



HAL
open science

Cancer de l'ovaire et thérapies complémentaires : états des lieux : aller vers une amélioration de leur utilisation

Anissa Mahmani Mhamdi

► To cite this version:

Anissa Mahmani Mhamdi. Cancer de l'ovaire et thérapies complémentaires : états des lieux : aller vers une amélioration de leur utilisation. Sciences pharmaceutiques. 2023. dumas-04127763

HAL Id: dumas-04127763

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04127763>

Submitted on 14 Jun 2023

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.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

Année : 2023

**CANCER DE L'OVAIRE ET THÉRAPIES COMPLÉMENTAIRES :
ÉTATS DES LIEUX : ALLER VERS UNE AMÉLIORATION
DE LEUR UTILISATION**

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
SPÉCIALITÉ : PHARMACIE HOSPITALIÈRE GÉNÉRALE

Par Mme Anissa MAHMANI MHAMDI

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Le 24/04/2023

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Président du jury :

M. le Pr Ahcène BOUMENDJEL (tuteur universitaire)

Membres :

Mme le Dr Dominique CHARLÉTY (directrice de thèse)

Mme le Dr Nathalie FOUILHÉ

Mme le Dr Maria RAOOF AL NAASAN

M. le Pr Mathieu ROUSTIT

L'UFR de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

ENSEIGNANTS - CHERCHEURS Année 2022 / 2023

Doyen de la Faculté - Pr Michel SÈVE
Vice-Doyen Pédagogie - Dr Pierre CAVAILLÈS
Vice-Doyen Recherche – Pr Walid RACHIDI

STATUT	NOM	PRÉNOM	LABORATOIRE	HDR
MCF	ALDEBERT	DELPHINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	Oui
PU-PH	ALLENET	BENOÎT	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS	Oui
AHU	AMEN	AXELLE		
Professeur Emérite	BAKRI	ABDELAZIZ	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCF	BARDET	JEAN-DIDIER	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS	
MCF	BATANDIER	CÉCILE	LBFA – INSERM U1055	
PU-PH	BEDOUC	PIERRICK	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS	Oui
MAST	BELLET	BÉATRICE	-	
MCF	BOUCHERLE	BENJAMIN	DPM - UMR 5063 CNRS	
PU	BOUMENDJEL	AHCENE	LRB /INSERM U 1039	Oui
MCF	BOURGOIN	SANDRINE	TIMC	
MCF	BRETON	JEAN	LCIB – UMR E3 CEA	Oui
MCF	BRIANÇON-MARJOLLET	ANNE	HP2 – INSERM U1042	Oui
PU	BURMEISTER	WILHEM	UVHCI- UMI 3265 EMBL CNRS	Oui
MCU-PH	BUSSER	BENOÎT	Institute for Advanced Biosciences, UGA / Inserm U 1209 / CNRS 5309	Oui
Professeur Emérite	CALOP	JEAN		
MCF	CAVAILLÈS	PIERRE	IAB	
MCU-PH	CHANOINE	SÉBASTIEN	CR UGA - INSERM U1209 - CNRS 5309	
MCF	CHOISNARD	LUC	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCU-PH	CHOVELON	BENOIT	DPM – UMR 5063 CNRS	
MAST	COMBE	JÉRÔME	-	
PU-PH	CORNET	MURIEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	Oui
Professeur Emérite	DANEL	VINCENT	-	
ATER	DARRACQ GHITALLA CLOCK	MARIE		
Professeur Emérite	DECOUT	JEAN-LUC	DPM – UMR 5063 CNRS	
MCF Emérite	DELÉTRAZ-DELPORTE	MARTINE	LPSS – EAM 4129 LYON	
MCF	DEMEILLIERS	CHRISTINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
PU-PH	DROUET	CHRISTIAN	GREPI EA7408	Oui
PU	DROUET	EMMANUEL	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale	Oui
MCF	DURMORT	CLAIRE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	Oui
PU-PH	FAURE	PATRICE	DPM – UMR5063	Oui
MCF	FAURE-JOYEUX	MARIE	HP2 – INSERM U1042	Oui

STATUT	NOM	PRÉNOM	LABORATOIRE	HDR
PRCE	FITE	ANDRÉE	-	
MCU-PH	GARNAUD	CÉCILE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	
PRAG	GAUCHARD	PIERRE-ALEXIS	-	
PU-PH	GERMI	RAPHAËLE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale	Oui
MCF	GÉZE	ANNABELLE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF Emérite	GILLY	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	GONINDARD	CHRISTELLE	LECA – UMR CNRS 5553	Oui
Professeure Emérite	GRILLOT	RENÉE	-	
MCF	GUIEU	VALÉRIE	DPM – UMR 5063 CNRS	
MCU-PH	HENNEBIQUE	AURÉLIE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	
MCF	HININGER-FAVIER	ISABELLE	LBFA – INSERM U1055	Oui
MCF	KHALEF	NAWEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCF	KOTZKI	SYLVAIN	HP2 – UMR S1042	
MCF	KRIVOBOK	SERGE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
AHU	LEENHARDT	JULIEN	INSERM – U1039	
PU	LENORMAND	JEAN-LUC	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	Oui
AHU	LEO	CAROLINE		
PU	MARTIN	DONALD	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
PRCE	MATTHYS	LAURENCE	-	
AHU	MINOVÉS	MÉLANIE	HP2 – INSERM U1042	
PU	MOINARD	CHRISTOPHE	LBFA - INSERM U1055	Oui
PU-PH	MOSSUZ	PASCAL	IAB – INSERM U1209	Oui
MCF	MOUHAMADOU	BELLO	LECA – UMR 5553 CNRS	Oui
MCF	NICOLLE	EDWIGE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	OUKACINE	FARID	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
ATER	OZCAN	BILGEHAN		
MCF	PERES	BASILE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
AHU	PERRIER	QUENTIN		
MCF	PEUCHMAUR	MARINE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	PEYRIN	ERIC	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	RACHIDI	WALID	BGE/BIOMICS/ CEA	Oui
PU	RAVELET	CORINNE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	RIBUOT	CHRISTOPHE	HP2 – INSERM U1042	Oui
Professeure Emérite	ROUSSEL	ANNE-MARIE	-	Oui
PU-PH	SÈVE	MICHEL	TIMC	Oui
MCF	SOUARD	FLORENCE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui

STATUT	NOM	PRÉNOM	LABORATOIRE	HDR
MCF	SPANO	MONIQUE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	
MCF	TARBOURIECH	NICOLAS	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	
AHU	TRUFFOT	AURÉLIE		
MCF	VANHAVERBEKE	CÉCILE	DPM – UMR 5063 CNRS	
AHU	VITALE	ELISA		
MCF	WARTHER	DAVID	DPM	
Professeur Emérite	WOUESSIDJEWÉ	DENIS	-	

AHU : Assistant Hospitalo-Universitaire
ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
BCI : Biologie du Cancer et de l'Infection
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
CRI : Centre de Recherche INSERM
CNRS : Centre National de Recherche Scientifique
DCE : Doctorants Contractuels Enseignement
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institute for Advanced Biosciences
IBS : Institut de Biologie Structurale
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
LPSS : Laboratoire Parcours Santé Systémique
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
MAST : Maître de Conférences Associé à Temps Partiel
MCF : Maître de Conférences des Universités
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
PRAG : Professeur Agrégé
PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement
PU : Professeur des Universités
PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers
SyMMES : Systèmes Moléculaires et nanoMatériaux pour l'Energie et la Santé
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation
UMR : Unité Mixte de Recherche
UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

REMERCIEMENTS

À mon jury de thèse qui s'est rendu disponible aussi bien pour l'avancement de ce travail que pour la soutenance de cette thèse. Mille mercis.

- À M. Ahcène Boumendjel, professeur des universités :
Je vous remercie d'avoir accepté de présider le jury, j'en suis honorée et vous remercie de votre disponibilité. Je garderai un excellent souvenir de vos cours de chimie. Vous faites partie des professeurs qui m'auront marquée durant ma scolarité.

- À Mme Dominique Charley, praticien hospitalier :
Je tiens à vous témoigner mes remerciements les plus sincères pour votre soutien. Votre disponibilité et votre compréhension ont été un moteur pour l'avancement et la motivation de ce travail. J'ai été très sensible à votre accompagnement durant ces dernières semaines. Merci d'avoir accepté de diriger cette thèse. Mille mercis.

- À Mme Nathalie Fouilhe, praticien hospitalier :
Je tiens à vous remercier pour votre disponibilité tout au long de ce travail. Vos conseils précieux m'auront beaucoup aidée.

- À M. Mathieu Roustit, professeur des universités et praticien hospitalier :
Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail en tant que jury, merci pour votre disponibilité. Vos cours de pharmacologie qui resteront un excellent souvenir et votre pédagogie m'auront marquée.

- À Mme Maria Raoof Al Naasan, pharmacien d'officine :
Qui me fait le plaisir de sa présence en tant que jury. Merci pour votre soutien permanent et votre personnalité inspirante.

A ma famille,

- Merci Maman que j'aime et qui m'a toujours soutenue moralement pendant toutes ces nombreuses années. Sans ton soutien, ta force, et tes sacrifices, je n'aurais certainement jamais réussi à accomplir tout cela. Merci pour tes nombreux petits plats durant ces derniers mois. Tout cela est en grande partie grâce à toi. C'est avec tout mon amour ma chère maman que je te dédie ma thèse.
- Merci Papa que j'aime. Je sais que tu veilles sur moi de là où tu es. J'espère que tu es fier de moi.
- Merci à mon grand frère Samir et à mes grandes sœurs Souhède et Karima qui m'ont toujours soutenue. Merci à Samir pour ces nombreux conseils durant toute ma scolarité, tu es et tu resteras mon modèle. Tes encouragements et ta joie de vivre m'ont aidée à garder le cap. Merci à Souhède d'avoir toujours été là pour moi, ton aide et tes conseils resteront dans ma mémoire. Merci à Karima d'avoir été là et particulièrement les jours du concours à Rungis. Je m'en souviendrai. Vous êtes mes modèles.

A ma belle-famille,

- Merci à mon mari pour ton soutien sans faille. Ta joie de vivre, ton humour, ta patience m'ont permis de garder le cap. Merci à toi d'avoir toujours pris soin de notre petit Eden durant ces derniers mois difficiles et intenses. Tout cela est en grande partie grâce à toi.
- Merci à mes beaux-parents qui m'ont toujours soutenue durant ces longues années. Merci à mes beaux-frères Oualid et Béchir et à ma belle-sœur Ahlème pour tout.
- Merci à mon fils Eden, ma plus belle réussite, ma bouffée d'oxygène. Maman est allée jusqu'au bout grâce à toi.

A mes amis,

- Merci pour toutes ces années passées ensemble qui resteront gravées, Maria, Monia, Salima, Céline, Daylale, Massyia, Oulfa, Nora et tous les autres...
Merci pour ces souvenirs passés et à venir.

A tous mes collègues que j'ai croisés durant ces dernières années :

A tous mes co-internes (Agathe, Wafa, Camille, Lauren, Elodie, Kenza, ...), à toute l'équipe de la stérilisation (Caro, Fabrice...), à toute l'équipe de l'URCC, à mes anciens collègues du CHU de St Etienne (Nadine, Ismahane ...), à tous les pharmaciens que j'ai rencontrés et qui m'auront marqué (Dominique, Nadine, Maryline, Aurélie...), à toute l'équipe de la DRSM de Lyon et de l'ELSM de l'Isère (Maryline, Marlène, Valérie, Isabelle, Sandrine ...), à Olivier et bien d'autres

A tous ceux qui ont participé au questionnaire

Merci,

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : Le cancer de l’ovaire et les thérapies complémentaires

1	Le cancer de l’ovaire	16
1.1	Le cancer de l’ovaire	16
1.1.1	Définition	16
1.1.2	Epidémiologie	16
1.1.3	Diagnostic	17
1.1.4	Classification FIGO	18
1.2	Prise en charge du cancer de l’ovaire.....	18
1.2.1	Généralités	18
1.2.2	Choix du traitement	18
1.2.3	Les traitements disponibles	21
1.2.4	Tolérance de la thérapie anticancéreuse	21
1.2.5	Surveillance après traitement	22
2	Les thérapies complémentaires	22
2.1	Introduction	22
2.2	Définition	23
2.2.1	Phytothérapie	23
2.2.2	Homéopathie	23
2.2.3	Aromathérapie	24
2.2.4	Compléments alimentaires	24
2.3	Règlementation des produits de santé à base de plantes	25
2.4	Etat des lieux dans le cancer de l’ovaire et profil des patientes	27
3	Les interactions médicamenteuses en oncologie	28
3.1	Définition	28
3.2	Les principaux types d’interaction	29
3.2.1	Interactions pharmacodynamiques	29
3.2.2	Interactions pharmacocinétiques	30
3.3	Risques liés à l’utilisation des traitements complémentaires	31

PARTIE II : Enquête auprès des patientes atteintes d’un cancer de l’ovaire au CHU de Grenoble du 1er janvier 2021 au 31 décembre 2022 : Etude descriptive

1	Objectifs de l’étude	33
1.1	Objectif principal.....	33

1.2	Objectifs secondaires.....	33
2	Matériel et méthode	33
2.1	Durée de l'étude	33
2.2	Recrutements des patientes	33
2.2.1	Population étudiée	33
2.2.2	Critères d'inclusion	34
2.2.3	Critères d'exclusion	34
2.3	Informations recueillies dans le dossier médical.....	34
2.4	Analyse des interactions potentielles entre les thérapies complémentaires et les thérapies anticancéreuses.....	35
2.4.1	Interactions plantes / anticancéreux	35
2.4.2	Interactions huiles essentielles / anticancéreux	35
2.4.3	Interactions compléments alimentaires (à l'exclusion des plantes) / anticancéreux	35
2.5	Présentation des outils Hedrine, About Herbs, Drugs.com	36
2.5.1	Présentation d'Hedrine	36
2.5.2	Présentation de About Herbs	36
2.5.3	Présentation de Drugs.com	36
2.6	Analyses statistiques	37
3	Résultats	38
3.1	Effectifs de la population de l'étude.....	38
3.2	Description générale de la population de l'étude	39
3.2.1	Age	40
3.2.2	Catégorie socioprofessionnelle	40
3.2.3	Diagnostic histopathologique	40
3.2.4	Stade de la maladie au moment du diagnostic (selon FIGO 2014)	40
3.2.5	Statut mutationnel BRCA1/2	40
3.2.6	Nombre de lignes de traitement anticancéreux	40
3.2.7	Anticancéreux prescrits	41
3.2.8	Antécédents médicaux	41
3.2.9	Traitements personnels au long cours	41
3.3	Tolérance aux anticancéreux de première ligne utilisés dans le cancer de l'ovaire	41
3.4	Recours aux thérapies complémentaires	42
3.4.1	Descriptif du nombre de thérapies complémentaires utilisées	42
3.4.2	La phytothérapie	42
3.4.3	L'aromathérapie	43
3.4.4	L'homéopathie	43
3.4.5	Les autres compléments alimentaires	43

3.5	Les indications	43
3.6	Interactions thérapies complémentaires / traitements anticancéreux	44
3.6.1	Nombre d'interactions plantes / anticancéreux	44
3.6.2	Nombre d'interactions huiles essentielles / anticancéreux.....	45
3.6.3	Nombre d'interactions homéopathie / anticancéreux	45
3.6.4	Nombre d'interactions compléments alimentaires (à l'exception des plantes) / anticancéreux	45
3.6.5	Exemples d'interactions thérapies complémentaires / anticancéreux	46
3.7	Etude de comparabilité des 2 sous populations de notre étude	47
3.7.1	Age	47
3.7.2	Catégorie socio professionnelle	47
3.7.3	Stade de la maladie au moment du diagnostic (FIGO).....	48
3.7.4	Nombre de ligne de traitement anticancéreux	48
3.7.5	Statut mutationnel BRCA 1/2.....	48
3.7.6	Antécédent médical et traitement personnel au long cours	48
4	Discussion	48
4.1	Biais liés au design de l'étude	48
4.2	Population de notre étude	49
4.3	Tolérance des anticancéreux	49
4.4	Recours aux thérapies complémentaires	49
4.4.1	Prévalence.....	49
4.4.2	Types de thérapies complémentaires.....	49
4.4.3	Indications.....	50
4.5	Analyse des interactions thérapies complémentaires / anticancéreux	50
4.5.1	Informations disponibles pour l'analyse	50
4.5.2	Outils employés	51
4.5.3	Difficultés rencontrées liées à l'absence de données chez l'homme	51
4.6	Comparabilité des deux sous populations de notre étude.....	52
4.6.1	Age	52
4.6.2	Catégorie socioprofessionnelle	52
4.6.3	Stade de la maladie	52
4.6.4	Nombre de ligne de traitement	53

PARTIE III : Quelles thérapies complémentaires peut-on conseiller à ces patientes?

1	Introduction	54
----------	---------------------------	-----------

2. Matériels et méthode	54
2.1 Type de produits conseillés	54
2.2 Etapes	54
3 Résultats	55
3.1 Nombre de médicaments à base de plantes disponibles sur le marché	55
3.2 Liste des médicaments à base de plantes disponibles sur le marché	56
3.2.1 Classification par ordre alphabétique	56
3.2.2 Classification par indication	56
3.3 Analyse des interactions plantes / anticancéreux selon Hedrine et About Herbs.....	64
3.3.1 Plantes utilisées dans l'insomnie et l'anxiété	64
3.3.2 Plantes utilisées pour stimuler l'appétit	65
3.3.3 Plantes utilisées pour traiter la constipation	65
3.3.4 Plantes utilisées pour traiter la fatigue	65
3.3.5 Plantes utilisées pour traiter les spasmes digestifs	66
3.4 Produits pouvant être conseillés	66
4 Discussion et perspective	67

PARTIE IV : Enquête sur les thérapies complémentaires conseillées par les pharmaciens de ville aux patients sous anticancéreux : Etude prospective, observationnelle, descriptive, enquête de pratique

1 Introduction	68
2 Objectifs du questionnaire proposé aux pharmaciens titulaires d'officine	68
2.1. Objectif principal	68
2.2. Objectifs secondaires	68
3 Matériel et méthode	68
3.1. Modalités de réalisation du questionnaire	68
3.2. Structure du questionnaire	69
3.3. Modalités de diffusion du questionnaire	69
3.4. Exploitation des données et analyse statistique	70
4 Résultats	70
4.1. Taux de réponse	70
4.2. Etude descriptive	70
4.2.1. Catégorie de pharmacie	70
4.2.2 Patientèle sous anticancéreux	71
4.2.3. Conseil en officine	72
4.2.4. Critère de référencement des compléments alimentaires à l'officine cités par les pharmaciens	76

4.2.5. Paramètres pris en compte par les pharmaciens pour conseiller des thérapies complémentaires à un patient sous anticancéreux	77
4.2.6..... Part des pharmaciens titulaires formés à la prise en charge des patients sous anticancéreux	78
4.2.7. Outils utilisés par les pharmaciens de ville	78
4.2.8. Lien ville-hôpital	80
5 Discussion	81
5.1. Qualité des produits conseillés par les pharmaciens de ville	81
5.2. Evaluation de la sécurité vis-à-vis des interactions avec les anticancéreux.....	82
5.3. Outils utilisés par les pharmaciens	82
5.4. Part des pharmaciens formés à la prise en charge des patients sous anti-cancéreux	84
5.5. Lien ville-hôpital	85

INDEX DES TABLEAUX

Tableau 1 : D'après l'ANSM: Niveaux de contraintes des interactions médicamenteuses (34)	28
Tableau 2 : D'après l'ANSM: Libellé d'une interaction (34)	29
Tableau 3 : Caractéristiques de la population de l'étude	39
Tableau 4 : Nombre de produits utilisés par catégorie	42
Tableau 5 : Fiabilité des outils Hedrine, About Herbs, Drugs.com	44
Tableau 6 : Nombre de produits cités par les pharmaciens pour chaque symptôme	72
Tableau 7 : Nombre de produits différents cités pour chaque symptôme	72
Tableau 8 : Critères pris en compte par les pharmaciens de ville pour référencer les compléments alimentaires (n= effectif de pharmaciens)	77
Tableau 9 : Paramètres pris en compte par les pharmaciens de ville pour conseiller les produits à base de plantes aux patients sous anticancéreux	78
Tableau 10 : Autres outils utilisés par les pharmaciens pour identifier les interactions plantes / médicaments et fréquence de citation	80
Tableau 11 : Informations sollicitées par les pharmaciens de ville	81
Tableau 12 : Sources recommandées pour l'analyse des interactions entre les thérapies complémentaires et les anticancéreux	84

INDEX DES FIGURES

Figure 1 : Schéma décisionnel de la prise en charge du cancer de l’ovaire en 1 ^{ère} ligne (10).....	19
Figure 2 : Schéma décisionnel de la prise en charge du cancer de l’ovaire en cas de rechute (10).....	20
Figure 3 : Reglementation des produits à base de plantes d’après l’article publié par le Dr Derbré (28).....	27
Figure 4 : Classification des interactions médicamenteuses	37
Figure 5 : Flowshart de la sélection des patientes de l’étude	38
Figure 6 : Nombre de médicaments à base de plantes disponibles sur le marché	55
Figure 7: Système nerveux et médicaments à base de plantes3.2.2.2. Système respiratoire	57
Figure 8 : Système respiratoire et médicaments à base de plantes	58
Figure 9 : Système digestif et médicaments à base de plantes	59
Figure 10 : Système cardio-vasculaire et médicaments à base de plantes.....	60
Figure 11: Système génito-urinaire et médicaments à base de plantes.....	61
Figure 12 : Système musculo-squelettique et médicaments à base de plantes.....	62
Figure 13 : Organes sensoriels et médicament à base de plantes.....	62
Figure 14 : Dermatologie et médicament à base de plantes	63
Figure 15 : Médicaments à base de plantes indiqués dans l’asthénie	63
Figure 16 : Chiffre d’affaires des pharmacies inclus dans notre étude.....	70
Figure 17 : Nombre de salariés des officines inclus dans notre étude	71
Figure 18 : Nombre de patients sous anticancéreux sur les 12 derniers mois	72
Figure 19 : Nombre de produits cités dans chaque catégorie pour chaque symptôme	74
Figure 20 : Nombre de produits différents cités par les pharmaciens dans chaque catégorie pour chaque symptôme.....	74
Figure 21 : Part des compléments alimentaires conseillés, commercialisés par des laboratoires pharmaceutiques commercialisant des médicaments	75
Figure 22 : Nombre de produits conseillés dans chaque catégorie pour chaque symptôme	75
Figure 23 : Produits à base de plantes conseillés en premier lieu par les pharmaciens titulaires de notre étude....	76
Figure 24 : Fréquence d’utilisation de l’outil Drugs.com parmi les pharmaciens titulaires connaissant l’outil.....	79
Figure 25 : Fréquence d’utilisation de l’outil Hédrine parmi les pharmaciens connaissant l’outil	79

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AA : Acide aminé

AFSOS : Association francophone des soins oncologiques de support

CYP : Cytochrome

FIGO : International Federation of Gynecology and Obstetrics

HE: Huile essentielle

INCA : Institut National du Cancer

IV : Intraveineux

RCP : Résumé des caractéristiques du produit

RLO : Radicaux Libres de l'Oxygène

INTRODUCTION

Selon plusieurs études, la proportion de patients sous anticancéreux utilisant des traitements complémentaires varie de 7% à 64% avec une moyenne estimée à 31,4% (1). Ces traitements complémentaires sont en majorité représentés par la phytothérapie, l'homéopathie mais également par la famille des compléments alimentaires (vitaminiques, oligoéléments...). Quel que soit le profil du patient, il existe un attrait considérable pour ces médecines.

Les anticancéreux par voie intraveineuse et per os représentent un risque iatrogène important en raison d'une part de la iatrogénie propre du médicament et d'autre part des interactions médicamenteuses avec le traitement personnel du patient ou avec les thérapies complémentaires. Ces risques peuvent interférer avec l'efficacité clinique recherchée et doivent être détectés, prévenus et gérés en lien avec le patient. En effet, plusieurs études ont mis en évidence un nombre important de patients concernés par ces interactions, pouvant atteindre jusqu'à 90% d'entre eux (2-5).

L'objectif principal de ce projet sera d'identifier les thérapies complémentaires consommées par les patientes atteintes de cancer de l'ovaire, hospitalisées en hôpital de jour (HDJ) sur la période allant du 1^{er} janvier 2021 au 31 décembre 2022. Ces patientes ont été traitées dans un premier temps par des anticancéreux par voie injectable puis reçoivent pour la plupart d'entre elles des thérapies ciblées par voie orale. Les objectifs secondaires seront l'identification des interactions médicamenteuses entre ces thérapies complémentaires et les anticancéreux prescrits et la recherche d'un éventuel profil de patientes atteintes de cancer de l'ovaire et susceptibles de prendre ces thérapies complémentaires. La finalité de cette étude consistera à proposer des thérapies complémentaires pouvant être utilisées chez les patientes atteintes de cancer de l'ovaire. En outre, les pharmaciens de ville faisant parti des professionnels de santé vers lesquels les patients se tournent pour être conseillés et accompagnés au cours de leur traitement par anticancéreux, nous avons voulu nous intéresser aux thérapies complémentaires conseillées par ces pharmaciens de ville ainsi qu'à leur besoin d'informations émanant du pharmacien hospitalier afin d'améliorer la prise en charge de ces patients.

PARTIE I : Le cancer de l’ovaire et les thérapies complémentaires

1 Le cancer de l’ovaire

1.1 Le cancer de l’ovaire

1.1.1 Définition

Il existe une grande variété de tumeurs sur le plan histologique, physiopathologique et pronostique. Cette grande variété est liée aux nombreux types cellulaires différents de cet organe.

Les tumeurs peuvent être fonctionnelles ou organiques. Les kystes fonctionnels disparaissent spontanément et ne nécessitent aucun traitement.

Parmi les tumeurs organiques, il faut distinguer les tumeurs bénignes des tumeurs malignes. La plupart des tumeurs bénignes de l'ovaire existe sous une version de malignité intermédiaire, dite « frontière » ou « borderline » et sous une version maligne. Les formes les plus fréquentes des tumeurs malignes sont les tumeurs épithéliales (90 %) : adénocarcinomes séreux de haut (forme la plus fréquente, anciennement nommés cystadénocarcinomes) ou de bas grade, adénocarcinomes mucineux ou endométrioïdes ou carcinomes à cellules claires.

Les tumeurs de l'ovaire organiques correspondent à des processus prolifératifs, primitifs ou secondaires, d'aspect kystique, solide ou végétant, dont la croissance n'est pas directement liée à un dysfonctionnement hormonal. (6)

1.1.2 Epidémiologie

L’Institut national du cancer (InCa) estime à environ 5 200 le nombre de nouveaux cas de cancers de l’ovaire en 2018 en France et le nombre de décès à 3479. (7) Il s’agit du 8e cancer le plus fréquent chez les femmes et le deuxième cancer gynécologique par ordre de fréquence après le cancer de l'endomètre. Il se situe au quatrième rang des décès par cancer chez la femme. Son incidence augmente avec un âge médian au diagnostic de 68 ans. Environ 10 % des cancers de l'ovaire surviennent dans un contexte de prédisposition génétique. (6)

La mutation des gènes BRCA 1 ou 2 constitue le principal facteur de risque. Elle est responsable de 15% à 20 % des cancers de l’ovaire de haut grade. (8). L’existence d'un antécédent familial au premier degré augmente le risque de cancer de l'ovaire (5 % de risque de développer un cancer de l'ovaire au cours de la vie). Par ailleurs, les facteurs cliniques à l'origine d'une augmentation du nombre des cycles sont associés à une augmentation du risque : la nulliparité, les règles précoces, la ménopause tardive et l'âge. Le traitement hormonal de la ménopause à base d'œstrogènes, le tabagisme et l'exposition professionnelle à l'amiante (CIRC, 2012) sont trois facteurs de risque avéré de cancer de l’ovaire.

En revanche, la contraception orale œstroprogestative, la grossesse, l'allaitement par diminution de l'ovulation et la ligature des trompes sont associés à une diminution du risque de cancer de l'ovaire. La salpingectomie serait également protectrice pour le risque de cancer de l'ovaire. (6)

La survie en cas de cancers épithéliaux de l'ovaire est médiocre, avec un taux de survie globale de 44 % à 5 ans. La survie à 5 ans en cas de stade précoce (FIGO I) est de 90 %.

Néanmoins, leur découverte se fait à un stade tardif dans 75 % des cas (stade \geq III) avec un taux de survie à 5 ans de moins de 40 % pour ces stades avancés. (6)

1.1.3 Diagnostic

Un cancer de l'ovaire provoque peu de symptômes. De ce fait, il est souvent diagnostiqué à un stade avancé. Il peut être suspecté face à plusieurs signes tels que l'apparition de douleurs abdominales ou pelviennes, d'une ascite, de saignements ou perte vaginales anormales, de symptômes de compression abdominopelvienne (troubles du transit, subocclusion, impériosités, pollakiurie), de symptômes de compression veineuse ou radicaire (œdème d'un membre inférieur, phlébite ou sciatgie), d'une dyspnée, de douleur thoracique ou d'une altération de l'état général. L'apparition de ces signes est le plus souvent tardive et très progressive, à un stade avancé de la maladie. Le cancer de l'ovaire peut aussi être suspecté à un stade précoce lors de la détection d'une masse ovarienne lors du suivi gynécologique ou d'un examen d'imagerie. (9)

Le premier examen diagnostique devant une suspicion de masse pelvienne est l'échographie pelvienne, par voie abdominale puis endovaginale. C'est l'examen de première ligne qui permet de préciser la taille, la bilatéralité, la localisation, la forme, l'échostructure et la vascularisation du kyste. Les signes associés comme l'existence d'une ascite ou d'autres masses sont également recherchés. Une IRM pelvienne est réalisée en cas de masse ovarienne suspecte de malignité ou indéterminée en échographie.

Le marqueur tumoral CA 125 sérique, non spécifique du cancer de l'ovaire, est dosé de façon systématique. Il est très souvent retrouvé à un taux augmenté en cas de cancer de l'ovaire. En cas de kystes suspects à l'échographie, les marqueurs tumoraux ACE et CA19-9 sont aussi demandés.

Un scanner thoraco-abdomino-pelvien ou une IRM associé à un scanner thoracique est réalisé afin de déterminer l'extension de la tumeur et la résecabilité chirurgicale. Le scanner permet en particulier de rechercher des lésions de carcinose et d'évaluer leur extension, de rechercher une extension pleurale du cancer et des métastases. Le scanner permet également de s'orienter sur l'origine primitive ovarienne ou secondaire des lésions visualisées (examen des poumons, tube digestif et pancréas).

Après un bilan complet par imagerie et dosage des marqueurs sériques et devant une suspicion de cancer de l'ovaire, une cœlioscopie est réalisée. Elle est à visée diagnostique, pronostique et de stadification. Elle est fondamentale pour établir le diagnostic et compléter le bilan d'extension par l'évaluation de la carcinose péritonéale. Elle permet aussi d'évaluer la résecabilité des lésions et de réaliser des biopsies des nodules de carcinose. En l'absence de carcinose péritonéale, une annexectomie diagnostique permet d'obtenir un diagnostic.

Le diagnostic de certitude du cancer de l'ovaire repose sur une preuve histologique. L'examen anatomopathologique des biopsies permet de poser le diagnostic avec certitude. L'étude microscopique précise le type histologique de la tumeur, le grade tumoral, les localisations tumorales (selon les pièces opératoires adressées), la cytologie péritonéale et la classification FIGO.

Par ailleurs, la présence de la mutation du gène BRCA 1 ou 2 est recherchée afin d'orienter le choix du médicament à utiliser et notamment de la thérapie ciblée.

1.1.4 Classification FIGO

La classification FIGO est le système de stadification employé pour le cancer de l'ovaire. La détermination précise du stade du cancer est l'un des facteurs déterminant pour le choix du type de traitement. Le stade FIGO est évalué chirurgicalement. Le tableau en annexe 1 décrit les différents stades.

1.2 Prise en charge du cancer de l'ovaire

1.2.1 Généralités

Ce chapitre évoquera la prise en charge de la forme la plus fréquente des tumeurs malignes de l'ovaire : l'adénocarcinome séreux de haut grade.

La chirurgie et les traitements médicamenteux (chimiothérapie conventionnelle et/ou thérapies ciblées) sont les principaux traitements des cancers de l'ovaire. Ils sont utilisés seuls ou associés les uns aux autres. L'âge, les antécédents médicaux et chirurgicaux, l'état général, les contre-indications à certains traitements ainsi que le statut mutationnel BRCA 1 et 2 sont pris en compte dans le choix des traitements. Le choix dépend également du type histologique, du stade et du grade du cancer.

La prise en charge est décidée lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire comportant au minimum un chirurgien, un oncologue médical, un radiologue et un pathologiste entraînés à la pathologie ovarienne.

1.2.2 Choix du traitement

Le schéma ci-dessous décrit la prise en charge du cancer de l'ovaire en 1^{ère} ligne.

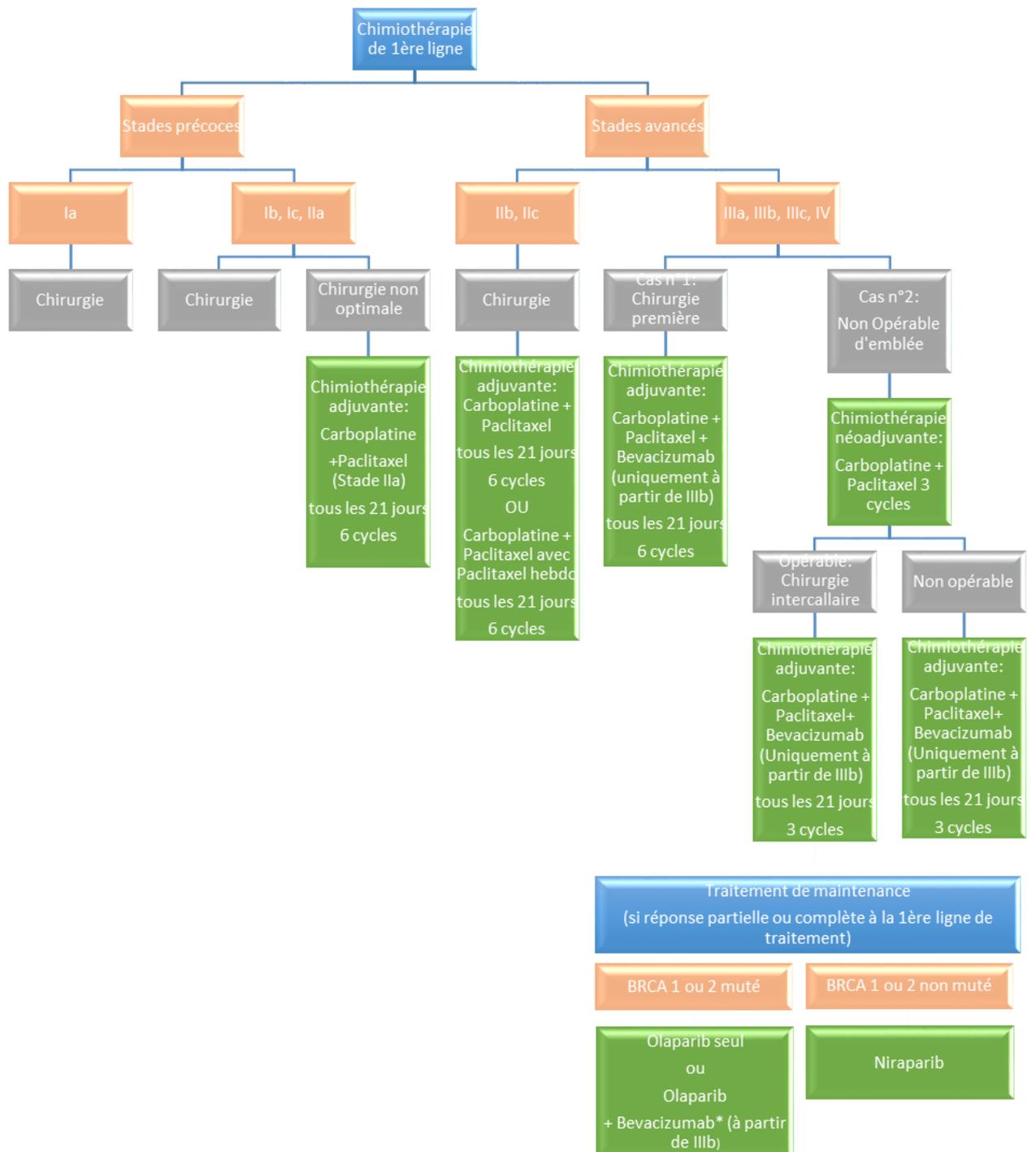


Figure 1 : Schéma décisionnel de la prise en charge du cancer de l’ovaire en 1^{ère} ligne (10)

*22 cycles de bevacizumab au total

Remarque : A partir du stade IIa, et en cas d'allergie ou d'intolérance au paclitaxel, il est possible d'administrer les associations suivantes : carboplatine/docetaxel ou carboplatine/doxorubicine liposomale pégylée.

Le schéma ci-dessous décrit la prise en charge du cancer de l'ovaire en cas de rechute.

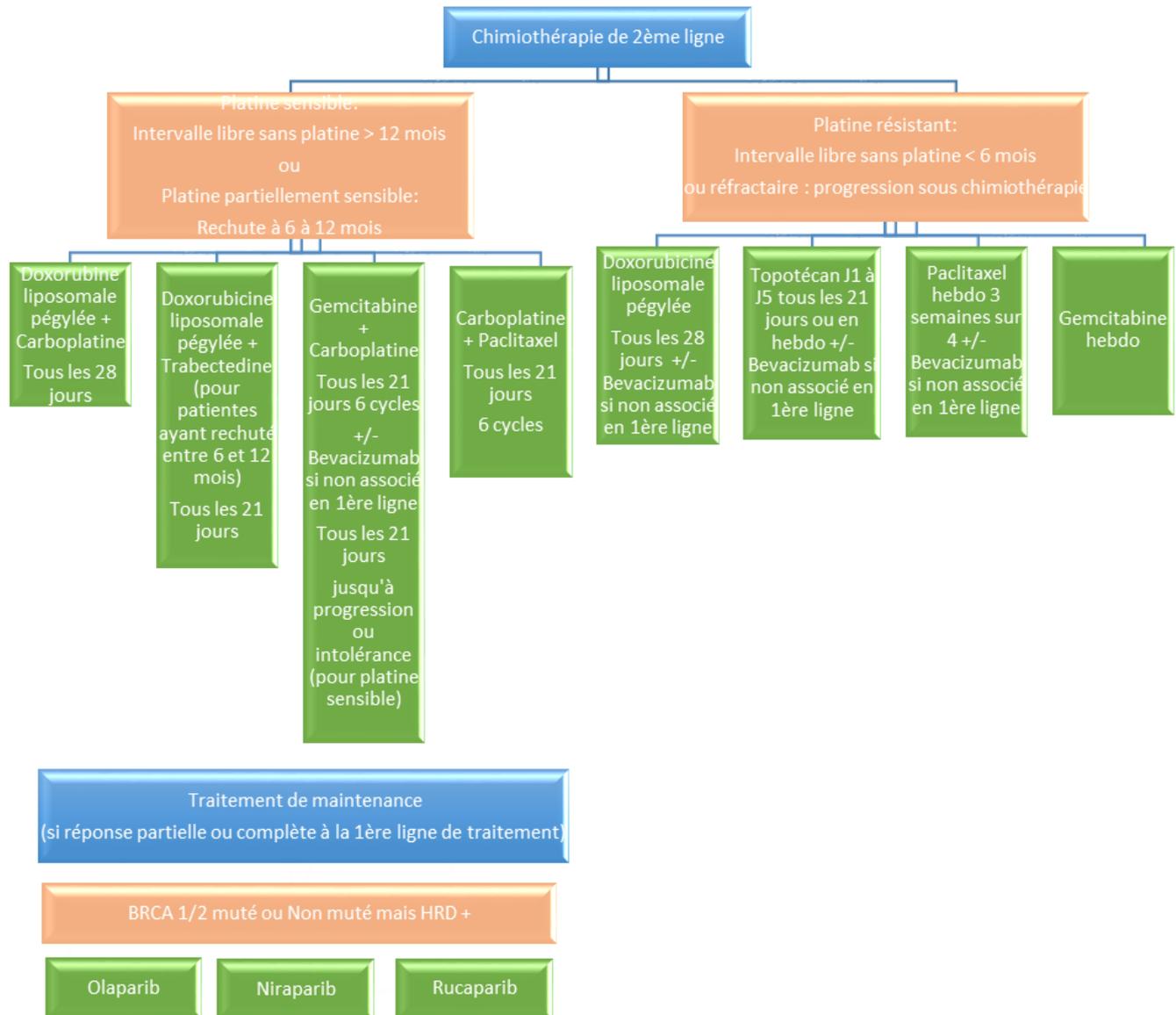


Figure 2 : Schéma décisionnel de la prise en charge du cancer de l'ovaire en cas de rechute (10)

Il est recommandé de ne pas initier de traitement avant l'apparition de symptômes ou au minimum de lésions visibles à l'imagerie.

Pour les patientes ayant rechuté moins de 6 mois après la fin du traitement ou réfractaire, il n'y a pas d'indication chirurgicale, excepté pour les patientes n'ayant pas bénéficié d'une

chirurgie. Pour les patientes ayant rechuté 6 à 12 mois ou plus après la fin du traitement, le bénéfice d'une intervention chirurgicale doit être discuté.

La chimio-hyperthermie intra-péritonéale (CHIP) est réservée aux rechutes. La chimiothérapie intrapéritonéale est une autre manière d'administrer la chimiothérapie, consistant en l'injection de médicaments de chimiothérapie dans la cavité péritonéale, directement au contact des organes abdominaux, associée à un bain de liquide chauffé à 42°C.

1.2.3 Les traitements disponibles

1.2.3.1 La chirurgie

Le pronostic des cancers de l'ovaire est directement lié à la résecabilité de la maladie. Le facteur pronostic le plus important dans les études est le résidu tumoral postopératoire. L'objectif de l'intervention est la résection complète macroscopique des lésions.

Si la patiente est opérable d'emblée, une chirurgie, qui ne laissera aucun résidu tumoral, sera proposée. Cette chirurgie est lourde et complexe (hystérectomie totale, omentectomie, appendicectomie et curage ganglionnaire).

Chez les patientes en stade avancé (III et IV selon FIGO 2014), la chimiothérapie néo-adjuvante peut être préférée chez les patientes présentant une contre-indication médicale à une chirurgie de première intention, si l'extension de la carcinose ne permet pas d'envisager raisonnablement une résection ou en cas de localisation extra-péritonéale. La chirurgie d'intervalle est effectuée et organisée de la même façon que la chirurgie initiale.

Cette intervention peut être effectuée par laparotomie ou par coelioscopie.

1.2.3.2 Chimiothérapies conventionnelles

Les anticancéreux utilisés en 1^{er} ligne chez les patientes atteintes de cancer de l'ovaire sont le carboplatine et le paclitaxel. En cas de rechute, les anticancéreux utilisés sont le carboplatine, la doxorubicine liposomale pégylée, la trabectedine, la gemcitabine, le paclitaxel et le topotecan. Ils sont utilisés seuls ou en association. Le choix est effectué selon la sensibilité aux platines lors de la 1^{ère} ligne de traitement (**Figure 2**).

1.2.3.3 Thérapies ciblées

Le bévacicumab, l'olaparib, le niraparib et le rucaparib sont les thérapies ciblées utilisées en maintenance dans le cancer de l'ovaire.

Ces traitements de maintenance sont utilisés après la chimiothérapie afin de limiter le risque de rechute. Le choix est effectué en fonction de la caractéristique moléculaire de la tumeur et notamment le statut BRCA1/2.

1.2.4 Tolérance de la thérapie anticancéreuse

Les effets indésirables des anticancéreux utilisés en 1^{ère} ligne dans le cancer de l'ovaire les plus fréquemment rencontrés figurent dans les annexes 2 et 3.

1.2.5 Surveillance après traitement

Au cours de la première année, un examen clinique avec dosage du CA 125 est effectué tous les 3 mois. Il n'y a pas d'indication à effectuer une imagerie systématique sauf en cas de lésion résiduelle.

La rechute est suspectée cliniquement et/ou confirmée en cas de doublement du taux de CA 125 et sur l'imagerie. Le bilan doit comporter un examen clinique complet et une TDM thoraco-abdomino pelvienne. Une TEP TDM peut être associée en cas de scanner normal.

2 Les thérapies complémentaires

2.1 Introduction

Les thérapies complémentaires et alternatives regroupent des approches, des pratiques, des produits de santé et médicaux qui ne sont habituellement pas considérés comme faisant partie de la médecine conventionnelle, à un endroit et à une période donnée (Définition du National center for complementary and alternative medicine).

Il est nécessaire de faire la distinction entre médecine alternative et médecine complémentaire. En effet, les médecines complémentaires sont utilisées en parallèle des traitements conventionnels, contrairement aux médecines alternatives, qui elles sont utilisées en lieu et place des traitements conventionnels.

Il est à noter que d'autres termes peuvent être employés pour désigner les médecines complémentaires, tels que médecines traditionnelles, médecines douces, médecines parallèles.

Nous pouvons distinguer :

- les techniques axées sur la manipulation : l'ostéopathie, la chiropraxie...
- les thérapies du corps et de l'esprit : la réflexologie, l'hypnose, la méditation, la sophrologie, le yoga ...
- les approches complètes reposant sur des bases théoriques qui leur sont propres : acupuncture ...
- ou encore les méthodes fondées sur les traitements complémentaires : la phytothérapie, l'aromathérapie, l'homéopathie et les compléments alimentaires divers et variés.

Pour la suite de ce travail, nous utiliserons le terme de thérapies complémentaires pour évoquer la phytothérapie, l'aromathérapie, l'homéopathie, les compléments alimentaires et les médicaments à base de plantes. Du fait du statut de médicament, il n'est pas approprié d'utiliser le terme de thérapies complémentaires pour les médicaments à base de plantes en théorie. Néanmoins, ces derniers pouvant être commercialisés et achetés sans ordonnance en pharmacie à l'exception de 4 médicaments, ils seront considérés pour la suite de ce travail comme telles.

Les raisons pour lesquelles les patients ont recours aux thérapies complémentaires parallèlement aux traitements conventionnels sont diverses :

- atténuer les effets indésirables des anticancéreux (11,12)

- renforcer le système immunitaire (12,13)
- lutter contre le cancer (14)
- ou améliorer le bien-être physique et psychique (12,14).

Leur utilisation est souvent conseillée par l'entourage des patients (amis, famille) (14), parfois par les pharmaciens d'officine, plus rarement par les médecins. Les herboristes et les employés dans des boutiques de reventes de produits dits « naturels » conseillent aussi les patients.

La phytothérapie et les compléments alimentaires à base de vitamines et minéraux semblent être les plus fréquemment utilisés selon plusieurs études (12,14).

2.2 Définition

2.2.1 Phytothérapie

Il n'y a pas de définition internationale reconnue pour la phytothérapie. Néanmoins, la phytothérapie est, au sens étymologique, « la thérapeutique par les plantes ».

L'usage de la phytothérapie remonte à plusieurs millénaires. En Egypte, en 1500 avant J-C, le papyrus d'Ebers est le plus ancien « papier » décrivant l'usage des plantes dans la médecine.

Les plantes peuvent être retrouvées dans différentes formes galéniques comme des gélules, des extraits liquides ou solides, des crèmes etc... Ces formes galéniques se différencient par les actifs qu'elles contiennent en fonction de leur mode d'obtention. Nous retrouvons les tisanes, les extraits fluides, les teintures mères, les macérats glycinés, les suspensions intégrales de plantes fraîches, les extraits de plantes standardisés, les poudres de plantes micronisée et les extraits secs. Ces formes ont chacune leurs avantages et leurs inconvénients. Ces plantes peuvent être retrouvées dans des médicaments, des compléments alimentaires et des dispositifs médicaux et ainsi être soumises à une réglementation très différente et donc une efficacité, une qualité, une sécurité variable, comme nous allons le voir par la suite.

2.2.2 Homéopathie

C'est à Hahnemann qu'il faut rendre hommage pour avoir posé et expérimenté scientifiquement les bases de l'homéopathie (du grec homeos : « semblable », et pathos : « souffrance »).

Parmi les trois grands principes de l'homéopathie, nous retrouvons la similitude, l'infinitésimale et la totalité ou la globalité. En homéopathie, tous les aspects du patient sont pris en compte.

Les médicaments homéopathiques sont réalisés à partir de substances d'origine minérale (ex : or, argent ...), végétale (ex : plante entière ou partie de plante) ou organique (micro-organisme, vaccin, venin, organe entier, hormone, sérum ...) diluées. Différents niveaux de dilutions sont utilisés en fonction de l'indication (Décimale hahnemanienne ou centésimale hahnemanienne). Nous retrouvons les produits homéopathiques sous diverses formes galéniques (gouttes buvables, granules, triturations, suppositoires, pommades, crèmes,

comprimés, ampoules buvables). Comme pour la phytothérapie, les produits homéopathiques peuvent avoir le statut de médicaments (ex : granules), ou de compléments alimentaires.

2.2.3 Aromathérapie

L'aromathérapie est une branche de la phytothérapie. Les huiles essentielles sont considérées comme des « préparations » à base de plantes (15). Selon la définition de l'ANSM, ce sont des « produits odorants, généralement de composition complexe, obtenus à partir d'une matière première végétale botaniquement définie, soit par entraînement par la vapeur d'eau, soit par distillation sèche, ou par un procédé mécanique approprié sans chauffage » (16).

Les huiles essentielles peuvent être administrées par différentes voies (orale, vaginale, rectale, cutanée, rhinopharyngée) et existent sous différentes formes galéniques (liquides, solides : gélules, ovules, solutions huileuses ...). En pharmacie les huiles essentielles peuvent être délivrées sous forme de préparations magistrales ou telles quelles (16). Elles peuvent aussi être utilisées comme excipients dans la formule d'un médicament ou d'une thérapie complémentaire.

Selon leur utilisation et leur revendication, les huiles essentielles sont soumises à la réglementation des produits cosmétiques, des biocides ou des médicaments à base de plantes. (16).

Le décret n°2007-1198 du 3 août 2007 stipule que la délivrance de 15 huiles essentielles est réservée aux pharmaciens (17). Celles-ci ont « un rapport bénéfice-risque négatif » et doivent être conformes à la qualité pharmaceutique décrite dans la Pharmacopée européenne ou française. Ce référentiel décrit la dénomination scientifique exacte de l'huile essentielle, son chimiotype le cas échéant et sa composition chimique.

Les huiles essentielles ne relevant pas du monopole pharmaceutique sont en vente libre et distribuées par différents circuits (pharmaciens mais aussi magasins spécialisés ...). Elles ne doivent pas revendiquer d'indications thérapeutiques dès lors que leur composition n'est pas garantie au regard de leur effet thérapeutique potentiel. Le choix du fournisseur revêt une extrême importance. Pour s'assurer de la qualité du produit, il est donc indispensable d'effectuer certains contrôles au regard des informations fournies par la pharmacopée : le chémotype, la partie de la plante utilisée, le mode d'extraction notamment. Les caractères organoleptiques, physiques et chimiques et les chromatogrammes en phase gazeuse sont aussi des éléments importants à prendre en compte.

2.2.4 Compléments alimentaires

Parmi la famille des compléments alimentaires, nous retrouvons ceux à base de vitamines, de minéraux, de micro-organismes, ou de plantes.

Le décret n° 2006-352 du 20 mars 2006 en donne la définition suivante : « On entend par compléments alimentaires les denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés, commercialisés sous forme de doses ». Nous les retrouvons sous différentes formes telles que « les gélules, les pastilles, les comprimés, les pilules (...) les sachets de poudre, les ampoules de liquide, les flacons munis d'un compte-gouttes et les autres formes analogues de préparations destinées à être prises en unités mesurées de faible quantité » (18).

Ils ne peuvent revendiquer des propriétés permettant de soigner, ni d'action pharmacologique (contrairement aux médicaments, prescrits et utilisés dans des indications thérapeutiques validées dans le cadre de leur autorisation de mise sur le marché).

Néanmoins, d'après le décret n°93-1130 du 27 septembre 1993, différentes allégations nutritionnelles et/ou fonctionnelles peuvent être utilisées :

- les allégations fonctionnelles informent sur le « rôle physiologique d'une substance ».
- les allégations nutritionnelles renseignent le consommateur sur la valeur énergétique ou les nutriments contenus dans le produit (19).

Elles sont régies par la Commission Interministérielle d'Etude des Produits Destinés à une Alimentation Particulière (CEDAP) elle-même liée à l'Autorité Européenne de sécurité des aliments (EFSA) qui définissent une liste des expressions autorisées (20) .

De plus, des doses journalières maximales de minéraux et vitamines ne doivent pas être dépassées et uniquement un certain nombre de plantes peuvent être utilisées.

Les compléments alimentaires contrairement aux médicaments, même s'ils contiennent des plantes ou des huiles essentielles, ne sont pas tenus de répondre aux mêmes normes de qualité que les médicaments.

Ils peuvent être vendus pas les pharmaciens d'officines, mais sont également disponibles dans d'autres circuits de distribution (parapharmacie, grandes et moyennes surfaces, circuits spécialisés : magasin bio/diététique) ou en vente directe/à distance. Leur vente est possible après déclaration à la Direction Générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes qui dispose de 2 mois pour s'opposer à leur commercialisation.

D'après le rapport de l'Académie Nationale de Pharmacie du 12 décembre 2018 concernant « les compléments alimentaires contenant des plantes », la pharmacie serait le premier circuit de vente avec 48% du marché et environ 29 % de ces compléments alimentaires contiendraient des plantes (21). Les compléments alimentaires seraient consommés par un adulte sur cinq, en France, d'après l'enquête INCA2 (Anses, 2006-2007). La banalisation de leur consommation serait due à leur statut alimentaire et à leur disponibilité dans les commerces de proximité et en grande et moyenne surface. Des exigences limitées en termes d'étiquetage et de mise en garde, comparativement aux médicaments, favoriseraient également leur consommation (22). D'après l'Académie National de Pharmacie, les compléments alimentaires seraient prescrits dans 55% des cas par des médecins (23).

2.3 Règlementation des produits de santé à base de plantes

Les produits de santé à base de plantes sous soumis à une réglementation complexe. Les plantes peuvent être retrouvées dans différents produits : les médicaments à base de plantes, les compléments alimentaires et les dispositifs médicaux.

Selon l'article L. 5121-1, 16° du Code de la Santé Publique, un médicament à base de plantes est un médicament « dont la substance active est exclusivement une ou plusieurs substances végétales ou préparations à base de plantes ou une association de plusieurs substances végétales ou préparations à base de plantes » (15). Les médicaments à base de plantes doivent toujours démontrer qu'ils sont sûrs et de qualité pharmaceutique. La directive européenne classe les médicaments à base de plantes selon 3 catégories:

- ceux pour lesquels les résultats positifs d'essais non cliniques et cliniques sont disponibles (24) et dont l'évaluation par l'autorité d'enregistrement permet l'octroi d'une AMM ;

- ceux dits « **à usage médical bien établi** » : cet usage médical bien établi est évalué à partir d'un dossier bibliographique de qualité scientifique, démontrant un usage médical bien établi depuis au moins dix ans en France ou dans l'espace économique européen ; les caractéristiques cliniques et toxicologiques sont disponibles et présentent une efficacité reconnue ainsi qu'un niveau acceptable de sécurité ; ces médicaments font également l'objet d'une AMM
- ceux dits « **d'usage traditionnel** » : la durée de l'usage à des fins médicales étant d'au moins trente ans avant la demande dont au moins quinze ans dans l'union européenne. Ils font l'objet d'un enregistrement, l'innocuité d'emploi ayant été démontrée dans les conditions d'emploi spécifiées et l'efficacité étant plausible du fait de l'ancienneté de l'usage et de l'expérience (25,26).

Le statut de ces médicaments à base de plantes à « usage médical bien établi » ou « d'usage traditionnel » est ainsi surtout lié à un manque de données cliniques solides, mais en aucun cas à une absence d'activité pharmacologique ou thérapeutique, ou encore de risque lié à une activité biologique ou pharmacologique. La drogue végétale doit se trouver dans les médicaments à base de plantes sous une forme et à une dose correspondant à ces usages traditionnels ou bien établis. Ces produits ont un effet thérapeutique et peuvent être commercialisés uniquement dans les pharmacies.

Les compléments alimentaires comme évoqué précédemment peuvent renfermer des substances d'origine végétale. L'arrêté du 24 juin 2014 dit « Arrêté plantes », établit une liste de 540 plantes autorisées dans les compléments alimentaires (27). Les compléments alimentaires ont par définition uniquement un effet nutritionnel ou physiologique. Ils ne peuvent en aucun cas revendiquer des propriétés thérapeutiques comme c'est le cas pour les médicaments.

Comme évoqué précédemment, si aucune indication thérapeutique ne peut être mentionnée sur les compléments alimentaires, l'EFSA autorise toutefois des allégations nutritionnelles et de santé dès lors que la preuve en a été établie scientifiquement. Parmi les allégations acceptées, il y en a peu qui concerne les drogues végétales.

La nécessité de prouver scientifiquement les allégations nutritionnelles et surtout de santé figurant sur les compléments alimentaires, le coût induit ainsi que les difficultés à établir ces preuves rencontrées par les industriels du secteur a conduit à l'émergence de dispositifs médicaux.

Les dispositifs médicaux à base de plantes n'entrent pas dans le monopole pharmaceutique puisqu'ils n'ont pas de finalité diagnostic et peuvent donc être commercialisés via d'autres circuits de distribution. Pour le mettre sur le marché, le fabricant doit soumettre le produit à une procédure d'évaluation de la conformité aux exigences essentielles (auto certification ou certification par un organisme notifié) afin d'obtenir le marquage CE.

L'évolution réglementaire en matière de produits de santé à base de plantes a conduit vers une nette diminution du nombre de médicaments à base de plantes disponibles à l'officine. Plusieurs ont été retirés du marché, comme nous allons le voir par la suite pour ensuite être commercialisés comme compléments alimentaires.

Le tableau ci-dessous publié par le Dr Derbré, maître de conférence en pharmacognosie, dans l'article « proposer des solutions efficaces et sûres en phytothérapie » (28) résume la complexité de la réglementation des différents produits à base de plantes en lien avec leur différents statuts.

	Phytomédicaments	CA à base de plantes	DM à base de plantes
Plantes	Plantes médicinales	Plantes alimentaires, 540 plantes médicinales autorisées, CA à base de plantes médicinales autorisées dans l'UE	Plantes pouvant être médicinales exerçant un effet thérapeutique par un moyen mécanique
Indications	Thérapeutiques	Nutritionnelles et physiologiques	Thérapeutiques
Autorités compétentes	ANSM/EMA	Anses/Efsa	ANSM
Mise sur le marché	AMM simplifiée : reconnaissance de l'usage traditionnel	Déclaration à la DGCCRF	Marquage CE sous la responsabilité du fabricant Classe I : autocertification Autres classes : organisme notifié choisi par le fabricant
Monopole pharmaceutique	Oui	Non	Non ¹
Efficacité	Selon la forme, la dose ; revendication sur la base de l'usage traditionnel, voire d'études cliniques	Selon la forme, la dose ; allégations (si présentes) prouvées par des études cliniques	Selon la forme, la dose ; évaluation clinique nécessaire au marquage CE
Sécurité	Plantes traditionnellement utilisées depuis plus de 30 ans dont 15 dans un pays de l'UE ; contrôle selon les normes des pharmacopées	Dossier sur la sécurité à déposer ; en lien avec la qualité des CA ²	Rapport bénéfice-risque favorable ; responsabilité du fabricant
Qualité	Pharmaceutique	Dossier qualité à déposer : données sur la plante, le procédé de transformation et la préparation	Système d'assurance qualité (conception/fabrication/contrôle) fortement recommandé à partir de la classe II

¹ Seuls les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro destinés à être utilisés par le public rentrent dans le champ du monopole.

² Sécurité (www.sante.gouv.fr) ; des sites internet basés hors de France peuvent proposer des CA contenant des substances interdites par la législation française.

AMM : autorisation de mise sur le marché. Anses : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. CE : Communauté européenne. DGCCRF : Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes. Efsa : European Food Safety Authority. EMA : European Medicines Agency. UE : Union européenne.

Figure 3 : Réglementation des produits à base de plantes d'après l'article publié par le Dr Derbré (28)

2.4 Etat des lieux dans le cancer de l'ovaire et profil des patientes

Il n'y a pas d'étude à notre connaissance qui se soit intéressée à la prise de thérapies complémentaires chez les patientes atteintes de cancer de l'ovaire spécifiquement. Un état des lieux sera donc effectué pour les cancers gynécologiques.

Selon les études, la fréquence des patientes prenant des thérapies complémentaires varient de 40,3% à 94,7% (11–14,29). Les patientes âgées (30) et instruites (30,31) seraient les patientes les plus susceptibles d'en consommer. Les raisons évoquées par les patientes sont l'amélioration du bien-être physique et psychologique/émotionnel (11,12,14) et de la qualité de vie (32), renforcer le système immunitaire (12,13), diminuer les effets indésirables des anticancéreux (11,12), et enfin aider à lutter contre le cancer (14). Les principales sources d'informations seraient l'entourage (amis/famille) et les médias (14). Par ailleurs, les

thérapies complémentaires qui seraient les plus utilisées sont la phytothérapie (12–14,32) et les produits à base de vitamines et minéraux (12,14).

3 Les interactions médicamenteuses en oncologie

3.1 Définition

Une interaction médicamenteuse est la modification des effets d'un médicament par l'administration d'un autre médicament ou d'une autre substance. Celle-ci peut se traduire par un antagonisme, une potentialisation ou une synergie :

- Antagonisme : le médicament associé va diminuer ou supprimer les effets de l'autre médicament ;
- Potentialisation : le médicament associé va augmenter l'effet de l'autre médicament d'action pharmacologique différente ou majorer ses effets secondaires
- Synergie : l'association des deux médicaments de même action pharmacologique permet d'obtenir un effet plus important que l'effet des médicaments pris séparément

Certaines interactions sont bénéfiques et permettent d'augmenter l'efficacité thérapeutique. Néanmoins, certaines interactions peuvent conduire à une baisse de l'effet thérapeutique ou à une majoration de la toxicité ou des effets indésirables du médicament associé. (33) C'est ce que nous allons voir par la suite.

On distingue deux types d'interactions médicamenteuses :

- Les interactions pharmacocinétiques : celles-ci se produisent au cours des différentes étapes du devenir du médicament dans l'organisme.
- Les interactions pharmacodynamiques : elles sont liées aux mécanismes d'action des médicaments.

Il existe quatre niveaux de contrainte des interactions médicamenteuses. Elles sont présentées dans le tableau ci-dessous:

Tableau 1 : D'après l'ANSM: Niveaux de contraintes des interactions médicamenteuses (34)

Contre-indication	<ul style="list-style-type: none"> - La contre-indication revêt un caractère absolu. - Elle ne doit pas être transgressée
Association déconseillée	<ul style="list-style-type: none"> - L'association déconseillée doit être le plus souvent évitée, sauf après examen approfondi du rapport bénéfice/risque. - Elle impose une surveillance étroite du patient.
Précaution d'emploi	<ul style="list-style-type: none"> - C'est le cas le plus fréquent. - Les recommandations simples permettant d'éviter la survenue de l'interaction (adaptation posologique, renforcement de la surveillance clinique, biologique, ECG, etc...).
A prendre en compte	<ul style="list-style-type: none"> - Le risque d'interactions médicamenteuses existe. - Il correspond le plus souvent à une addition d'effets indésirables. - Aucune recommandation pratique ne peut être proposée. - Il revient au médecin d'évaluer l'opportunité de l'association.

Le libellé de l'interaction mentionne la nature du risque, le niveau de contrainte et la conduite à tenir. Ceux-ci sont décrits dans le tableau ci-dessous.

Tableau 2 : D'après l'ANSM: Libellé d'une interaction (34)

Nature du risque	Majoration des effets indésirables ou perte d'efficacité... et mécanisme d'action succinct, lorsqu'il est connu
Niveau de contrainte	Contre-indication, association déconseillée
Conduite à tenir	<p>La conduite à tenir se résume le plus souvent au seul niveau de contrainte, dans le cas d'une :</p> <ul style="list-style-type: none"> - "contre-indication" - ou d'une "association déconseillée" <p>Cas d'une "précaution d'emploi" :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des recommandations souvent simples à mettre en œuvre sont proposées pour éviter la survenue de l'interaction (adaptation posologique, contrôles biologiques, etc...). <p>Le niveau "à prendre en compte" est dépourvu de recommandation pratique car il signale surtout une addition d'effets indésirables que seul le recours à d'autres thérapeutiques pourra permettre d'éviter.</p>

3.2 Les principaux types d'interaction

3.2.1 Interactions pharmacodynamiques

3.2.1.1 Antagonisme entre deux médicaments ou substances : Effet antioxydant

De nombreux anticancéreux tels que les alkylants, les anthracyclines (doxorubicine...), les camptothérines (topotécan...), les sels de platines (carboplatine...) sont des molécules à mécanisme d'action principalement oxydatif. Ces anticancéreux agissent en entraînant dans la cellule cancéreuse la production de radicaux libres de l'oxygène (RLO). Ces RLO sont des éléments chimiques extrêmement réactifs qui, une fois produits, vont venir oxyder différents composants de la cellule. Le résultat de ces perturbations est un dysfonctionnement cellulaire menant notamment à des désordres inflammatoires et à la mort cellulaire.

Afin de limiter les effets délétères des RLO, l'organisme a développé des systèmes de défense très efficaces contre la production des RLO. Les molécules contrôlant cette production sont dites « antioxydantes ». Ces systèmes de défense englobent à la fois des enzymes (les superoxydes dismutases, la Catalase, la glutathion peroxydase), des glutathions et thiols, et des anti-oxydants provenant de notre alimentation : les vitamines (A, B, C, E, caroténoïdes), les oligoéléments (cuivre, zinc, sélénium). Or, de nombreuses thérapies complémentaires consommées par les patients sont constituées de substances anti-oxydantes à forte dose. Nous

pouvons alors penser que la prise de ces compléments alimentaires par les patients pourrait diminuer l'efficacité de ces anticancéreux.

En effet, des chercheurs qui ont publié une analyse sur l'usage des antioxydants chez les patients souffrant de cancer invitent à la prudence : « *l'usage de suppléments antioxydants pendant la chimiothérapie [...] devrait être découragé en raison de la possibilité de protection de la tumeur et d'une survie réduite* ». (35)

3.2.1.2 Addition d'effets : augmentation de la toxicité ou addition des effets indésirables

Les anticancéreux, utilisés selon leur résumé des caractéristiques du produit, peuvent être responsables de la survenue d'effets indésirables chez les patients. L'administration simultanée de thérapies complémentaires ayant le même profil d'effets indésirables pourrait engendrer une addition de ces effets indésirables et ainsi une diminution de la tolérance du médicament concerné. C'est le cas notamment de certaines plantes qui ont des propriétés anticoagulantes, antiagrégantes plaquettaires, thrombopéniantes ou laxatives. Ces effets indésirables liés à la prise de ces thérapies complémentaires pourraient donc s'additionner aux effets indésirables propres des anticancéreux et donc diminuer leur tolérance.

3.2.2 Interactions pharmacocinétiques

3.2.2.1 Interaction au cours de l'étape de résorption : les protéines de transport

La glycoprotéine P est une protéine membranaire présente dans les entérocytes au niveau intestinal, dans les cellules des tubules rénaux. C'est un transporteur d'efflux qui diminue l'absorption digestive de certains médicaments en les expulsant hors des cellules dans la lumière intestinale. Elle favorise aussi leur élimination rénale. Les médicaments substrats de la glycoprotéine P peuvent voir leur absorption digestive modifiée en cas d'association à des inhibiteurs ou des inducteurs de cette protéine de transport.

Un inhibiteur de la glycoprotéine P entraînera une augmentation de l'absorption digestive et de la biodisponibilité du médicament associé, une diminution de son élimination rénale et ainsi une augmentation des concentrations plasmatiques du médicament associé avec un risque de surdosage et de toxicité. A l'inverse, un inducteur de la glycoprotéine P entraînera une diminution de l'absorption digestive et de la biodisponibilité du médicament associé, une augmentation de son élimination rénale et ainsi une diminution des concentrations plasmatiques du médicament associé avec baisse de l'effet thérapeutique. (2)

3.2.2.2 Interactions au cours de la métabolisation : Les Cytochromes

Les cytochromes P450 (CYP) sont des enzymes intervenant dans le métabolisme de nombreux médicaments. Ce système enzymatique forme une vaste famille comprenant de nombreuses iso enzymes. Il se répartit en familles (CYP1, 2, 3) et sous familles (CYP1A, 2C, 2D, 3A). Les principaux cytochromes intervenant dans le métabolisme des médicaments appartiennent à 6 sous familles principales : CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4. La majorité des médicaments sont métabolisés au niveau du foie pas

plusieurs CYP simultanément. Parfois, un seul CYP ou un CYP préférentiel intervient : c'est dans ce cas que le risque d'interactions est le plus élevé.

Certaines substances exogènes peuvent augmenter ou diminuer la synthèse et l'activité des cytochromes intervenant dans le métabolisme des médicaments. Ce sont les inducteurs et inhibiteurs enzymatiques.

Un inducteur enzymatique va augmenter la synthèse et l'activité des cytochromes. Elle est progressive et atteint son maximum au bout de 10 à 15 jours. Cet effet disparaît progressivement à l'arrêt de l'inducteur. Cette interaction peut apparaître plusieurs jours après la prise de l'inducteur. L'inducteur va augmenter la métabolisation du médicament substrat :

- Si le métabolite est actif ou toxique, la conséquence sera une augmentation de l'activité ou de la toxicité
- Si le métabolite est inactif, il y aura une diminution de l'effet thérapeutique

Un inhibiteur enzymatique va diminuer la synthèse et l'activité des cytochromes. Elle est rapide. Elle apparaît en 2 à 3 jours. Elle relève de deux mécanismes, l'inhibition non compétitive et l'inhibition compétitive.

L'inhibition va diminuer la métabolisation du médicament substrat.

- Dans le cas général, la conséquence sera une augmentation des concentrations plasmatiques du médicament substrat, avec risque de surdosage ;
- Dans le cas d'une pro drogue, sa transformation en métabolite actif va diminuer, avec risque de perte de l'efficacité thérapeutique. (33)

La prise de thérapies complémentaires peut induire une augmentation ou une diminution d'activité de ces enzymes et ainsi avoir un impact sur l'efficacité des anticancéreux et leur tolérance. C'est ce que nous allons voir par la suite.

3.3 Risques liés à l'utilisation des traitements complémentaires

La toxicité des thérapies complémentaires peut être liée d'une part à l'un de ses composants. En effet, certaines thérapies complémentaires notamment les produits à base de plantes ou d'algues peuvent contenir des contaminants toxiques (pesticides et métaux lourds, pollen, champignons microscopiques ou moisissures) susceptibles d'engendrer des réactions allergiques et/ou toxiques (36). L'identification imprécise des composants présents dans certaines thérapies complémentaires peut rendre toxique le produit, notamment lorsque l'un de ses composants, susceptible d'entraîner des effets toxiques graves, n'est pas identifié. La qualité du produit est donc un paramètre essentiel à prendre en compte en premier lieu.

La toxicité peut aussi être liée aux propriétés pharmacologiques de certains composants.

Par ailleurs, l'utilisation de thérapies complémentaires peut présenter des risques en raison d'interactions pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques avec les traitements, comme nous avons pu l'évoquer précédemment (37–39).

En effet, certaines molécules peuvent modifier l'expression des systèmes de détoxification de l'organisme comme les cytochromes P450 3A4 et provoquer des interactions avec des médicaments pris simultanément. Ceci aurait pour conséquence d'augmenter ou de diminuer les concentrations de certains médicaments et ainsi augmenter leur toxicité et diminuer leur

efficacité. Des études ont montré que ces interactions pouvaient engendrer des effets cliniquement significatifs chez les patients concernés (2,37,40,41). De plus, des risques d'antagonisme entre chimiothérapies et thérapies complémentaires ont également été décrits (35). Enfin, les thérapies complémentaires contiennent des substances actives dont les mécanismes ne sont pas toujours connus d'où la nécessité de rester prudent quant à leur utilisation.

PARTIE II : Enquête auprès des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire au CHU de Grenoble du 1er janvier 2021 au 31 décembre 2022 : Etude descriptive

1 Objectifs de l'étude

1.1 Objectif principal

L'objectif principal de la présente étude est d'identifier les thérapies complémentaires consommées par les patientes atteintes de cancer de l'ovaire, hospitalisées en hôpital de jour (HDJ) sur la période allant du 1^{er} janvier 2021 au 31 décembre 2022.

1.2 Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires seront :

- l'identification des interactions médicamenteuses entre ces thérapies complémentaires et les anticancéreux prescrits
- la recherche d'un éventuel profil des patientes atteintes de cancer de l'ovaire et susceptibles de prendre ces thérapies complémentaires
- la proposition de thérapies complémentaires pouvant être utilisées chez les patientes atteintes de cancer de l'ovaire pour traiter les effets indésirables liés aux chimiothérapies en complément de ceux prescrits par les oncologues.

2 Matériel et méthode

2.1 Durée de l'étude

Il s'agit d'une étude de type RNIPH (Recherche n'impliquant pas la personne humaine), rétrospective, descriptive et monocentrique. Les données ont été recueillies à partir des dossiers médicaux et pharmaceutiques via les logiciels Easily® et CristalLink® du CHU de Grenoble sur la période allant du 1 janvier 2022 au 31 décembre 2022. Le recueil des données a été effectué entre février et mars 2023.

2.2 Recrutements des patientes

2.2.1 Population étudiée

Cette étude concerne les patientes atteintes de cancer de l'ovaire et ayant reçu des anticancéreux par voie intraveineuse et/ou par voie orale.

Les patientes ont été informées de manière complète et loyale, en des termes compréhensibles, des objectifs de l'étude et de la nature des informations recueillies, et de leur droit de s'opposer à tout moment à l'exploitation des données recueillies. Le service d'HDJ Oncologie a procédé à l'affichage d'une notice générique portant sur la recherche interne sur

données. Cet affichage a comporté toutes les mentions utiles sur la recherche au CHUGA et les modalités d'opposition.

Une affiche spécifique au projet de recherche OVAIRE_THERAPIES_COMPLEMENTAIRES (**Annexe 4**) a également été réalisée et des formulaires d'opposition (**Annexe 5**) sont conservés au secrétariat du service.

En cas d'opposition du sujet au traitement de ses données personnelles de santé à des fins de recherche, l'opposition a été consignée dans son dossier médical.

2.2.2 Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion sont les suivants :

- Patientes atteintes de cancer de l'ovaire et hospitalisées en Hôpital de Jour entre le 1^{er} janvier 2021 et le 31 décembre 2022 au CHU de Grenoble
- Patientes âgées de plus de 18 ans

2.2.3 Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion ont été les suivants :

- Patientes s'opposant à l'utilisation de leurs données dans le cadre de la recherche
- Patientes atteintes de cancer de l'ovaire mais n'ayant pas eu de chimiothérapie

2.3 Informations recueillies dans le dossier médical

Les sources de données utilisées sont les dossiers médicaux et pharmaceutiques présents dans les logiciels Easily® et Cristalink®. Les données sont issues du service d'oncologie au CHU de Grenoble.

Pour chaque patiente incluse dans l'étude, les informations suivantes ont été recueillies :

- L'âge
- Le nombre d'antécédents médicaux
- Le nombre de traitements personnels médicaux
- La catégorie socio-professionnelle
- Le diagnostic précis : anatomopathologie
- Le stade FIGO au moment du diagnostic,
- Le statut mutationnel BRCA1/2,
- Les lignes de traitement
- Les informations concernant la prise de thérapies complémentaires
- Les effets indésirables rapportés par les patientes lors de l'entretien pharmaceutique et lors de la consultation médicale

Les données ont été pseudoanonymisées par un codage : initiales + numéro. L'accès au fichier nominatif a été protégé par un mot de passe.

2.4 Analyse des interactions potentielles entre les thérapies complémentaires et les thérapies anticancéreuses

Pour chacune des patientes, les données suivantes ont été recueillies :

- La présence ou non d'au moins une interaction;
- Le nombre d'interactions détectées ;
- Le nombre d'absence de données d'interaction.

2.4.1 Interactions plantes / anticancéreux

Afin d'identifier les interactions entre les plantes utilisées par les patientes de notre étude et les anticancéreux, deux outils ont été utilisés: Hedrine et About Herbs.

En effet, le recours à au moins deux sources d'informations différentes est fortement recommandé par la SFPO (42).

Tous les couples « plantes / anticancéreux » ont été testés avec ces deux outils.

Par ailleurs, l'outil Drugs.com employé par de nombreux étudiants a aussi été testé afin de connaître sa fiabilité vis-à-vis de l'identification des interactions plantes / anticancéreux.

2.4.2 Interactions huiles essentielles / anticancéreux

Afin d'analyser les interactions potentielles entre les huiles essentielles utilisées par les patientes de notre étude et les anticancéreux prescrits, nous avons dans un premier temps analysé la composition de chaque huile essentielle et identifié les composants des huiles essentielles susceptibles d'agir sur les cytochromes pour pouvoir conclure à la présence ou non d'un risque potentiel d'interaction pharmacocinétique.

Nous avons dans un second temps identifié le profil de toxicité de chacune d'entre elles (ex : hépatotoxique, néphrotoxique, photosensibilisant ...) et déterminer s'il y avait une potentialisation possible de la toxicité des anticancéreux utilisés simultanément. Enfin, les propriétés pharmacologiques de chaque huile essentielle a été prise en compte afin de déterminer la présence ou non d'une éventuelle interaction pharmacologique.

Les outils utilisés pour cette analyse sont la base de données publique des médicaments, la pharmacopée française et européenne, le livre Essential Oil Safety : A Guide for Health Care Professionals, de Robert Tisserand et Rodney Young (43), la thèse « aromathérapie en cancérologie : rationnel, intérêt et limite »(44), et Pubmed.

2.4.3 Interactions compléments alimentaires (à l'exclusion des plantes) / anticancéreux

Afin d'analyser les interactions potentielles entre les compléments alimentaires figurant à l'annexe 9 utilisées par les patientes de notre étude et les anticancéreux prescrits, nous avons utilisé la base de données publique des médicaments, About Herbs et les informations disponibles dans le service d'HDJ oncologie du CHU de Grenoble issues du centre régional de pharmacovigilance. En l'absence de données, Pub-med et Google scholar ont été utilisés.

2.5 Présentation des outils Hedrine, About Herbs, Drugs.com

2.5.1 Présentation d'Hedrine

Hedrine est un outil d'aide à la décision pour les interactions plante-médicament.

Il recense les études cliniques et les cas rapportés d'interactions entre des plantes médicinales et des médicaments allopathiques. Figurent également les mécanismes pharmacodynamiques ou pharmacocinétiques impliqués.

Le site est hébergé par l'Université Grenoble Alpes. Son accès est limité aux professionnels de santé.

En sélectionnant le nom d'une plante et la dénomination commune internationale (DCI) d'un anticancéreux, Hedrine indique les mécanismes mis en jeu, l'intensité de l'interaction et les sources bibliographiques. Un code couleur aide à l'interprétation du risque d'interaction entre la plante et la DCI.

Cet outil fait partie des outils recommandés par la SFPO (45).

2.5.2 Présentation de About Herbs

La base de données About Herbs du Memorial Sloan Kettering Cancer Center est un outil destiné au public et aux professionnels de santé. Cet outil passe en revue de nombreuses plantes et de nombreux compléments alimentaires. Il fournit notamment les informations suivantes :

- L'usage traditionnel de chaque plante ou complément alimentaire
- Les propriétés
- Les effets indésirables
- Les contre-indications
- Les interactions connues avec d'autres plantes ou médicaments
- Les références sont systématiquement indiquées.

Un pharmacien et un expert en botanique gèrent et mettent à jour régulièrement la base de données avec l'aide d'autres experts du service de médecine intégrative MSK.

Cet outil fait partie des outils recommandés par la SFPO (45).

2.5.3 Présentation de Drugs.com

La base de données Drugs.com permet d'analyser les interactions entre les médicaments et les plantes ou minéraux. Il s'agit d'un outil destiné au public et aux professionnels de santé. Une échelle facilite l'interprétation du risque d'interactions (**Figure 4**). Les interactions avec les aliments sont aussi fournies. Cette base de données est actualisée par l'American Society of Health-System Pharmacists, Cerner Multum et IBM Watson Micromedex.

Classification des interactions médicamenteuses	
Ces classements ne sont qu'indicatifs. La pertinence d'une interaction médicamenteuse particulière pour un individu spécifique est difficile à déterminer. Consultez toujours votre fournisseur de soins de santé avant de commencer ou d'arrêter tout médicament.	
● Majeur	Très significatif sur le plan clinique. Évitez les combinaisons; le risque de l'interaction l'emporte sur le bénéfice.
● Modéré	Modérément cliniquement significatif. Évitez généralement les combinaisons; ne l'utilisez que dans des circonstances particulières.
● Mineure	Minimalement cliniquement significatif. Minimiser les risques ; évaluer le risque et envisager un médicament alternatif, prendre des mesures pour contourner le risque d'interaction et/ou mettre en place un plan de surveillance.
○ Inconnu	Aucune information d'interaction disponible.

Figure 4 : Classification des interactions médicamenteuses

2.6 Analyses statistiques

Les données qualitatives sont présentées sous forme de fréquences absolues, pourcentages. Ces données seront comparées à l'aide du test du Chi2 ou du test de Fisher en cas de non-respect des conditions d'application du Chi2.

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

Le test de Shapiro-wilk a été réalisé afin de vérifier la normalité de la distribution de la variable quantitative âge.

Différentes variables (âge, catégorie socioprofessionnelle, stade FIGO, statut mutationnel BRCA1/2, nombre de lignes de traitement anticancéreux, nombre d'antécédents médicaux) ont été comparées entre les deux sous-groupes de l'étude afin d'identifier le profil des patientes susceptibles de prendre des thérapies complémentaires :

- Groupe 1 : Patientes ne prenant pas de thérapies complémentaires
- Groupe 2 : Patientes prenant des thérapies complémentaires

Le risque alpha a été fixé à 0,05.

Le logiciel JAMOVI version 2.3.21 a été utilisé pour effectuer l'analyse statistique.

3 Résultats

3.1 Effectifs de la population de l'étude

65 patientes ont été incluses dans l'étude (**Figure 5**). La précision de l'étude est de 0,17.

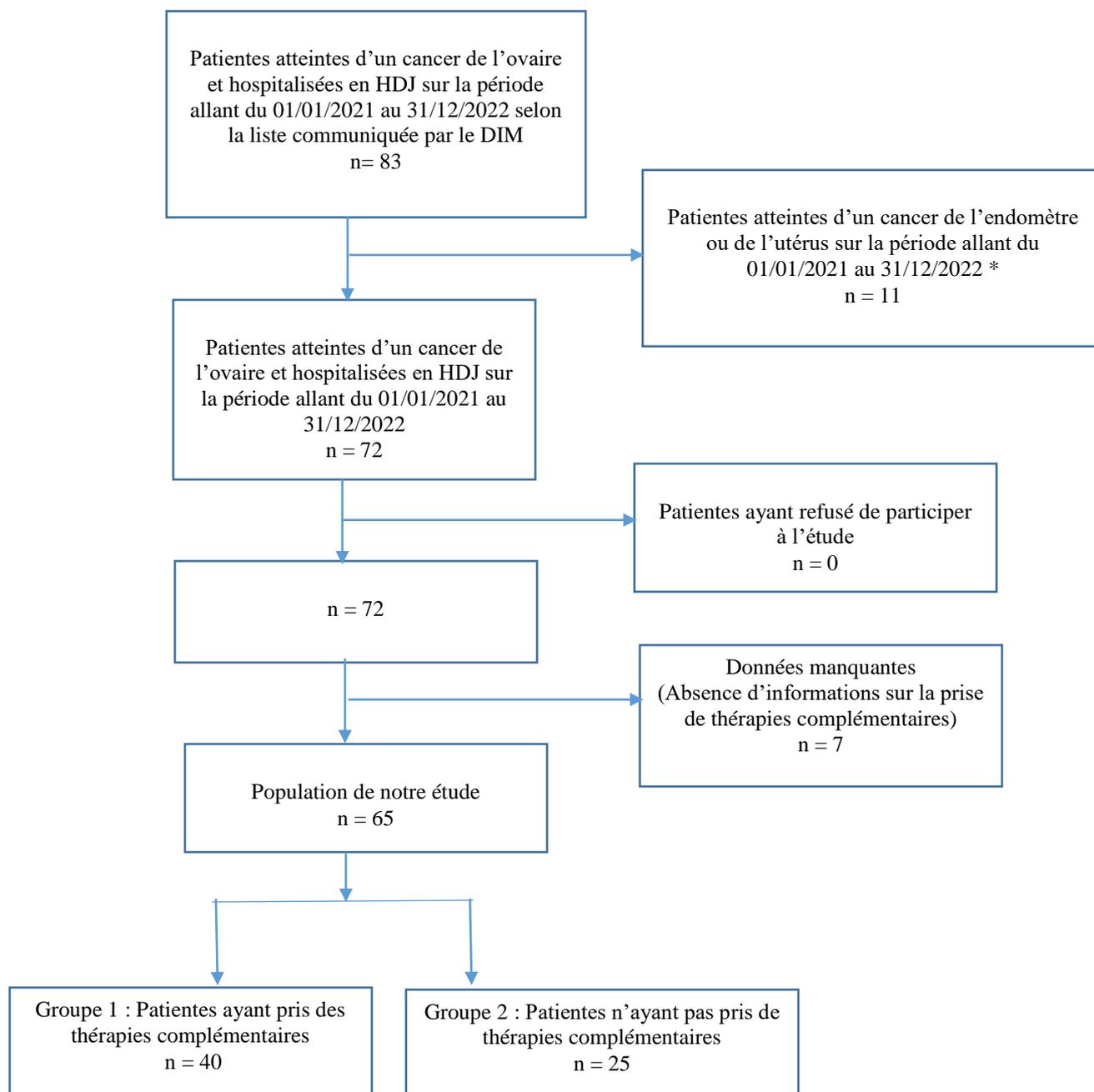


Figure 5 : Flowshart de la sélection des patientes de l'étude

*Parmi les patientes figurant dans la liste communiquée par le département d'information médicale (DIM), 11 patientes étaient atteintes d'un cancer de l'endomètre ou de l'utérus, après vérification dans les dossiers médicaux. Elles ont donc été exclues de l'étude.

3.2 Description générale de la population de l'étude

Le tableau ci-dessous décrit les caractéristiques de la population de notre étude.

Tableau 3 : Caractéristiques de la population de l'étude
(n = effectif, m = moyenne, s = écart type, Q1 = 1^{er} quartile, Q3 = 3^{ème} quartile)

Variables	Population totale n= 65	Groupe 1 : Absence de thérapie complémentaire n= 25	Groupe 2 : Thérapie(s) complémentaire(s) n= 40	P-valeur
Caractéristiques socio-démographiques				
Age (m, s)	68 (13)	71,3 (11,2)	65,9 (13,7)	P-valeur=0,10
Age (mediane, Q1 ;Q3)	71 (60 ;79)	72 (63 ;81)	69 (57 ;75,3)	
Age				p-valeur = 0,44
[30-65]	25	8	17	
>65	40	17	23	
Catégories socio-professionnel (n,%)				P-valeur=0,21
Cadre/Chef d'entreprise	21 (33,3)	7 (11,1)	14 (22,2)	
Employé/Ouvrier/Agriculteur	35 (55,6)	13 (20,6)	22 (34,9)	
Sans emploi	7 (11 ,1)	5 (7,9)	2 (3,2)	
Caractéristiques liés à la maladie				
Diagnostic anatomopathologique (n ;%)				
Adénocarcinome séreux de haut grade	49 (75,4)	18 (27,7)	31 (47,7)	
Adénocarcinome séreux de bas grade	3 (4,6)	1 (1,5)	2 (3,1)	
Adénocarcinome mucineux	1 (1,5)	1 (1,5)	0 (0,0)	
Adénocarcinome endométrioïde	2 (3,1)	1 (1,5)	1 (1,5)	
Adénocarcinome à cellules claires	3 (4,6)	0 (0,0)	3 (4,6)	
Adénocarcinome indifférencié	2 (3,1)	0 (0,0)	2 (3,1)	
Autres	5(7,7)	4 (6,2)	1 (1,5)	
Stade de la maladie (FIGO 2014) (n ;%)				P-valeur=0,62
Stade I	6 (9,2)	1 (1,5)	5 (7,7)	
Stade II	1 (1,5)	0 (0,0)	1 (1,5)	
Stade III	43 (66,2)	17 (26,2)	26 (40)	
Stade IV	15 (23,1)	7 (10,8)	8 (12,3)	
Statut BRCA1/2 (n ;%)				P-valeur=0,75
Muté	18 (34,0)	7 (13,2)	11 (20,8)	
Non muté	35 (66,0)	12 (22,6)	23 (43,4)	
Nombre de ligne de traitements anticancéreux (n, %)				P-valeur = 0,02
1	37 (56,9)	19 (29,2)	18 (27,7)	
>1	28 (43,1)	6 (9,2)	22 (33,8)	
Comorbidités				
Antécédents médicaux (n,%)				P-valeur=0,59
Oui	43 (66,2)	18 (27,7)	25 (38,5)	
Non	22 (33,8)	7 (10,8)	15 (23,1)	
Traitements personnels au long cours (n,%)				P-valeur=0,59
Oui	43 (66,2)	18 (27,7)	25 (38,5)	
Non	22 (33,8)	7 (10,8)	15 (23,1)	
Nombre de traitements personnels au long cours (n,%)				P-valeur=0,19
<5	53 (81,5)	18 (27,7)	35 (53,8)	
≥5	12 (18,5)	7 (10,8)	5 (7,7)	

3.2.1 Age

Les patientes de notre étude sont âgées en moyenne de 68 ans (écart-type = 13) (**Tableau 3**). La patiente la plus jeune est âgée de 30 ans et la plus âgée de 90 ans avec une médiane à 71 ans (1^{er} quartile=60 ans, 3^{ème} quartile = 79 ans).

Les patientes prenant des thérapies complémentaires ont un âge moyen de 65,9 ans (écart-type = 13,7) (**Tableau 3**). La patiente la plus jeune est âgée de 30 ans et la plus âgée de 90 ans avec une médiane à 69 ans (1^{er} quartile=57 ans, 3^{ème} quartile = 75,3 ans).

Les patientes ne prenant pas de thérapies complémentaires ont un âge moyen de 71,3 ans (écart-type = 11,2) (**Tableau 3**). La patiente la plus jeune est âgée de 45 ans et la plus âgée de 87 ans avec une médiane à 72 ans (1^{er} quartile=63 ans, 3^{ème} quartile = 81 ans).

3.2.2 Catégorie socioprofessionnelle

Parmi les patientes de notre étude, 1/3 sont cadres ou cheffes d'entreprise. Plus de la moitié sont employées, ouvrières ou agricultrices et environ 10% n'ont pas d'emploi (**Tableau 1** **Tableau 3**).

Nous notons deux données manquantes (3%) concernant la catégorie socioprofessionnelle. Cette information n'a pas été retrouvée dans les dossiers de deux patientes de notre étude.

3.2.3 Diagnostic histopathologique

Parmi les 65 patientes de notre étude, plus des $\frac{3}{4}$ sont atteintes d'un adénocarcinome séreux de haut grade (n = 49, 75,4%) (**Tableau 3**). Les autres types histologiques sont retrouvés de façon minoritaire dans notre étude.

3.2.4 Stade de la maladie au moment du diagnostic (selon FIGO 2014)

Parmi les 65 patientes de notre étude, la majorité (n=58, 89,3%) a été diagnostiquée à un stade avancé (stade III et IV) (**Tableau 3**).

3.2.5 Statut mutationnel BRCA1/2

L'information concernant le statut mutationnel n'a pas été retrouvée dans le dossier médical pour 12 patientes de notre étude (18,5%),

Parmi les 53 patientes pour lesquelles le statut mutationnel était indiqué, 2/3 avait un statut BRCA1/2 non muté.

3.2.6 Nombre de lignes de traitement anticancéreux

56,9% des patientes ont reçu uniquement une ligne de traitement. Nous remarquons que parmi celles ayant reçu plus d'une ligne de traitement (26, 43,1%), une majorité d'entre elles a eu recours à des thérapies complémentaires (78,4%). Néanmoins, nous notons une absence de différence significative concernant le recours aux thérapies complémentaires parmi celles n'ayant eu qu'une seule ligne de traitement anticancéreux.

3.2.7 Anticancéreux prescrits

La totalité des patientes de notre étude a bénéficié d'une première ligne par l'association carboplatine / paclitaxel. Parmi elles, 46 patientes (70,7%) ont bénéficié d'un traitement par bévaccizumab associé d'emblée au carboplatine et au paclitaxel ou en maintenance après les 6 cures de carboplatine / paclitaxel.

16 patientes (24,6%) ont bénéficié d'une maintenance par olaparib et 14 (21,5%) par niraparib.

28 patientes (43%) sont en rechute et ont reçu en 2^{ème} et/ou 3^{ème} ligne les associations suivantes:

- carboplatine / gemcitabine (n=23, 35,4%)
- carboplatine / caelyx (n=5, 7,7%)
- caelyx / yondelis (n=5, 7,7%)

Par ailleurs, 13 patientes ont bénéficié d'une monothérapie par caelyx, topotécan, gemcitabine ou paclitaxel. Une patiente a bénéficié d'une 5^{ème} ligne par palbociclib / letrozole dans le cadre de la prise en charge d'un adénocarcinome séreux de bas grade.

3.2.8 Antécédents médicaux

Parmi les 65 patientes de notre étude, près des 2/3 (n=43) a au moins un antécédent médical qui nécessite la prise d'au moins un traitement au long cours (**Tableau 3**).

3.2.9 Traitements personnels au long cours

La majorité des patientes de notre étude (n=53, 81,5%) prend moins de 5 médicaments au long cours. Parmi elles, près de 50% prennent des thérapies complémentaires.

3.3 Tolérance aux anticancéreux de première ligne utilisés dans le cancer de l'ovaire

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés par les patientes sont ceux décrits de façon fréquente dans les RCP :

- les troubles digestifs (nausées et vomissements, constipation),
- l'asthénie,
- les douleurs abdominales,
- l'alopécie,
- la diminution de l'appétit,
- l'insomnie, l'anxiété,
- les paresthésies

3.4 Recours aux thérapies complémentaires

3.4.1 Descriptif du nombre de thérapies complémentaires utilisées

Le tableau ci-dessous décrit le nombre de produits différents utilisés par les patientes de notre étude pour chaque catégorie.

Tableau 4 : Nombre de produits utilisés par catégorie

Variables : Nombre de produit utilisés		Groupe 2 : Thérapie(s) complémentaire(s) n= 40
Phytothérapie (n,%)		26 (65)
1		7 (17,5)
2		5 (12,5)
3		2 (5)
4		5 (12,5)
>6		4 (10)
Données manquantes		3 (7,5)
Aromathérapie (n,%)		7 (17,5)
1		5 (12,5)
>6		2 (5)
Homéopathie (n,%)		7 (17,5)
3		1 (2,5)
6		2 (5)
13		2 (5)
Données manquantes		2 (5)
Compléments alimentaires à base de vitamines, minéraux, micro-organismes, algues utilisés (n,%)		21 (52,5)
1		8 (20)
2		7 (17,5)
≥3		6 (15)

3.4.2 La phytothérapie

Parmi les 40 patientes prenant des thérapies complémentaires, près des 2/3 (**26 patientes (65%)**) a eu recours à de la phytothérapie.

Cette étude rétrospective a permis de mettre en évidence **38 plantes** différentes utilisées par celles-ci avec en moyenne **3,4 plantes par patientes [min=1 ; max=13]**. La liste des plantes consommées par les patientes de notre étude et la fréquence de leur utilisation figurent dans l'**Annexe 6**. Parmi les plantes les plus utilisées, nous retrouvons **la verveine, le thé vert, le chardon marie, l'artichaut, le thym, le tilleul, le radis noir, le psyllium, le nigelle et le curcuma**.

3.4.3 L'aromathérapie

Parmi les patientes prenant des thérapies complémentaires, une minorité (**7 patientes (17,5%)**) a eu recours à l'aromathérapie.

Cette étude rétrospective a permis de mettre en évidence **10 huiles essentielles différentes** utilisées par les patientes de notre étude avec en moyenne **2,6 (min = 1, max=7) huiles essentielles par patiente**. La liste des huiles essentielles consommées par les patientes de notre étude et la fréquence d'utilisation figurent dans l'**Annexe 7**.

Parmi les produits d'aromathérapie les plus utilisées, nous retrouvons **les huiles essentielles de ravintsara, de menthe poivrée, d'eucalyptus radié et de lavande vraie**.

3.4.4 L'homéopathie

Parmi les patientes prenant des thérapies complémentaires, très peu (**7 patientes (17,5%)**) ont eu recours à de l'homéopathie.

Cette étude rétrospective a permis de mettre en évidence **29 produits homéopathiques différents** utilisés par les patientes de notre étude avec en moyenne **6,2 (min=3, max=14) produits homéopathiques par patiente**. La liste des médicaments homéopathiques consommés par les patientes de notre étude et la fréquence d'utilisation figurent dans l'**Annexe 8**.

Parmi les produits homéopathiques les plus utilisés, nous retrouvons **Nux vomica 5 CH**.

3.4.5 Les autres compléments alimentaires

Parmi les patientes prenant des thérapies complémentaires, plus de la moitié (**21 patientes (52,5%)**) a eu recours à des compléments alimentaires à base de vitamines, minéraux, algues ou micro-organismes.

Cette étude rétrospective a permis de mettre en évidence **33 compléments alimentaires** à base de vitamines, minéraux, algues ou micro-organismes différents utilisés par les patientes de notre étude **ou 42 composants différents** avec en moyenne **2,3 [min=1; max=8] compléments alimentaires par patientes**. La liste et la fréquence d'utilisation de chaque produit figurent dans l'**Annexe 9**.

Parmi les compléments alimentaires les plus utilisés, nous retrouvons **la vitamine C, les probiotiques, la vitamine D, le magnésium marin, la propolis, le cuivre colloïdal, la spiruline, le lithotamne, et la mélatonine**.

3.5 Les indications

Parmi les usages des thérapies complémentaires prises par les patientes de notre étude, nous retrouvons :

- les nausées et les vomissements (ex : le gingembre, la chicorée, l'huile essentielle de menthe poivrée, les granules de nux vomica et d'ipéca),
- la constipation (ex : le psyllium, l'ispaghul, la figue, l'artichaut, l'aloès du cap, le pissenlit),
- la perte d'appétit (ex : la chicorée),
- les spasmes (ex : l'angélique, l'huile essentielle de lavande vraie, l'huile essentielle de petit grain bigarade, l'huile essentielle d'Ylang-Ylang),
- les aphtes (ex : les granules de kalium bichromicum),

- les « dysfonctions biliaires » (ex : l'artichaut, le chardon marie, le curcuma, le radis noir),
- l'insomnie et l'anxiété (ex : valériane, passiflore, escholtzia, verveine, mélisse, sédatif PC),
- la fatigue (ex : l'astragal, le ginseng, le lapacho),
- la stimulation de l'immunité (ex : l'échinacée, le lapacho)

3.6 Interactions thérapies complémentaires / traitements anticancéreux

3.6.1 Nombre d'interactions plantes / anticancéreux

157 couples plantes / anticancéreux ont été analysés à l'aide des différents outils présentés précédemment.

Les informations concernant l'artichaut, la figue, le radis noir, le tilleul, la verveine, la chicorée ne figuraient pas dans les trois outils utilisés.

Concernant les 26 patientes ayant eu recours à des plantes, au moins une interaction plante / anticancéreux a été identifiée **chez plus de 50% des patientes (n=16, 61,5%)** en prenant en compte les trois outils utilisés.

Parmi les 26 patientes ayant eu recours à des plantes à l'exclusion des 3 patientes pour lesquelles nous n'avions pas connaissance des plantes utilisées (données manquantes), nous avons retrouvé en moyenne **2,4 [min= 0- max= 10]** interactions plantes / anticancéreux par patiente, mises en évidence lors de l'analyse.

Au total, le nombre d'interactions détectées par Hedrine, About Herbs et Drugs.com est respectivement 52, 45 et 2 interactions (**Tableau 5**).

Nous pouvons noter une absence d'informations pour environ 50% des couples plantes / anticancéreux analysés (**Tableau 5**).

Le tableau ci-dessous décrit le nombre d'interactions détectées par chacun des trois outils, le nombre d'absence d'interaction, la présence d'au moins une interaction pour chaque patiente et l'absence d'interaction.

Tableau 5 : Fiabilité des outils Hedrine, About Herbs, Drugs.com

	HEDRINE	ABOUT HERBS	DRUGS.COM
Nombre de patientes concernées par la présence d'au moins une interaction	15	14	2
Nombre d'interactions détectées pour chacun des trois outils	52	45	2
Nombre d'absence de données d'interaction pour chacun des trois outils	72	83	90
Absence d'interaction	33	29	65

Compte tenu du nombre assez important de données manquantes, une recherche bibliographique devra être réalisée en complément des outils utilisés.

3.6.2 Nombre d'interactions huiles essentielles / anticancéreux

41 couples huiles essentielles / anticancéreux ont été analysés à l'aide des différents outils présentés précédemment.

Concernant les 7 patientes ayant eu recours à ces huiles essentielles, au moins une interaction a été identifiée **chez près de la moitié des patientes (n=3, 43%)**.

Parmi les 7 patientes ayant eu recours à ces huiles essentielles, nous avons détecté au total **9 interactions**, ce qui fait en moyenne **1,3 [min= 0- max= 7]** interactions par patiente, mises en évidence lors de l'analyse.

3.6.3 Nombre d'interactions homéopathie / anticancéreux

La dilution des produits homéopathiques consommés par les patientes de notre étude est élevée (>4CH) dans la majorité des cas (n=26, 89,6%) sauf pour Valeriana officinalis utilisée à une dilution de 4CH, Medullos et Nerfs utilisés à une dilution de 8DH.

L'article L5121-13 du CSP précise que « le degré de dilution garantissant l'innocuité du médicament » correspond à une situation où « le médicament ne peut contenir ni plus d'une partie par 10 000 de la teinture mère, ni plus d'un centième de la plus petite dose utilisée éventuellement en allopathie, pour les principes actifs dont la présence dans un médicament allopathique entraîne l'obligation de présenter une prescription médicale » (46). Il est ainsi communément admis que des dilutions homéopathiques supérieures à la 4ème CH ou à la 8ème DH ne présentent pas de risque toxique ou d'interaction.

De ce fait, les produits utilisés par les patientes de notre étude ne sont pas responsables d'interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. De plus, Medullos et Nerfs utilisés à une dilution de 8DH du fait de la nature même des souches n'entraînent pas d'interaction.

3.6.4 Nombre d'interactions compléments alimentaires (à l'exception des plantes) / anticancéreux

131 couples compléments alimentaires / anticancéreux ont été analysés à l'aide des différents outils présentés précédemment.

Concernant les 21 patientes ayant eu recours à ces compléments alimentaires, au moins une interaction a été identifiée **chez plus de 90% des patientes (n=19, 90,5%)**.

Parmi les 21 patientes ayant eu recours à ces compléments alimentaires, nous avons détecté au total **54 interactions**, ce qui fait en moyenne **2,6 [min= 0- max= 9]** interactions par patiente, mises en évidence lors de l'analyse.

3.6.5 Exemples d'interactions thérapies complémentaires / anticancéreux

Dans cette étude, nous nous sommes intéressés uniquement à l'impact des thérapies complémentaires sur les anticancéreux, sans prendre en compte l'impact du traitement anticancéreux sur les thérapies complémentaires.

Cette partie est l'occasion d'aborder la toxicité des thérapies complémentaires, en indiquant à travers quelques exemples, les mécanismes d'interactions responsables des effets néfastes potentiels de la prise de thérapie complémentaire associée aux anticancéreux.

Voici quelques exemples d'interactions pharmacocinétiques :

- impactant l'étape de métabolisation (cytochromes)

- **Association curcuma / niraparib**

Plusieurs études in vitro ont montré que le curcuma inhibait ou modifiait l'effet de la glycoprotéine-P (47–49). Ainsi, l'association du curcuma et du niraparib pourrait entraîner une augmentation de l'absorption digestive et de la biodisponibilité du niraparib (substrat de la Pgp), une diminution de son élimination rénale et ainsi une augmentation des concentrations plasmatiques du niraparib associé avec un risque de surdosage et de toxicité.

- **Association flavonoïde / paclitaxel**

Le paclitaxel est un substrat de la glycoprotéine P et du cytochrome P450 3A4. Une étude sur des rats montre que l'administration de flavonoïde (naringine) par voie orale et de paclitaxel par voie intraveineuse entraînerait une augmentation significative de l'AUC du paclitaxel et une clairance retardée par rapport au contrôle (11), avec un risque de surdosage et de toxicité. Cet effet pourrait être observé chez l'homme mais des études complémentaires sont nécessaires afin d'extrapoler ces résultats.

- **Association pamplemousse / paclitaxel**

Le pamplemousse possède des propriétés d'inhibition forte du cytochrome 3A4. En effet, cette inhibition est liée à la présence de naringine et de bergamottine qui sont les principales molécules responsables de cet effet. Le paclitaxel ayant un métabolisme dépendant du CYP3A4, la prise de pamplemousse peut majorer les effets indésirables du paclitaxel et donc la toxicité de la chimiothérapie.(50)

- **Association gingembre / paclitaxel**

Selon une étude de Kimura et Al (51), le gingembre inhiberait le cytochrome P450 3A4. Or le paclitaxel est métabolisé par ce cytochrome. L'administration du paclitaxel et du gingembre pourrait augmenter les concentrations de paclitaxel et ainsi majorer sa toxicité.

Voici quelques exemples d'interactions pharmacodynamiques :

- Antagonisme entre deux substances (anti-oxydant / mécanisme oxydatif)

- **Association spiruline / carboplatine**

La psycocyanine qui est un pigment de la spiruline aurait des propriétés anti-oxydantes avec piégeage des radicaux libres.(52) Or le carboplatine a un mécanisme d'action oxydatif. L'association des deux pourrait donc diminuer l'efficacité du carboplatine.

- Addition d'effet : augmentation de la toxicité ou addition des effets indésirables

- **Association curcuma / carboplatine**

La curcumine présente dans le curcuma est connue comme ayant des propriétés anti-agrégantes plaquettaires (53). Cet effet pourrait s'additionner à l'hématotoxicité (thrombopénie) liée au carboplatine par exemple et ainsi majorer le risque de saignement.

- **Association *Citrus x aurantium* L. / aclitaxel**

L'huile essentielle *Citrus x aurantium* L. est connue pour être phototoxique (44). Or l'administration de paclitaxel peut rendre le patient photosensible. Nous pouvons nous attendre à ce que l'utilisation de cette huile essentielle au cours de la chimiothérapie par paclitaxel majore le risque de réaction de photosensibilité.

3.7 Etude de comparabilité des 2 sous populations de notre étude

A partir des 65 patientes incluses dans notre étude, nous avons créé deux sous-groupes :

- Groupe 1 : Patientes n'ayant pas eu recours à des thérapies complémentaires : 25 patientes (38,5%)
- Groupe 2 : Patientes ayant eu recours à des thérapies complémentaires : 40 patientes (61,5%)

Nous avons cherché à savoir si l'âge, la catégorie socioprofessionnelle, le stade de la maladie et le nombre de lignes de traitement anticancéreux avait un impact sur la prise de thérapies complémentaires.

Par ailleurs, nous avons cherché à savoir si la présence d'antécédents personnels ainsi que le statut BRCA1 étaient différents entre les deux groupes.

3.7.1 Age

Notre étude n'a pas mis en évidence de différence statistiquement significative entre l'âge moyen des femmes prenant des thérapies complémentaires et celles n'en prenant pas. Néanmoins, d'après notre étude, les femmes plus jeunes semblent être plus susceptibles de prendre des thérapies complémentaires ($p=0,10$).

3.7.2 Catégorie socio professionnelle

Notre étude n'a pas mis en évidence de différence statistiquement significative concernant la catégorie socioprofessionnelle des femmes utilisant des thérapies complémentaires et celles n'en prenant pas ($p=0,21$).

3.7.3 Stade de la maladie au moment du diagnostic (FIGO)

Notre étude n'a pas mis en évidence de différence statistiquement significative concernant le stade de la maladie au moment du diagnostic des femmes, entre celles prenant des thérapies complémentaires et celles n'en prenant pas ($p=0,62$).

3.7.4 Nombre de ligne de traitement anticancéreux

Le fait d'avoir eu recours à plus d'une ligne de traitements d'anticancéreux paraît être un facteur influant la prise de thérapies complémentaires ($p=0,02$). En effet, nous observons une différence statistiquement significative entre les femmes prenant des thérapies complémentaires et celles n'en prenant pas, dans le groupe de femmes ayant eu plus d'une ligne de traitement.

3.7.5 Statut mutationnel BRCA 1/2

Notre étude n'a pas mis en évidence de différence statistiquement significative concernant le statut mutationnel BRCA1/2 entre les deux groupes ($p=0,75$).

3.7.6 Antécédent médical et traitement personnel au long cours

Notre étude n'a pas mis en évidence de différence statistiquement significative concernant la présence ou non d'au moins un antécédent médical entre les deux groupes.

En conclusion, le nombre de ligne de traitement anticancéreux apparaît comme le seul facteur influençant la prise de thérapies complémentaires.

4 Discussion

4.1 Biais liés au design de l'étude

Notre étude est rétrospective, le nombre de biais est donc forcément plus important qu'une étude prospective.

Les entretiens ont été réalisés par différents internes et externes en pharmacie dépendant des rotations. La manière dont l'entretien a été réalisé aurait donc pu influencer les réponses fournies par les patientes.

Dans la réalisation d'une étude rétrospective sur les dossiers médicaux des patients, nous avons été confrontés au manque de données (patientes n'ayant pas été vu durant l'hospitalisation) et à l'incomplétude des informations recueillies. En effet, toutes les données nécessaires pour réaliser une analyse n'étaient pas disponibles, comme nous allons le voir par la suite. Une étude prospective aurait permis d'améliorer la qualité des résultats obtenus et consolider les résultats de notre étude. Néanmoins, compte tenu de la caractéristique de rareté du cancer de l'ovaire, il aurait été opportun d'effectuer une étude prospective sur plusieurs années afin d'obtenir un nombre suffisant de réponses ou une étude multicentrique en incluant d'autres centres pratiquant le même type d'entretien en hôpital de jour d'oncologie.

Il est cependant important de noter que le recueil des données a été effectué le jour de la venue des patientes. Il n'a donc pas été fait appel à la mémoire des patientes ce qui permet d'éviter le biais de mémorisation.

4.2 Population de notre étude

Les patientes incluses dans notre étude ont des caractéristiques générales identiques à celles atteintes de cancer de l'ovaire dans la population générale. Ce sont des femmes pour la majorité âgées de plus de 50 ans et atteintes pour la majorité d'un cancer de l'ovaire de type épithéliale et de sous-type séreux de haut grade. Le diagnostic a été posé à un stade avancé pour la plupart d'entre elles. (54)

4.3 Tolérance des anticancéreux

Les effets indésirables rapportés par les patientes sont ceux décrits dans les RCP des anticancéreux utilisés dans le cancer de l'ovaire. Ces effets indésirables sont décrits de façon fréquente dans les RCP.

4.4 Recours aux thérapies complémentaires

4.4.1 Prévalence

Près de 60% de nos patientes a eu recours à des thérapies complémentaires dans notre étude. Nous retrouvons le même taux dans la littérature. Selon une revue systématique, la fréquence d'utilisation des thérapies complémentaires chez les patientes atteintes d'un cancer gynécologique varie entre 40,3 % et 94,7 %. (12).

Cette proportion est supérieure à la moyenne d'utilisation des thérapies complémentaires chez les patients traités par chimiothérapie toute pathologie tumorale confondue. En effet, d'après une méta-analyse sur un total de 26 enquêtes provenant de 13 pays, l'utilisation des thérapies complémentaires dans les populations adultes variait de 7% à 64 % avec une moyenne estimée à 31,4%. (1). Cela peut être lié à la spécificité de notre population, et notamment au fait que les patientes sont à un stade avancé de la maladie pour la majorité d'entre elles.

4.4.2 Types de thérapies complémentaires

Une étude prospective multicentrique réalisée auprès des patients et des professionnels de santé de cancérologie dans 4 hôpitaux de la région Rhône-Alpes 2009 a montré que 43,9% des patients traités par chimiothérapie utilisaient de la phytothérapie, 69,8% de l'homéopathie et 6% des compléments alimentaires (55).

Le taux plus important d'utilisation de phytothérapie et de compléments alimentaires par les patientes de notre étude peut être justifié par le fait que notre population est exclusivement composée de femmes et atteinte d'une pathologie à un stade avancé pour la plupart d'entre elles. En effet, d'après cette même étude, la nature du sexe a un impact sur l'utilisation de thérapies complémentaires avec une utilisation plus importante chez les femmes : 79,3% des personnes utilisant des thérapies complémentaires dans cette étude étaient des femmes (55). De plus, selon certaines études, les femmes présentant un stade évolué de la maladie seraient plus sujettes à prendre des thérapies complémentaires.

Par ailleurs, le taux plus faible d'utilisation de l'homéopathie peut être dû au fait que l'homéopathie est dé remboursée depuis le 1^{er} janvier 2021 (56), date de début de notre étude.

Les produits à base de plantes et les vitamines et minéraux sont les thérapies complémentaires qui ont été les plus utilisées par les patientes de notre étude. Le recours à ces produits a été retrouvé de la même façon dans plusieurs études (30) et notamment dans une revue systématique de Dercan Akpunar et Al. sur l'utilisation de la médecine complémentaire et alternative chez les patientes atteintes d'un cancer gynécologique. (12).

4.4.3 Indications

Parmi les indications des thérapies complémentaires utilisées par les patientes de notre étude, nous retrouvons la gestion des effets indésirables liés aux anticancéreux : les nausées et vomissements, la constipation, les aphtes, la perte d'appétit, la fatigue, et l'insomnie. Par ailleurs, certaines thérapies complémentaires sont indiquées pour stimuler le système immunitaire et diminuer l'anxiété. Enfin, de nombreuses patientes ont utilisé des thérapies complémentaires indiquées dans les troubles hépato-biliaires.

Or, parmi les raisons pour lesquelles, les patientes ont recours à des thérapies complémentaires, plusieurs études font part de la réduction des effets indésirables du traitement du cancer, la relaxation physique et psychologique et le renforcement du système immunitaire (12). Ce qui est en cohérence avec les résultats obtenus.

4.5 Analyse des interactions thérapies complémentaires / anticancéreux

4.5.1 Informations disponibles pour l'analyse

Selon les recommandations de la SFPO, l'analyse doit prendre en compte l'identification la plus précise possible de la thérapie complémentaire (identité, forme, composition), la quantité consommée, ses modalités de prise, sa provenance, son statut réglementaire, les effets décrits, le bénéfice attendu et/ou perçu par le patient (57).

Les informations disponibles dans les dossiers médicaux n'ont malheureusement pas permis de suivre ces recommandations. Cette étude pourrait être complétée par une étude ancillaire. Celle-ci consisterait à recueillir les informations manquantes afin d'améliorer la qualité de l'étude et de préciser les résultats obtenus. Des entretiens téléphoniques pourraient être réalisés.

Pour ce faire, les informations complémentaires à recueillir seraient les suivantes:

- Les chémotypes des huiles essentielles, le nom latin et la partie utilisée (feuille, herbe, racine, graine, écorce, fleur...) pour une identification précise
- Les modalités de prise : la voie d'administration, le schéma posologique : cette information était néanmoins présente dans la majorité des cas.

Les informations essentielles étaient disponibles pour l'homéopathie (souche et dilution hahnemannienne) et les compléments alimentaires (nom de commercialisation, composition).

Par ailleurs, il aurait été intéressant de connaître la provenance, le statut réglementaire et l'origine de la prescription (professionnel médical, paramédical ou indication par un spécialiste en thérapies complémentaires) et du conseil (entourage, lecture dans un article de

presse, internet ...) et les bénéfices attendus de façon précise (guérison, soulagement des symptômes).

4.5.2 Outils employés

La recommandation n°6 de la SFPO concernant les sources à utiliser pour réaliser l'analyse a été respectée (42). Au moins deux sources ont été utilisées (Base de données Hedrine-Thériaque, About Herbs, Pubmed, RCP/base de données publiques des médicaments).

Néanmoins, l'utilisation des deux outils Hedrine et About Herbs pour identifier les interactions plantes / anticancéreux ne permet pas d'être exhaustive. Certaines plantes ou médicaments ne sont pas disponibles dans les outils d'analyses rapides utilisés. Une recherche bibliographique exhaustive permettrait de compléter les données disponibles sur les deux outils. La question est alors de savoir si cela est réalisable en routine. En effet, ce travail étant chronophage, il nécessiterait des moyens importants.

Par ailleurs, le nombre d'interactions identifiées via l'outil Drugs.com est faible. Ce travail a montré que cet outil n'est pas adapté à l'analyse de ce type d'interaction. Nous pouvons d'ailleurs noter qu'il ne s'agit pas d'un outil recommandé par la SFPO pour ces analyses. Néanmoins, il s'agit d'un outil recommandé par l'AFSOS pour analyser les interactions médicamenteuses (58).

4.5.3 Difficultés rencontrées liées à l'absence de données chez l'homme

Lors de l'analyse des interactions, nous avons été confrontés à différentes difficultés. En effet, la plupart des études étaient réalisées *in vitro* ou sur l'animal, ce qui pose le problème de l'extrapolation à l'homme. De plus, certaines études avaient été réalisées sur de faibles effectifs de volontaires sains, nous pouvons nous interroger sur l'extrapolation au niveau de la population malade. Enfin, les mécanismes d'interaction n'étaient pas toujours identifiés dans les études. Ces éléments ont donc rendu difficile cette analyse.

Il est important de noter que les conclusions qui ont pu être faites concernant la présence d'une éventuelle interaction chez nos patientes pourraient être différentes selon la méthodologie employée et le professionnel réalisant cette analyse.

En effet, il est arrivé que les conclusions que nous avons pu faire sur une éventuelle interaction n'étaient pas la même que celle indiquées dans le dossier pharmaceutique. Cela pourrait être lié aux sources utilisées qui sont variées et parfois contradictoires, à l'évolution des connaissances, ou à la variabilité d'appréciation interprofessionnelle. Les sources employées par les pharmaciens n'ayant pas été indiquées dans les dossiers pharmaceutiques, une comparaison n'a donc pas pu être réalisée.

Selon les études, le nombre de patients concernés par une interaction potentielle varie de 27 % à 90 % des participants (2–5). Cette différence est liée aux différentes méthodologies employées dans les études. Dans notre étude, nous avons supposé l'existence d'une interaction chez les patientes même avec des preuves de faible niveau (études *in vitro* et *in vivo* chez l'animal) qui ne signalaient aucun effet cliniquement significatif chez l'homme. En effet, nous avons trouvé une part importante de patientes concernées par une interaction (plus

de 90% pour les compléments alimentaires à base de vitamines et minéraux et autres et près de 50% pour la phytothérapie). Le nombre d'interactions identifiées aurait été certainement inférieur à celui trouvé en excluant ces études et en ayant à disposition la totalité des informations concernant la prise de ces thérapies complémentaires (dose administrée, fréquence et moment d'administration, etc).

Ces éléments rendent complexes l'interprétation et la position du professionnel de santé par rapport à la réponse à donner aux patients. Néanmoins, il est important de rester prudent et la relation de confiance entre le patient et les professionnels de santé reste centrale.

4.6 Comparabilité des deux sous populations de notre étude

4.6.1 Age

D'après une étude réalisée incluant 2508 femmes atteintes d'une tumeur maligne gynécologique, l'utilisation des médecines complémentaires et alternatives était la plus élevée dans les groupes d'âge de plus de 65 ans ($P < 0,01$) (30). Les résultats de notre étude ne montrent pas de différence statistiquement significative entre le groupe prenant des thérapies complémentaires et celui n'en prenant pas, concernant l'âge ($p=0,44$). Cela peut être expliqué par le fait que notre échantillon est faible et ne permet donc pas de mettre en évidence de différence. De plus, la population de notre étude est principalement une population âgée de plus de 60 ans du fait des caractéristiques épidémiologiques du cancer de l'ovaire, il peut être plus difficile de mettre en évidence une différence.

4.6.2 Catégorie socioprofessionnelle

D'après plusieurs études (31), dont celles incluant 2508 femmes atteintes d'une tumeur maligne gynécologique (30), l'utilisation des médecines complémentaires et alternatives était plus fréquente chez les femmes avec un niveau d'études plus élevé ($P < 0,01$). Les résultats de notre étude ne montrent pas de différence statistiquement significative entre le groupe prenant des thérapies complémentaires et celui n'en prenant pas concernant la catégorie socio-professionnel ($p=0,21$). Cela peut être expliqué par le fait que notre échantillon est faible et ne permet donc pas de mettre en évidence de différence.

4.6.3 Stade de la maladie

Notre étude n'a pas mis en évidence de différence statistiquement significative entre le stade de la maladie au moment du diagnostic des femmes prenant des thérapies complémentaires et celles n'en prenant pas contrairement à certaines études qui montrent que les femmes en stades avancés sont plus susceptibles de prendre des thérapies complémentaires. Cela peut être lié toujours au faible effectif de patientes et au fait que les patients de notre étude sont pour la majorité atteintes d'un cancer de l'ovaire à un stade avancé (89,3 % en stade III ou IV), il est donc difficile de mettre en évidence une différence statistiquement significative.

4.6.4 Nombre de ligne de traitement

Parmi les femmes ayant eu plus d'une ligne de traitements, une majorité a eu recours à des thérapies complémentaires. Le fait d'avoir eu plusieurs lignes de traitements peut paraître comme un facteur influençant la prise de thérapies complémentaires ($p=0,02$). Il s'agit d'un facteur ayant été identifié dans plusieurs études.(32,55,59).

PARTIE III : Quelles thérapies complémentaires peut-on conseiller à ces patientes ?

1 Introduction

Comme nous avons pu le montrer en deuxième partie, l'utilisation des thérapies complémentaires et en particulier la phytothérapie est courante chez les femmes traitées pour un cancer de l'ovaire. Ces thérapies ont probablement été utilisées en partie pour prévenir ou atténuer les effets indésirables des anticancéreux. Or, comme nous l'avons évoqué, ces thérapies sont susceptibles d'interagir avec les anticancéreux. Nous avons donc souhaité proposer des thérapies complémentaires à base de plantes pouvant être utilisées en toute sécurité chez ces patientes et indiquées dans la prise en charge des nausées et vomissements, de la constipation, de la perte d'appétit, de la fatigue, de l'insomnie/l'anxiété, et des spasmes digestifs.

2 Matériel et méthode

2.1 Type de produits conseillés

Pour ce travail, nous avons fait le choix de proposer des médicaments à base de plantes exclusivement et non des compléments alimentaires. En effet, comme évoqué en première partie, la qualité des médicaments à base de plante est la même que celle imposée pour les autres médicaments : des contrôles qualité des matières premières (plantes), des produits de transformation (extraits, poudre) et des produits finis sont exigés. De plus, le circuit des médicaments est, par principe, considéré comme sécurisé. En effet, un médicament est obligatoirement fabriqué par un établissement pharmaceutique autorisé (60) et sa délivrance au public est réservée aux pharmaciens légalement habilités à exercer la pharmacie (61). Le patient sera donc automatiquement orienté vers une pharmacie et la question de la qualité liée au lieu d'achat ne se posera pas.

2.2 Etapes

Ce travail nécessite plusieurs étapes :

- 1 : Rechercher les médicaments à base de plantes disponibles sur le marché.
- 2 : Identifier les indications de chaque médicament à base de plantes.
- 3 : Analyser les interactions entre les plantes indiquées dans les nausées et vomissements, les spasmes digestifs, la constipation, la perte d'appétit, la fatigue, l'insomnie/l'anxiété, et les anticancéreux utilisés en première ligne du cancer de l'ovaire : carboplatine, paclitaxel, bevacizumab, olaparib et niraparib

A noter :

L'analyse des interactions n'a été faite qu'avec les anticancéreux. Les traitements de support prescrits habituellement par les oncologues (ex : Emend ®, Zophren ®, Forlax ®, Nivestim ® etc) n'ont pas été pris en compte dans ce travail.

Afin de lister les médicaments à base de plantes disponibles sur le marché, nous avons passé en revue les médicaments présents sur le site du gouvernement « la base de données

publique des médicaments » (62). Ont été retirés les médicaments contenant d'autres principes actifs (vitamines, minéraux ...) que des plantes ou des parties de plantes, ainsi que les médicaments retenus comme des médicaments à base de plantes mais qui ne sont plus disponibles sur le marché.

Ces médicaments ont ensuite été classés par indication.

Les outils Hedrine et About Herbs ont été utilisés pour identifier les interactions entre les plantes et les anticancéreux utilisés en première ligne du cancer de l'ovaire.

3 Résultats

3.1 Nombre de médicaments à base de plantes disponibles sur le marché

Au total, nous retrouvons 107 médicaments à base de plantes disponibles sur le marché, en France.

Le schéma ci-dessous récapitule les résultats obtenus (**Figure 6**).

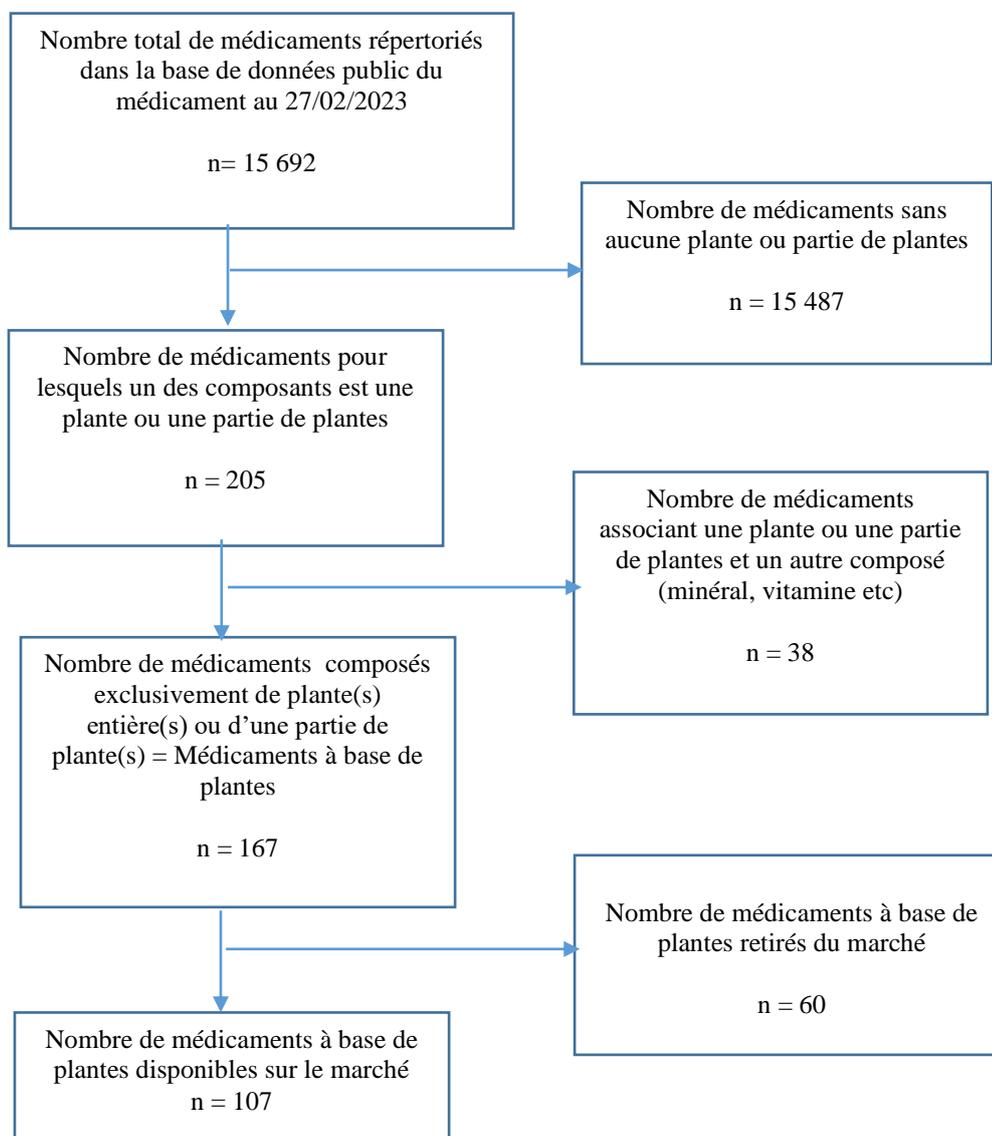


Figure 6 : Nombre de médicaments à base de plantes disponibles sur le marché

3.2 Liste des médicaments à base de plantes disponibles sur le marché

3.2.1 Classification par ordre alphabétique

La liste des médicaments à base de plantes disponibles sur le marché figure dans l'**Annexe 10**.

Parmi ces médicaments, aucun n'est soumis à une prescription médicale, excepté ceux-ci :

- X-PREP ®, poudre orale en sachet (Liste I)
- HUILE GOMENOLEE 2 POUR CENT ®, solution pour instillation nasale (Liste I)
- HUILE GOMENOLEE 5 POUR CENT ®, solution pour instillation nasale (Liste I)
- DROPIZAL ® 10 mg/mL, solution buvable en gouttes (Stupéfiant. Prescription sur ordonnance sécurisée. Prescription limitée à 28 jours)

De plus, aucun des médicaments à base de plantes disponibles sur le marché n'est pris en charge par la sécurité sociale excepté certains médicaments indiqués dans les troubles circulatoires veineux mineurs et la constipation:

- PERMIXON ® 160 mg, gélule (Taux de remboursement : 30%)
- PRODINAN ® 160 mg, gélule (Taux de remboursement : 30%)
- PRUNIER D'AFRIQUE ARROW ® 50 mg, capsule molle (Taux de remboursement : 30%)
- TADENAN ® 50 mg, capsule molle (Taux de remboursement : 30%)
- PSYLIA ®, poudre effervescente pour suspension buvable en sachet (Taux de remboursement : 15%)
- SPAGULAX ® SANS SUCRE, poudre effervescente pour suspension buvable en sachet-dose (Taux de remboursement : 30%)
- SPAGULAX ®, poudre effervescente pour suspension buvable en sachet dose (Taux de remboursement : 30%)

3.2.2 Classification par indication

Les médicaments à base de plantes ont été classés par sphères et selon les indications figurant dans les RCP.

3.2.2.1 Système nerveux

Les médicaments à base de plantes disponibles sur le marché et indiqués dans les troubles du sommeil, l'anxiété, les syndromes dépressifs mineurs et les troubles cognitifs du sujet âgé figurent ci-dessous (**Figure 7**).

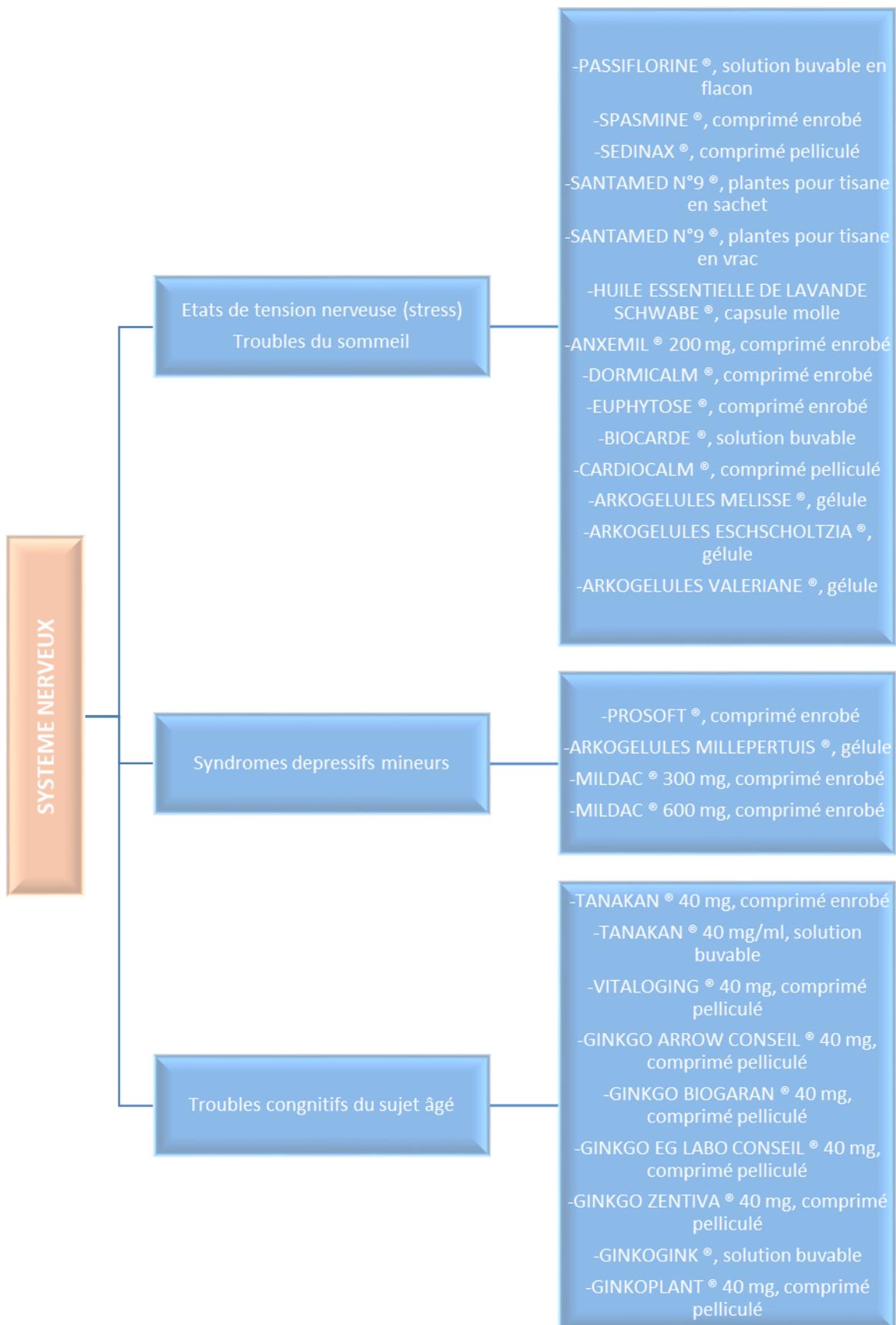


Figure 7: Système nerveux et médicaments à base de plantes

3.2.2.2. Système respiratoire

Les médicaments à base de plantes disponibles sur le marché et indiqués dans les affections bronchiques aiguës bénignes, les rhino sinusites aiguës non compliquées, le rhume, les rhinites crouteuses post-traumatiques, et les enrouements figurent ci-dessous (**Figure 8**).

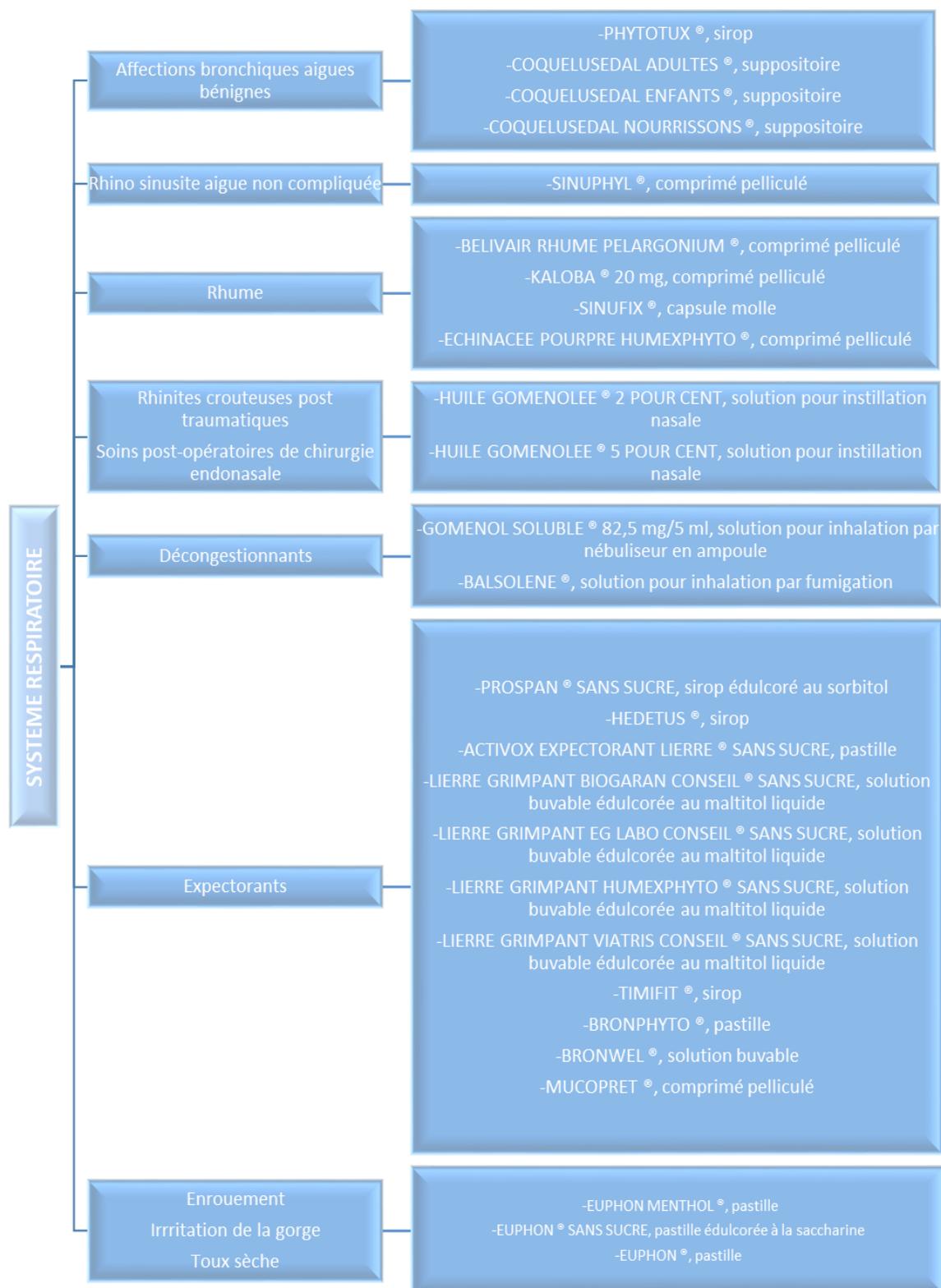


Figure 8 : Système respiratoire et médicaments à base de plantes

3.2.2.2 Système digestif

Les médicaments à base de plantes disponibles sur le marché et indiqués dans les troubles digestifs, la perte d'appétit et comme adjuvant dans les régimes amaigrissants figurent ci-dessous (**Figure 9**).

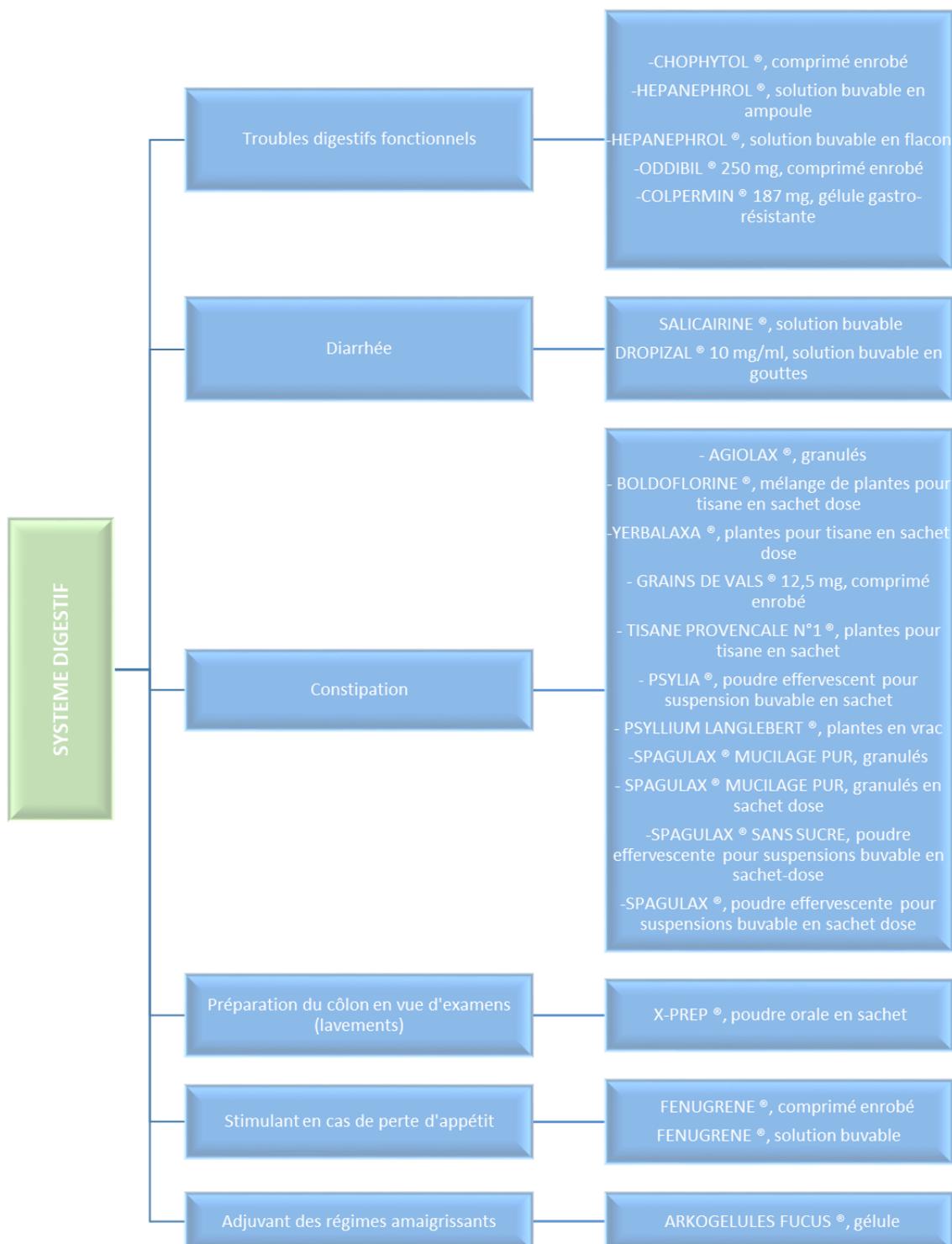


Figure 9 : Système digestif et médicaments à base de plantes

3.2.2.3 Système cardio-vasculaire

Les médicaments à base de plantes disponibles sur le marché et indiqués dans les troubles circulatoires veineux figurent ci-dessous (**Figure 10**).

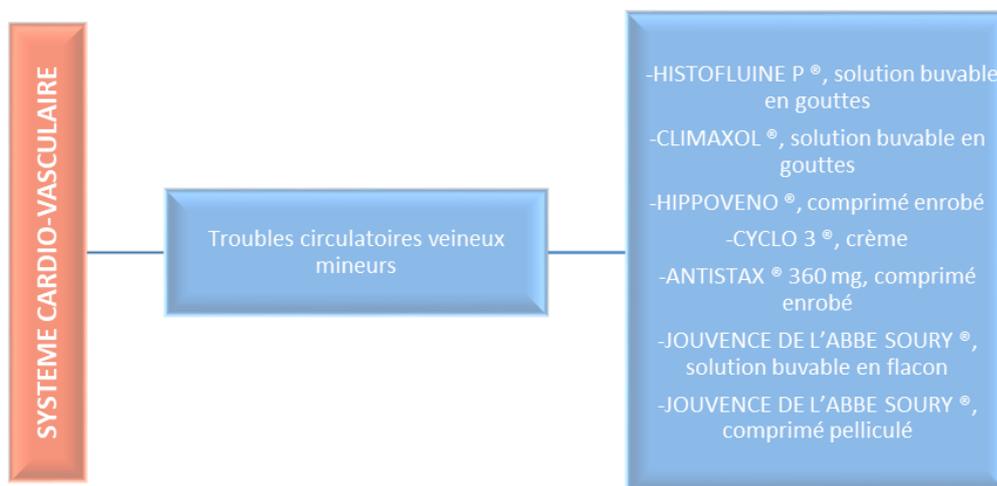


Figure 10 : Système cardio-vasculaire et médicaments à base de plantes

3.2.2.4 Système génito-urinaire et hormones sexuelles

Les médicaments à base de plantes disponibles sur le marché et indiqués dans les troubles urinaires et dans la prise en charge des symptômes liés à la ménopause et au syndrome prémenstruel figurent ci-dessous (**Figure 11**).

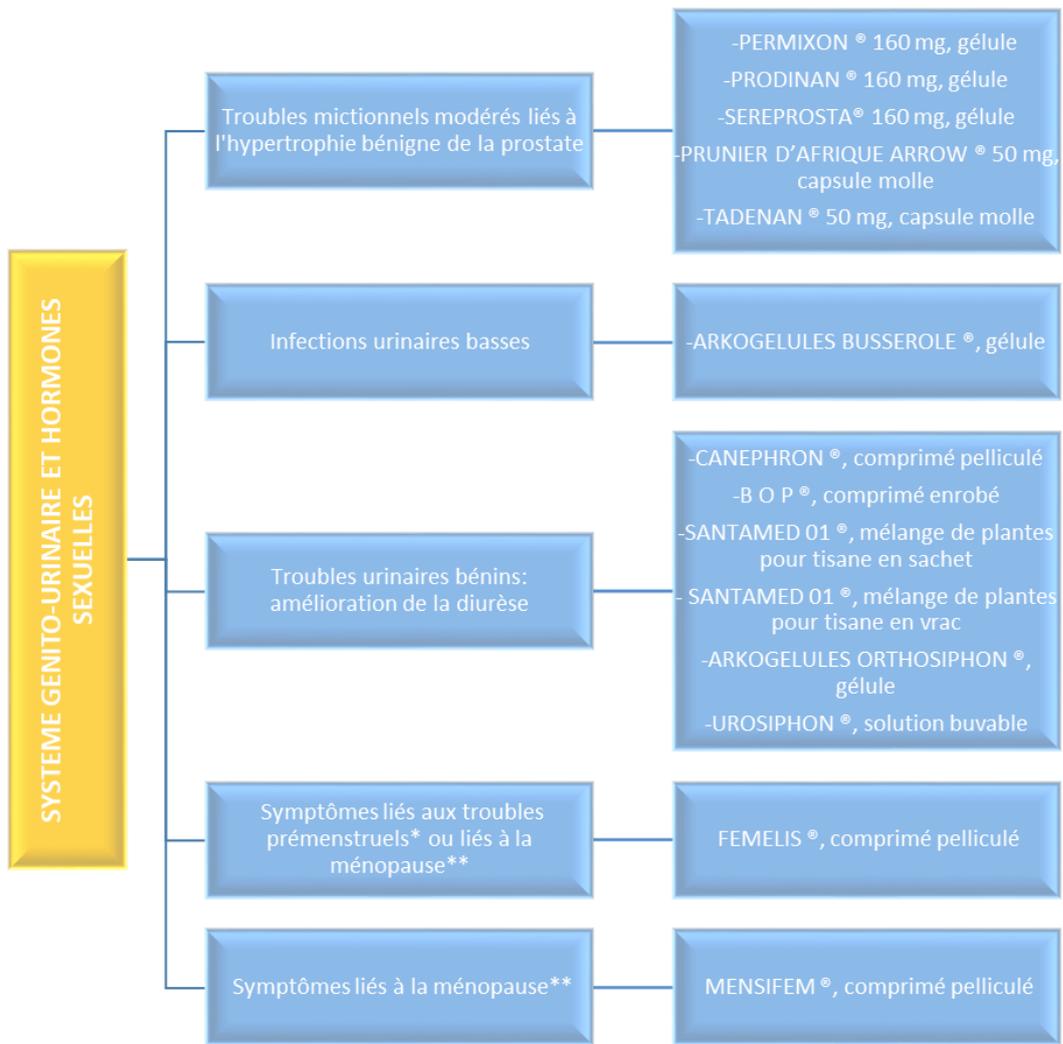


Figure 11: Système génito-urinaire et médicaments à base de plantes

*Sensibilité des seins, gonflement, irritabilité

**Bouffées de chaleur, sueurs abondantes

3.2.2.5 Système musculo-squelettique

Les médicaments à base de plantes disponibles sur le marché et indiqués dans les douleurs articulaires mineures et les traumatismes bénins (ecchymoses ...) figurent ci-dessous (**Figure 12**).

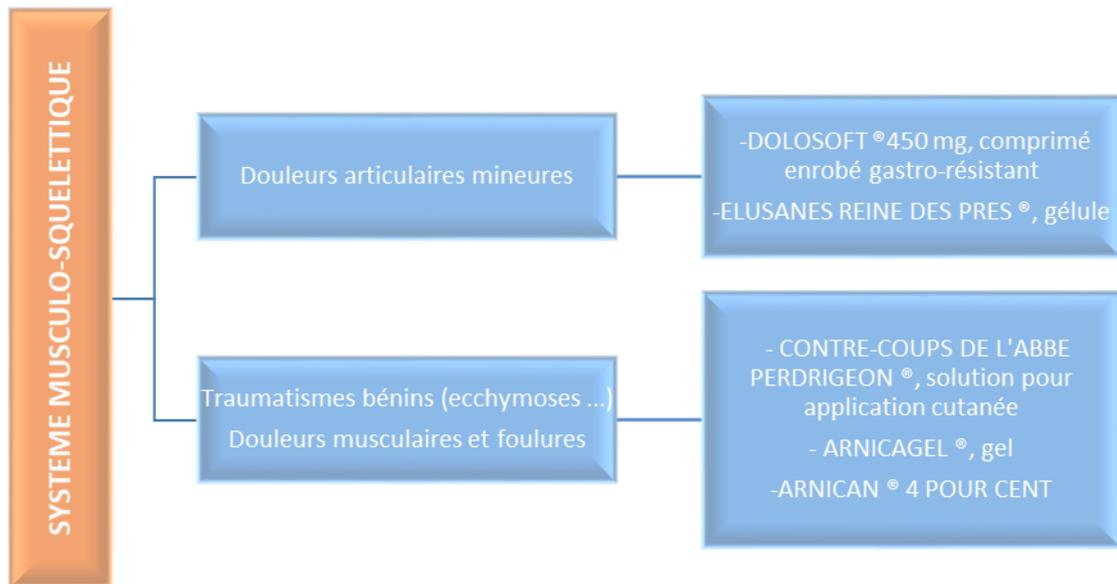


Figure 12 : Système musculo-squelettique et médicaments à base de plantes

3.2.2.6 Organes sensoriels

Le médicament à base de plantes disponible sur le marché et indiqué dans les irritations oculaires figure ci-dessous (**Figure 13**).

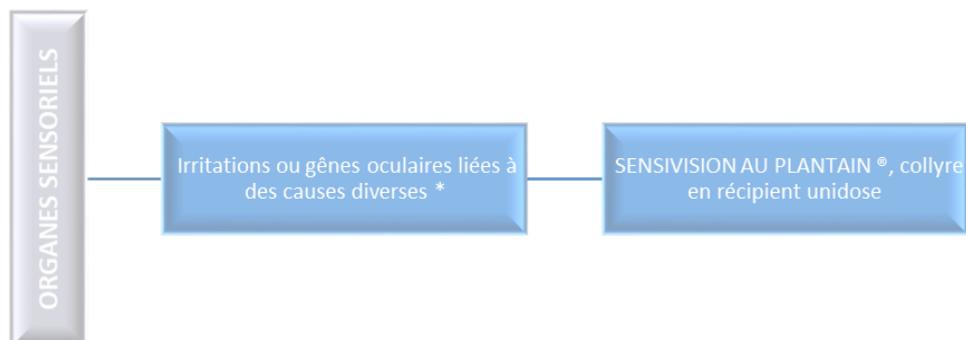


Figure 13 : Organes sensoriels et médicament à base de plantes

3.2.2.7 Dermatologie

Le médicament à base de plantes disponible sur le marché et indiqué dans les états séborrhéiques de la peau figure ci-dessous (**Figure 14**).

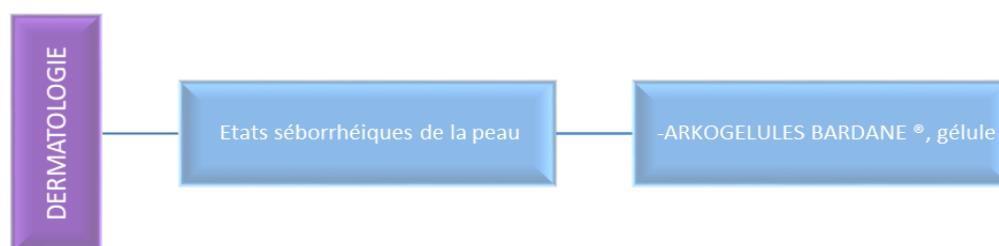


Figure 14 : Dermatologie et médicament à base de plantes

3.2.2.8 Autres

Les médicaments à base de plantes disponibles sur le marché et indiqués dans l'asthénie figurent ci-dessous (**Figure 15**).

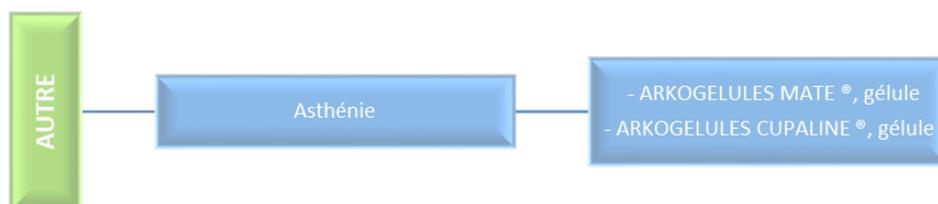


Figure 15 : Médicaments à base de plantes indiqués dans l'asthénie

3.3 Analyse des interactions plantes / anticancéreux selon Hedrine et About Herbs

3.3.1 Plantes utilisées dans l'insomnie et l'anxiété

Parmi les plantes retrouvées dans les médicaments utilisés dans l'insomnie et/ou l'anxiété, nous retrouvons : le pavot de Californie (*Eschscholtzia*), la passiflore, l'aubépine, la valériane, la mélisse et la lavande. La ballote, l'agripaume et l'avoine sont systématiquement associées à une autre plante.

D'après une étude chez des volontaires sains, la berbérine contenue dans l'eschscholtzia inhiberait le cytochrome P450 3A4. Nous pouvons supposer que l'association avec le paclitaxel ou l'olaparib (substrats du CYP 3A4) pourrait augmenter leur toxicité.

Aucune interaction n'a été rapportée entre la mélisse et les anticancéreux utilisés en première ligne dans le cancer de l'ovaire dans l'outil Hedrine. Il est à noter que cette plante ne figurait pas dans l'outil About Herbs.

D'après une étude, la lavande aurait des propriétés anti-oxydantes (63). Son utilisation associée au carboplatine pourrait diminuer l'efficacité de cet anticancéreux. De plus, d'après une étude, la lavande posséderait des propriétés anti-agrégantes plaquettaires, ce qui pourrait augmenter le risque de saignement.

D'après une étude, la passiflore a été associée à une augmentation du risque de saignement (64).

Par ailleurs, un cas d'hépatotoxicité (65) suite à la prise de valériane a été publié dans un case report (66). Néanmoins, il subsiste un doute quant à la responsabilité de la valériane. En effet, il demeure un doute sur les composants présents dans le produit incriminé et dans lequel était présent la valériane.

De plus, une étude chez 12 volontaires sains a montré que la valériane pouvait inhiber le CYP 3A4. Néanmoins, cela a été observé à des doses élevées (1g/ jour pendant 14 jours) et non à des doses usuelles de 375 mg/jour.

De plus, d'après une étude in vitro, la catéchine et l'épicatéchine présente dans l'aubépine (*Crataegus oxyacantha*) seraient responsables des effets antiagréants plaquettaires de l'aubépine par inhibition de la synthèse du thromboxane A2 (67).

D'après des études réalisées in vitro, la passiflore, l'aubépine (68) et la valériane (69) auraient des propriétés anti-oxydantes. L'isovitexine présente dans la passiflore et un composé phénolique présent dans l'aubépine seraient responsables de cet effet. Leur administration avec la carboplatine pourrait donc diminuer l'efficacité de cet anticancéreux. Néanmoins, il est important de noter que l'espèce utilisée de l'aubépine dans l'étude est *Crataegus pinnatifida* et non *Crataegus laevigata* et *C. monogyna* présents dans les médicaments à base de plantes et notamment Cardiolalm®.

3.3.2 Plantes utilisées pour stimuler l'appétit

Parmi les plantes utilisées pour stimuler l'appétit et retrouvées dans les médicaments, nous retrouvons uniquement : le fenugrec.

Or, une étude in vivo chez l'animal a montré que le fenugrec inhibait le cytochrome P450 3A4 et la P-gp. Nous pouvons donc supposer que la prise de fenugrec avec le paclitaxel et l'olaparib (substrats du CYP 3A4) peut majorer leur toxicité en augmentant leur concentration.

Par ailleurs, le fenugrec aurait des propriétés anti-agrégantes plaquettaires. Nous pouvons alors émettre l'hypothèse que la prise de cette plante associée aux anticancéreux peut majorer le risque de saignement. De plus, le fenugrec aurait des propriétés anti-oxydantes (70) et pourrait donc s'opposer au mécanisme d'action du carboplatine.

3.3.3 Plantes utilisées pour traiter la constipation

Parmi les plantes retrouvées dans les médicaments utilisés pour traiter la constipation, nous retrouvons : l'ispaghul, le psyllium et le séné. Le romarin, le boldo, la bourdaine et la mauve sont des plantes retrouvées en association au séné.

D'après l'outil Hedrine, aucune interaction n'a été décrite pour l'ispaghul et le psyllium.

Par ailleurs, d'après une étude, le séné aurait des propriétés anticoagulantes. L'utilisation de cette plante associée aux anticancéreux pourrait donc majorer le risque de saignement.

Il est à noter que ces trois plantes ne figuraient pas dans l'outil About Herbs.

3.3.4 Plantes utilisées pour traiter la fatigue

Parmi les plantes retrouvées dans les médicaments utilisés pour traiter la fatigue, nous retrouvons : le maté et le guarana.

Or une étude a montré que le maté avait des propriétés anti-agrégantes plaquettaires et anti-oxydantes (71) (liées à la caféine). Nous pouvons alors supposer que la prise de maté pourrait augmenter le risque de saignement et diminuer l'efficacité du carboplatine, molécule ayant un mécanisme principalement oxydatif. De plus, la survenue d'une hépatotoxicité suite à la prise de maté a été décrite dans un case report (72).

Au même titre que le maté, le guarana aurait des propriétés antioxydantes (73) et pourrait donc interagir avec le carboplatine utilisé dans le cancer de l'ovaire.

3.3.5 Plantes utilisées pour traiter les spasmes digestifs

Parmi les plantes retrouvées dans les médicaments à base de plantes utilisés dans les spasmes digestifs, nous retrouvons : la menthe poivrée.

Selon une étude pré-clinique, la menthe poivrée inhiberait le cytochrome P 450 3A4 (74) et aurait des propriétés anti-oxydantes (75). Son utilisation pourrait donc augmenter la toxicité du paclitaxel et diminuer l'efficacité du carboplatine. Néanmoins, l'effet sur les cytochromes P450 3A4 a été identifié à de très hautes concentrations.

3.4 Produits pouvant être conseillés

Aucun médicament à base de plantes indiqué dans les nausées et vomissements n'est disponible sur le marché.

S'agissant des autres symptômes (perte d'appétit, fatigue et spasmes digestifs), aucun des médicaments à base de plante ne peut être conseillé de façon sûre au regard des études évoquées précédemment. En effet, il est nécessaire de rester prudent malgré des preuves de faible niveau (études in vitro et in vivo chez l'animal) qui ne signalaient aucun effet cliniquement significatif chez l'homme.

Il est toutefois important de noter que les voies d'administration et les concentrations en principe actif utilisées dans les études ne correspondaient pas systématiquement à celles utilisés dans les indications des RCP. En effet, les concentrations en principe actif étaient dans certaines études largement supérieures aux doses utilisées. Par ailleurs, les espèces des plantes utilisées dans les études étaient parfois différentes de celles retrouvées dans les médicaments.

Pour l'insomnie et l'anxiété, nous pourrions recommander l'utilisation des médicaments à base de mélisse (ex : ARKOGELULES MELISSE ®, gélule). En effet, il s'agit de la seule plante pour laquelle aucune interaction n'a été rapportée par Hedrine. Néanmoins, les informations relatives à cette plante n'étaient pas disponibles dans About Herbs. Il est donc important de noter que des recherches complémentaires sont nécessaires pour s'assurer de l'absence d'interaction. Une revue systématique ou une méta-analyse permettrait de conclure sur la possibilité de l'utiliser de façon sûre.

Par ailleurs, concernant la constipation, le psyllium (ex : Psyllium langlebert ®) ou l'ispaghul (ex : Spagulax ®) pourrait être conseillés au vu de l'absence d'interaction relevée dans l'outil Hedrine et About herbs. Néanmoins, comme évoqué précédemment, il est indispensable d'effectuer une analyse exhaustive des interactions dans la littérature pour s'assurer de l'absence d'interaction ou de contre-indication. Par ailleurs, il semble nécessaire de déterminer la balance bénéfice risque de leur utilisation au regard de la physiopathologie du cancer de l'ovaire. En effet, le psyllium peut entraîner des effets indésirables non négligeables tels qu'une distension abdominale et un risque d'occlusion intestinale. Enfin, il est important de rappeler que ce type de laxatif doit être utilisé uniquement après échec des mesures hygiéno-diététiques et que les médicaments per os doivent être pris à distance s'ils sont associés à ces laxatifs.

4 Discussion et perspective

Au-delà de la sécurité liée à l'utilisation de ces médicaments à base de plantes, il est important de rappeler que ces médicaments ont été mis sur le marché suite au dépôt d'un dossier allégé. En effet, l'efficacité n'a pas toujours été évaluée par des études cliniques et repose sur l'usage traditionnel. De plus, l'efficacité de ces médicaments chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire et la balance bénéfice risque n'ont probablement pas été évaluées. Des études complémentaires restent indispensables afin d'évaluer la sécurité et l'efficacité de ces médicaments chez ces patientes.

En effet, deux études menées chez des patients atteints d'un cancer a suggéré que le guarana pouvait aider à réduire la fatigue liée à la chimiothérapie (76,77). Or, une méta-analyse a conclu que le guarana n'était pas supérieur au placebo pour la fatigue liée au cancer et que les preuves étaient de faible qualité. (78)

Par ailleurs, comme nous l'avons évoqué précédemment, une des raisons pour lesquelles les patients ont recours à ces thérapies complémentaires est l'atténuation des effets indésirables des anticancéreux. Or pour certains symptômes tels que les nausées et vomissements, la diarrhée, la constipation, les spasmes, les aphtes, des traitements de support existent et sont prescrits en parallèle de la chimiothérapie par les médecins oncologues. Se pose alors la question du bon usage de ces traitements et de l'observance du patient vis-à-vis de ceux-ci. Il est donc important d'essayer de comprendre la raison du recours à ces thérapies complémentaires, de garder le lien de confiance, et de s'assurer que le patient a bien compris et aura tous les éléments à sa disposition pour prendre des décisions éclairées.

Compte tenu de la difficulté à proposer des médicaments à base de plantes (diminution de leur nombre sur le marché et études de faible niveau), il serait intéressant d'identifier les médicaments à base de vitamines, minéraux, acides aminés ou probiotiques pouvant être utilisés chez ces patientes. De plus, des médicaments homéopathiques pourraient être proposés en compléments des traitements conventionnels.

Partie IV. Enquête sur les thérapies complémentaires conseillées par les pharmaciens de ville aux patients sous anticancéreux : Etude prospective, observationnelle, descriptive, enquête de pratique

1 Introduction

De nombreux patients sous anticancéreux prennent des thérapies complémentaires. Se soigner naturellement est de plus en plus démocratisé. Malheureusement, comme nous l'avons évoqué précédemment, ces pratiques ne sont pas sans risque et peuvent entraîner des conséquences vis-à-vis de l'efficacité et de la sécurité des anticancéreux.

D'après le rapport de l'Académie Nationale de Pharmacie du 12 décembre 2018 concernant « les compléments alimentaires contenant des plantes », la pharmacie serait le premier circuit de vente des compléments alimentaires. Par ailleurs, les pharmaciens de ville font partie des professionnels de santé de proximité pour les patients et vers lesquels les patients se tournent pour être conseillés. Nous avons donc souhaité connaître leur pratique et leur besoin pour prendre en charge de façon optimale les patients sous anticancéreux.

2 Objectifs du questionnaire proposé aux pharmaciens titulaires d'officine

2.1. Objectif principal

Le premier objectif consiste à faire un état des lieux des thérapies complémentaires conseillées et privilégiées par les pharmaciens de ville aux patients sous anticancéreux.

2.2. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires sont :

- De connaître les outils utilisés en routine par les pharmaciens de ville pour identifier les interactions plantes / anticancéreux.
- D'identifier les critères sur lesquels les pharmaciens titulaires s'appuient pour référencer les produits.
- D'identifier les attentes des pharmaciens de ville vis-à-vis des pharmaciens hospitaliers pour conseiller au mieux et en toute sécurité les thérapies complémentaires aux patients sous anticancéreux.

3 Matériel et méthode

3.1. Modalités de réalisation du questionnaire

Le questionnaire a été relu par une équipe constituée d'un pharmacien clinicien spécialisé en oncologie, un pharmacien travaillant au centre régional de pharmacovigilance et un pharmacien titulaire d'une pharmacie d'officine. Le questionnaire était anonymisé pour objectiver les réponses.

Il a été réalisé en ligne à l'aide de « google form » et comporte au total 24 questions.

3.2. Structure du questionnaire

Le questionnaire (**Annexe 11**) est divisé en 5 parties.

- La première partie vise à apporter une information sur la typologie des pharmacies ayant participé à l'étude.
- La deuxième partie porte sur la patientèle sous anticancéreux.
- La troisième partie traite des thérapies complémentaires conseillées par les pharmaciens de ville et des critères pris en compte pour référencer les compléments alimentaires.
- La quatrième partie porte sur les différents outils utilisés en pharmacie de ville pour analyser les interactions entre les anticancéreux et les thérapies complémentaires.
- Enfin la cinquième partie aborde le lien entre la ville et l'hôpital.

Chacune des parties permet de répondre aux différents objectifs énoncés précédemment.

3.3. Modalités de diffusion du questionnaire

Le questionnaire a été diffusé par courriel à tous les titulaires des pharmacies d'officines de l'Isère, de la Drôme, de la Savoie et de la Haute Savoie via la scolarité pharmacie de l'Université Grenoble Alpes. Un total de 481 pharmacies a été inclus dans l'étude. Le nombre de départements à inclure a été choisi en tenant compte d'un objectif cible à atteindre d'au moins 7 % de réponses, afin d'obtenir un nombre significatif de données exploitables.

Cet échantillon n'est pas représentatif de l'ensemble des titulaires des 4 départements car la participation à cette enquête n'a pas été réalisée par le biais d'un tirage aléatoire mais sur la base du volontariat.

Mot d'invitation pour les pharmaciens titulaires :

Bonjour,

Je vous invite à participer à mon travail dans le cadre de ma thèse d'exercice de pharmacie (DES de pharmacie hospitalière), sur les thérapies complémentaires (phytothérapie, aromathérapie, homéopathie, compléments alimentaires) utilisées chez les patient(e)s atteint(e)s de cancer et sous chimiothérapie IV ou orale.

Dans le cadre de ma thèse, je souhaite réaliser un état des lieux des thérapies complémentaires conseillées par les pharmaciens de ville, connaître les outils utilisés en routine en ville et vos attentes vis-à-vis des pharmaciens hospitaliers.

J'aurais besoin de quelques minutes de votre temps pour répondre à cette enquête.

Aucune donnée nominative ou permettant votre identification ne sera enregistrée.

Je vous remercie par avance de votre participation.

En application de la loi "Informatique et liberté" et du Règlement Général de Protection des Données, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et d'opposition sur les données

vous concernant. Si vous souhaitez accéder à vos données personnelles, les rectifier vous pouvez en faire la demande direct sur ce mail : amhamdi@chu-grenoble.fr

3.4. Exploitation des données et analyse statistique

Afin de conserver la neutralité de ce travail, le nom des laboratoires fabricants cités par les pharmaciens dans l'enquête n'est pas communiqué. La diversité des laboratoires sera précisée ainsi que la fréquence de chaque produit cité et le type de produit, compléments alimentaire versus médicaments.

Afin d'identifier les laboratoires commercialisant ou non également des médicaments, une recherche a été effectuée directement sur le site du laboratoire et chaque laboratoire a été contacté pour confirmation.

L'analyse finale a été effectuée à l'aide du logiciel Excel.

4 Résultats

4.1. Taux de réponse

Parmi les 481 officines, 25 titulaires (5,2%) ont répondu au questionnaire.

4.2. Etude descriptive

4.2.1. Catégorie de pharmacie

4.2.1.1. Chiffres d'affaires de l'officine

Parmi les 25 officines ayant participé à l'étude, 24 pharmacies (24,96%) avaient un chiffre d'affaires compris entre 500 000 € et 3 000 000€, et une pharmacie avait un chiffre d'affaire qui s'élevait à plus de 3 000 000€ (4%) (**Figure 16**).

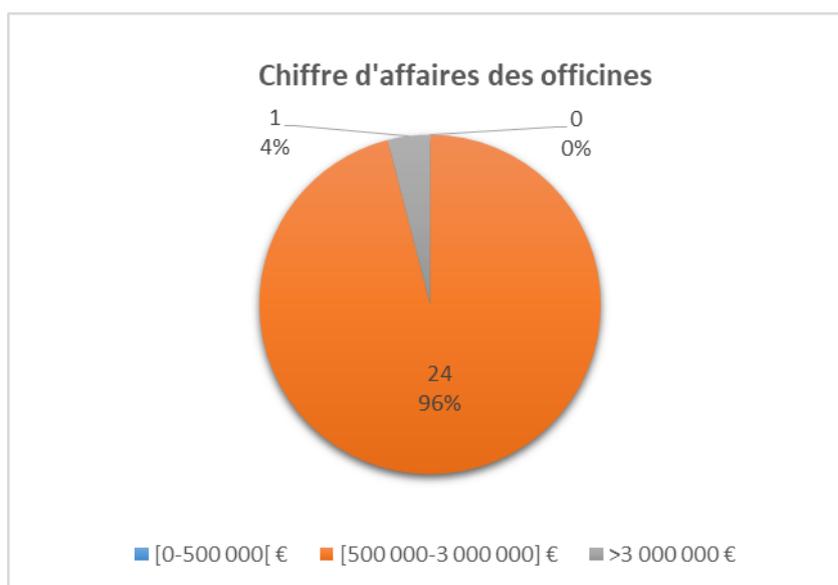


Figure 16 : Chiffre d'affaires des pharmacies inclus dans notre étude

4.2.1.2. Nombre de salariés

Parmi les officines ayant participé à l'étude, près des 2/3 employaient entre 6 et 10 salariés. Un nombre de 9 officines (36%) avait plus de 10 salariés (**Figure 17**).

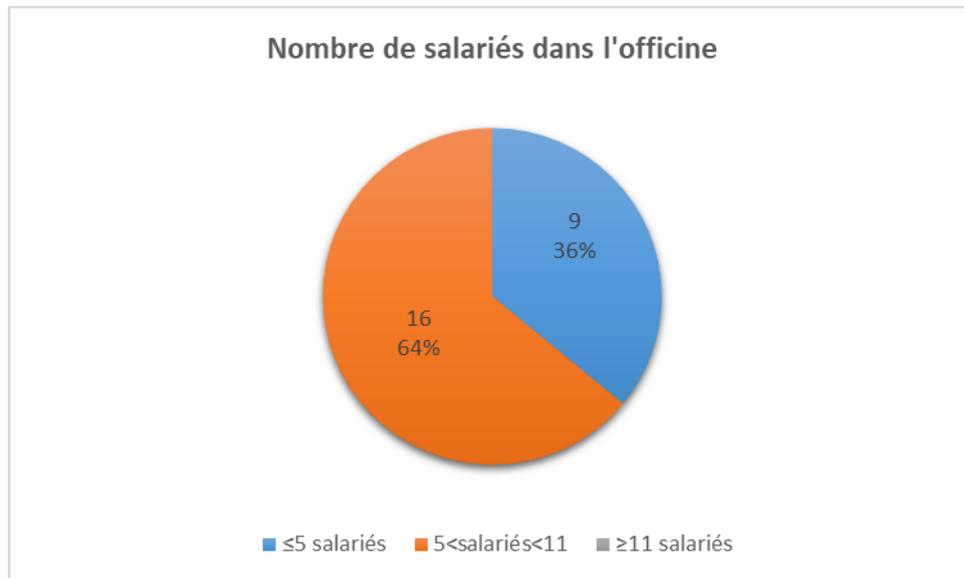


Figure 17 : Nombre de salariés des officines inclus dans notre étude

4.2.1.3. Localisation des pharmacies

Parmi les officines ayant participé à l'étude, près des 2/3 (n=16, 64%) étaient localisées en zone urbaine et un peu plus d'1/3 en zone rurale (n=9, 36%).

4.2.2. Patientèle sous anticancéreux

4.2.2.1. Nombre de patients sous anticancéreux sur les 12 derniers mois

Parmi les officines ayant participé à l'étude, plus des 2/3 avait une patientèle comportant au moins 11 patients sous anticancéreux sur les 12 derniers mois (**Figure 18**).

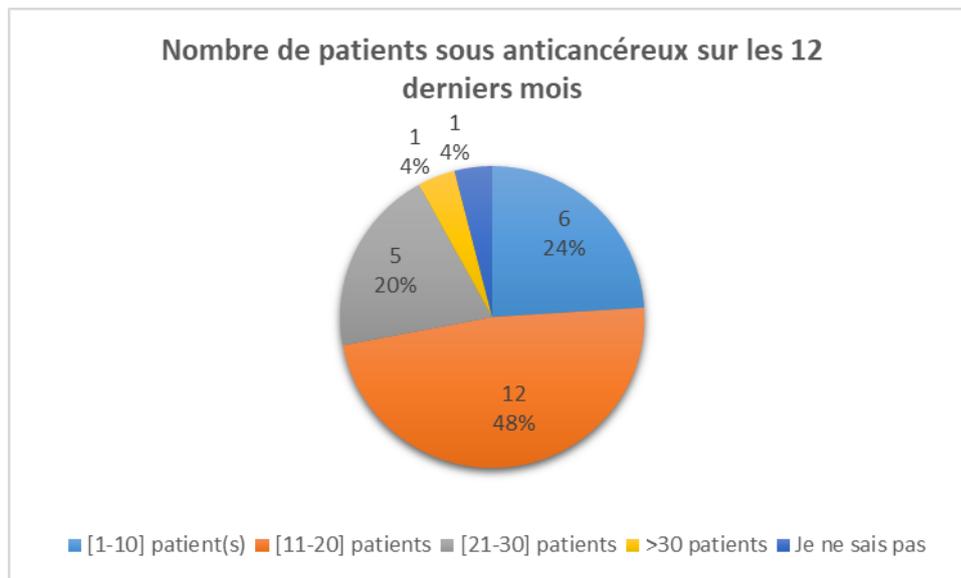


Figure 18 : Nombre de patients sous anticancéreux sur les 12 derniers mois

4.2.3. Conseil en officine

4.2.3.1. Produits conseillés par les pharmaciens titulaires pour traiter les effets indésirables liés aux anticancéreux

→ Etats des lieux : Quelles sont les produits conseillés par les pharmaciens de ville ?

Les **Tableau 6** et **Tableau 7** ci-dessous indiquent le nombre de produits cités lors de l'enquête par les pharmaciens titulaires pour traiter les différents symptômes.

Tableau 6 : Nombre de produits cités par les pharmaciens pour chaque symptôme

Nausées et vomissements	Diarrhée	Constipation	Perte d'appétit	Fatigue	Insomnie	Anxiété
30	22	17	14	25	33	36

Tableau 7 : Nombre de produits différents cités pour chaque symptôme

Nausées et vomissements	Diarrhée	Constipation	Perte d'appétit	Fatigue	Insomnie	Anxiété
12	13	11	6	20	20	22

La liste exhaustive des produits conseillés figure dans l'**Annexe 12** .

Les produits les plus fréquemment conseillés en cas de nausées et vomissements sont les granules de **nux vomica** (cité 12 fois), le **gingembre en gélule** (cité 6 fois), les **granules d'ipéca** (cité 4 fois), et les comprimés de **cocculine** (cités 4 fois).

Les produits les plus fréquemment conseillés en cas de diarrhée sont les **probiotiques** (cités 13 fois), et les **granules de china rubra** (cité 2 fois).

Les produits les plus fréquemment conseillés en cas de constipation sont les **probiotiques** (cités 4 fois) et le **mélange séné, chicorée, fenouil, pissenlit, carvi, cumin** (cités 4 fois).

Les produits les plus fréquemment conseillés en cas de perte d'appétit sont le **funegrec en gélule** (cités 8 fois) et les **granules d'alfalfa** (cités 2 fois).

Les produits les plus fréquemment conseillés en cas de fatigue sont les **granules de phosphoricum acidum** (cités 4 fois) et les **mélanges complexes de vitamines et/ou minéraux et/ou oligo-éléments et/ou acides aminés et/ou algues et/ou probiotiques** (cités 18 fois).

Les produits les plus fréquemment conseillés en cas d'insomnie sont le mélange **valériane, passiflore, aubépine, ballot en gélule** (cité 3 fois).

Les produits les plus fréquemment conseillés en cas d'anxiété ou de dépression sont le rhodiola en gélule (cité 3 fois), le mélange valériane, passiflore, aubépine, ballot en gélule (cité 3 fois), les granules d'Iganatia (cité 3 fois), et le mélange Rhodiola, vitamines B2/B3/B6/B9, vitamine C, Mg²⁺, L-tryptophane (cité 4 fois).

A partir des réponses obtenues, plusieurs graphiques ont été réalisés afin de synthétiser les données et de répondre aux différentes questions concernant notamment la qualité des produits conseillés (**Figure 19, Figure 20, Figure 21**) et le risque d'interactions avec les anticancéreux (**Figure 22**).

→ Que peut-on dire de la qualité des produits conseillés par les pharmaciens de ville ?

Les 3 figures suivantes (**Figure 19, Figure 20, Figure 21**) permettent de discuter de la **qualité des produits** conseillés par les pharmaciens titulaires ayant répondu à notre questionnaire.

Les **Figure 19** et **Figure 20** montrent que plus de 50% des produits conseillés sont des compléments alimentaires. Une minorité des produits conseillés sont des médicaments (à base de plantes, ou homéopathiques).

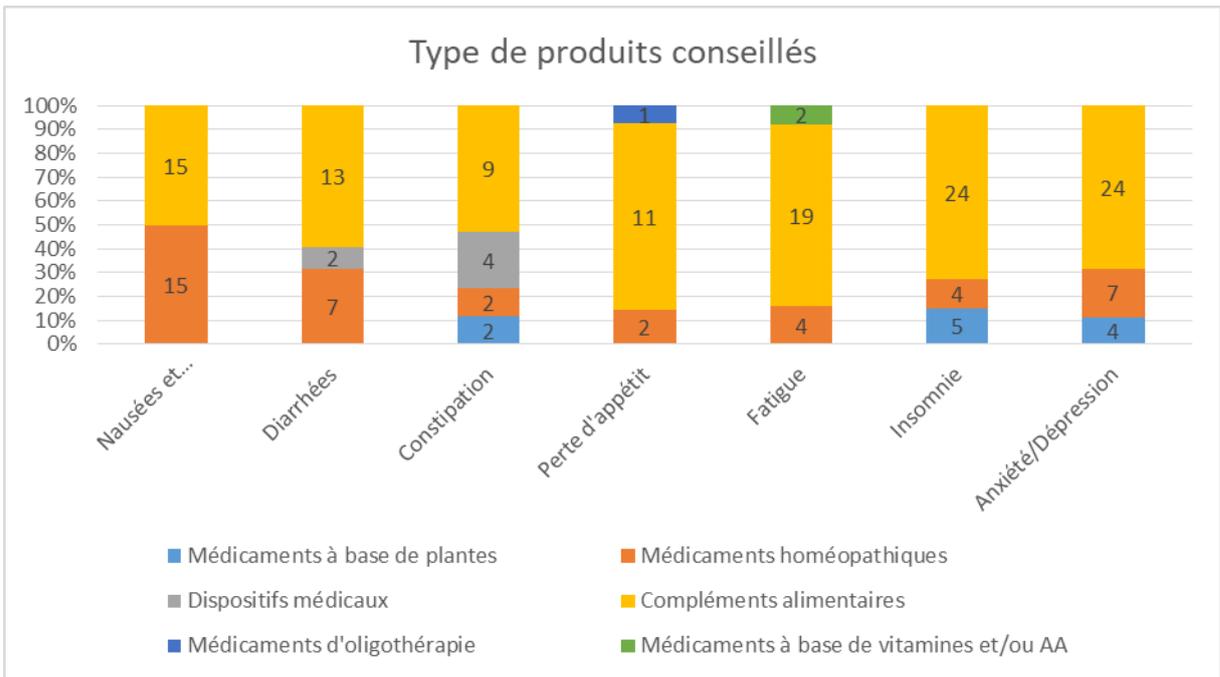


Figure 19 : Nombre de produits cités dans chaque catégorie pour chaque symptôme

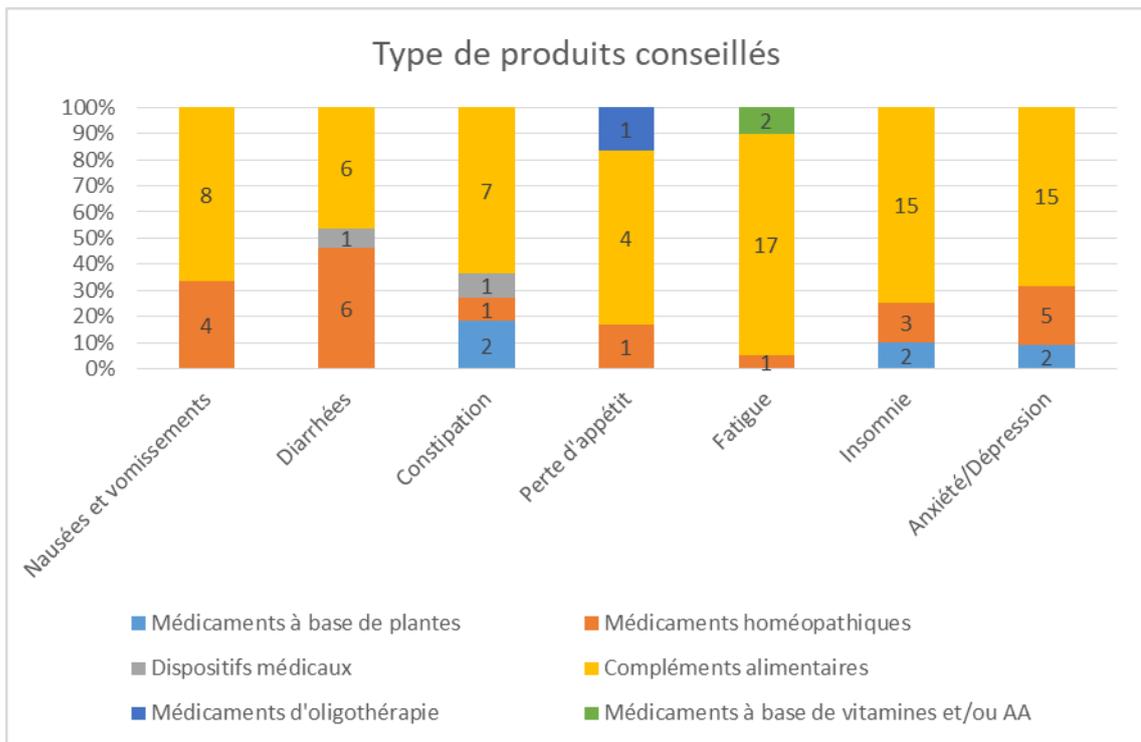


Figure 20 : Nombre de produits différents cités par les pharmaciens dans chaque catégorie pour chaque symptôme

A partir des résultats obtenus, nous avons cherché à connaître la part des compléments alimentaires commercialisé par des industries du médicament, parmi ceux cités par les pharmaciens lors de notre enquête.

Le graphique ci-dessous (**Figure 21**) montre que parmi les compléments alimentaires conseillés, la part de ceux commercialisés par des laboratoires pharmaceutiques varie de 33,3% à 90,9%.

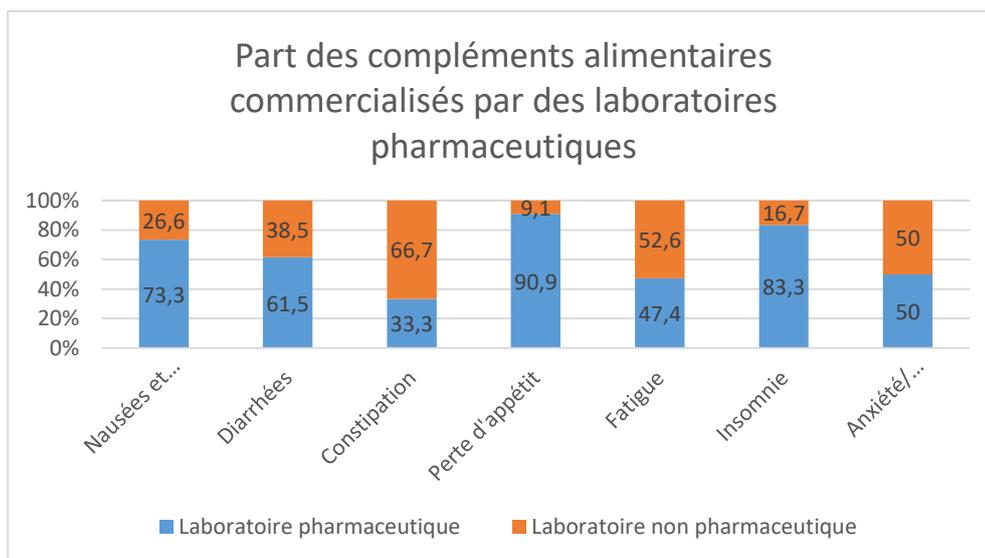


Figure 21 : Part des compléments alimentaires conseillés, commercialisés par des laboratoires pharmaceutiques commercialisant des médicaments

→ Que peut-on dire sur les risques d'interaction avec les anticancéreux ?

Le graphique ci-dessous (**Figure 22**) montre que les produits conseillés par les pharmaciens titulaires pour traiter les différents symptômes sont très variés. Les compléments alimentaires et la phytothérapie sont conseillés majoritairement par rapport à l'homéopathie et à l'aromathérapie chez les patients sous chimiothérapie.

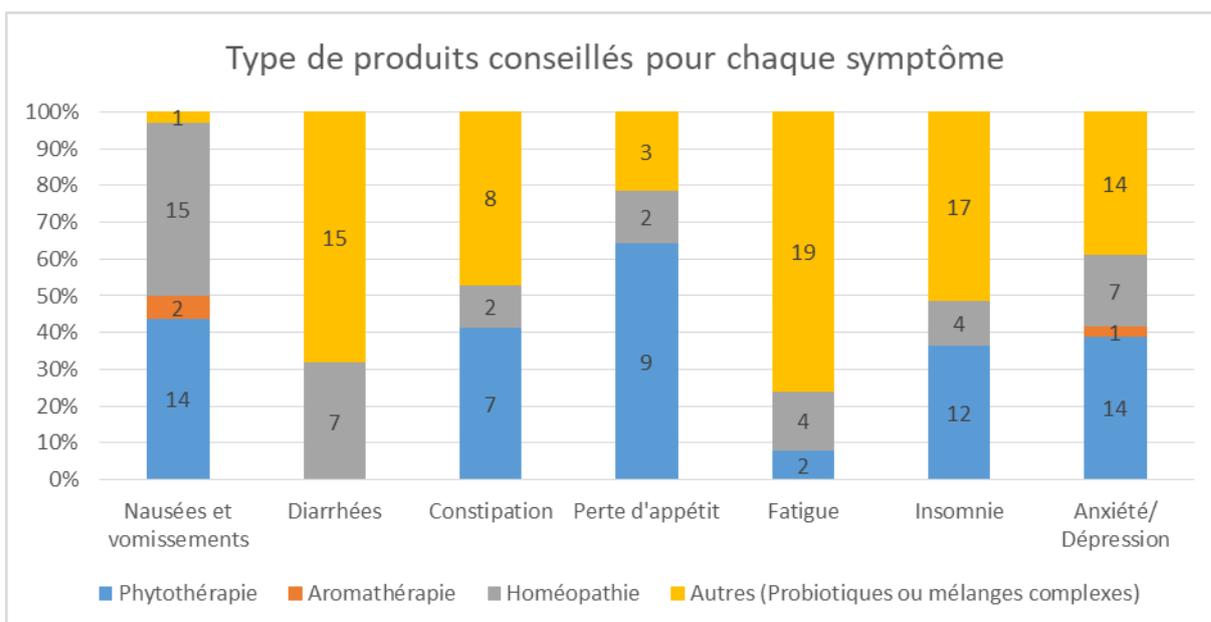


Figure 22 : Nombre de produits conseillés dans chaque catégorie pour chaque symptôme

4.2.3.2. Produits à base de plantes privilégiés en premier lieu par les pharmaciens de ville

Parmi les pharmaciens titulaires ayant participé à l'étude, la majorité d'entre eux (n=14, 56%) conseillent en premier lieu des compléments alimentaires. Près d'un tiers (n=7, 28%) ne conseille pas de produits à base de plantes aux patients sous anticancéreux (**Figure 23**).

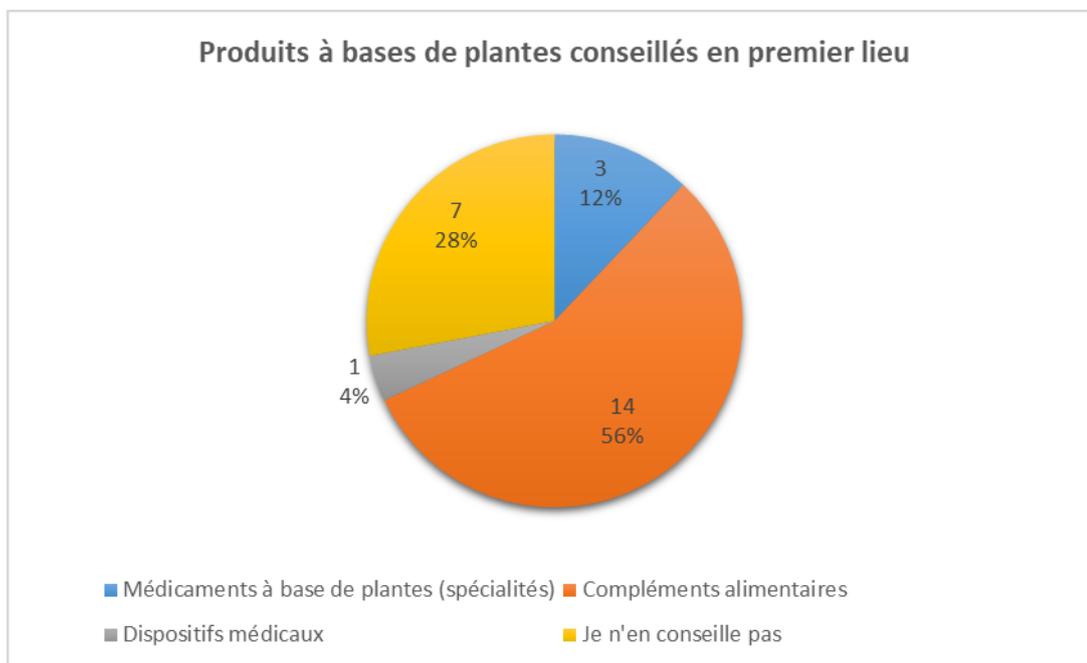


Figure 23 : Produits à base de plantes conseillés en premier lieu par les pharmaciens titulaires de notre étude

4.2.4. Critère de référencement des compléments alimentaires à l'officine cités par les pharmaciens

Les différents critères pris en compte pour le référencement des compléments alimentaires cités par les pharmaciens ainsi que la fréquence sont énumérés dans le tableau ci-dessous (**Tableau 8**). Les termes exacts ont été repris.

Les deux critères les plus fréquemment cités sont la « formulation du produit au regard de l'efficacité et la renommée du laboratoire au regard de la qualité du produit » (contrôle qualité, origine des principes actifs, dosage). Le critère « formulation du produit » a été évoqué en première ou deuxième position chez 84% des pharmaciens et le critère de la renommée du laboratoire chez 52% des pharmaciens.

Tableau 8 : Critères pris en compte par les pharmaciens de ville pour référencer les compléments alimentaires (n= effectif de pharmaciens)

Critères	Fréquence (n)	Nombre de fois cités en première ou deuxième position
Formule adaptée (efficacité, dosage, concentration, origine des plantes et autres ingrédients)	21	21
Renommée du laboratoire (connu, contrôle qualité, laboratoire pharmaceutique, laboratoire français)	19	13
Rapport qualité/prix (prix pour le client)	17	3
Etudes scientifiques à l'appui, efficacité prouvée	5	4
Principe actif unique ou composé, technicité	5	3
Implication du laboratoire (formation des professionnels de la pharmacie)	3	2
Innovation	2	2
Naturalité, bio	2	1
Besoins de la clientèle	2	2
Données d'interactions	2	1
Résultats, retour des patients	2	0
Facilité de conseil, prise	2	0
Forme galénique	1	1
Innocuité	1	1
Publicité, notoriété	1	1
Packaging	1	0
Médicament remboursé ou non	1	0
Facilité d'approvisionnement	1	0
Relation avec le délégué commercial	1	0

4.2.5. Paramètres pris en compte par les pharmaciens pour conseiller des thérapies complémentaires à un patient sous anticancéreux

Les différents paramètres cités (expression libre) par les pharmaciens ainsi que la fréquence sont énoncés dans le ci-dessous (**Tableau 9**).

La totalité des pharmaciens ayant répondu au questionnaire prend en compte en premier lieu l'absence d'interaction de la thérapie complémentaire avec le traitement prescrit.

Tableau 9 : Paramètres pris en compte par les pharmaciens de ville pour conseiller les produits à base de plantes aux patients sous anticancéreux

Paramètres	Fréquence (n ;%)	Nombre de fois cités en première ou en deuxième position
Compatibilité avec les médicaments (Absence d'interaction médicamenteuse, absence de contre-indication)	25	24
Forme galénique, facilité de prise	5	4
Besoin formulé par les patients (produit, symptôme), retour client	4	2
Effets indésirables	3	3
Rapport bénéfice/risque	3	2
Age / poids / état de santé général	3	2
Prix, budget	3	0
Indication	2	2
Fréquence et organisation des cures	1	1
Type de cancer	1	1
Formule simple du produit	1	1
Effet rapide	1	0
Aucune alternative efficace proposée en spécialités classiques proposées par l'oncologue	1	0
Les traitements de phytothérapie déjà tentés	1	0
Je n'en conseille pas aux patients sous chimiothérapie	3	

4.2.6. Part des pharmaciens titulaires formés à la prise en charge des patients sous anticancéreux

Parmi les titulaires ayant participé à l'étude, une minorité (9, 36%) a suivi une formation liée à la prise en charge des effets indésirables liés aux anticancéreux.

4.2.7. Outils utilisés par les pharmaciens de ville

4.2.7.1. Drugs.com

Parmi les 25 pharmaciens ayant répondu au questionnaire, moins d'un tiers (n=7, 28%) a déclaré connaître l'outil Drugs.com.

Parmi les pharmaciens ayant déclaré connaître le site Drugs.com, 1 (14%) l'utilise fréquemment, 3 (43%) l'utilisent de temps en temps, 3 (43%) l'utilisent très peu voire jamais (**Figure 24**).

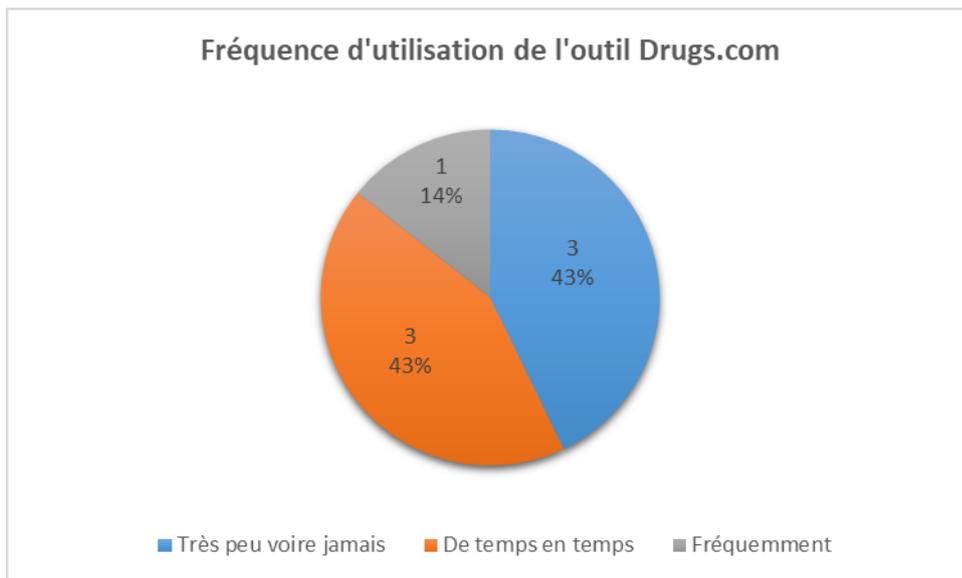


Figure 24 : Fréquence d'utilisation de l'outil Drugs.com parmi les pharmaciens titulaires connaissant l'outil

4.2.7.2. About herbs

Parmi les 25 pharmaciens ayant répondu au questionnaire, 1 seul (4%) a déclaré connaître le site About Herbs. Il a déclaré l'utiliser très peu voire jamais.

4.2.7.3. Hedrine

Parmi les 25 pharmaciens ayant répondu au questionnaire, environ la moitié (n=13, 52%) a déclaré connaître le site Hedrine. Parmi eux, près des 2/3 (n=8, 61%) a déclaré l'utiliser de temps en temps ou fréquemment (**Figure 25**).

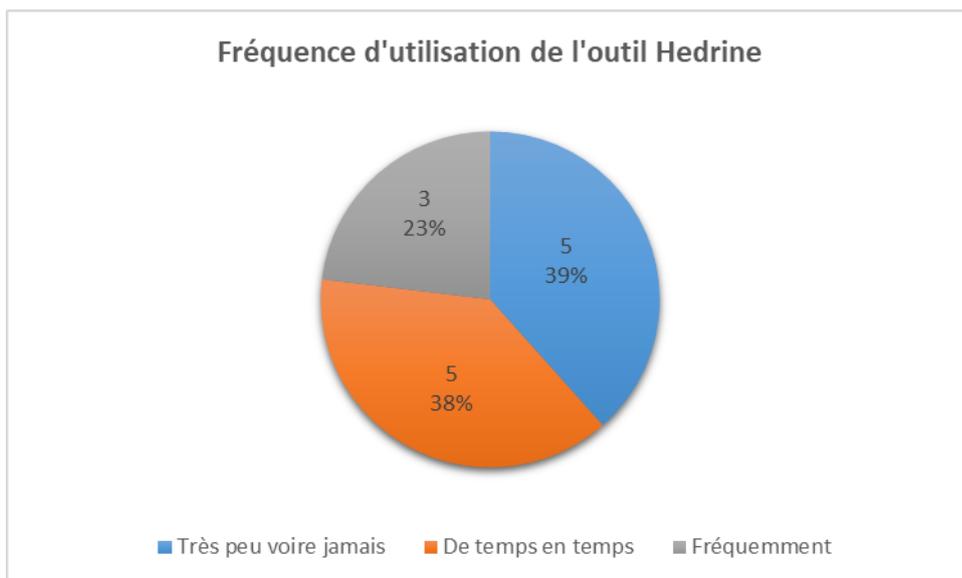


Figure 25 : Fréquence d'utilisation de l'outil Hédrine parmi les pharmaciens connaissant l'outil

4.2.7.4. Part des pharmaciens titulaires utilisant un autre outil que About Herbs, ou Hedrine pour analyser les interactions plantes / anticancéreux

Parmi les 25 pharmaciens ayant répondu au questionnaire, 40% d'entre eux (n=10) a déclaré utiliser un autre outil que About Herbs ou Hedrine pour analyser les interactions plantes / anticancéreux.

Ces outils figurent dans le tableau ci-dessous (**Tableau 10**).

Tableau 10 : Autres outils utilisés par les pharmaciens pour identifier les interactions plantes / médicaments et fréquence de citation

Outils cités	Fréquence
Wikiphyto	3
Cytochrome, PgP HUG	2
VIDAL	1
Diplôme universitaire	1
Livre de phytothérapie du Dr LORRAIN	1
Ouvrage « les interactions médicamenteuse »	1
Laboratoire fabricant	1
Livre (non précisé)	1
Internet	1

4.2.7.5. Sollicitation du centre régional de pharmacovigilance

Parmi les 25 pharmaciens ayant répondu au questionnaire, près de la moitié (n=12,48%) a déjà interrogé le centre régional de pharmacovigilance.

4.2.8. Lien ville-hôpital

→ Les pharmaciens de ville ont-ils toutes les informations nécessaires pour conseiller de façon sécurisée les thérapies complémentaires ?

Parmi les pharmaciens ayant répondu au questionnaire, 92% d'entre eux souhaiteraient disposer d'informations communiquées par le pharmacien hospitalier pour une prise en charge optimale des patients sous anticancéreux. La connaissance du plan de soin apparaît comme un élément indispensable pour optimiser le conseil. 20% des pharmaciens souhaiteraient connaître les conseils donnés par le pharmacien hospitalier aux patients.

Les besoins évoqués sont résumés dans le tableau ci-dessous (**Tableau 11**). Les termes exacts ont été repris.

Tableau 11 : Informations sollicitées par les pharmaciens de ville

Informations	Fréquence (n, %)
Protocole de chimiothérapie / plan de soin (molécules, dosage, fréquence des cures)	11 (44%)
Conseils donnés aux patients (Règles hygiéno-diététiques, thérapies complémentaires éventuellement)	5 (20%)
Liste des plantes contre-indiquées avec le protocole du patient (Interaction)	5 (20%)
Thérapies complémentaires utilisées par le patient durant le traitement (données obtenues lors de l'entretien pharmaceutique)	2 (8%)
Conseils pratiques expérimentés du service (ce que nous pouvons conseiller sans interaction avec le traitement)	2 (8%)
Compte rendu de la réunion de concertation pluridisciplinaire	2 (8%)
Contact du pharmacien hospitalier	2 (8%)
Contact de l'oncologue référent (courriel)	1 (4%)
Avis du pharmacien hospitalier sur les thérapies complémentaires évoquées lors de la conciliation	1 (4%)
Liste des effets indésirables principaux du protocole	1 (4%)
Communiquer les traitements prescrits par l'oncologue avant la sortie du patient	1 (4%)
Aucun	1.1.1.1.1 (8%)

5 Discussion

5.1. Qualité des produits conseillés par les pharmaciens de ville

Les résultats montrent que la majorité des thérapies complémentaires conseillées par les pharmaciens titulaires pour prendre en charge les effets indésirables liés aux anticancéreux sont des compléments alimentaires et non des médicaments, ce qui peut interpeller en premier lieu au vu de la garantie de la qualité du produit. Néanmoins, notre étude a montré que les compléments alimentaires conseillés sont issus pour la plupart de laboratoires pharmaceutiques produisant des médicaments. Nous pouvons légitimement penser que la qualité des produits se rapproche de celle des médicaments. Nous pouvons tout de même nous interroger sur le point suivant: les chaînes de productions sont –elles identiques pour les compléments alimentaires et les médicaments ? Par ailleurs, certains laboratoires cités par les pharmaciens commercialisent uniquement des compléments alimentaires. Nous pouvons nous interroger sur la qualité de leurs produits. Il serait opportun de s'intéresser aux contrôles de qualité mis en place dans ces laboratoires. Néanmoins, il faut noter que ces laboratoires existent depuis plus de 30 ans pour certains et près de 15 ans pour d'autres, dénotant d'une certaine manière d'une compétence en la matière et ainsi d'un certain recul sur la qualité du produit. Par ailleurs, comme nous l'avons évoqué précédemment, le nombre de médicaments

à base de plantes sur le marché est en diminution. Le pharmacien n'aura plus d'autres choix que de conseiller des compléments alimentaires à base de plante et non des médicaments. Au vu des différents circuits de ventes existants, il sera nécessaire de renforcer le message auprès des patients sur l'importance d'être conseillé par un professionnel de santé.

5.2. Evaluation de la sécurité vis-à-vis des interactions avec les anticancéreux

Les résultats montrent que les compléments alimentaires à base de vitamines, minéraux, algues, probiotiques et les produits de phytothérapie sont les produits les plus conseillés par les pharmaciens titulaires de notre étude. Ces résultats sont identiques à ceux obtenus dans l'étude rétrospective en deuxième partie sur les thérapies complémentaires prises par les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire. En effet, nous notons que plus de 50% des patients ont consommé au moins un produit de phytothérapie et un complément alimentaire. Ces produits semblent être les plus demandés par les patientes et les plus conseillés par les pharmaciens contrairement à l'aromathérapie et l'homéopathie.

La prise de phytothérapie ou de compléments alimentaires associés aux anticancéreux sont des associations à risque d'interactions contrairement à l'homéopathie pour laquelle le risque d'interaction est moins élevé compte tenu de la concentration en principe actif. Nous devons donc continuer à rester vigilants et à sensibiliser les patients sur le risque lié à leur utilisation.

Les résultats de l'étude, montrent que la totalité des pharmaciens prend en compte en premier lieu les traitements pris par le patient pour adapter le conseil. Or, à la question « quelles informations souhaitez-vous avoir à votre disposition pour accompagner au mieux les patients sous anti-cancéreux » 50% d'entre eux ont suggéré le plan de soin. Cela démontre que le pharmacien de ville ne peut pas conseiller de façon optimale et sans risque un produit à un patient sous anticancéreux IV sans le connaître. Le pharmacien de ville devrait disposer de cette information pour adapter son conseil au comptoir. D'autant plus, que certains anticancéreux utilisés ont une demi-vie longue.

Cela montre l'importance de développer un lien entre la ville et l'hôpital pour optimiser la prise en charge de ces patients et minimiser le risque lié aux interactions. En effet, à ce jour, dans le service d'HDJ oncologie du CHU de Grenoble, le pharmacien lors de l'entretien avec le patient se charge de recueillir les informations liées à la prise de thérapies complémentaires et de donner un avis sur le risque d'interactions avec les anticancéreux en le traçant dans le dossier médical. Néanmoins, ces informations ne sont pas encore communiquées au pharmacien de ville référent du patient. Il serait intéressant de leur communiquer les conseils et avis donnés aux patients afin de l'informer du risque ou non d'interactions. Ce serait l'occasion d'informer le pharmacien du protocole de chimiothérapie prescrit pour son patient et d'autres informations indispensables pour optimiser le conseil comme nous allons le voir par la suite. Cette méthode permettrait de réduire le risque lié aux interactions, sécuriser la prise en charge du patient et éviter des conseils parfois divergents entre professionnels hospitaliers et de ville.

5.3. Outils utilisés par les pharmaciens

Les résultats montrent que l'outil Drugs.com, souvent utilisé en routine à tort par les étudiants pour analyser les thérapies complémentaires / anticancéreux, est très peu connu des

titulaires et très peu utilisé. Ce qui n'est pas négatif en soi car cet outil est peu fiable au regard des résultats obtenus en deuxième partie de ce travail. En effet, cet outil a mis en évidence très peu d'interactions contrairement aux deux autres outils About Herbs et Hedrine. Par ailleurs, cet outil n'est pas référencé parmi ceux recommandés par la SFPO. Il s'agit d'un outil recommandé par l'AFSOS pour analyser les interactions médicaments / médicaments.

Les résultats obtenus lors de l'enquête montrent que l'outil About Herbs est très peu connu et très peu utilisé des pharmaciens titulaires. En effet, un seul parmi les 25 pharmaciens ayant répondu à l'enquête a déclaré connaître le site About Herbs. Or il s'agit de l'une des sources universitaires recommandées par la SFPO. Nous pouvons nous questionner sur le manque de connaissance de cet outil : est-ce lié au fait qu'il porte le nom de MSKCC ou tout simplement n'est-il pas connu des pharmaciens de ville.

L'outil Hedrine est connu par près de la moitié des pharmaciens ayant répondu à l'enquête et est utilisé de manière régulière. Cela est une bonne chose car ce site est un des outils recommandés par la SFPO et semble très fiable au regard des données obtenus lors de notre étude. En effet, cet outil en comparaison avec l'outil Drugs.com a mis en évidence 26 fois plus d'interactions que drugs.com.

A la question « utilisez-vous un autre outil pour identifier les interactions plantes / médicaments ? si oui, lesquels ? », les pharmaciens ont cité un seul outil recommandé par la SFPO. Il s'agit du site des HUG : Interactions médicamenteuses, cytochrome P450 et P-glycoprotéine P. Un des outils les plus fréquemment cité « wikiphyto » n'est pas une source recommandée par le groupe SFPO. Nous pouvons souligner un manque de formation lié à la connaissance de ces outils.

Alors qu'il existe de plus en plus d'anticancéreux disponibles en ville et dispensés par le pharmacien d'officine, il pourrait être opportun de faire connaître les différents outils recommandés par la SFPO durant le cursus universitaire pour sécuriser le conseil apporté aux patients. En effet, les outils recommandés dans le rapport « Recommandations SFPO Plantes et alimentaires dans la prise en charge du patient atteint de cancer » ont très peu été évoqués.

Les sources devant être utilisées selon la recommandation n°5 et 6 du rapport « Plantes et compléments alimentaires dans la prise en charge du patient atteint de cancer » figurent ci-dessous (**Tableau 12**):

Tableau 12 : Sources recommandées pour l'analyse des interactions entre les thérapies complémentaires et les anticancéreux

Sources réglementaires institutionnelles	Sources académiques et/ou universitaires	Publications scientifiques
<ul style="list-style-type: none"> - Liste A des plantes médicinales utilisées traditionnellement - 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 - European Union Herbal monographs - Recommandations relatives aux critères de qualité des huiles essentielles - Avis de l'ANSM - Avis de l'EMA - Avis de l'ANSES, antérieurement AFSSA - Avis de l'EFSA - Legifrance (arrêtés, décrets, loi) - RCP/base de données publique des médicaments 	<ul style="list-style-type: none"> - Base de données Hédrine-Theriaque - Rapports de l'Académie de pharmacie - Interactions médicamenteuses, cytochromes P450 et P-glycoprotéine (Pgp). Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG) - About Herbs. MSKCC - Herbs at a glance. NCCIH - Fiches médicaments Oncolien - HerbMedPro. American Botanical Council 	<ul style="list-style-type: none"> - Pubmed <li style="text-align: center;">Bases de données grand public certifiées - Passport santé

Par ailleurs, près de la moitié des pharmaciens a déjà contacté le CRPV pour une question liée à la phytothérapie. Or, d'après le CRPV seulement 10% des demandes à ce sujet proviennent des pharmaciens de ville. Nous pourrions alors rappeler aux pharmaciens de ville que le CRPV peut être une source d'information en cas de question concernant ce sujet.

5.4. Part des pharmaciens formés à la prise en charge des patients sous anti-cancéreux

Les résultats de notre enquête montrent qu'une minorité de pharmaciens titulaires est formée à l'accompagnement des patients sous anticancéreux de manière générale.

Toutefois, une formation semble essentielle au regard de la complexité des traitements et l'importance des enjeux même si cela concerne une minorité de patients.

Néanmoins, pour le suivi des patients sous anticancéreux, l'AFSOS recommande qu'il y ait au moins un pharmacien formé à l'accompagnement des patients sous anticancéreux parmi l'équipe officinale. Or, notre question a été posée uniquement aux pharmaciens titulaires. Il aurait fallu certainement demander si parmi l'équipe officinale, il y avait au moins un professionnel formé ? En effet, nous pouvons nous demander si pour les pharmaciens titulaires ayant répondu non à la question « avez-vous été formé à l'accompagnement des patients sous anticancéreux », il n'y aurait pas un autre pharmacien de l'équipe officinale formé.

A ce jour, diverses formations sont proposées par des organismes de formations pour former les pharmaciens de ville à l'accompagnement des patients sous anticancéreux pris par voie orale et dispensés en ville. En effet, celles-ci se sont multipliées depuis la signature de la convention officinale signée entre l'assurance maladie et le syndicat des pharmacies, qui rémunèrent les entretiens effectués dans le cadre de l'accompagnement des patients sous anticancéreux per os.

Mais qu'en est-il des moyens mis en place concernant la formation liée à l'accompagnement des patients sous anticancéreux par voie intraveineuse ? En effet, ces traitements ne sont pas disponibles en ville et sont dispensés et administrés pour la plupart à l'hôpital. Néanmoins, de nombreux patients reçoivent ces traitements en HDJ, retournent à domicile le jour même et sollicitent pour certains d'entre eux ensuite le pharmacien de ville pour des conseils sur la prise de thérapies complémentaires. Or le pharmacien de ville ne dispose que de très peu de connaissances sur ces traitements et les interactions potentielles avec les thérapies complémentaires. La question est alors de savoir s'il ne serait opportun d'approfondir la formation liée à l'accompagnement de ces patients en ville. Différentes options s'offrent à nous :

- soit intégrer cette thématique dans le cursus universitaire : protocole de chimiothérapie, analyse des interactions thérapies complémentaires / anticancéreux.
- soit développer des formations et inciter les pharmaciens à se former sur ce thème dans le cadre du DPC
- soit élargir les missions du pharmacien hospitalier en sus des conciliations de sortie, proposer des alternatives à la prise de thérapies complémentaires. Néanmoins, cette option nécessiterait une formation complémentaire.

De nombreuses questions restent en suspens s'agissant du rôle de chaque professionnel de santé dans l'accompagnement des patients sous anticancéreux administré par voie intraveineuse.

5.5. Lien ville-hôpital

D'après l'enquête, nous remarquons qu'une large majorité de pharmaciens souhaiterait disposer d'informations complémentaires de la part des pharmaciens hospitaliers pour accompagner au mieux les patients sous anticancéreux. Le plan de soin avec les molécules utilisées, la fréquence des cures sont des informations demandées par près de la moitié des pharmaciens de ville. Cela montre qu'il est essentiel de développer un lien entre la ville et l'hôpital à travers notamment le déploiement d'un compte rendu de sortie en HDJ d'oncologie. En effet, aujourd'hui, la seule source d'information pour le pharmacien de ville est le patient. Par ailleurs, le fait de demander des conseils pratiques expérimentés du service ou alors l'avis du pharmacien hospitalier sur les thérapies complémentaires évoquées lors de l'entretien montre un besoin important des pharmaciens de ville vis-à-vis de l'amélioration de la prise en charge de leurs patients. En effet, les anticancéreux étant pour la plupart dispensés et administrés à l'hôpital sont très peu connus des pharmaciens de ville.

En complément de ce qui a été proposé ci-dessus concernant la formation des pharmaciens de ville, nous pourrions proposer un compte rendu adressé au pharmacien de ville par le pharmacien hospitalier mentionnant les informations indispensables à prendre en compte pour sécuriser le conseil à l'officine (plan de soin, molécules utilisés, fréquence des cures etc).

Ainsi le pharmacien de ville aurait tous les éléments pour conseiller de façon sécurisée les thérapies complémentaires.

Par ailleurs, des fiches répertorient les thérapies complémentaires (homéopathie, médicaments à base de plantes) pouvant être utilisées en association avec les anticancéreux pourraient être créées et communiquées aux pharmaciens de ville avec le compte rendu de sortie.

Néanmoins, ces fiches devraient être mises à jour régulièrement compte tenu de l'évolution des connaissances.

CONCLUSION GENERALE

Ce travail a permis de montrer que les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire ont recours pour la plupart aux thérapies complémentaires et notamment à la phytothérapie et aux compléments alimentaires afin de soulager les effets indésirables liés aux chimiothérapies, améliorer leur bien-être psychique et participer à la lutte contre leur cancer.

De nombreuses interactions potentielles ont été mises en évidence et concernent plus de 50% des patientes. Cette situation peut poser problème au regard de l'efficacité et de la toxicité des anticancéreux administrés. Néanmoins, nous avons noté que ces interactions ne sont pas toujours démontrées cliniquement chez l'homme, ce qui peut questionner quant à l'extrapolation à l'homme. De plus, les variations de qualité et de quantité du produit actif ingéré complexifient l'analyse et le conseil. Il est donc nécessaire de rester prudent. Des axes d'amélioration sont donc attendus afin de sécuriser la prise de ces thérapies complémentaires.

La deuxième partie de ce travail consistant précisément à rechercher des produits susceptibles d'être conseillés en toute sécurité a mis en évidence la complexité du conseil vis-à-vis des produits disponibles (qualité pas toujours certifiée) et de la sécurisation (par rapport aux manques de données pas toujours disponibles chez l'homme). Afin de cibler des produits sûrs et notamment à base de plantes, les produits à privilégier seraient dès lors les médicaments pour lesquels la qualité est garantie. Nous nous sommes alors confrontés à une limite: le faible nombre de médicaments à base de plantes disponibles. En effet, ce travail a permis de montrer que de moins en moins de médicaments à base de plantes étaient disponibles sur le marché et tendent à disparaître au fil du temps pour être remplacés par des compléments alimentaires. In fine, les professionnels de santé n'auront pas d'autres choix que de s'orienter avec le temps vers le conseil de compléments alimentaires pour satisfaire les besoins des patients. Il s'agit de la tendance observée à l'heure actuelle. En effet, notre enquête a montré que les compléments alimentaires sont les produits conseillés en premier lieu par les pharmaciens de ville, et ce au détriment des médicaments. Ne pas passer par un circuit d'approvisionnement pharmaceutique ne garantit pas la qualité du produit. Il est donc indispensable de rappeler aux patients les risques liés à la prise de ces thérapies complémentaires si la qualité n'est pas vérifiée en amont comme cela peut l'être dans des pharmacies, circuit d'approvisionnement sûr. En effet, le pharmacien de ville a l'obligation de s'assurer de la qualité et de la sécurité des produits conseillés.

Néanmoins, nous notons une difficulté liée à la sécurité par rapport aux interactions. En effet, les pharmaciens de ville n'ont pas toujours connaissance des médicaments reçus par le patient à l'hôpital. Par ailleurs, notre travail a montré que les pharmaciens de ville ne sont pas tous formés pour le conseil des thérapies complémentaires pour ces patients ; Ne connaissent pas toujours les outils à utiliser pour analyser les interactions. Au sein de sa pharmacie référente, le patient doit donc être orienté vers le professionnel le plus compétent à le conseiller. De plus, au regard des suggestions proposées concernant les besoins des pharmaciens, nous constatons qu'ils souhaitent travailler en étroite collaboration avec les pharmaciens hospitaliers afin de prendre en charge de façon optimale les patients sous anticancéreux.

Les pharmaciens de ville apparaissent comme les professionnels de santé compétents pour conseiller les patients sous anticancéreux au vu de la réglementation par rapport à la qualité de leur produit, de leur proximité avec les patients, et de leur expertise du médicament de manière générale. Il n'en demeure pas moins qu'une formation spécifique reste nécessaire et qu'une coordination entre la ville et l'hôpital est indispensable pour améliorer la prise en

charge de ces patients. Rappeler aux patients l'intérêt de s'approvisionner dans une pharmacie reste l'élément central pour une prise en charge en toute sécurité.

En perspective, le pharmacien hospitalier en travaillant en étroite collaboration avec le pharmacien de ville pourrait améliorer la prise en charge de ces patients. Une des pistes serait de mettre en place un compte rendu de sortie en hôpital de jour en oncologie au CHU de Grenoble. Ce document serait envoyé via une messagerie sécurisée. Celui-ci pourrait faire apparaître les informations essentielles comme le plan de traitement (chimiothérapie prescrite, fréquence des administrations, posologie, traitements de support prescrits), les données de conciliation liées à la prise de thérapies complémentaires, l'avis du pharmacien sur ceux-ci et les conseils donnés en compléments (règle hygiéno-diététique, modalités et moment de prise si absence d'interaction ...) et les sources utilisées pour analyser les interactions. Ces informations pourraient permettre aux pharmaciens de ville d'avoir l'ensemble des éléments nécessaires pour prendre en charge de façon optimale ces patients. Ce compte rendu pourrait être mis en place dans un premier temps au CHU de Grenoble dans le service d'oncologie HDJ afin d'en déterminer la faisabilité.

Le pharmacien hospitalier pourrait, s'il est formé et disponible, proposer des alternatives sûres en proposant des médicaments à base de plantes en s'appuyant sur la présente étude. En effet, cela pourrait sécuriser la prise de thérapies complémentaires, les médicaments ne pouvant être dispensés qu'en officine. Cela inciterait donc les patients à les acheter en pharmacie. La qualité serait sûre et l'analyse des interactions serait déjà effectuée par le pharmacien hospitalier. La qualité, l'efficacité et la sécurité seraient assurées.

THÈSE SOUTENUE PAR : Mme MAHMANI MHAMDI Anissa

TITRE :

Cancer de l'ovaire et thérapies complémentaires:
Etats des lieux - Aller vers une amélioration de leur utilisation

CONCLUSION :

Ce travail a permis de montrer que les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire ont recours pour la plupart aux thérapies complémentaires et notamment à la phytothérapie et aux compléments alimentaires afin de soulager les effets indésirables liés aux chimiothérapies, améliorer leur bien-être psychique et participer à la lutte contre leur cancer.

De nombreuses interactions ont été mises en évidence et concernent plus de 50% des patientes concernées par leur utilisation. Cette situation peut poser problème au regard de l'efficacité et de la toxicité des anticancéreux administrés. Néanmoins, nous avons noté que ces interactions ne sont pas toujours démontrées cliniquement chez l'homme, ce qui peut questionner quant à l'extrapolation à l'homme. Il est donc nécessaire de rester prudent. Des axes d'amélioration sont donc attendus afin de sécuriser la prise de ces thérapies complémentaires.

La deuxième partie de ce travail consistant à rechercher des produits susceptibles d'être conseillés en toute sécurité a mis en évidence la complexité du conseil vis-à-vis des produits disponibles (qualité pas toujours certifiée) et de la sécurisation (par rapport aux manques de données pas toujours disponibles chez l'homme). Afin de cibler des produits sûrs et notamment à base de plantes, les produits à privilégier seraient dès lors les médicaments pour lesquels la qualité est garantie. Nous nous sommes alors confrontés à une limite: le faible nombre de médicaments à base de plantes disponibles. En effet, ce travail a permis de montrer que de moins en moins de médicaments à base de plantes étaient disponibles sur le marché et tendent à disparaître au fil du temps pour être remplacés par des compléments alimentaires. In fine, les professionnels de santé n'auront pas d'autres choix que de s'orienter avec le temps vers le conseil de compléments alimentaires pour satisfaire les besoins des patients. Il s'agit de la tendance observée à l'heure actuelle. En effet, notre enquête a montré que les compléments alimentaires sont les produits conseillés en premier lieu par les pharmaciens de ville, et ce au détriment des médicaments. Ne pas passer par un circuit d'approvisionnement pharmaceutique ne garantit pas la qualité du produit. Il est donc indispensable de rappeler aux patients les risques liés à la prise de ces thérapies complémentaires si la qualité n'est pas vérifiée en amont comme cela peut l'être dans des pharmacies, circuit d'approvisionnement sûr. En effet, le pharmacien de ville a l'obligation de s'assurer de la qualité et de la sécurité des produits conseillés.

Néanmoins, nous notons une difficulté liée à la sécurité par rapport aux interactions. En effet, notre travail a montré que les pharmaciens de ville ne sont pas tous formés pour le conseil des thérapies complémentaires pour ces patients ; Ne connaissent pas toujours les outils à utiliser pour analyser les interactions. De plus, ils n'ont pas toujours connaissance des médicaments reçus par le patient à l'hôpital. Au sein de sa pharmacie habituelle, le patient doit donc être orienté vers le professionnel le plus compétent à le conseiller. De plus, au regard des suggestions proposées concernant les besoins des pharmaciens, nous constatons qu'ils souhaitent travailler en étroite collaboration avec les pharmaciens hospitaliers afin de prendre en charge de façon optimale les patients sous anticancéreux.

Les pharmaciens de ville apparaissent comme les professionnels de santé compétents pour conseiller les patients sous anticancéreux au vu de la réglementation par rapport à la qualité de leur produit, de leur proximité avec les patients, et de leur expertise du médicament de manière générale. Il n'en demeure pas moins qu'une formation spécifique reste nécessaire et qu'une coordination entre la ville et l'hôpital est indispensable pour améliorer la prise en charge de ces patients. Rappeler aux patients l'intérêt de s'approvisionner dans une pharmacie reste l'élément central pour une prise en charge en toute sécurité.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le :

12/04/23

LE DOYEN DE LA
FACULTÉ DE PHARMACIE

Pr Michel SÈVE

Pour la Faculté
et par délégation
Le Doyen de Pharmacie
Pr. Michel SEVE

LE DIRECTEUR / LA DIRECTRICE DE THÈSE

CHU de Grenoble
PÔLE PHARMACIE
Dominique CHARLETY
Pharmacien PH
N° ordre section : 90.798-H
N° RPPS 10001712826

Dr CHARLETY Dominique

LE TUTEUR / LA TUTRICE UNIVERSITAIRE

Pr BOUMENDJEL Ahcène

BIBLIOGRAPHIE

1. Ernst E. The prevalence of complementary/Alternative medicine in cancer: A systematic review. *Cancer*. 15 août 1998;83(4):777-82.
2. McCune JS, Hatfield AJ, Blackburn AAR, Leith PO, Livingston RB, Ellis GK. Potential of chemotherapy?herb interactions in adult cancer patients. *Supportive Care in Cancer*. 1 juin 2004;12(6):454-62.
3. Zeller T, Muenstedt K, Stoll C, Schweder J, Senf B, Ruckhaeberle E, et al. Potential interactions of complementary and alternative medicine with cancer therapy in outpatients with gynecological cancer in a comprehensive cancer center. *J Cancer Res Clin Oncol*. mars 2013;139(3):357-65.
4. Ramos-Esquivel A, Víquez-Jaikel Á, Fernández C. Potential Drug-Drug and Herb-Drug Interactions in Patients With Cancer: A Prospective Study of Medication Surveillance. *JOP*. juill 2017;13(7):e613-22.
5. Drozdoff L, Klein E, Kalder M, Brambs C, Kiechle M, Paepke D. Potential Interactions of Biologically Based Complementary Medicine in Gynecological Oncology. *Integr Cancer Ther*. janv 2019;18:153473541984639.
6. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. *Gynécologie Obstétrique*. 5ème édition. Elsevier Masson; 2021. (Les référentiels des collèges).
7. Institut national du cancer. Les cancers en France en 2018 - L'essentiel des faits et des chiffres [Internet]. 2019. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Donnees-globales>
8. Institut national du cancer. Cancer de l'ovaire: Les points clés [Internet]. 2022. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-l-ovaire/Les-points-cles>
9. Institut national du cancer. Cancers de l'ovaire/ Du diagnostic au suivi/ Guide [Internet]. 2019 juill. Disponible sur: e-cancer.fr
10. ESMO. Pocket guideline 2022 Gynaecological Cancers [Internet]. 2022. Disponible sur: <http://interactiveguidelines.esmo.org/esmo-web-app/home/>
11. Swisher EM, Cohn DE, Goff BA, Parham J, Herzog TJ, Rader JS, et al. Use of Complementary and Alternative Medicine among Women with Gynecologic Cancers. *Gynecologic Oncology*. mars 2002;84(3):363-7.
12. Akpunar D, Bebis H, Yavan T. Use of Complementary and Alternative Medicine in Patients with Gynecologic Cancer: a Systematic Review. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 3 déc 2015;16(17):7847-52.
13. Yildirim Y, Tinar S, Yorgun S, Toz E, Kaya B, Sonmez S, et al. The use of complementary and alternative medicine (CAM) therapies by Turkish women with gynecological cancer. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2006;27(1):81-5.
14. Molassiotis A, Browall M, Milovics L, Panteli V, Patiraki E, Fernandez-Ortega P. Complementary and alternative medicine use in patients with gynecological cancers in Europe. *International Journal of Gynecological Cancer*. févr 2006;16(S1):219-24.
15. Article R5121-1 du Code de la Santé Publique.
16. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. ANSM- Les médicaments à base de plantes [Internet]. 2023 [cité 2 mars 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/notre-perimetre/les-medicaments/p/medicaments-a-base-de-plantes-et-huiles-essentielles>

17. Décret n°2007-1198 du 3 août 2007: Liste des huiles essentielles dont la vente au public est réservée aux pharmaciens.
18. Décret n° 2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires [Internet]. Disponible sur: www.legifrance.gouv.fr
19. Décret n°93-1130 du 27 septembre 1993 concernant l'étiquetage relatif aux qualités nutritionnelles des denrées alimentaires - Article 5. 1993 [Internet]. Disponible sur: www.legifrance.gouv.fr
20. Autorité européenne de sécurité des aliments. Allégations nutritionnelles de santé [Internet]. Disponible sur: <https://www.efsa.europa.eu/fr/topics/topic/nutrition-and-health-claims>
21. Académie nationale de pharmacie. Rapport de l'Académie nationale de Pharmacie « les compléments alimentaires contenant des plantes ». 2018 déc.
22. Champy P. Produits de santé à base de plantes, compléments alimentaires : bilan pour l'année 2013 et évolutions en 2014. *Phytother Eur* 2015; 84: 5-11.
23. INSERM. Enquête Nutrinet santé. Étude sur la consommation des compléments alimentaires. 26 février 2013.
24. Article R5121-25 du Code de la Santé Publique.
25. Article R5121-14-1 du Code de la Santé Publique.
26. Article R5121-107-3 du Code de la Santé publique.
27. Arrêté du 24 juin 2014 dit « Arrêté plantes » établissant la liste des plantes, autres que les champignons, autorisées dans les compléments alimentaires et les conditions de leur emploi [Internet]. Disponible sur: www.legifrance.gouv.fr
28. Derbré S. Proposer des solutions efficaces et sûres en phytothérapie. *Actualités Pharmaceutiques*. juin 2016;55(557):47-53.
29. 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. *JCO*. 15 févr 2004;22(4):671-7.
30. Abdallah R, Xiong Y, Lancaster JM, Judson PL. Complementary and Alternative Medicine Use in Women With Gynecologic Malignancy Presenting for Care at a Comprehensive Cancer Center. *Int J Gynecol Cancer*. nov 2015;25(9):1724-30.
31. Akyuz A, Dede M, Cetinturk A, Yavan T, Yenen MC, Sarici SU, et al. Self-Application of Complementary and Alternative Medicine by Patients with Gynecologic Cancer. *Gynecol Obstet Invest*. 2007;64(2):75-81.
32. Chuksemrat N, Charakorn C, Lertkachonsuk A, Aroon. The Use of Complementary and Alternative Medicine in Thai Gynecologic Oncology Patients: Influencing Factors. Lin S, éditeur. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 10 nov 2021;2021:1-8.
33. Le Gueut D. Interactions médicamenteuses: mécanismes et analyses de cas. Les Editions Le Moniteur des pharmacies. 2019. (Pro-Officina).
34. ANSM. Thésaurus des interactions médicamenteuses [Internet]. 2021. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/reference/thesaurus-des-interactions-medicamenteuses-1>
35. Lawenda BD, Kelly KM, Ladas EJ, Sagar SM, Vickers A, Blumberg JB. Should Supplemental Antioxidant Administration Be Avoided During Chemotherapy and Radiation Therapy? *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 4 juin 2008;100(11):773-83.
36. Boutefnouchet S et A. Pharmacognosie: Obtention et propriétés des substances actives médicamenteuses d'origine naturelle. Elsevier. 2020. 485 p. (Les cours de L2-M2 Pharma).

37. Sparreboom A, Cox MC, Acharya MR, Figg WD. Herbal Remedies in the United States: Potential Adverse Interactions With Anticancer Agents. *JCO*. 15 juin 2004;22(12):2489-503.
38. Pal D, Mitra AK. MDR- and CYP3A4-mediated drug–herbal interactions. *Life Sciences*. mars 2006;78(18):2131-45.
39. Gouws C, Steyn D, Du Plessis L, Steenekamp J, Hamman JH. Combination therapy of Western drugs and herbal medicines: recent advances in understanding interactions involving metabolism and efflux. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. août 2012;8(8):973-84.
40. Beijnen JH, Schellens JH. Drug interactions in oncology. *The Lancet Oncology*. août 2004;5(8):489-96.
41. Chavez ML, Jordan MA, Chavez PI. Evidence-based drug–herbal interactions. *Life Sciences*. mars 2006;78(18):2146-57.
42. SFPO. Recommandations S.F.P.O. Plantes et compléments alimentaires dans la prise en charge du patient atteint de cancer: Recommandation°6. 2020.
43. Robert Tisserand et Rodney Young. *Essential Oil Safety : A Guide for Health Care Professionals*. Churchill Livingstone. 2014. 800 p.
44. Desseaux A. *Aromathérapie en cancérologie: rationnel, intérêt et limites*. Université de Rouen Normandie; 2018.
45. Société Française de Pharmacie Oncologique. Recommandations S.F.P.O. Plantes et compléments alimentaires dans la prise en charge du patient atteint de cancer. [Internet]. Report No.: Edition n°1 Janvier 2020. Disponible sur: <https://www.sfpo.com/wp-content/uploads/2020/02/Plantes-et-compl%C3%A9ments-alimentaires-dans-la-prise-en-charge-du-patient-atteint-de-cancer.-V1.pdf>
46. Article L5121-13 du Code de la Santé Publique [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/>
47. Anuchapreeda S, Leechanachai P, Smith MM, Ambudkar SV, Limtrakul P ngarm. Modulation of P-glycoprotein expression and function by curcumin in multidrug-resistant human KB cells. *Biochemical Pharmacology*. août 2002;64(4):573-82.
48. Zhang W, Lim LY. Effects of Spice Constituents on P-Glycoprotein-Mediated Transport and CYP3A4-Mediated Metabolism in Vitro. *Drug Metab Dispos*. juill 2008;36(7):1283-90.
49. Junyaprasert VB, Soonthornchareonnon N, Thongpraditchote S, Murakami T, Takano M. Inhibitory effect of thai plant extracts on P-glycoprotein mediated efflux. *Phytother Res*. janv 2006;20(1):79-81.
50. Valenzuela B, Rebollo J, Pérez T, Brugarolas A, Pérez-Ruixo JJ. Effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics of docetaxel in cancer patients: a case report: Letter to the Editors. *British Journal of Clinical Pharmacology*. déc 2011;72(6):978-81.
51. Kimura Y, Ito H, Hatano T. Effects of Mace and Nutmeg on Human Cytochrome P450 3A4 and 2C9 Activity. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*. 2010;33(12):1977-82.
52. Romay Ch, Gonzalez R, Ledon N, Ramirez D, Rimbau V. C-Phycocyanin: A Biliprotein with Antioxidant, Anti-Inflammatory and Neuroprotective Effects. *CPPS*. 1 juin 2003;4(3):207-16.
53. Shah BH, Nawaz Z, Pertani SA, Roomi A, Mahmood H, Saeed SA, et al. Inhibitory effect of curcumin, a food spice from turmeric, on platelet-activating factor- and arachidonic acid-mediated platelet aggregation through inhibition of thromboxane formation and Ca²⁺ signaling. *Biochemical Pharmacology*. oct 1999;58(7):1167-72.
54. Roett MA, Evans P. Ovarian cancer: an overview. *Am Fam Physician*. 15 sept 2009;80(6):609-16.
55. Corinne Morandini. La place des médecines complémentaires chez les patients sous chimiothérapie : étude prospective multicentrique réalisée auprès des patients et des professionnels de santé de cancérologie dans 4 hôpitaux de la région Rhône-Alpes. [page 45]; 2010.

56. Actualités: Déremboursement des médicaments homéopathiques [Internet]. Disponible sur: <https://www.gouvernement.fr/actualite/deremboursement-des-medicaments-homeopathiques>
57. SFPO. Recommandations S.F.P.O. Plantes et compléments alimentaires dans la prise en charge du patient atteint de cancer: Recommandation^o3 [Internet]. 2020. Disponible sur: <https://www.sfpo.com/wp-content/uploads/2020/02/Plantes-et-compl%C3%A9ments-alimentaires-dans-la-prise-en-charge-du-patient-atteint-de-cancer.-V1.pdf>
58. AFSOS. Site de l'AFSOS (Association francophone des soins oncologiques de support: Fiche référentiels « Accompagnement du patient atteint de cancer par l'équipe officinale » [Internet]. [cité 14 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.afsos.org/fiche-referentiel/accompagnement-du-patient-atteint-de-cancer-par-lequipe-officinale/>
59. Paepke D, Wiedeck C, Hapfelmeier A, Karmazin K, Kiechle M, Brambs C. Prevalence and Predictors for Nonuse of Complementary Medicine among Breast and Gynecological Cancer Patients. *Breast Care*. 2020;15(4):380-5.
60. Article L. 5124-1 du Code de la Santé Publique.
61. Article L. 4211-1 du Code de la Santé publique.
62. Site du gouvernement: La base de données publique des médicaments [Internet]. 2023 [cité 20 mars 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
63. Angelo G, Lorena C, Marta G, Antonella C. Biochemical Composition and Antioxidant Properties of *Lavandula angustifolia* Miller Essential Oil are Shielded by Propolis Against UV Radiations. *Photochem Photobiol*. mai 2014;90(3):702-8.
64. Heck AM, DeWitt BA, Lukes AL. Potential interactions between alternative therapies and warfarin. *Am J Health Syst Pharm*. 1 juill 2000;57(13):1221-7; quiz 1228-30.
65. Vassiliadis T, Anagnostis P, Patsiaoura K, Giouleme O, Katsinelos P, Mpoumponaris A, et al. Valeriana hepatotoxicity. *Sleep Medicine*. sept 2009;10(8):935.
66. Cohen DL, Toro YD. A Case of Valerian-associated Hepatotoxicity. *Journal of Clinical Gastroenterology*. sept 2008;42(8):961-2.
67. Vibes J, Lasserre B, Gleye J, Declume C. Inhibition of thromboxane A2 biosynthesis in vitro by the main components of *Crataegus oxyacantha* (Hawthorn) flower heads. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids (PLEFA)*. avr 1994;50(4):173-5.
68. Lin HH, Charles AL, Hsieh CW, Lee YC, Ciou JY. Antioxidant effects of 14 Chinese traditional medicinal herbs against human low-density lipoprotein oxidation. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*. janv 2015;5(1):51-5.
69. Sudati JH, Fachinetto R, Pereira RP, Boligon AA, Athayde ML, Soares FA, et al. In vitro Antioxidant Activity of *Valeriana officinalis* Against Different Neurotoxic Agents. *Neurochem Res*. août 2009;34(8):1372-9.
70. Ravikumar P, Anuradha CV. Effect of fenugreek seeds on blood lipid peroxidation and antioxidants in diabetic rats. *Phytother Res*. mai 1999;13(3):197-201.
71. Miranda DDC, Arcari DP, Pedrazzoli J, Carvalho P d. O, Cerutti SM, Bastos DHM, et al. Protective effects of mate tea (*Ilex paraguariensis*) on H2O2-induced DNA damage and DNA repair in mice. *Mutagenesis*. 1 juill 2008;23(4):261-5.
72. Rodriguez EA, Teixeira Yokoda R, Payton DE, Pai R, Byrne TJ. Acute Hepatitis Secondary to the Use of *Ilex paraguariensis* (Mate Tea): A Case Report and Review of Literature. *Case Reports in Hepatology*. 13 oct 2019;2019:1-3.

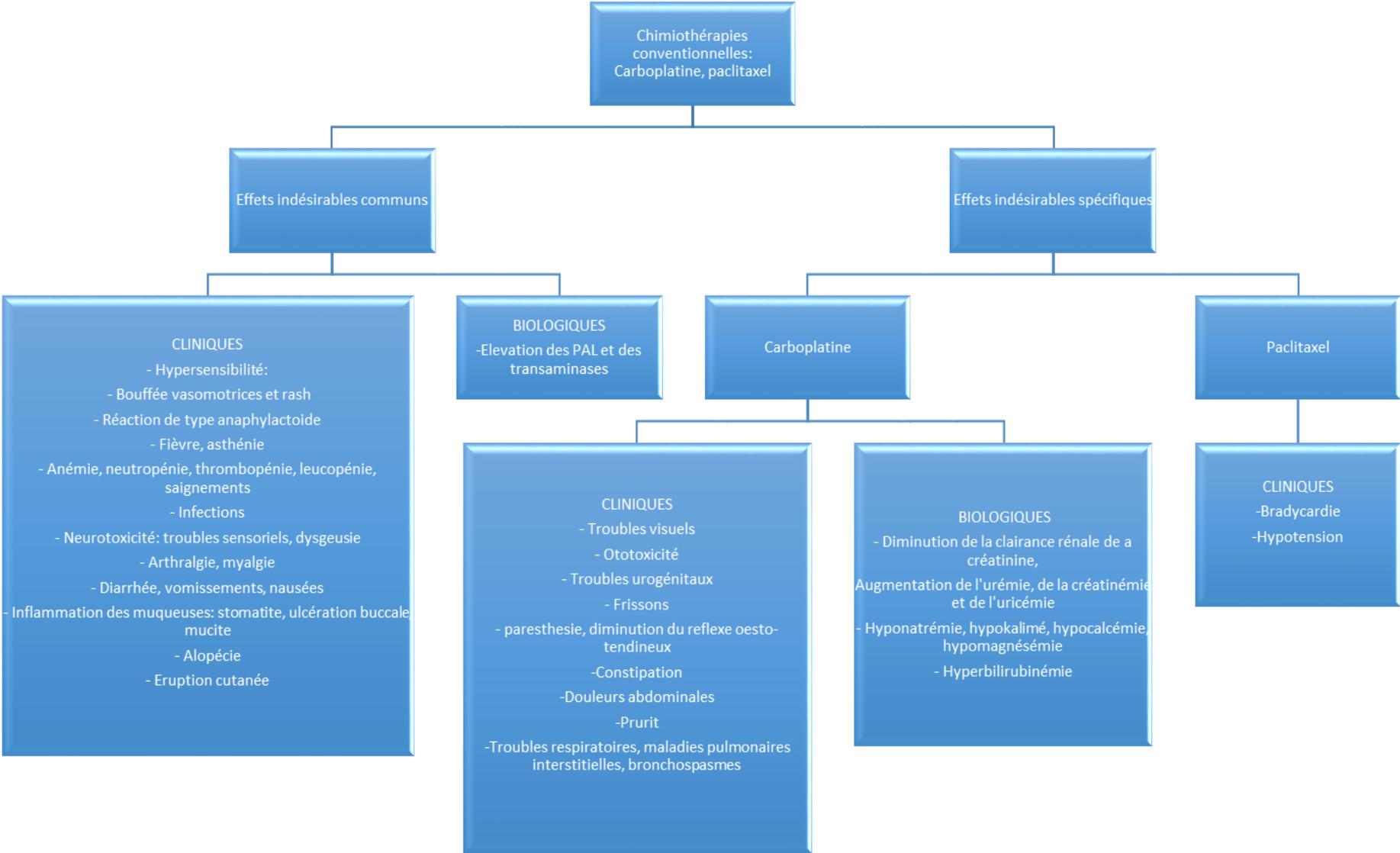
73. Mattei R, Dias RF, Espínola EB, Carlini EA, Barros SB. Guarana (*Paullinia cupana*): toxic behavioral effects in laboratory animals and antioxidants activity in vitro. *J Ethnopharmacol.* mars 1998;60(2):111-6.
74. Dresser GK, Wachter V, Wong S, Wong HT, Bailey DG. Evaluation of peppermint oil and ascorbyl palmitate as inhibitors of cytochrome P4503A4 activity in vitro and in vivo*. *Clin Pharmacol Ther.* sept 2002;72(3):247-55.
75. Li Y, Liu Y, Ma A, Bao Y, Wang M, Sun Z. In vitro antiviral, anti-inflammatory, and antioxidant activities of the ethanol extract of *Mentha piperita* L. *Food Sci Biotechnol.* déc 2017;26(6):1675-83.
76. de Oliveira Campos MP, Riechelmann R, Martins LC, Hassan BJ, Casa FBA, Giglio AD. Guarana (*Paullinia cupana*) Improves Fatigue in Breast Cancer Patients Undergoing Systemic Chemotherapy. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine.* juin 2011;17(6):505-12.
77. del Giglio AB, Cubero D de IG, Lerner TG, Guariento RT, de Azevedo RGS, Paiva H, et al. Purified Dry Extract of *Paullinia cupana* (Guaraná) (PC-18) for Chemotherapy-Related Fatigue in Patients with Solid Tumors: An Early Discontinuation Study. *Journal of Dietary Supplements.* déc 2013;10(4):325-34.
78. de Araujo DP, Pereira PTVT, Fontes AJC, Marques KDS, de Moraes ÉB, Guerra RNM, et al. The use of guarana (*Paullinia cupana*) as a dietary supplement for fatigue in cancer patients: a systematic review with a meta-analysis. *Support Care Cancer.* déc 2021;29(12):7171-82.

ANNEXES

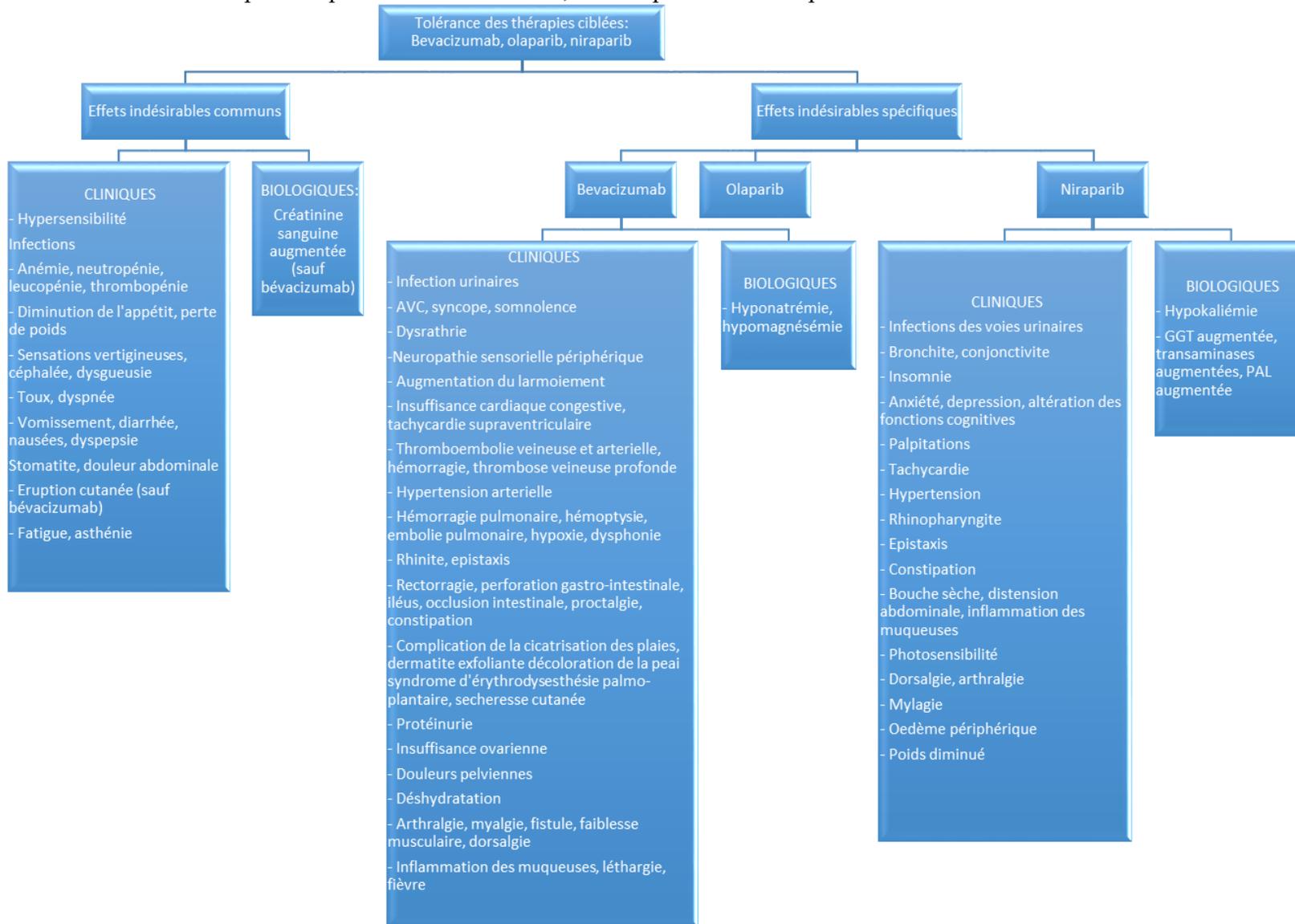
Annexe 1 : Classification FIGO 2014 (6)

Stade I	Tumeur limitée aux ovaires						
	IA	Tumeur limitée à un seul ovaire avec capsule intacte et cytologie péritonéale négative					
	IB	Tumeurs des deux ovaires, capsules intactes et cytologie péritonéale négative					
	IC	<table border="1"> <tr> <td>IC1</td> <td>Rupture capsulaire peropératoire</td> </tr> <tr> <td>IC2</td> <td>Rupture préopératoire ou tumeur à la surface ovarienne</td> </tr> <tr> <td>IC3</td> <td>Cellules malignes dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal</td> </tr> </table>	IC1	Rupture capsulaire peropératoire	IC2	Rupture préopératoire ou tumeur à la surface ovarienne	IC3
IC1	Rupture capsulaire peropératoire						
IC2	Rupture préopératoire ou tumeur à la surface ovarienne						
IC3	Cellules malignes dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal						
Stade II	Tumeur ovarienne étendue au pelvis						
	IIA	Implants ou extension à l'utérus et/ou aux trompes					
	IIB	Extension aux autres organes pelviens					
	IIC	IIA ou IIB avec cellules malignes dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal					
Stade IIIA	Métastases lymphonodales rétropéritonéales et/ou atteinte microscopique au-delà du pelvis						
	IIIA1	Métastases lymphonodales rétropéritonéales					
		IIIA (i)	Métastases de moins de 10 mm				
		IIIA (ii)	Métastases de plus de 10 mm				
IIIA2	Atteinte microscopique extrapelvienne ± atteinte lymphonodale rétropéritonéale						
Stade IIIB	Métastases péritonéales macroscopiques < 2 cm extrapelviennes ± atteinte lymphonodale rétropéritonéale						
Stade IIIC	Métastases péritonéales macroscopiques > 2 cm ± atteinte lymphonodale rétropéritonéale, y compris l'extension à la capsule hépatique ou de la rate						
Stade IVA	Épanchement pleural avec cytologie positive						
Stade IVB	Métastases parenchymateuses hépatiques ou spléniques, extension extra-abdominale, y compris atteinte des aires lymphonodales inguinales et nœuds lymphatiques en dehors de la cavité abdominale						

Annexe 2 : Effets indésirables les plus fréquents du carboplatine et du paclitaxel selon les RCP



Annexe 3 : Effets indésirables les plus fréquents du bévacizumab, de l'olaparib et du niraparib



Annexe 4 : Notice d'information sur un projet de recherche



NOTICE D'INFORMATION SUR UN PROJET DE RECHERCHE

Les thérapies complémentaires chez les patientes atteintes de cancer de l'ovaire : Enquête auprès des patientes du CHU de Grenoble sur la période allant du 1^{er} janvier 2021 au 31 décembre 2022

Madame, Monsieur,

Cette fiche vous informe d'un projet de recherche, planifié ou en cours, organisé par le service Oncologie (Pharmacie clinique) du C.H.U. Grenoble Alpes. Nous vous remercions d'avance d'en prendre connaissance.

DESCRIPTIF DE L'ETUDE

Selon plusieurs études, la proportion de patients sous anticancéreux utilisant des traitements complémentaires varie de 7 à 64% avec une moyenne estimée à 31,4%. Ces traitements complémentaires sont en majorité représentés par la phytothérapie, l'homéopathie mais également par la famille des compléments alimentaires (vitaminiques, oligoéléments...). Quel que soit le profil du patient, il existe un attrait considérable pour ces médecines.

Les anticancéreux par voie intraveineuse et per os représentent un risque iatrogène important en raison d'une part de la iatrogénie propre du médicament et d'autre part des interactions médicamenteuses avec le traitement personnel du patient ou avec les thérapies complémentaires. Ces risques peuvent interférer avec l'efficacité clinique recherchée et doivent être détectés, prévenus et gérés en lien avec le patient. En effet, plusieurs études ont mis en évidence un nombre important de patients concernés par ces interactions, pouvant atteindre jusqu'à 90% d'entre eux.

L'objectif principal de ce projet sera d'identifier les thérapies complémentaires consommées par les patientes atteintes de cancer de l'ovaire, hospitalisées en hôpital de jour (HDJ) sur la période allant du 1^{er} janvier 2021 au 31 décembre 2022. Ces patientes ont été traitées dans un premier temps par des anticancéreux par voie injectable puis reçoivent pour la plupart d'entre elles des thérapies ciblées par voie orale. Les objectifs secondaires seront l'identification des interactions médicamenteuses entre ces thérapies complémentaires et les anticancéreux prescrits et la recherche d'un éventuel profil patientes atteintes de cancer de l'ovaire et susceptibles de prendre ces thérapies complémentaires. La finalité de cette étude consistera à proposer des thérapies complémentaires pouvant être utilisées chez les patientes atteintes de cancer de l'ovaire.

Cette étude devrait débuter en <Février 2023> et il est prévu qu'elle s'achève en <Avril 2023>.

BENEFICES, CONTRAINTES ET RISQUES

Ce projet utilisera les données du dossier médical de patients pris en charge dans ce service, pour faire progresser les connaissances et les pratiques médicales. Seules des données normalement acquises dans le cadre d'une prise en charge seront utilisées.

La prise en charge d'un patient n'est aucunement modifiée par l'utilisation de ses données médicales ou par son opposition à cette recherche.

CONFIDENTIALITE DES DONNEES

Dans le cadre de cette recherche, un traitement de données personnelles va être mis en œuvre.

Les données que nous prévoyons de collecter sont les suivantes :

- Initiale de chaque patiente (Nom : XXXX, Prénom Xx), âge
- Antécédents médicaux, Si oui → traitements personnels médicaux ;
- Profession et catégorie socioprofessionnelle ;
- Diagnostic précis, stade FIGO ;
- Statut mutationnel BRCA1/2 ;
- Lignes de traitements anticancéreux ;
- Date la première cure pour chaque ligne de traitement ;



- Informations concernant la prise thérapies complémentaires. Si oui lesquels ?
- Effets indésirables rapportés par les patientes lors de l'entretien pharmaceutique et lors de la consultation médicale.

VOS DROITS

Vous disposez de droits d'accès et de rectification, d'opposition et d'un droit de réclamation à une autorité de contrôle (CNIL).

QUE DEVEZ-VOUS FAIRE ?

- Si vous ne vous opposez pas à l'utilisation des données de votre dossier médical, vous n'avez rien à faire.
- Si vous souhaitez vous opposer à l'utilisation de vos données pour ce projet, vous pouvez :
 - En parler directement au personnel du service que vous rencontrez aujourd'hui.
 - Contacter le responsable de l'étude ou le délégué à la protection des données (voir ci-dessous).

VOS CONTACTS

Pour exercer vos droits, ou pour toute question à ce sujet :

- Vous pouvez contacter le délégué à la protection des données du CHU Grenoble Alpes par mail (protection-donnees@chu-grenoble.fr) ou par téléphone au 04.76.76.82.02
- Une demande peut aussi être envoyée par courrier à CHU Grenoble Alpes, Délégué à la Protection des Données, CS 10217, 38043 GRENOBLE Cedex 09.
- Vous pouvez demander un formulaire d'opposition à l'accueil du service HDJ oncologie 5^{ème} étage

Si vous avez des questions sur l'étude, vous pouvez contacter le responsable ci-dessous :

Investigateur responsable de l'étude : Dr Charlety Dominique	Organisme responsable du traitement des données : CHU Grenoble Alpes
Coordonnées : CHU Grenoble Alpes, CS10217 CHU, 38043 GRENOBLE Cedex 09	Coordonnées : CHU Grenoble Alpes - DRCI Pavillon Dauphiné – Rez-de-chaussée CS 10217 38043 GRENOBLE Cedex 9 Tel : 04 76 76 59 57

Annexe 5 : Formulaire d'opposition



FORMULAIRE D'OPPOSITION

Les thérapies complémentaires chez les patientes atteintes de cancer de l'ovaire : Enquête auprès des patientes du CHU de Grenoble sur la période allant du 1^{er} janvier 2021 au 31 décembre 2022

A REMPLIR PAR LE PATIENT

Je soussigné(e) Madame/Monsieur (nom et prénom) demande à faire valoir mon droit d'opposition à l'utilisation des données à caractère personnel de mon dossier médical (ou du dossier de mon enfant) dans le cadre de cette recherche.

Date : __/__/__

Signature :

Formulaire à renvoyer à :

**CHU Grenoble Alpes, Délégué à la Protection des Données
CS 10217, 38043 GRENOBLE Cedex 09**

Ou à remettre au secrétariat du service médical qui transmettra

Ou en version scannée par email à protection-donnees@chu-grenoble.fr

Annexe 6 : Liste des plantes consommées par les patientes de notre étude et fréquence d'utilisation de chaque plante

Noms français	Noms scientifiques et synonymes	Nombre de patientes consommant chaque plante
Aloes des Barbades	<i>Aloe barbadensis</i> Mill. (= <i>A. vera</i> L.)	2
Aloes du Cap	<i>Aloe ferox</i> Mill. et hybrides	
Angélique	<i>Angelica archangelica</i> L. (= <i>Archangelica officinalis</i> Hoffm.)	1
Artichaut	<i>Cynara scolymus</i> L.	4
Astragalus mongholicus	<i>Astragalus mongholicus</i> var. <i>mongholicus</i> (= <i>Astragalus membranaceus</i> Bunge var. <i>mongholicus</i> (Bunge) P.K. Hsiao) <i>Astragalus mongholicus</i> var. <i>dahuricus</i> (DC.) Podelch (= <i>Astragalus membranaceus</i> Bunge)	1
Cannellier de Ceylan	<i>Cinnamomum verum</i> J.S. Presl.	2
Cannelier de Chine	<i>Cinnamomum cassia</i> Blume (= <i>Cinnamomum aromaticum</i> Nees)	
Cassissier Groseiller noir	<i>Ribes nigrum</i> L.	1
Chanvre (Fleur)	<i>Cannabis sativa</i>	1
Chardon Marie	<i>Silybum marianum</i> (L.) Gaertn.	4
Chicorée	<i>Cichorium</i>	1
Curcuma long	<i>Curcuma domestica</i> Vahl (= <i>C. longa</i> L.)	3
Desmodium	<i>Desmodium adscendens</i>	2
Echinacée à feuilles étroites	<i>Echinacea angustifolia</i> DC.	1
Echinacée pâle	<i>Echinacea pallida</i> Nutt.	
Echinacée pourpre	<i>Echinacea purpurea</i> Moench	
Encens	<i>Boswellia carterii</i> et <i>serrata</i>	1
Echscholtzia Pavot de Californie	<i>Eschscholtzia californica</i> Cham.	2
Figue	<i>Ficus carica</i>	1
Gingembre	<i>Zingiber officinale</i> Roscoe	1
Ginseng Panax de Chine	<i>Panax ginseng</i> C. A. Meyer (= <i>Aralia quinquefolia</i> Decne. et Planch.)	1
Ispaghul	<i>Plantago ovata</i> Forssk. (= <i>P. ispaghula</i> Roxb.)	1
Lapacho	<i>Handroanthus impetiginosus</i>	1
Maca	<i>Lepidium meyenii</i>	1
Mélicite	<i>Melissa officinalis</i> L.	1
Menthe verte	<i>Mentha spicata</i> L. (= <i>M. viridis</i> L.)	1
Moringa	<i>Moringa oleifera</i>	1
Myrrhe Commiphora	<i>Commiphora abyssinica</i> Engl., <i>C. molmol</i> Engl., <i>C. myrrha</i> Engl.,	1

	<i>C. schimperi</i> Engl	
Nigelle	<i>Nigella sativa</i>	3
Ortie Blanche Lamier Blanc	<i>Lamium album</i> L.	1
Ortie brûlante	<i>Urtica urens</i> L.	
Ortie dioïque Grande ortie	<i>Urtica dioïca</i> L.	
Passiflore	<i>Passiflora incarnata</i> L.	1
Pissenlit Dent de lion	<i>Taraxacum officinale</i> Web	1
Psyllium Plantain pucier Plantain des sables	<i>Plantago afra</i> L. (= <i>P. psyllium</i> L.), <i>P. indica</i> L. (= <i>P. arenaria</i> Waldst. et Kit.)	3
Radis noir	<i>Raphanus sativus</i> L. var. <i>niger</i> (Mill.) Kerner	3
Romarin	<i>Rosmarinus officinalis</i> L.	2
Thé vert	<i>Camellia sinensis</i>	6
Thym	<i>Thymus vulgaris</i> L., <i>T. zygis</i> L.	3
Tilleul	<i>Tilia platyphyllos</i> Scop. , <i>T. cordata</i> Mill. (= <i>T. ulmifolia</i> Scop.) (= <i>T. parvifolia</i> Ehrh. ex Hoffm.) (= <i>T. sylvestris</i> Desf.), <i>T. x vulgaris</i> Heyne ou mélanges	3
Valériane Herbe aux chats	<i>Valeriana officinalis</i> L.	2
Verveine odorante	<i>Aloysia citriodora</i> Palau (= <i>Aloysia triphylla</i> (L'Hér.) Kuntze) (= <i>Lippia citriodora</i> Kunth.) (= <i>Verbena triphylla</i> L'Hér.)	7
Verveine officinale	<i>Verbena officinalis</i> L.	
Stachytarpheta jamaicensis Verveine queue de rat	<i>Stachytarpheta jamaicensis</i> (L.) Vahl	

Annexe 7 : Liste des huiles essentielles consommées par les patientes de notre étude et fréquence d'utilisation de chaque huile essentielle

Nom commun en français (huile essentielle de ...)	Noms latin	Nombre de patientes consommant chaque plante
Cajeput	<i>Melaleuca cajuputi</i>	1
Cannelier de Ceylan	<i>Cinnamomum verum</i>	1
Clou de girofle	<i>Syzygium aromaticum</i> <i>Eugenia caryophyllus</i>	1
Eucalyptus citronné	<i>Eucalyptus citriodora</i>	1
Eucalyptus radié	<i>Eucalyptus radiata</i>	2
Lavande vraie	<i>Lavandula angustifolia</i>	2
Menthe poivrée	<i>Mentha piperita</i>	3
Petit grain bigarade	<i>Citrus x aurantium L.</i>	1
Ravintsara	<i>Cinnamomum camphora</i> (L.) J.Presl CT cinéole	2
Camphrier	<i>Cinnamomum camphora</i> (L.) J.Presl CT camphre	2
Ylang-Ylang	<i>Cananga odorata</i>	1

Annexe 8 : Liste des médicaments homéopathiques consommée par les patientes de notre étude et fréquence d'utilisation

Médicaments homéopathiques	Nombre de patientes consommant chaque médicament homéopathique
Arnica montana 5 CH	1
Arnica montana 9 CH	1
Arsenicum album 9 CH	1
Causticum 9 CH	1
Coffea cruda 9 CH	1
Graphites 9 CH	1
Gelsemium sempervirens 9 CH	1
Ignatia amara 9 CH	1
Hydrastis canadensis D6	1
Ipeca 9 CH	1
Kalium bichomicum 9 CH	1
Kalium phosphoricum 15 CH	1
Medulosa 8 DH	1
Mercurius corrosivus 9 CH	1
Nerfs 8 DH	1
Nux vomica 5 CH	2
Phosphoricum acidum 9CH	1
Phosphorus 15 CH	1
Rhus toxicodron 5 CH	1
Ruta graveolens 5 CH	1
Sarcolactium acidum 5 CH	1
Sédatif pc = Aconitum napellus 6 CH Belladonna 6 CH Calendula officinalis 6 CH Chelidonium majus 6 CH Valeriana officinalis 4 CH Viburnum opulus 6 CH	1
Stannum metallicum 9 CH	1
Veratrum album 9 CH	1

Annexe 9 : Liste des compléments alimentaires à base de vitamines, minéraux, algues, micro-organismes consommés par les patientes de notre étude et fréquence d'utilisation

Vitamines

Vitamines	Nombre de patientes consommant chaque complément alimentaire
Vitamine A	1
Vitamine B	1
Vitamine C	7
Vitamine D	3
Vitamine E	1

Minéraux

Minéraux	Nombre de patientes consommant chaque complément alimentaire
Argent colloïdal	1
Chrome	1
Cuivre colloïdal	2
Magnésium marin	3
Silice	1
Zinc colloïdal	3

Algues

Algues	Nombre de patientes consommant chaque complément alimentaire
Lithotamne	2
Spiruline	2

Micro-organismes/Champignon

Micro-organismes/Champignon	Nombre de patientes consommant chaque complément alimentaire
Levure de bière	1
Levure Malté	1
Produit composé de 4 champignons : Le maïtake, le shiitake et le pleurote, reishi	1
Probiotique (souche bifidobacterium infantis)	3
<u>Reishi</u>	1
Shiitake	1
Ultralevure	1

Autres

Autres compléments alimentaires	Nombre de patientes consommant chaque complément alimentaire
Bromélaïne	1
Cannabidiol	1
Chlorophylle magnésienne	1
Daflon® = fraction flavonoïque purifiée micronisée	1

Fleur de bach	1
L-Glutamine	1
Huile de foie de requin	1
Kefir	1
Mélatonine	2
Pamplemousse	1
Propolis	3

Produits associant plusieurs composants

Autres compléments alimentaires	Nombre de patientes consommant chaque complément alimentaire
Compléments alimentaires associant des vitamines, des minéraux et des oligo-éléments* : 12 Vitamines : Vitamine A, B1, B2, B3, B5, B6, B8, B9, B12, C, D3 et E (α -TE), 8 Minéraux / Oligo-éléments : Calcium, Chrome, Cuivre, Fer, Manganèse, Molybdène, Sélénium, Zinc.	1
Complément alimentaire associant : 5 vitamines : Vit B5, B6, B9, D3, B8 (biotine) 1 minéral : Zinc Des acides aminés : L-Cystéine, L-Méthionine	1

Annexe 10 : Liste des médicaments à base de plantes disponibles sur le marché au 01/04/2023

Spécialités	Composition
ACTIVOX EXPECORANT LIERRE [®] SANS SUCRE PASTILLE	Lierre grimpant (extrait sec de feuille de) → 30,00 mg
AGIOLAX [®] , granulés	Ispaghul (graine d'), tégument de la → 2,20 g Ispaghul (graine d') → 52 g Séné de l'inde ou de tinnevely (fruit de) → 6,74 - 13,15 g (pour 100g de granulés)
ANTISTAX [®] 360 mg, comprimé enrobé	Vigne rouge (feuille de) (extrait sec de) → 360 mg
ANXEMIL [®] 200 mg, comprimé enrobé	Passiflore (extrait sec de partie aérienne de) → 200 mg
ARKOGELULES BARDANE [®] , gélule	Bardane (grande) (racine de) (poudre de) → 350 mg
ARKOGELULES BUSSESOLE [®] , gélule	Bussesole (feuille de) (poudre de) → 350 mg
ARKOGELULES CUPALINE, gélule	Guarana → 445 mg
ARKOGELULES ESCHSCHOLTZIA [®] , gélule	Eschscholtzia (partie aérienne fleurie d') (poudre de) → 300 mg
ARKOGELULES FUCUS [®] , gélule	Fucus → 130 mg
ARKOGELULES MATE [®] , gélule	Maté (feuilles de) (poudre de) → 220 mg
ARKOGELULES MELISSE [®] , gélule	Mélisse (feuille de) (poudre de) → 275 mg
ARKOGELULES MILLEPERTUIS [®] , gélule	Millepertuis (extrait sec de la sommité fleurie de) → 175 mg
ARKOGELULES ORTHOSIPHON [®] , gélule	Orthosiphon (poudre de feuille d') → 325 mg
ARKOGELULES VALERIANE [®] , gélule	Valériane (rhizome de) (poudre de) → 350 mg
ARNICAGEL [®] , gel	Arnica (arnica montana l.) (teinture de fleur d') 20,00 g
ARNICAN [®] 4 POUR CENT, crème	Arnica (arnica chamissonis less subsp. Foliosa (nutt.) Maguire) (extrait fluide de fleur d') → 4,0 g Pour 100 g de crème
B O P [®] , comprimé enrobé	Olivier (extrait sec de) → 65 mg Bouleau (extrait sec de) → 95 mg
BALSOLENE [®] , solution pour inhalation par fumigation	Benjoin du laos (teinture de) → 8 g Niaouli (huile essentielle de) → 0,720 g Eucalyptus (huile essentielle d') → 1,165 g Lévomenthol → 0,720 g
BELIVAIR RHUME PELARGONIUM [®] , comprimé pelliculé	Pélargonium (extrait sec de racine de) → 20 mg
BIOCARDE [®] , solution buvable	Aubépine (teinture de sommité fleurie d') → 12 ml Passiflore (teinture de partie aérienne de) → 3 ml Valériane (teinture de racine de) → 4,5 ml Avoine (teinture de partie aérienne fleurie d') → 3 ml Mélisse (teinture de partie aérienne de) → 3 ml Agripaume (teinture de partie aérienne d') → 4,5 ml (pour 30 ml de solution buvable)
BOLDOFLORINE [®] , comprimé pelliculé	Boldine → 0,740 mg Séné (feuille de) (extrait sec de) → 27,800 mg Romarin (extrait sec de) → 12,000 mg
BOLDOFLORINE [®] , mélange de plantes pour tisane en sachet-dose	Boldo (feuille de) → 0,105 g Bourdaine (écorce de) → 0,140 g Séné (feuille de) → 0,175 g Romarin (feuille de) → 0,140 g (pour un sachet-dose de 1,63 g)
BRONPHYTO [®] , pastille	Thym (extrait sec des parties aériennes de) → 59,5 mg (pour une pastille)
BRONWEL [®] , solution buvable	Thym (extrait sec des parties aériennes de) → 0,12 g Guimauve (extrait fluide de racine de) → 0,83 g

	(pour 15 ml de solution)
CANEPHRON [®] , comprimé pelliculé	Romarin (feuille de) (poudre de) → 36 mg Livèche (racine de) (poudre de) → 36 mg Petite centaurée (partie aérienne fleurie de) (poudre de) → 36 mg
CARDIOCALM [®] , comprimé pelliculé	Aubépine (extrait d') (sec) → 100 mg
CHOPHYTOL [®] , comprimé enrobé	Artichaut (feuille d') (extrait sec de) → 200 mg
CLIMAXOL [®] , solution buvable en gouttes	Marronnier d'inde (teinture de fruit de) → 16,8 ml Mélilot (teinture de partie aérienne fleurie de) → 4,8 ml Viburnum (teinture d'écorce de tige de) → 4,8 ml Hamamélis de virginie (teinture de feuille et d'écorce de tige d') → 16,8 ml Petit houx (teinture de rhizome de) → 16,8 ml (pour 60 ml de solution buvable en gouttes)
COLPERMIN [®] 187 mg, gélule gastro-résistante	Menthe poivrée (huile essentielle de) → 187 mg
CONTRE-COUPS DE L'ABBE PERDRIGEON [®] , solution pour application cutanée	Aloès du cap (Suc séché de feuille d') → 1,10 g
COQUELUSEDAL [®] ENFANTS, suppositoire	Grindélia (extrait mou de sommité fleurie de) → 20,0 mg Gelsémium (extrait mou de partie souterraine de) → 10,0 mg
COQUELUSEDAL [®] NOURRISSONS, suppositoire	Grindélia (extrait hydro-alcoolique mou de) → 10,0 mg Gelsemium (extrait hydro-alcoolique mou de) → 5,0 mg
COQUELUSEDAL [®] ADULTES, suppositoire	Huile essentielle de niaouli → 40 mg Grindélia (extrait hydro-alcoolique mou de) → 40 mg Gelsémium (extrait hydro-alcoolique mou de) → 20 mg
CYCLO 3 [®] , crème	Mélilot (extrait fluide de) → 2 g Petit houx (extrait sec de) → 1,6 g
DOLOSOFT [®] 450 mg, comprimé enrobé gastro résistant	Harpagophyton (extrait sec d') → 450 mg
DORMICALM [®] , comprimé enrobé (tension nerveuse, troubles du sommeil)	Valériane (racine de) (extrait sec de) → 125 mg Mélisse (feuille de) (extrait sec de) → 112,5 mg Passiflore (partie aérienne de) (extrait sec de) → 80 mg
DROPIZAL [®] 10 mg/mL, solution buvable en gouttes	Morphine → 10 mg sous forme de : teinture titrée d'opium → 1 ml (pour 1 ml de liquide)
ECHINACEE POURPRE HUMEXPHYTO [®] , comprimé pelliculé	Echinacea purpurea (jus pressé déshydraté des parties aériennes fleuries fraîches d') → 180 mg
ELUSANES REINE DES PRES [®] , gélule	Reine des prés (sommité fleurie de) (extrait sec de) → 200 mg
EUPHON MENTHOL [®] , pastille EUPHON [®] SANS SUCRE, pastille édulcorée à la saccharine EUPHON [®] , pastille	Erysimum (sommité fleurie d') (extrait sec de) → 10 mg
EUPHYTOSE [®] , comprimé enrobé	Valériane (extrait sec de racine de) → 50 mg Passiflore (extrait sec de partie aérienne de) → 40 mg Aubépine (extrait sec de sommité fleurie d') → 10 mg Ballote (extrait sec de sommité fleurie de) → 10 mg
FEMELIS [®] , comprimé pelliculé	Pin (extrait sec de pollens de) → qsp 160 mg Maïs (extrait sec de pollens de) → qsp 160 mg Seigle (extrait sec de pollens de) → qsp 160 mg Dactyle (extrait sec de pollens de) → qsp 160 mg Maïs (extrait sec de pistil de) → qsp 160 mg
FENUGRENE [®] , comprimé enrobé	Fenugrec (extrait sec de) → 147,0 mg
FENUGRENE [®] , solution buvable	Fenugrec (graine de) (extrait mou de) → 3,00 g (pour 100g de solution buvable)

GINKGO ARROW CONSEIL [®] 40 mg, comprimé pelliculé GINKGO BIOGARAN [®] 40 mg, comprimé pelliculé GINKGO EG LABO CONSEIL [®] 40 mg, comprimé pelliculé GINKGO ZENTIVA [®] 40 mg, comprimé pelliculé	Ginkgo (extrait sec raffiné et quantifié de) → 40 mg
GINKOGINK [®] , solution buvable	Ginkgo (extrait de) → 4 g (pour 100 ml)
GINKOPLANT [®] 40 mg, comprimé pelliculé	Ginkgo (feuille de) (extrait sec de) → 40 mg
GOMENOL SOLUBLE [®] 82,5 mg/5 ml, solution pour inhalation par nébuliseur en ampoule (HE de niaouli)	Niaouli (huile essentielle de) → 82,5 mg (pour une ampoule de 5 ml)
GRAINS DE VALS [®] 12,5 mg, comprimé enrobé	Séné (extrait sec titré de feuille de) → 12,5 mg de sennoside b
HEDETUS [®] , sirop	Lierre grimpant (extrait sec de feuille de) → 5,4 mg (pour 1 ml de sirop)
HEPANEPHROL [®] , solution buvable en ampoule	Artichaut (feuille d'), extrait mou de → 2 g
HEPANEPHROL [®] , solution buvable en flacon	Artichaut (cynara scolymus l.) (extrait mou de feuille d'). 20 g (pour 100 ml de solution buvable)
HIPPOVENO [®] , comprimé enrobé	Marron d'inde (extrait de) (sec) → 93,3 mg-162,1 mg
HISTOFLUINE P [®] , solution buvable en gouttes	Marron d'inde (extrait fluide de) → 6,250 g Hamamélis de virginie (extrait d') (fluide) → 6,250 g Esculoside → 0,125 g Bourse à pasteur (extrait fluide de) → 2,500 g Anémone pulsatile (extrait fluide d') → 2,500 g (pour 100 ml)
HUILE ESSENTIELLE DE LAVANDE SCHWABE [®] , capsule molle	Lavande (huile essentielle de) → 80 mg
HUILE GOMENOLEE 2 POUR CENT [®] , solution pour instillation nasale	Niaouli (huile essentielle de) → 2 g (pour 100 g de solution)
HUILE GOMENOLEE 5 POUR CENT [®] , solution pour instillation nasale	Niaouli (huile essentielle de) → 5 g (pour 100 g de solution)
JOUVENCE DE L'ABBE SOURY [®] , comprimé pelliculé	Hamamélis de Virginie (feuille d') (extrait sec de) → 91,43 mg Viburnum (écorce) (extrait sec d') → 12,50 mg
JOUVENCE DE L'ABBE SOURY [®] , solution buvable en flacon	Hamamélis de virginie (extrait fluide de feuille d') → 0,191 g Viburnum (extrait fluide d'écorce de) → 0,042 g (pour une cuillère à café de 5 ml)
KALOPA [®] 20 mg, comprimé pelliculé	Pélagonium (extrait fluide de racine de) → 20 mg
LIERRE GRIMPANT BIOGARAN CONSEIL [®] SANS SUCRE, solution buvable édulcorée au maltitol liquide	Lierre grimpant (extrait sec de feuille de) → 0,700 g (pour 100 ml de solution)
LIERRE GRIMPANT EG LABO CONSEIL [®] SANS SUCRE, solution buvable édulcorée au maltitol liquide	Lierre grimpant (extrait sec de feuille de) → 0,700 g (pour 100 ml de solution)
LIERRE GRIMPANT HUMEXPHYTO [®] SANS SUCRE, solution buvable édulcorée au maltitol liquide	Lierre grimpant (extrait sec de feuille de) → 0,700 g (pour 100 ml de solution)
LIERRE GRIMPANT VIATRIS CONSEIL [®]	Lierre grimpant (extrait sec de feuille de) → 0,700 g

SANS SUCRE, solution buvable édulcorée au maltitol liquide	(pour 100 ml de solution)
MENSIFEM [®] , comprimé pelliculé	Actée à grappes (extrait sec de rhizome d') → 2,8 mg
MILDAC [®] 300 mg, comprimé enrobé	Millepertuis (sommité fleurie) (extrait sec de) → 312 mg
MILDAC [®] 600 mg, comprimé enrobé	Millepertuis (extrait sec de) → 624 mg
MUCOPRET [®] , comprimé pelliculé	Primevère (extrait sec de racine de) → 60 mg Thym (extrait sec des parties aériennes de) → 160 mg
ODDIBIL [®] 250 mg, comprimé enrobé	Fumeterre (partie aérienne fleurie de) (extrait sec de) → 220 mg
PASSIFLORINE [®] , solution buvable en flacon	Passiflore (extrait de) (fluide) → 10 g Aubépine (teinture d') → 10 g
PERMIXON [®] 160 mg, gélule	Palmier de Floride (extrait du fruit de) → 160 mg
PHYTOTUX [®] , sirop	Baume de tolu (myroxylon balsamum l. Harms var balsamum) → 1,14 mg Ipeca (teinture de racine d') → 0,0996 ml
PRODINAN [®] 160 mg, gélule	Palmier de Floride (extrait sec) → 160 mg
PROSOFT [®] , comprimé enrobé	Millepertuis (extrait sec de) → 300 mg
PROSPAN [®] SANS SUCRE, sirop édulcoré au sorbitol	Lierre grimpant (feuille de) (extrait sec de) → 0,700 g (pour 100 ml de sirop)
PRUNIER D'AFRIQUE ARROW [®] 50 mg, capsule molle	Prunier d'Afrique (écorce de) (extrait mou d') → 50 mg
PSYLIA [®] , poudre effervescente pour suspension buvable en sachet	Ispaghul (tégument de la graine d') → 3,6 g (composition pour un sachet de 6,9 g)
PSYLLIUM LANGLEBERT [®] , plante en vrac	Psyllium (graine de) → 250 g (composition pour un sachet)
SALICAIRINE [®] , solution buvable	Salicaire (extrait fluide des parties aériennes fleuries de) → 66,66 g (pour 100 g)
SANTAMED N9 [®] , plantes pour tisane en vrac	Aubépine (sommité fleurie d') → 30 g Passiflore (partie aérienne de) → 30 g Mélisse (feuille de) → 30 g (composition pour 100g de mélange de plantes pour tisane)
SANTAMED N9 [®] , plantes pour tisane en sachet	Aubépine (sommité fleurie d') → 0,45 g Passiflore (partie aérienne de) → 0,45 g Mélisse (feuille de) → 0,45 g (composition pour un sachet 1,5g)
SEDINAX [®] , comprimé pelliculé	Valériane (extrait sec de racine de) → 500 mg
SENSIVISION AU PLANTAIN [®] , collyre en récipient unidose	Plantain lancéolé (feuille de) (extrait mou de) → 8 mg (pour un récipient unidose de 0,4 ml)
SEREPROSTA [®] 160 mg, gélule	Palmier de Floride (extrait du fruit de) → 160 mg
SINUFIX [®] , capsule molle	Péricarpe de citron (huile essentielle de) → 11,4 mg Thym (huile essentielle des parties aériennes de) → 11,4 mg Menthe poivrée (huile essentielle des parties aériennes fraîches de) → 11,4 mg
SINUPHYL [®] , comprimé pelliculé	Gentiane (extrait sec de racine de) → qsp 160,00 mg Primevère (fleur de), extrait sec de → qsp 160,00 mg Oseille crépue (extrait sec d') → qsp 160,00 mg Sureau (fleur de), extrait sec de → qsp 160,00 mg Verveine (extrait sec de) → qsp 160,00 mg
SPAGULAX [®] MUCILAGE PUR, granulés	Ispaghul (graine d'), tégument de la → 70 g (composition pour 100 g de granulés)
SPAGULAX [®] MUCILAGE PUR, granulés en sachet dose	Ispaghul (graine d'), tégument de la → 7 g (pour un sachet-dose de 10 g)
SPAGULAX [®] SANS SUCRE, poudre	Ispaghul (graine d'), tégument de la → 2,143 g

effervescente pour suspension buvable en sachet-dose	(pour un sachet dose)
SPAGULAX [®] , poudre effervescente pour suspension buvable en sachet dose	Ispaghul (graine d'), tégument de la → 2,143 g (pour un sachet dose)
SPASMINE [®] , comprimé enrobé	Valériane (extrait sec de racine de) → 120,0 mg Aubépine (sommité fleurie d') (poudre de) → 100,0 mg
TADENAN [®] 50 mg, capsule molle	Prunier d'Afrique (extrait de) → 50 mg
TANAKAN [®] 40 mg, comprimé enrobé	Ginkgo (extrait de) → 40 mg
TANAKAN [®] 40 mg/ml, solution buvable	Ginkgo (extrait sec raffiné et quantifié de) → 4 g (pour 100 ml de solution)
TIMIFIT [®] , sirop	Thym (feuille et fleur de) (extrait fluide de) → 110 mg (pour 1 ml de sirop)
TISANE PROVENCALE N°1 [®] , plantes pour tisane en sachet	Séné (feuille de) → 12,5 mg quantité exprimée en sennosides b (composition pour un sachet-dose de 1,7 g)
UROSIPHON [®] , solution buvable	Orthosiphon (orthosiphon stamineus benth.) (extrait fluide de) → 2 g (pour une ampoule buvable de 10 ml)
VITALOGINK [®] 40 mg, comprimé pelliculé	Ginkgo (extrait sec raffiné et quantifié de) → 40 mg
X PREP [®] , poudre orale en sachet	Séné (feuille de), extrait sec titré de → 2,40 g (pour 5 g)
YERBALAXA [®] , plantes pour tisane en sachet dose	Bourdaïne (écorce de) → 40,0 mg Séné (feuille de) → 800,0 mg Mauve (feuille) → 800,0 mg (pour un sachet dose de 2 g)

Annexe 11 : Questionnaire diffusé aux titulaires des pharmaciens de ville de l'Isère, de la Drome, de la Savoie et de la Haute-Savoie

Catégorie de pharmacies
<p>1. Quel est le chiffre d'affaires de l'officine ? (€)</p> <ul style="list-style-type: none"> - [0-500 000[- [500 000-3 000 000] - > 3 000 000 euros
<p>2. Quel est le nombre de salariés ?</p> <ul style="list-style-type: none"> - ≤5 - 5<x<11 - ≥11
<p>3. Quel est le type de pharmacie ?</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rurale - Urbaine
<p>4. Avez-vous suivi un DU de phytothérapie ou une formation liée à la prise en charge des patients sous anticancéreux ?</p> <ul style="list-style-type: none"> - Oui - Non
Patientèle sous anticancéreux
<p>1. A combien estimez-vous le nombre de patients sous anticancéreux sur les 12 derniers mois (oral ou IV) ?</p> <ul style="list-style-type: none"> - 0 - [1-10] - [11-20] - [21-30] - >30 - Je ne sais pas
Conseils en officine
<p>1. Quel type de produits à base de plantes conseillez-vous en premier lieu? (1 seule réponse possible)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Médicaments à base de plantes (spécialités) - Compléments alimentaires - Dispositifs médicaux - Je n'en conseille pas
<p>2. Quels sont les produits (médicaments à base de plantes, compléments alimentaires, dispositifs médicaux) que vous préférez conseiller aux patients pour traiter les nausées et vomissements liés aux chimiothérapies? (Citez 2 produits et précisez la spécialité, le laboratoire)</p>
<p>3. Quels sont les produits (médicaments à base de plantes, compléments alimentaires, dispositifs médicaux) que vous préférez conseiller aux patients pour traiter les nausées et vomissements liés aux chimiothérapies? (Citez 2 produits et précisez la spécialité, le laboratoire)</p>
<p>4. Quels sont les produits (médicaments à base de plantes, compléments alimentaires, dispositifs médicaux) que vous préférez conseiller aux patients pour traiter les diarrhées liées aux chimiothérapies? (Citez 2 produits et précisez la spécialité, le laboratoire)</p>
<p>5. Quels sont les produits (médicaments à base de plantes, compléments alimentaires, dispositifs médicaux) que vous préférez conseiller aux patients pour traiter la constipation liées aux chimiothérapies? (Citez 2 produits et précisez la spécialité,</p>

le laboratoire)
6. Quels sont les produits (médicaments à base de plantes, compléments alimentaires, dispositifs médicaux) que vous préférez conseiller aux patients pour lutter contre la perte d'appétit liée aux chimiothérapies? (Citez 2 produits et précisez la spécialité, le laboratoire)
7. Quels sont les produits (médicaments à base de plantes, compléments alimentaires, dispositifs médicaux) que vous préférez conseiller aux patients pour lutter contre la fatigue liée aux chimiothérapies? (Citez 2 produits et précisez la spécialité, le laboratoire)
8. Quels sont les produits (médicaments à base de plantes, compléments alimentaires, dispositifs médicaux) que vous préférez conseiller aux patients pour traiter l'insomnie ? (Citez 2 produits et précisez la spécialité, le laboratoire)
9. Quels sont les produits (médicaments à base de plantes, compléments alimentaires, dispositifs médicaux) que vous préférez conseiller aux patients pour traiter l'anxiété et la dépression ? (Citez 2 produits et précisez la spécialité, le laboratoire)
10. Quels sont les critères que vous prenez en compte lorsque vous référenciez un complément alimentaire dans votre pharmacie ? (Citez 5 critères maximum et classez-les par ordre d'importance)
11. Quels sont les paramètres que vous prenez en compte lorsque vous conseillez un produit à base de plantes à un patient sous chimiothérapie ? (Citez 5 critères maximum et classez-les par ordre d'importance)
Outils utilisés en pharmacie de ville
1. Connaissez-vous le site drugs.com ? - Oui - Non
Si oui, à quelle fréquence l'utilisez-vous ? - Fréquemment - De temps en temps - Très peu voire jamais
2. Connaissez-vous le site About Herbs ? - Oui - Non
Si oui, à quelle fréquence l'utilisez-vous ? - Fréquemment - De temps en temps - Très peu voire jamais
3. Connaissez-vous le site Hedrine ? - Oui - Non
Si oui, à quelle fréquence l'utilisez-vous ? - Fréquemment

<ul style="list-style-type: none"> - De temps en temps - Très peu voire jamais
<p>4. Utilisez-vous un autre outil que About herbs ou Hedrine pour identifier les interactions plantes / médicaments ?</p> <ul style="list-style-type: none"> - Oui - Non
<p>Si oui : le(s)quel(s) ?</p> <p>.....</p> <p>.....</p>
<p>5. Avez-vous déjà contacté le centre régional de pharmacovigilance pour une question?</p> <ul style="list-style-type: none"> - Oui - Non
<p>Lien ville-hôpital</p>
<p>1. Quelles informations souhaiteriez-vous avoir à votre disposition et communiquées par le pharmacien hospitalier pour accompagner au mieux les patients sous anticancéreux ?</p> <p>.....</p> <p>.....</p>

Annexe 12 : Liste des produits conseillés par les pharmaciens

	Nausées et vomissements	Diarrhée	Constipation	Perte d'appétit
Plantes seules	-Gingembre (x12) -Figuier (x1)	Aucun	-psyllium (x2)	-Fenugrec (x8) - Curcuma (x1)
Mélanges de plantes	-Coriandre, gingembre, cumin, chicorée, fenouil, guimauve officinale (x1)	Aucun	-Séné, Chicorée, Fenouil, Pissenlit, Carvi, cumin (x4) -Mauve, Séné, Bourdaine (x1)	Aucun
Homéopathie	-nux vomica (x6) -ipeca (x4) -colchicum (x1) -cocculine (x4)	-China rubra (x2) -Nux vomica (x1) -Arsenicum album (x1) -Podophilum peltatum (x1) -Diaralia (x1) -Arsenicum album 6 DH, belladonna 3 DH, chamomilla vulgaris 9 DH, china rubra 3 DH (x1)	-Opium (x2)	-Alfalfa (x2)
Aromathérapie	-HE de menthe poivrée (x1) -HE de citron(x1)	Aucun	Aucun	Aucun
Autres	-Desmodium, sélénium, molybdène (x1)	-Probiotique (x13) <u>Mélange complexe</u> : -Actitan-P, complexe moléculaire végétal composé de tanins (issus de l'Aigremoine et de la Tormentille) et de polyphénols (issus de l'Olivier et du Curcuma) (x2)	Probiotiques (x4) Fibre de guar (x2) <u>Mélange de fibres, plante, de minéraux et AA</u> : Fibres d'avoine, pâte de pruneau, pâte de rhubarbe, camomille, anis vert 100 mg, L-Glutamine, Magnésium (x1) <u>Mélange de plante, ferments et levure de bière</u> : Rhubarbe, guimauve, artichaut, basilic, coriandre, levure de bière, ferments lactiques (Bifidobacterium bifidum, Lactobacillus acidophilus) (x1)	Gluconate de zinc (x1) <u>Complexe de 12 vitamines et 8 minéraux/oligo-éléments</u> : Vitamines : vit A, B1, B2/3/5/6/8/9/12, vit C ; vit D3 et E Minéraux/oligo-éléments : Ca2+, Chrome, Cu2+, Fer2+, Manganèse, Molybdène, sélénium, Zinc (x2)

	Fatigue	Insomnie	Anxiété / dépression
Plantes seules	-Acérola (x1) -Panax ginseng (x1)	-Mélisse (x2) -Passiflore (x1) - Valériane (x1)	-Valériane (x1) -Aubépine (x1) -Millepertuis (x1) -Rhodiola (x3)
Mélanges de plantes	Aucun	-Passiflore, Ashwagandha, houblon (x1) -Escholtzia, griffonia, rhodiola (x1) -Escholtzia, valériane (x1) -Valériane, passiflore, aubépine, ballote (x3) -Mélisse, aubépine, Escholtzia, matricaire, tilleul (x2)	-Safran, Orange amer, mélisse, aubépine, chêne, figuier (x1) -Valériane, passiflore, aubépine, ballote (x3) -Escholtzia, griffonia, rhodiola (x1) -Passiflore, jujubier, houblon, aubépine (x1) -Rhodiola, safran (x2)
Homéopathie	-Phosphoricum acidum (x4)	-Sédatif PC : Aconitum napellus 6 CH, Belladonna 6 CH, Calendula officinalis 6 CH, Chelidonium majus 6 CH, Valeriana officinalis 4 CH, Viburnum opulus 6 CH (x1) -Passiflora composé (x2) -Ignatia Amara (x1)	-Argentum nitricum (x1) -Gelsemium (x1) -Ignatia (x3) -Zenalia (x1) -Sédatif PC (x1)
Aromathérapie	Aucun	Aucun	-Huile essentielle Ylang-Ylang (x1)
Autres	<p><u>Mélange vitamines et/ou minéraux et/ou oligo-éléments et/ou AA :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Mg2+, Zn2+, VitB1, B2, B3, B5, B6, B8 (x1) - AA, Mg2+, Ca2+, Zn2+ ; Vit B3, D3 (x1) - Fer, manganèse, Mg2+, Zn2+, Cu2+, Chrome, Vit E, B3, B5, A, B12, D, B6, B2, B1, B9, B8, Vit C (x1) - AA, vit C (x1) - AA (aspartate d'arginine) (x1) -12 vitamines : A, B1, B2/3/5/6/8/9/12, vit C ; vit D3 et E, 8 minéraux/oligo-éléments : Ca2+, Chrome, Cu2+, Fer2+, Manganèse, Molybdène, sélénium, Zinc (x2) -12 vitamines : B1/2/3/5/6/8/9/12, A, C, D, E 8 minéraux : Fer2+, Zn+, Cu2+, Sélénium, Chrome, manganèse, molybdène, Mg2+ (x1) - Mg2+, vit B6, taurine, Hypro-ri Mag® (x1) <p><u>Mélanges complexes : Plantes et/ou Vitamines et/ou minéraux et/ou AA et/ou algue et/ou probiotique</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Vit B12, vit B5, AA, plante (cannelle, rhodiola), fer, taurine, coez Q (x2) - AA, Mg2+, Zn2+, Manganèse, Cu2+, Taurine, Vit C, B1, B2, B3, B5, B6, B8 (biotine), B9 (acide folique), extrait de bacopa (plante) (x1) - Ginseng, Eleuthérocoque (=ginseng sibérien), Maté, Mg2+, Zn2+ (x1) - Vit B1/2/3/5/6/8/9/12, Vit C Ca2+, Mg2+, Zn2+, Extrait sec de guarana, caféine (x1) - Vit A, B9, C, D3, E, K, sélénium, Zn2+ Bioflavonoïde, polyphénol, coez Q10, resvératrol, curcuma, lutéine, AA, extrait concentré breveté de 22 fruits et légumes (raison, myrtille, pomelo, papaye...) (x1) - L. Rhamnosus 1 milliard, gelée royale, spiruline, vit B1, B2, B6, C et D (x1) - AA, extrait de guarana, extrait de ginseng, vit B6, B9, B12, vit C (x1) - Gelée royale, Cu2+, Vit B5 et C, ginseng, taurine (=AA), guarana, arginine (x1) Gelée royale (x1) 	<p>-Mélatonine : x9</p> <p><u>Mélanges complexes :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Mg2+, Mélisse, Lactium®, Zn2+, vitB6 (x2) - Mélatonine, Valériane, Passiflore, Vit B6, Escholtzia (x1) - Escholtzia, passiflore, camomille, valériane, mélisse, jujubier, HE de lavande, mélatonine (x1) - Mg2+, Vit B6, Zn2+, Lactium® breveté issu d'un hydrolysate de protéine de lait (x1) - Vit B6, valériane, camomille, lavande, mélatonine (x1) - Glycine, houblon, mélisse, Mg2+, Passiflore, Pavot de californie, Tryptophane, Valériane (x1) - Mélisse, passiflore, valériane, L-Tryptophane (AA), Vit B5/6/12 (x1) 	<p><u>Mélanges complexes :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Safran, taurine, Zn2+, Mg2+, 5 vitamines (B1/3/9/6/2) (x1) -Rhodiola, Vit B2/3/6/9, Vit C, Mg2+, AA (L-tryptophane) (x4) - Valériane, Escholtzia, Mg2+, Zn2+, Cu2+, Vit B3/6/9, GABA (x2) - Rhodiola, Aubépine, Bacopa, Mélisse, VitB6/12, GABA (x1) - Mg2+, AA (L-arginine, taurine), vit PP/B5/1/2/6/8/9 (x1) - Rhodiola, Mg2+, Vit B6, Zn2+, lactium®breveté (x2) - Mg2+, Vit B6, Zn2+, Lactium® breveté issu d'un hydrolysate de protéine de lait (x2) -élixir floral (x1)

*Faculté de Pharmacie,
Université Grenoble Alpes*



Serment de Galien



« En présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples, je jure :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) 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.

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

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».