moléculaires des cancers du sein – Molecular subtypes of breast cancer. *Lett Senol N°38.* 2007;2.
25. haute autorité de santé, institut national du cancer. La prise en charge du cancer du sein. Guide patient , affection de longue durée. 2010.
26. Chirurgie (tumorectomie et mastectomie) - Cancer du sein [Internet]. [cité 18 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Chirurgie-tumorectomie-et-mastectomie>
27. Types et objectifs - Chirurgie [Internet]. [cité 28 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Chirurgie/Types-et-objectifs>

28. Exérèse du ganglion sentinelle - Chirurgie (tumorectomie et mastectomie) [Internet]. [cité 18 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Chirurgie-tumorectomie-et-mastectomie/Exerese-du-ganglion-sentinelle>
29. Types et objectifs - Chirurgie [Internet]. [cité 28 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Chirurgie/Types-et-objectifs>
30. Dossier du CNHIM, anticancéreux : utilisation pratique 7ème édition.
31. Dossier du CNHIM, anticancéreux : utilisation pratique 7ème édition.
32. Kempf E, Scotté F, Krakowski I. Mucites et candidoses oropharyngées : différences et intrications. :6.
33. Lee YT, Tan YJ, Oon CE. Molecular targeted therapy: Treating cancer with specificity. Eur J Pharmacol. sept 2018;834:188-96.
34. Garcia J, Hurwitz HI, Sandler AB, Miles D, Coleman RL, Deurloo R, et al. Bevacizumab (Avastin®) in cancer treatment: A review of 15 years of clinical experience and future outlook. Cancer Treat Rev. juin 2020;86:102017.
35. tyverb-epar-product-information\_fr.pdf [Internet]. [cité 5 mars 2021]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tyverb-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tyverb-epar-product-information_fr.pdf)
36. afinitor-epar-product-information\_fr.pdf [Internet]. [cité 5 mars 2021]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/afinitor-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/afinitor-epar-product-information_fr.pdf)
37. Hormones féminines - Hormonothérapie [Internet]. [cité 8 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Hormonotherapie/Hormones-feminines>
38. Agonistes de la LH-RH - Hormonothérapie [Internet]. [cité 8 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Hormonotherapie/Agonistes-de-la-LH-RH>
39. Anti-aromatases - Hormonothérapie [Internet]. [cité 8 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Hormonotherapie/Anti-aromatases>
40. faslodex-epar-product-information\_fr.pdf [Internet]. [cité 8 mars 2021]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/faslodex-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/faslodex-epar-product-information_fr.pdf)
41. Anti-œstrogènes - Hormonothérapie [Internet]. [cité 8 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Hormonotherapie/Anti-oestrogenes>

42. Les principes de la radiothérapie [Internet]. [cité 30 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.irsn.fr/FR/connaissances/Sante/exposition-patients-sante-radioprotection/radiotherapie/radiotherapie-cancer/Pages/1-radiotherapie-principes.aspx?dId=278ae368-11a7-4cbc-b9c7-b8cee5445215&dwId=1a4ba915-50fc-4af8-b243-eeef4b7bb3ba#.YBVov-hKhPZ>
43. Curiethérapie - Radiothérapie [Internet]. [cité 25 août 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Radiotherapie/Curietherapie>
44. Nouvelle méthode en curiethérapie du sein [Internet]. institut de cancérologie de Lorraine. 2018 [cité 18 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.icl-lorraine.fr/index.php/actualites/6-actualites/562-nouvelle-methode-en-curietherapie-du-sein>
45. Fisusi FA, Akala EO. Drug Combinations in Breast Cancer Therapy. *Pharm Nanotechnol.* 10 mai 2019;7(1):3-23.
46. referentiel\_cancers\_du\_sein\_-\_juin\_2016\_1.pdf [Internet]. [cité 19 mars 2021]. Disponible sur: [https://www.aphp.fr/sites/default/files/referentiel\\_cancers\\_du\\_sein\\_-\\_juin\\_2016\\_1.pdf](https://www.aphp.fr/sites/default/files/referentiel_cancers_du_sein_-_juin_2016_1.pdf)
47. Référentiel interrégional de prise en charge du cancer du sein 2019. [Internet]. [cité 8 févr 2021]. Disponible sur: [http://oncologik.fr/referentiels/rrc/sein-principes-de-prise-en-charge#cite\\_ref-detectable\\_4-0](http://oncologik.fr/referentiels/rrc/sein-principes-de-prise-en-charge#cite_ref-detectable_4-0)
48. referentiel-cancer-du-sein-gustaveroussy-curie-2016-2017.pdf [Internet]. [cité 19 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.gustaveroussy.fr/sites/default/files/referentiel-cancer-du-sein-gustaveroussy-curie-2016-2017.pdf>
49. Waks AG, Winer EP. Breast Cancer Treatment: A Review. *JAMA.* 22 janv 2019;321(3):288.
50. Fleeman N, Bagust A, Beale S, Dwan K, Dickson R, Proudlove C, et al. Pertuzumab in Combination with Trastuzumab and Docetaxel for the Treatment of HER2-Positive Metastatic or Locally Recurrent Unresectable Breast Cancer. *PharmacoEconomics.* janv 2015;33(1):13-23.
51. tecentriq-epar-product-information\_fr.pdf [Internet]. [cité 20 mars 2021]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_fr.pdf)
52. ATUN - SACITUZUMAB GOVITECAN, 180 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion - ANSM [Internet]. [cité 27 août 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/tableau-atun/sacituzumab-govitecan-180-mg-poudre-pour-solution-a-diluer-pour-perfusion>
53. FDA Approves KEYTRUDA® (pembrolizumab) for Treatment of Patients With High-Risk Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer in Combination With Chemotherapy as Neoadjuvant Treatment, Then Continued as Single Agent as Adjuvant Treatment After Surgery [Internet]. Merck.com. [cité 27 août 2021]. Disponible sur: <https://www.merck.com/news/fda-approves-keytruda-pembrolizumab-for-treatment-of->

patients-with-high-risk-early-stage-triple-negative-breast-cancer-in-combination-with-chemotherapy-as-neoadjuvant-treatment-then-continued/

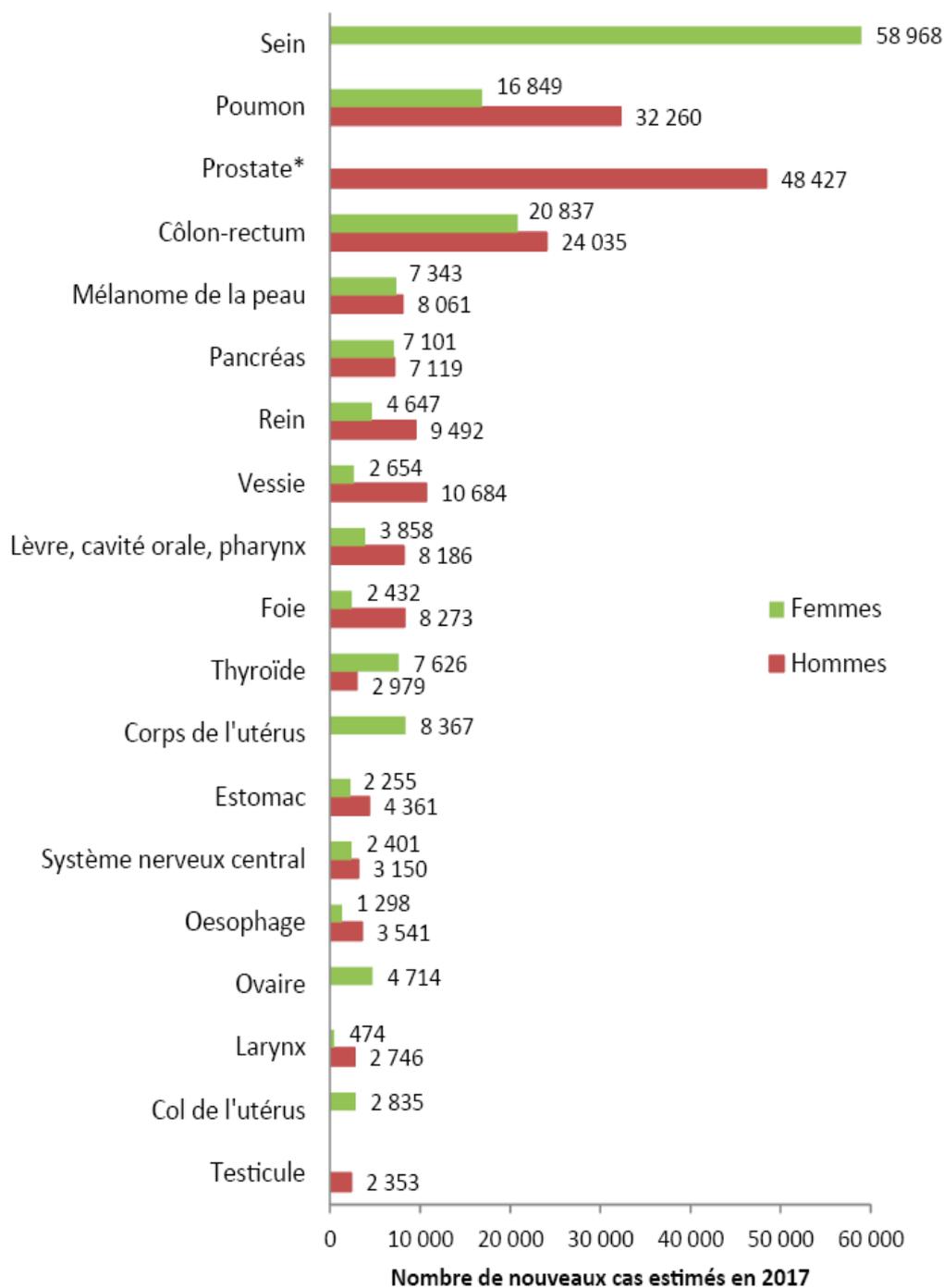
54. Tutt A, Tovey H, Cheang MCU, Kernaghan S, Kilburn L, Gazinska P, et al. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. *Nat Med.* mai 2018;24(5):628-37.
55. Robson ME, Tung N, Conte P, Im S-A, Senkus E, Xu B, et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* avr 2019;30(4):558-66.
56. Litton JK, Hurvitz SA, Mina LA, Rugo HS, Lee K-H, Gonçalves A, et al. Talazoparib versus chemotherapy in patients with germline BRCA1/2-mutated HER2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from the EMBRACA trial. *Ann Oncol.* nov 2020;31(11):1526-35.
57. talzenna-epar-product-information\_fr.pdf [Internet]. [cité 20 mars 2021]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/talzenna-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/talzenna-epar-product-information_fr.pdf)
58. OMS | Stratégie de l'OMS pour la médecine traditionnelle pour 2014-2023 [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 5 avr 2021]. Disponible sur: [https://www.who.int/publications/list/traditional\\_medicine\\_strategy/fr/](https://www.who.int/publications/list/traditional_medicine_strategy/fr/)
59. Complementary, Alternative, or Integrative Health: What's In a Name? [Internet]. NCCIH. [cité 5 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.nccih.nih.gov/health/complementary-alternative-or-integrative-health-whats-in-a-name>
60. Navo MA, Phan J, Vaughan C, Palmer JL, Michaud L, Jones KL, et al. An Assessment of the Utilization of Complementary and Alternative Medication in Women With Gynecologic or Breast Malignancies. *J Clin Oncol.* 15 févr 2004;22(4):671-7.
61. Wanchai A, Armer JM, Stewart BR. Complementary and alternative medicine use among women with breast cancer: a systematic review. *Clin J Oncol Nurs.* août 2010;14(4):E45-55.
62. Complementary and Alternative Medicine (CAM) - National Cancer Institute [Internet]. 1980 [cité 27 août 2021]. Disponible sur: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/cam>
63. Berretta M, Pepa CD, Tralongo P, Fulvi A, Martellotta F, Lleshi A, et al. Use of Complementary and Alternative Medicine (CAM) in cancer patients: An Italian multicenter survey. *Oncotarget.* 11 avr 2017;8(15):24401-14.
64. Molassiotis A, Fernandez-Ortega P, Pud D, Ozden G, Scott JA, Panteli V, et al. Use of complementary and alternative medicine in cancer patients: a European survey. *Ann Oncol.* avr 2005;16(4):655-63.

65. Hardy K, Buckley S, Collins MJ, Estalrich A, Brothwell D, Copeland L, et al. Neanderthal medics? Evidence for food, cooking, and medicinal plants entrapped in dental calculus. *Naturwissenschaften*. août 2012;99(8):617-26.
66. Huffman MA. Animal self-medication and ethno-medicine: exploration and exploitation of the medicinal properties of plants. *Proc Nutr Soc*. mai 2003;62(2):371-81.
67. Brooks SL, Rowan G, Michael M. Potential issues with complementary medicines commonly used in the cancer population: A retrospective review of a tertiary cancer center's experience. *Asia Pac J Clin Oncol*. oct 2018;14(5):e535-42.
68. Le pharmacien et les plantes - Communications - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 28 mai 2021]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-cahiers-thematiques/Le-pharmacien-et-les-plantes>
69. Sewitch MJ, Rajput Y. A literature review of complementary and alternative medicine use by colorectal cancer patients. *Complement Ther Clin Pract*. févr 2010;16(1):52-6.
70. Bishop FL, Rea A, Lewith H, Chan YK, Saville J, Prescott P, et al. Complementary medicine use by men with prostate cancer: a systematic review of prevalence studies. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. mars 2011;14(1):1-13.
71. Bishop FL, Prescott P, Chan YK, Saville J, von Elm E, Lewith GT. Prevalence of Complementary Medicine Use in Pediatric Cancer: A Systematic Review. *PEDIATRICS*. 1 avr 2010;125(4):768-76.
72. Berna F, Göritz AS, Mengin A, Evrard R, Kopferschmitt J, Moritz S. Alternative or complementary attitudes toward alternative and complementary medicines. *BMC Complement Altern Med*. déc 2019;19(1):83.
73. Simon L, Prebay D, Beretz A, Bagot J-L, Lobstein A, Rubionstein I, et al. Médecines complémentaires et alternatives suivies par les patients cancéreux en France. 1 janv 2007;
74. Greenlee H, Neugut AI, Falci L, Hillyer GC, Buono D, Mandelblatt JS, et al. Association Between Complementary and Alternative Medicine Use and Breast Cancer Chemotherapy Initiation: The Breast Cancer Quality of Care (BQUAL) Study. *JAMA Oncol*. 1 sept 2016;2(9):1170.
75. Cheng Y-Y, Hsieh C-H, Tsai T-H. Concurrent administration of anticancer chemotherapy drug and herbal medicine on the perspective of pharmacokinetics. *J Food Drug Anal*. avr 2018;26(2):S88-95.
76. Firkins R, Eisfeld H, Keinki C, Buentzel J, Hochhaus A, Schmidt T, et al. The use of complementary and alternative medicine by patients in routine care and the risk of interactions. *J Cancer Res Clin Oncol*. mars 2018;144(3):551-7.
77. Pourroy B, Letellier C, Helvig A, Chanet B, De Crozals F, Alessandra C. Development of a rapid risk evaluation tool for herbs/drugs interactions in cancer patients: a multicentric experience in south of France. *Eur J Cancer Care (Engl)*. nov 2017;26(6):e12752.

78. Ali-Shtayeh MS, Jamous RM, Salameh NMY, Jamous RM, Hamadeh AMA. Complementary and alternative medicine use among cancer patients in Palestine with special reference to safety-related concerns. *J Ethnopharmacol.* juill 2016;187:104-22.
79. Ben-Arye E, Samuels N, Goldstein LH, Mutafoğlu K, Omran S, Schiff E, et al. Potential risks associated with traditional herbal medicine use in cancer care: A study of Middle Eastern oncology health care professionals: Risks Associated With Herbal Use. *Cancer.* 15 févr 2016;122(4):598-610.
80. Correard F, Petit-Jean E, Pourroy B. Recommandation S.F.P.O. Plantes et compléments alimentaires dans la prise en charge du patient atteint de cancer. *janv 2020*;16.
81. Feltrin C, Oliveira Simões CM. Reviewing the mechanisms of natural product-drug interactions involving efflux transporters and metabolic enzymes. *Chem Biol Interact.* déc 2019;314:108825.
82. de Lima Toccafondo Vieira M, Huang S-M. Botanical-Drug Interactions: A Scientific Perspective. *Planta Med.* 3 août 2012;78(13):1400-15.
83. Brantley SJ, Argikar AA, Lin YS, Nagar S, Paine MF. Herb–Drug Interactions: Challenges and Opportunities for Improved Predictions. *Drug Metab Dispos.* mars 2014;42(3):301-17.
84. liste-a-des-plantes-medicinales-utilisees-traditionnellement-4.pdf [Internet]. [cité 30 juin 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/03/25/liste-a-des-plantes-medicinales-utilisees-traditionnellement-4.pdf>
85. liste-b-des-plantes-medicinales-utilisees-traditionnellement.pdf [Internet]. [cité 30 juin 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/03/25/liste-b-des-plantes-medicinales-utilisees-traditionnellement.pdf>
86. Hedrine : Herb Drug Interaction Database: Enter [Internet]. [cité 21 janv 2022]. Disponible sur: <https://hedrine.univ-grenoble-alpes.fr/>
87. About Herbs, Botanicals & Other Products | Memorial Sloan Kettering Cancer Center [Internet]. [cité 21 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.mskcc.org/cancer-care/diagnosis-treatment/symptom-management/integrative-medicine/herbs>
88. Fasching PA, Thiel F, Nicolaisen-Murmann K, Rauh C, Engel J, Lux MP, et al. Association of complementary methods with quality of life and life satisfaction in patients with gynecologic and breast malignancies. *Support Care Cancer.* 12 oct 2007;15(11):1277-84.
89. Balneaves LG, Bottorff JL, Hislop TG, Herbert C. Levels of commitment: exploring complementary therapy use by women with breast cancer. *J Altern Complement Med N Y N.* juin 2006;12(5):459-66.

# ANNEXES

ANNEXE 1 : classement des tumeurs solides par incidence estimée en 2017 en France métropolitaine selon le sexe.



\*Les données de projection 2017 ne sont pas fournies pour ce cancer. Ils s'agit de l'estimation pour 2013.

Source : Partenariat Francim/HCL/Santé publique France/INCa (Jéhannin-Ligier K, 2017). Traitement : INCa 2017

ANNEXE 2 : classification TNM du cancer du sein 8<sup>ème</sup> édition.

**Tumeur primitive (T)**

(cT pour une classification clinique ou radiologique, pT pour une classification anatomo-pathologique)

<b>Tx</b>	Détermination de la tumeur primitive impossible.
<b>T0</b>	Pas de signe de tumeur primitive.
<b>Tis</b>	Carcinome <i>in situ</i> .
<b>Tis (CCIS)</b>	Carcinome canalaire <i>in situ</i> . Dans la classification 2017, le carcinome lobulaire <i>in situ</i> est considéré comme une lésion "bénigne" et est donc exclu de la classification pTNM.
<b>Tis (Paget)</b>	Maladie de Paget du mamelon sans tumeur décelable. <i>Note : une maladie de Paget avec tumeur décelable est à classer en fonction de la taille de la tumeur.</i>
<b>T1</b>	Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension.
<b>T1mic</b>	Micro-invasion <sup>u</sup> ≤ 0,1 cm dans sa plus grande dimension. <i>Note : La micro-invasion est une extension des cellules cancéreuses, au-delà de la membrane basale sans dépasser 0,1 cm. Quand plusieurs sites de micro-invasion existent, le plus important est pris en compte pour classer la micro-invasion (ne pas prendre en compte la somme des sites). La présence de multiples sites de micro-invasion doit être notée.</i>
<b>T1a</b>	0,1 cm < T ≤ 0,5 cm dans sa plus grande dimension. <ul style="list-style-type: none"><li>• Pour les lésions entre 1 et 2 mm, il est recommandé, du fait de l'imprécision de la mesure de la taille, de formuler le compte-rendu en disant que la tumeur avoisine les 2 mm.</li><li>• Il est bien précisé que le plus grand diamètre du nodule principal doit servir à cette classification. En cas de petit(s) nodule(s) satellite(s), ces derniers ne doivent pas être ajoutés à la taille du nodule principal.</li><li>• En cas de tumeurs multiples, le plus grand diamètre de la tumeur la plus volumineuse doit servir pour le pT. Les dimensions des autres tumeurs plus petites ne doivent pas être ajoutées à la taille du nodule principal.</li></ul>
<b>T1b</b>	0,5 cm < T ≤ 1 cm dans sa plus grande dimension.
<b>T1c</b>	1 cm < T ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension.
<b>T2</b>	Tumeur 2 cm < T ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension.
<b>T3</b>	Tumeur >5 cm dans sa plus grande dimension.
<b>T4</b>	Tumeur de toute taille avec extension directe à la paroi thoracique (a) et/ou à la peau (b).
<b>T4a</b>	Extension à la paroi thoracique. <i>Note : la paroi thoracique comprend les côtes, les muscles intercostaux et le grand dentelé mais ne comprend pas le muscle pectoral.</i>

<b>T4b</b>	Œdème (y compris la « peau d'orange ») ou ulcération cutanée du sein ou nodules de perméation cutané limité au même sein. <i>Il est précisé que l'atteinte cutanée uniquement visible microscopiquement, en l'absence d'ulcération ou de "peau d'orange" clinique, ne doit pas être classée comme T4b mais la tumeur doit être classée seulement en fonction de sa taille.</i>
<b>T4c</b>	A la fois 4a et 4b.
<b>T4d</b>	Carcinome inflammatoire. <i>Note : le carcinome inflammatoire du sein est caractérisé par une induration cutanée diffuse, d'aspect charnu, à bords érysipéloïdes, habituellement sans tumeur palpable sous-jacente. Si la biopsie de la peau est négative et s'il n'y a pas de cancer primitif localisé, mesurable, un carcinome inflammatoire clinique (T4d) est classé pTX sur le plan histopathologique.</i>

- *Pour la classification pT, la taille de la tumeur est fondée sur la composante invasive. S'il y a un important contingent d'in situ (de 4 cm par exemple) et une petite composante invasive (de 0,5 cm par exemple), la tumeur sera codée pT1a.*
- *Une dépression cutanée, la rétraction du mamelon ou toute autre modification des téguments, à l'exception de celles retenues pour la catégorie T4, peuvent exister avec T1, T2 ou T3 sans influencer sur le classement*

## Adénopathies régionales (N)

(Détectées à l'examen clinique ou radiologique)

<b>N<sub>x</sub></b>	Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire (du fait, par exemple, d'une exérèse antérieure).
<b>N0</b>	Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional.
<b>N1</b>	Ganglions axillaires de niveau I et II homolatéraux mobiles.
<b>N2</b>	Métastases dans un ou plusieurs ganglions axillaires de niveau I et II homolatéraux fixé(s) ou confluent(s) ou dans un ou plusieurs ganglions mammaires internes homolatéraux cliniquement détectables <sup>10</sup> en l'absence de métastase ganglionnaire axillaire cliniquement évidente.
<b>N2a</b>	Métastases dans un ou plusieurs ganglion(s) axillaire(s) fixé(s) entre eux (confluents) ou à d'autres structures.
<b>N2b</b>	Métastases cliniquement détectables <sup>10</sup> uniquement dans les ganglions mammaires internes, et en l'absence de métastase ganglionnaire axillaire cliniquement décelable.
<b>N3</b>	Métastases dans les ganglions sous-claviculaires homolatéraux (niveau III) avec ou sans envahissement ganglionnaire axillaire (niveau I, II) ou métastase ganglionnaire mammaire interne homolatérale cliniquement détectable <sup>10</sup> en présence de métastase axillaire (niveau I, II) cliniquement évidente ; ou métastases ganglionnaires sous-claviculaires homolatérales avec ou sans envahissement ganglionnaire axillaire ou mammaire interne.
<b>N3a</b>	Métastase(s) ganglionnaire(s) sous-claviculaire(s).
<b>N3b</b>	Métastases ganglionnaires mammaires internes et axillaires.
<b>N3c</b>	Métastase(s) ganglionnaire(s) sus-claviculaire(s).

1. ↑ [10](#), [11](#) et [12](#) : Cliniquement détectable signifie : détecté par un examen clinique ou par l'imagerie (lymphoscintigraphie exclue) et présentant des caractéristiques hautement suspectes de malignité, ou suspicion histopathologique de macrométastase fondée sur l'analyse cytologique d'un prélèvement par cytoponction. La confirmation par cytoponction sans biopsie exérèse d'une maladie métastatique cliniquement détectable est désignée par le sigle (f), comme par exemple cN3(f).

En l'absence d'attribution du pT, l'exérèse biopsie d'un ganglion ou le prélèvement d'un ganglion sentinelle sont classés selon la classification clinique N, par exemple : cN1. Lors de l'exérèse biopsie d'un ganglion ou du prélèvement d'un ganglion sentinelle, la classification histopathologique (pN) n'est utilisée que si le statut pT a pu être attribué.

### *Métastases à distance (M)*

<b>MX</b>	Renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance
<b>M0</b>	Absence de métastase à distance
<b>M1</b>	Présence de métastase(s) à distance

La catégorie M1 peut être subdivisée selon les rubriques suivantes :

- Pulmonaire **PULM**
- Osseuse **OSS**
- Hépatique **HEP**
- Surrénalienne **ADR**
- Cérébrale **BRA**
- Médullaire **MAR**
- Pleurale **PLE**
- Péritonéale **PER**
- Cutanée **SKI**
- Lymphatiques (ganglions) **LYM**
- Autres **OTH**

## ANNEXE 3 : Questionnaire de l'enquête UTOPIa destiné aux patientes.

Les propositions de réponses (cases à cocher ou listes à choix multiples) sont détaillées par question sur les pages suivantes

### **QUESTION 1 : CRITERES D'INCLUSION**

ETES VOUS TRAITE(E) OU AVEZ-VOUS ÉTÉ TRAITE(E) POUR UN CANCER?  
AVEZ-VOUS PLUS DE 18 ANS ?

### **QUESTION 2**

QUELLE EST VOTRE DATE DE NAISSANCE ?

### **QUESTION 3**

QUEL EST VOTRE SEXE ?  
ENQUÊTE UTOPIa

### **QUESTIONNAIRES**

Version 2.0 - 28/11/2017

### **QUESTION 5**

QUELLE EST OU A ÉTÉ VOTRE MALADIE ?

### **QUESTION 6**

VOTRE MALADIE EST OU ÉTAIT ELLE METASTATIQUE ?

### **QUESTION 7**

QUELS SONT LES MEDICAMENTS QUE VOUS AVEZ RECUS PENDANT VOTRE MALADIE ?

### **QUESTION 8**

QUELS SONT LES PROTOCOLES DE TRAITEMENT QUE VOUS AVEZ RECUS PENDANT VOTRE MALADIE ?

### **QUESTION 9**

AVEZ-VOUS RECU UNE RADIOTHERAPIE PENDANT VOTRE MALADIE ?

### **QUESTION 10**

AVEZ-VOUS EU RECOURS A LA PHYTOTHERAPIE AVANT VOTRE MALADIE ?

### **QUESTION 11**

AVEZ-VOUS EU RECOURS A LA PHYTOTHERAPIE PENDANT VOS TRAITEMENTS ?

### **QUESTION 12**

POURQUOI AVEZ-VOUS CONSOMME DE LA PHYTOTHERAPIE ?

### **QUESTION 13**

LA PHYTOTHERAPIE VOUS A T-ELLE ÉTÉ CONSEILLÉE ?

### **QUESTION 14**

AVANT DE PRENDRE DE LA PHYTOTHERAPIE, EN AVEZ-VOUS PARLER AVEC ?

**QUESTION 15**

APRES AVOIR COMMENCE A PRENDRE DE LA PHYTOTHERAPIE, EN AVEZ VOUS PARLE AVEC ?

**QUESTION 16**

QUELLES SONT LES PLANTES QUE VOUS AVEZ CONSOMMEES PENDANT VOTRE TRAITEMENT ?

**QUESTION 17**

QUELLES SONT LES HUILES ESSENTIELLES QUE VOUS AVEZ UTILISEES PENDANT VOTRE TRAITEMENT ?

**QUESTION 18**

QUELS SONT LES COMPLEMENTS ALIMENTAIRES QUE VOUS AVEZ CONSOMMES PENDANT VOTRE TRAITEMENT ?

**QUESTION 19**

AVIEZ -VOUS CONNAISSANCE DES POSSIBLES INTERACTIONS ENTRE PHYTOTHERAPIE ET MEDICAMENTS ?

ANNEXE 4 : Liste des plantes utilisées par les patientes de l'étude l'UTOPIa.

<b>Plantes</b>	<b>Phytothérapie pendant le traitement (N=286)</b>	<b>Phytothérapie hors traitement (N=68)</b>	<b>Total (N=354)</b>
Açaï	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Acérola	23 (8.0%)	7 (10.3%)	30 (8.5%)
Ail	12 (4.2%)	5 (7.4%)	17 (4.8%)
Alfalfa	4 (1.4%)	1 (1.5%)	5 (1.4%)
Aloe arborescent	5 (1.7%)	1 (1.5%)	6 (1.7%)
Aloe candelabre	2 (0.7%)	0 (0.0%)	2 (0.6%)
Aloe vera	83 (29.0%)	15 (22.1%)	98 (27.7%)
Anis étoilé	10 (3.5%)	4 (5.9%)	14 (4.0%)
Anis vert	5 (1.7%)	0 (0.0%)	5 (1.4%)
Arbre au poivre	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Argousier	11 (3.8%)	2 (2.9%)	13 (3.7%)
Artichaut	42 (14.7%)	10 (14.7%)	52 (14.7%)
Aubépine	9 (3.1%)	0 (0.0%)	9 (2.5%)
Bacopa	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Badiane de Chine	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Baies de Goji	43 (15.0%)	9 (13.2%)	52 (14.7%)
Bambou	0 (0.0%)	1 (1.5%)	1 (0.3%)
Berberis	2 (0.7%)	1 (1.5%)	3 (0.8%)
Bouleau	20 (7.0%)	4 (5.9%)	24 (6.8%)
Camomille	24 (8.4%)	5 (7.4%)	29 (8.2%)
Cannelle	18 (6.3%)	3 (4.4%)	21 (5.9%)
Carvi	2 (0.7%)	0 (0.0%)	2 (0.6%)
Cassis	17 (5.9%)	8 (11.8%)	25 (7.1%)
Champignon parfumé	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Charbon actif	9 (3.1%)	6 (8.8%)	15 (4.2%)
Chardon Marie	35 (12.2%)	6 (8.8%)	41 (11.6%)
Charme	2 (0.7%)	0 (0.0%)	2 (0.6%)
Châtaignier	2 (0.7%)	1 (1.5%)	3 (0.8%)
Chélidoine	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Chia	19 (6.6%)	6 (8.8%)	25 (7.1%)
Chrysantellum	2 (0.7%)	1 (1.5%)	3 (0.8%)
Coriandre	7 (2.4%)	5 (7.4%)	12 (3.4%)
Corossol	5 (1.7%)	1 (1.5%)	6 (1.7%)
Cumin	7 (2.4%)	5 (7.4%)	12 (3.4%)
Curcuma	128 (44.8%)	28 (41.2%)	156 (44.1%)
Desmodium	134 (46.9%)	17 (25.0%)	151 (42.7%)
Echinacée	20 (7.0%)	5 (7.4%)	25 (7.1%)

<b>Plantes</b>	<b>Phytothérapie pendant le traitement (N=286)</b>	<b>Phytothérapie hors traitement (N=68)</b>	<b>Total (N=354)</b>
Elscholtzia	7 (2.4%)	3 (4.4%)	10 (2.8%)
Eleuthérocoque	3 (1.0%)	0 (0.0%)	3 (0.8%)
Eucalyptus	5 (1.7%)	3 (4.4%)	8 (2.3%)
Fenugrec	2 (0.7%)	0 (0.0%)	2 (0.6%)
Figuier	2 (0.7%)	2 (2.9%)	4 (1.1%)
Frêne	1 (0.3%)	1 (1.5%)	2 (0.6%)
Ganoderme luisant	2 (0.7%)	2 (2.9%)	4 (1.1%)
Garcinia	4 (1.4%)	2 (2.9%)	6 (1.7%)
Gatillier	3 (1.0%)	0 (0.0%)	3 (0.8%)
Genévrier	3 (1.0%)	2 (2.9%)	5 (1.4%)
Gingembre	43 (15.0%)	10 (14.7%)	53 (15.0%)
Ginkgo	19 (6.6%)	2 (2.9%)	21 (5.9%)
Ginseng	20 (7.0%)	6 (8.8%)	26 (7.3%)
Graviola	3 (1.0%)	0 (0.0%)	3 (0.8%)
Griffe du diable	2 (0.7%)	0 (0.0%)	2 (0.6%)
Guarana	4 (1.4%)	4 (5.9%)	8 (2.3%)
Hamamélis	6 (2.1%)	1 (1.5%)	7 (2.0%)
Harpagophytum	28 (9.8%)	8 (11.8%)	36 (10.2%)
Hysope d'eau	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Ispaghul	3 (1.0%)	0 (0.0%)	3 (0.8%)
Lapacho	11 (3.8%)	1 (1.5%)	12 (3.4%)
Laurier	3 (1.0%)	2 (2.9%)	5 (1.4%)
Maïtaké	8 (2.8%)	0 (0.0%)	8 (2.3%)
Marjolaine	3 (1.0%)	0 (0.0%)	3 (0.8%)
Marron d'Inde	1 (0.3%)	2 (2.9%)	3 (0.8%)
Maté	1 (0.3%)	1 (1.5%)	2 (0.6%)
Mauve	3 (1.0%)	1 (1.5%)	4 (1.1%)
Mélicse	12 (4.2%)	2 (2.9%)	14 (4.0%)
Millepertuis	16 (5.6%)	3 (4.4%)	19 (5.4%)
Nigelle	13 (4.5%)	0 (0.0%)	13 (3.7%)
Noisetier	5 (1.7%)	0 (0.0%)	5 (1.4%)
Ortie	13 (4.5%)	1 (1.5%)	14 (4.0%)
Passiflore	22 (7.7%)	2 (2.9%)	24 (6.8%)
Pin	0 (0.0%)	1 (1.5%)	1 (0.3%)
Pissenlit	11 (3.8%)	2 (2.9%)	13 (3.7%)
Prêle des champs	8 (2.8%)	1 (1.5%)	9 (2.5%)
Plantain	2 (0.7%)	1 (1.5%)	3 (0.8%)
Prêle des champs	8 (2.8%)	1 (1.5%)	9 (2.5%)
Psyllium	11 (3.8%)	1 (1.5%)	12 (3.4%)

<b>Plantes</b>	<b>Phytothérapie pendant le traitement (N=286)</b>	<b>Phytothérapie hors traitement (N=68)</b>	<b>Total (N=354)</b>
Radis d'hiver	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Radis noir	44 (15.4%)	11 (16.2%)	55 (15.5%)
Réglisse	5 (1.7%)	1 (1.5%)	6 (1.7%)
Reine des prés	5 (1.7%)	4 (5.9%)	9 (2.5%)
Reishi	10 (3.5%)	2 (2.9%)	12 (3.4%)
Rhodiola	9 (3.1%)	3 (4.4%)	12 (3.4%)
Rhubarbe	2 (0.7%)	5 (7.4%)	7 (2.0%)
Saule blanc	2 (0.7%)	1 (1.5%)	3 (0.8%)
Séné	0 (0.0%)	1 (1.5%)	1 (0.3%)
Sénegrain	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Shiitaké	19 (6.6%)	5 (7.4%)	24 (6.8%)
Souci	8 (2.8%)	0 (0.0%)	8 (2.3%)
Spiruline	32 (11.2%)	7 (10.3%)	39 (11.0%)
Thé blanc	5 (1.7%)	0 (0.0%)	5 (1.4%)
Thé vert	80 (28.0%)	12 (17.6%)	92 (26.0%)
Thym	35 (12.2%)	5 (7.4%)	40 (11.3%)
Tilleul	12 (4.2%)	4 (5.9%)	16 (4.5%)
Trigonelle	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Valériane à petites feuilles	2 (0.7%)	0 (0.0%)	2 (0.6%)
Valériane des collines	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Valériane officinale	11 (3.8%)	1 (1.5%)	12 (3.4%)
Vigne rouge	11 (3.8%)	3 (4.4%)	14 (4.0%)
Yerba Maté	2 (0.7%)	0 (0.0%)	2 (0.6%)
Cynara scolymus	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Desmodium sp	5 (1.7%)	2 (2.9%)	7 (2.0%)
Astragale	2 (0.7%)	0 (0.0%)	2 (0.6%)
Gui	6 (2.1%)	0 (0.0%)	6 (1.7%)
Grenade	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Fenouil	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Lentisque pistachier	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Fucus	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Gnidia	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Poivre	0 (0.0%)	3 (4.4%)	3 (0.8%)
Cannabis	3 (1.0%)	0 (0.0%)	3 (0.8%)
Griffonia	1 (0.3%)	1 (1.5%)	2 (0.6%)
Pervenche de Madagascar	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Klamath	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Safran	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Aphanizomenon Flos Aquae	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)

Plantes	Phytothérapie pendant le traitement (N=286)	Phytothérapie hors traitement (N=68)	Total (N=354)
Bruyere	0 (0.0%)	1 (1.5%)	1 (0.3%)
Cranberrie	1 (0.3%)	1 (1.5%)	2 (0.6%)
Brocoli	3 (1.0%)	1 (1.5%)	4 (1.1%)
Scutellariae Radix	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Romarin	3 (1.0%)	0 (0.0%)	3 (0.8%)
Pao pereira	4 (1.4%)	0 (0.0%)	4 (1.1%)
Bardane	1 (0.3%)	1 (1.5%)	2 (0.6%)
Consoude	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Forsythiae Fructus	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Cimicifuga	0 (0.0%)	1 (1.5%)	1 (0.3%)
Melonostica	0 (0.0%)	1 (1.5%)	1 (0.3%)
Pensée sauvage	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Rauvolfia	3 (1.0%)	0 (0.0%)	3 (0.8%)
Scrophulariae Radix	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Busserole	0 (0.0%)	1 (1.5%)	1 (0.3%)
Noni	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Papaye	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Anacard	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Chorelle	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Sabline rouge	0 (0.0%)	1 (1.5%)	1 (0.3%)
Verge d'or	0 (0.0%)	1 (1.5%)	1 (0.3%)
Lonicerae Flos	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Extrait de lentille	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Fragaria	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Thé kukicha	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Sophorae Flavescentis Radix	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Siegesbeckiae Herba	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Artemisiae Scopariae Herba	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Rhei Radix et Rhizoma	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Prunellae Spica	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Boswellia	0 (0.0%)	1 (1.5%)	1 (0.3%)
Achilléa millefolium	0 (0.0%)	1 (1.5%)	1 (0.3%)
Radix rehmanniae glutinosae	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Radix angelica sinensis	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Radix paeonia lactiflorae	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Radix ligustici wallichii	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Moringa	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Betterave rouge	2 (0.7%)	0 (0.0%)	2 (0.6%)

ANNEXE 5 : Liste des médicaments anticancéreux reçu par les patientes de l'étude UTOPIa.

	Phyto pendant le traitement (N=286)	Phyto hors traitement (N=68)	Total (N=354)
Ayant reçu au moins un traitement injectable	286	68	354
Oui	228 (79.7%)	38 (55.9%)	266 (75.1%)
Non	58 (20.3%)	30 (44.1%)	88 (24.9%)
Données manquantes	0	0	0
5-Fluorouracile	286	68	354
Oui	127 (44.4%)	23 (33.8%)	150 (42.4%)
Non	159 (55.6%)	45 (66.2%)	204 (57.6%)
Données manquantes	0	0	0
Bevacizumab (AVASTIN®)	286	68	354
Oui	16 (5.6%)	5 (7.4%)	21 (5.9%)
Non	270 (94.4%)	63 (92.6%)	333 (94.1%)
Données manquantes	0	0	0
Carboplatine	286	68	354
Oui	16 (5.6%)	2 (2.9%)	18 (5.1%)
Non	270 (94.4%)	66 (97.1%)	336 (94.9%)
Données manquantes	0	0	0
Cisplatine	286	68	354
Oui	8 (2.8%)	3 (4.4%)	11 (3.1%)
Non	278 (97.2%)	65 (95.6%)	343 (96.9%)
Données manquantes	0	0	0
Cyclophosphamide (ENDOXAN®)	286	68	354
Oui	167 (58.4%)	29 (42.6%)	196 (55.4%)
Non	119 (41.6%)	39 (57.4%)	158 (44.6%)
Données manquantes	0	0	0
Dactinomycine (COSMEGEN®)	286	68	354
Non	286 (100.0%)	68 (100.0%)	354 (100.0%)
Données manquantes	0	0	0

	Phyto pendant le traitement (N=286)	Phyto hors traitement (N=68)	Total (N=354)
Docetaxel (TAXOTERE®)	286	68	354
Oui	166 (58.0%)	27 (39.7%)	193 (54.5%)
Non	120 (42.0%)	41 (60.3%)	161 (45.5%)
Données manquantes	0	0	0
Doxorubicine - Adriamycine	286	68	354
Oui	26 (9.1%)	4 (5.9%)	30 (8.5%)
Non	260 (90.9%)	64 (94.1%)	324 (91.5%)
Données manquantes	0	0	0
Doxorubicine liposomale (MYOCET®)	286	68	354
Non	286 (100.0%)	68 (100.0%)	354 (100.0%)
Données manquantes	0	0	0
Doxorubicine liposomale pégylée (CAELYX®)	286	68	354
Non	286 (100.0%)	68 (100.0%)	354 (100.0%)
Données manquantes	0	0	0
Epirubicine	286	68	354
Oui	143 (50.0%)	23 (33.8%)	166 (46.9%)
Non	143 (50.0%)	45 (66.2%)	188 (53.1%)
Données manquantes	0	0	0
Eribuline (HALAVEN®)	286	68	354
Oui	4 (1.4%)	0 (0.0%)	4 (1.1%)
Non	282 (98.6%)	68 (100.0%)	350 (98.9%)
Données manquantes	0	0	0
Estramustine (ESTRACYT®)	286	68	354
Non	286 (100.0%)	68 (100.0%)	354 (100.0%)
Données manquantes	0	0	0
Gemcitabine (GEMZAR®)	286	68	354
Oui	5 (1.7%)	0 (0.0%)	5 (1.4%)
Non	281 (98.3%)	68 (100.0%)	349 (98.6%)
Données manquantes	0	0	0

	Phyto pendant le traitement (N=286)	Phyto hors traitement (N=68)	Total (N=354)
Ifosfamide (HOLOXAN®)	286	68	354
Non	286 (100.0%)	68 (100.0%)	354 (100.0%)
Données manquantes	0	0	0
Melphalan	286	68	354
Non	286 (100.0%)	68 (100.0%)	354 (100.0%)
Données manquantes	0	0	0
Méthotrexate	286	68	354
Oui	2 (0.7%)	0 (0.0%)	2 (0.6%)
Non	284 (99.3%)	68 (100.0%)	352 (99.4%)
Données manquantes	0	0	0
Mitomycine	286	68	354
Non	286 (100.0%)	68 (100.0%)	354 (100.0%)
Données manquantes	0	0	0
Mitoxantrone (NOVANTRONE®)	286	68	354
Oui	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Non	285 (99.7%)	68 (100.0%)	353 (99.7%)
Données manquantes	0	0	0
Oxaliplatine (ELOXATINE®)	286	68	354
Oui	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Non	285 (99.7%)	68 (100.0%)	353 (99.7%)
Données manquantes	0	0	0
Topotecan (HYCAMTIN®)	286	68	354
Non	286 (100.0%)	68 (100.0%)	354 (100.0%)
Données manquantes	0	0	0
Paclitaxel (TAXOL®)	286	68	354
Oui	79 (27.6%)	10 (14.7%)	89 (25.1%)
Non	207 (72.4%)	58 (85.3%)	265 (74.9%)
Données manquantes	0	0	0

	Phyto pendant le traitement (N=286)	Phyto hors traitement (N=68)	Total (N=354)
Paclitaxel albumine (ABRAXANE®)	286	68	354
Non	286 (100.0%)	68 (100.0%)	354 (100.0%)
Données manquantes	0	0	0
Pertuzumab (PERJETA®)	286	68	354
Oui	13 (4.5%)	4 (5.9%)	17 (4.8%)
Non	273 (95.5%)	64 (94.1%)	337 (95.2%)
Données manquantes	0	0	0
Trabectedine (YONDELIS®)	286	68	354
Non	286 (100.0%)	68 (100.0%)	354 (100.0%)
Données manquantes	0	0	0
Trastuzumab (HERCEPTIN®)	286	68	354
Oui	61 (21.3%)	13 (19.1%)	74 (20.9%)
Non	225 (78.7%)	55 (80.9%)	280 (79.1%)
Données manquantes	0	0	0
Trastuzumab Emtansine (KADCYLA®)	286	68	354
Oui	4 (1.4%)	0 (0.0%)	4 (1.1%)
Non	282 (98.6%)	68 (100.0%)	350 (98.9%)
Données manquantes	0	0	0
Vinblastine (VELBE®)	286	68	354
Non	286 (100.0%)	68 (100.0%)	354 (100.0%)
Données manquantes	0	0	0
Vincristine (ONCOVIN®)	286	68	354
Non	286 (100.0%)	68 (100.0%)	354 (100.0%)
Données manquantes	0	0	0
Vinorelbine (NAVELBINE®)	286	68	354
Oui	9 (3.1%)	0 (0.0%)	9 (2.5%)
Non	277 (96.9%)	68 (100.0%)	345 (97.5%)
Données manquantes	0	0	0

	Phyto pendant le traitement (N=286)	Phyto hors traitement (N=68)	Total (N=354)
Bortezomib (VELCADE)	286	68	354
Non	286 (100.0%)	68 (100.0%)	354 (100.0%)
Données manquantes	0	0	0
Pemetrexed	286	68	354
Non	286 (100.0%)	68 (100.0%)	354 (100.0%)
Données manquantes	0	0	0
Aflibercept	286	68	354
Non	286 (100.0%)	68 (100.0%)	354 (100.0%)
Données manquantes	0	0	0
Irinotecan	286	68	354
Non	286 (100.0%)	68 (100.0%)	354 (100.0%)
Données manquantes	0	0	0
Bleomycine	286	68	354
Non	286 (100.0%)	68 (100.0%)	354 (100.0%)
Données manquantes	0	0	0
Dacarbazine	286	68	354
Non	286 (100.0%)	68 (100.0%)	354 (100.0%)
Données manquantes	0	0	0
Daunorubicine	286	68	354
Non	286 (100.0%)	68 (100.0%)	354 (100.0%)
Données manquantes	0	0	0
Etoposide	286	68	354
Non	286 (100.0%)	68 (100.0%)	354 (100.0%)
Données manquantes	0	0	0
Cytarabine	286	68	354
Non	286 (100.0%)	68 (100.0%)	354 (100.0%)
Données manquantes	0	0	0

	Phyto pendant le traitement (N=286)	Phyto hors traitement (N=68)	Total (N=354)
Fludarabine	286	68	354
Non	286 (100.0%)	68 (100.0%)	354 (100.0%)
Données manquantes	0	0	0
Busulfan	286	68	354
Non	286 (100.0%)	68 (100.0%)	354 (100.0%)
Données manquantes	0	0	0
Panitumumab	286	68	354
Non	286 (100.0%)	68 (100.0%)	354 (100.0%)
Données manquantes	0	0	0
Méchlorométhine (Caryolysine™)	286	68	354
Non	286 (100.0%)	68 (100.0%)	354 (100.0%)
Données manquantes	0	0	0
Rituximab	286	68	354
Non	286 (100.0%)	68 (100.0%)	354 (100.0%)
Données manquantes	0	0	0
Vindesine	286	68	354
Non	286 (100.0%)	68 (100.0%)	354 (100.0%)
Données manquantes	0	0	0
Ayant reçu au moins un traitement oral	286	68	354
Oui	33 (11.5%)	5 (7.4%)	38 (10.7%)
Non	253 (88.5%)	63 (92.6%)	316 (89.3%)
Données manquantes	0	0	0
Abemaciclib (VERZENIO®)	286	68	354
Oui	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Non	285 (99.7%)	68 (100.0%)	353 (99.7%)
Données manquantes	0	0	0

	Phyto pendant le traitement (N=286)	Phyto hors traitement (N=68)	Total (N=354)
Capecitabine (XELODA®)	286	68	354
Oui	21 (7.3%)	1 (1.5%)	22 (6.2%)
Non	265 (92.7%)	67 (98.5%)	332 (93.8%)
Données manquantes	0	0	0
Cyclophosphamide (ENDOXAN®)	286	68	354
Oui	3 (1.0%)	2 (2.9%)	5 (1.4%)
Non	283 (99.0%)	66 (97.1%)	349 (98.6%)
Données manquantes	0	0	0
Etoposide (Celltop®)	286	68	354
Non	286 (100.0%)	68 (100.0%)	354 (100.0%)
Données manquantes	0	0	0
Everolimus (AFINITOR®)	286	68	354
Oui	7 (2.4%)	0 (0.0%)	7 (2.0%)
Non	279 (97.6%)	68 (100.0%)	347 (98.0%)
Données manquantes	0	0	0
Lapatinib (TYBERB®)	286	68	354
Oui	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Non	285 (99.7%)	68 (100.0%)	353 (99.7%)
Données manquantes	0	0	0
Niraparib (ZEJULA®)	286	68	354
Non	286 (100.0%)	68 (100.0%)	354 (100.0%)
Données manquantes	0	0	0
Palbociclib (IBRANCE®)	286	68	354
Oui	10 (3.5%)	2 (2.9%)	12 (3.4%)
Non	276 (96.5%)	66 (97.1%)	342 (96.6%)
Données manquantes	0	0	0
Olaparib (LYNPARZA®)	286	68	354
Oui	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Non	285 (99.7%)	68 (100.0%)	353 (99.7%)
Données manquantes	0	0	0

	Phyto pendant le traitement (N=286)	Phyto hors traitement (N=68)	Total (N=354)
Ribociclib (KISQALI®)			
	286	68	354
Non	286 (100.0%)	68 (100.0%)	354 (100.0%)
Données manquantes	0	0	0
Topotecan (HYCAMTIN®)			
	286	68	354
Non	286 (100.0%)	68 (100.0%)	354 (100.0%)
Données manquantes	0	0	0
Vinorelbine (NAVELBINE®)			
	286	68	354
Oui	2 (0.7%)	0 (0.0%)	2 (0.6%)
Non	284 (99.3%)	68 (100.0%)	352 (99.4%)
Données manquantes	0	0	0
Procarbazine (Natulan)			
	286	68	354
Non	286 (100.0%)	68 (100.0%)	354 (100.0%)
Données manquantes	0	0	0
Imatinib			
	286	68	354
Non	286 (100.0%)	68 (100.0%)	354 (100.0%)
Données manquantes	0	0	0
Sunitnib			
	286	68	354
Non	286 (100.0%)	68 (100.0%)	354 (100.0%)
Données manquantes	0	0	0
Pazopanib			
	286	68	354
Non	286 (100.0%)	68 (100.0%)	354 (100.0%)
Données manquantes	0	0	0
Lenalidomide			
	286	68	354
Non	286 (100.0%)	68 (100.0%)	354 (100.0%)
Données manquantes	0	0	0
Temozolomide			
	286	68	354
Non	286 (100.0%)	68 (100.0%)	354 (100.0%)
Données manquantes	0	0	0

	Phyto pendant le traitement (N=286)	Phyto hors traitement (N=68)	Total (N=354)
Thalidomide	286	68	354
Non	286 (100.0%)	68 (100.0%)	354 (100.0%)
Données manquantes	0	0	0
Ayant reçu au moins un traitement hormonal	286	68	354
Oui	229 (80.1%)	59 (86.8%)	288 (81.4%)
Non	57 (19.9%)	9 (13.2%)	66 (18.6%)
Données manquantes	0	0	0
Fulvestrant (FASLODEX®)	286	68	354
Oui	9 (3.1%)	2 (2.9%)	11 (3.1%)
Non	277 (96.9%)	66 (97.1%)	343 (96.9%)
Données manquantes	0	0	0
Tamoxifène (NOLVADEX®)	286	68	354
Oui	144 (50.3%)	37 (54.4%)	181 (51.1%)
Non	142 (49.7%)	31 (45.6%)	173 (48.9%)
Données manquantes	0	0	0
Torémifène (FARESTON®)	286	68	354
Non	286 (100.0%)	68 (100.0%)	354 (100.0%)
Données manquantes	0	0	0
Anastrozole (ARIMIDEX®)	286	68	354
Oui	35 (12.2%)	11 (16.2%)	46 (13.0%)
Non	251 (87.8%)	57 (83.8%)	308 (87.0%)
Données manquantes	0	0	0
Letrozole (FEMARA®)	286	68	354
Oui	58 (20.3%)	22 (32.4%)	80 (22.6%)
Non	228 (79.7%)	46 (67.6%)	274 (77.4%)
Données manquantes	0	0	0

	Phyto pendant le traitement (N=286)	Phyto hors traitement (N=68)	Total (N=354)
Exemestane (AROMASINE®)	286	68	354
Oui	29 (10.1%)	6 (8.8%)	35 (9.9%)
Non	257 (89.9%)	62 (91.2%)	319 (90.1%)
Données manquantes	0	0	0
Goséréline (ZOLADEX®)	286	68	354
Oui	3 (1.0%)	1 (1.5%)	4 (1.1%)
Non	283 (99.0%)	67 (98.5%)	350 (98.9%)
Données manquantes	0	0	0
Triptoreline (DECAPEPTYL®)	286	68	354
Oui	9 (3.1%)	2 (2.9%)	11 (3.1%)
Non	277 (96.9%)	66 (97.1%)	343 (96.9%)
Données manquantes	0	0	0
Leuproréline (ELIGARD®)	286	68	354
Non	286 (100.0%)	68 (100.0%)	354 (100.0%)
Données manquantes	0	0	0
Zytiga	286	68	354
Non	286 (100.0%)	68 (100.0%)	354 (100.0%)
Données manquantes	0	0	0
Megestrol (MEGACE)	286	68	354
Oui	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Non	285 (99.7%)	68 (100.0%)	353 (99.7%)
Données manquantes	0	0	0
Enantone	286	68	354
Oui	4 (1.4%)	0 (0.0%)	4 (1.1%)
Non	282 (98.6%)	68 (100.0%)	350 (98.9%)
Données manquantes	0	0	0

## 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.*



Les patients atteints du cancer sont de plus en plus nombreux à se tourner vers la phytothérapie, notamment les patientes atteintes de cancer du sein. Pour les cliniciens, ce sujet est devenu inévitable lors de la prise en charge des patientes. L'utilisation des plantes en parallèle des traitements conventionnels n'est pas sans risques, en effet bien que naturelles, leur utilisation n'est pas pour le moins anodine. Les données bibliographiques sur ce sujet sont peu nombreuses en France. Notre étude a pour objectif principal d'identifier auprès de patientes traitées ou ayant été traitées pour un cancer du sein en France, leur consommation de phytothérapie réelle, afin d'analyser les risques d'interaction de celles-ci avec les anticancéreux reçus par les patientes. Les objectifs secondaires sont de décrire les habitudes de prise de phytothérapie des patientes en fonction de leur répartition géographique, leur âge, le stade de leur maladie, leur traitement, la personne ou le média à l'origine de la prise de phytothérapie, et de savoir quelle personne est avertie de cette prise de phytothérapie. Pour ce faire les patientes volontaires devaient répondre à un questionnaire en ligne sur le site [www.seintinelles.com](http://www.seintinelles.com).

Mots-clés : cancer du sein, phytothérapie, anticancéreux, interaction, habitude de consommation, source d'information.