

# ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2023

N° 5

## THÈSE D'EXERCICE pour le DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

**GASNIER Alicia**

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 1<sup>er</sup> février 2023

**Les anticancéreux oraux dans la prise en charge du cancer du sein métastatique :  
enquête sur les interactions médicamenteuses avec les produits à base de plantes  
au sein de l'Hôpital de Jour Commun du service de Cancérologie du CHRU de Tours**

### JURY

#### Président :

- **Dr ANTIER Daniel**, Pharmacien, Professeur, Praticien Hospitalier, Faculté de pharmacie de TOURS et CHRU de TOURS

#### Membres :

- **Dr GLEVAREC Gaëlle**, Pharmacien, Maître de Conférences, Faculté de pharmacie de TOURS
- **Dr BARBE Catherine**, Médecin Oncologue, Praticien Hospitalier, CHRU de TOURS
- **Dr BOULBEN Romain**, Pharmacien Titulaire d'Officine, MONTOIRE SUR LE LOIR

**Directeur : Pr Denys BRAND**

**Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE**

**Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAUDEAU, Mme Claire POUPLARD**

## ENSEIGNANTS

### **12 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ**

ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

### **6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS**

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAUDEAU	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistiques & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

### **2 PROFESSEURS ÉMERITES**

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
THIBAUT	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

### **36 MAITRES DE CONFÉRENCES**

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER (disponibilité)	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE

JUSTE	Matthieu	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
LAJOIE	Laurie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
LOUDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUES & ÉPIDÉMIOLOGIE
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

### **3 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS**

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

### **3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)**

POUPIN	Pierre	BIOSTATISTIQUES ET SANTE PUBLIQUE
RAMDANI	Yanis	IMMUNOLOGIE
TULOUP	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

### **3 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche)**

AMRANE	Dyhia	CHIMIE ORGANIQUE
MEHENNI	Lyes	CHIMIE ANALYTIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE

### **1 PRAG**

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

### **1 contrat d'enseignement**

GERBIER (contrat enseig)	Soledad	ANGLAIS
--------------------------	---------	---------

### **3 CHARGÉS DE RECHERCHE**

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



## SERMENT DE GALIEN

*En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :*

*D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;*

*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 Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;*

*De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;*

*En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;*

*De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;*

*De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;*

*De coopérer avec les autres professionnels de santé ;*

*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.*

*Date : 1<sup>er</sup> Février 2023*

*L'étudiant  
GASNIER Alicia*

*Le Doyen de la Faculté  
Professeur Denys BRAND*

## **Remerciements**

**A Gaëlle Glévarec**, je vous remercie d'avoir accepté de diriger cette thèse et d'avoir suivi mon travail. Merci pour vos conseils, vos relectures et votre rigueur. Merci pour vos enseignements qui m'ont motivée à réaliser ce travail autour des plantes.

**A Daniel Antier**, je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse. Merci pour vos enseignements durant toutes ces années de faculté.

**A Catherine Barbe**, je vous remercie d'avoir accepté de siéger parmi les membres du jury. Merci d'avoir accepté que j'interroge vos patientes de l'Hôpital de Jour commun du service de Cancérologie au CHRU de Tours pour mon étude de thèse.

**A Romain Boulben**, je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Merci de m'avoir formée durant ces 4 années de stage officinal en acceptant d'être mon titulaire. Merci également de m'accompagner pour ce dernier stage de 6<sup>ème</sup> année.

**A Caroline Rigault**, infirmière en pratique avancée au CHRU de Tours, je vous remercie pour votre aide lors du recrutement des patientes pour l'enquête. Merci de m'avoir accueillie dans votre bureau durant mon stage de 5<sup>ème</sup> année hospitalo-universitaire.

**A toute l'équipe de la pharmacie de l'Hôtel de ville de Montoire sur le Loir**, je vous remercie de m'avoir aussi bien accueillie pendant tous ces stages. Merci de m'avoir accompagnée et conseillée au cours de ces années. C'est un réel plaisir de travailler à vos côtés.

**A toute l'équipe de la pharmacie Hogreul**, je vous remercie de m'avoir fait confiance alors que je n'avais aucune expérience. Merci pour votre gentillesse et votre professionnalisme.

**A Gilles Charneau**, je vous remercie pour la découverte du travail en pharmacie en période estivale à deux pas de la mer.

***A toute ma famille,***

*A mes parents, Philippe et Sylviane, merci pour votre patience, et pour votre soutien apporté pendant toutes ces années.*

*A mon frère, Adrien et à ma sœur, Anaïs,*

*A ma belle-sœur, Pauline, mon beau-frère, Thibault,*

*A mes nièces, Maëva et Eline,*

*A mes oncles et tantes, Vincent et Nathalie, Agnès et Patrick, Bernadette et Dany,*

*A mes cousins et cousines, Laëtitia, Julien, Marlène, Corentin, Alexis, Mathys,*

*Océane, Antonin, Angèle, Louis, ainsi que Richard, Benoit, Nolwenn,*

*A mes petits cousins et petites cousines, Inès, Emma, Louna, Nohan, Jade,*

*A Pépère Guy et Dominique,*

*Merci à tous d'être toujours présents.*

***A mes deux acolytes, Alison, Gwenola,*** *merci pour tous les moments que nous avons partagés ensemble depuis le lycée jusqu'à la fac de pharmacie. Vous pouvez être fières de vos parcours au sein de vos filières respectives. Je vous souhaite le meilleur et j'ai hâte de venir à mon tour à vos soutenances de thèse !*

***A Clémence, Agathe, Florian, Inès ainsi qu'à tous mes camarades de fac filière officine,*** *notre stage ensemble à Bretonneau restera inoubliable, et merci pour toutes ces années passées à vos côtés.*

# Sommaire

Table des illustrations .....	10
Table des tableaux .....	11
Abréviations .....	12
Introduction .....	13
<b>1. Le cancer du sein .....</b>	<b>14</b>
1.1. Définition .....	14
1.2. Epidémiologie.....	16
1.2.1. En France .....	16
1.2.2. Dans le monde.....	17
1.3. Dépistage.....	18
1.4. Les caractéristiques biologiques du cancer du sein.....	18
1.4.1. Les récepteurs hormonaux (RH) .....	18
1.4.2. La surexpression des récepteurs HER2 .....	19
1.4.3. Résumé.....	19
1.5. Facteurs de risques.....	20
1.6. Signes cliniques / symptômes .....	20
1.7. Traitements du cancer du sein féminin.....	21
1.7.1. Traitement par chirurgie .....	21
1.7.2. Traitement par radiothérapie .....	22
1.7.3. Traitement par chimiothérapie.....	23
1.7.4. Traitement par hormonothérapie .....	23
1.7.5. Traitement par thérapies ciblées .....	24
1.7.6. Traitement par anticancéreux oraux .....	25
1.8. Le cancer du sein métastatique.....	28
1.8.1. Définition et diagnostic du cancer du sein métastatique .....	28
1.8.2. Les anticancéreux oraux dans les traitements du cancer du sein métastatique	28
1.8.2.1. Le cancer du sein métastatique RH+ / HER2- .....	29
1.8.2.2. Le cancer du sein métastatique triple négatif .....	31
1.9. Conclusion .....	33
<b>2. Enquête sur la consommation de produits à base de plantes auprès des patientes du service Hôpital De Jour d'Oncologie au CHRU Bretonneau de Tours .....</b>	<b>34</b>
2.1. Mise en place de l'enquête.....	34
2.1.1. Objectifs de l'enquête.....	34
2.1.2. Recrutement des patientes.....	36
2.1.3. Critères de sélection de patientes atteintes de cancer du sein .....	36

2.1.4.	Taille de l'échantillon .....	36
2.1.5.	Molécules anticancéreuses sélectionnées pour mener l'enquête .....	36
2.1.5.1.	Abemaciclib (Verzenios®) .....	37
2.1.5.2.	Capecitabine (Xeloda®) .....	37
2.1.5.3.	Cyclophosphamide (Endoxan®) .....	38
2.1.5.4.	Everolimus (Afinitor®) .....	38
2.1.5.5.	Olaparib (Lynparza®) .....	38
2.1.5.6.	Palbociclib (Ibrance®) .....	38
2.1.5.7.	Ribociclib (Kisqali®) .....	38
2.1.6.	Conclusion sur la mise en place de l'enquête .....	39
2.2.	Résultats du questionnaire .....	39
2.2.1.	Question 1 : Quelle est votre thérapie anticancéreuse orale ? .....	39
2.2.2.	Question 2 : Dans quelle tranche d'âge vous situez-vous ? .....	40
2.2.3.	Question 3 : Prenez-vous des tisanes à base de plantes, de la phytothérapie ou des huiles essentielles en complément de votre traitement anticancéreux par voie orale ? Si oui, quelle en est la composition et sous quelle forme ? .....	40
2.2.4.	Question 4 : Qui vous a conseillé ces plantes ? .....	48
2.2.5.	Question 5 : Où avez-vous acheté ces produits ? .....	49
2.2.6.	Question 6 : Dans quels buts l'(les) utilisez-vous ? .....	49
2.2.7.	Question 7 : Quelle a été la conséquence de l'usage de ces plantes ? .....	51
2.2.8.	Question 8 : Consommiez-vous déjà ces plantes avant votre ACO ? .....	51
2.2.9.	Question 9 : Quelle est votre fréquence d'usage de ces produits ? .....	52
2.2.10.	Question 10 : Qui avez-vous averti ? .....	52
2.3.	Les biais de l'enquête .....	54
2.3.1.	Biais de mémorisation .....	54
2.3.2.	Biais de l'intervieweur .....	54
2.3.3.	Biais de la taille de l'échantillon .....	54
2.4.	Conclusion de l'enquête .....	55
<b>3.</b>	<b>Etude des interactions entre les plantes et les anticancéreux oraux .....</b>	<b>56</b>
3.1.	Les outils disponibles pour étudier les interactions .....	56
3.1.1.	HEDRINE .....	56
3.1.2.	About Herbs .....	57
3.1.3.	Drugs .....	57
3.1.4.	HUG (Hôpitaux universitaires de Genève) .....	57
3.2.	Mécanismes d'interactions entre les plantes et les ACO .....	57
3.2.1.	Les interactions pharmacocinétiques .....	58
3.2.2.	Les interactions pharmacodynamiques .....	60
3.3.	Familles de plantes pouvant interagir avec les ACO .....	62
3.3.1.	Plantes et interactions pharmacocinétiques .....	62
3.3.1.1.	Les plantes inhibitrices enzymatiques .....	63



3.3.1.2.	Les plantes inductrices enzymatiques .....	63
3.3.1.3.	Les plantes à mucilages.....	69
3.3.1.4.	Les plantes détoxifiantes.....	69
3.3.2.	Plantes et interactions pharmacodynamiques .....	69
3.3.2.1.	Les plantes perturbatrices hématologiques ou hématotoxiques .....	70
3.3.2.2.	Les plantes à propriété antipyrétique.....	71
3.3.2.3.	Les plantes hépatotoxiques.....	71
3.3.2.4.	Plantes et effets cardiaques .....	71
3.3.2.4.1.	Plantes à propriété hypertensive .....	71
3.3.2.4.2.	Les plantes et allongement du QT.....	72
3.3.2.5.	Les plantes à propriété laxative stimulante.....	72
3.3.2.6.	Les plantes à propriété antioxydante.....	72
3.3.2.7.	Les plantes riches en phytoœstrogènes.....	73
3.4.	Synthèse et fiche récapitulative des interactions entre plantes et ACO .....	73
3.4.1.	Parallèle entre les interactions et les plantes prises par les patientes de l'étude 73	
3.4.2.	Fiche récapitulative des interactions entre plantes et ACO.....	74
	<b>Conclusion</b> .....	77
	<b>Annexes</b> .....	79
	<b>Bibliographie</b> .....	88

## **Table des illustrations**

Figure 1 : Localisation des canaux et des lobules dans le sein <sup>6</sup> .....	14
Figure 2 : Différence entre un cancer canalaire in situ et un cancer canalaire infiltrant <sup>6</sup> .....	15
Figure 3 : Les ganglions lymphatiques <sup>6</sup> .....	15
Figure 4 : Taux annuels d'incidence et de mortalité du cancer du sein en France métropolitaine <sup>8</sup> .....	16
Figure 5 : Estimation des nouveaux cas de cancer du sein en 2020 dans le monde <sup>11</sup> .....	17
Figure 6 : Taux d'incidence estimés normalisés selon l'âge en 2020, dans le monde, chez les deux sexes, tous âges confondus <sup>11</sup> .....	17
Figure 7 : Schéma résumant 4 types de tumeur .....	19
Figure 8 : Principe général du traitement du cancer du sein <sup>16</sup> .....	21
Figure 9 : Répartition des anticancéreux par voie orale en fonction de leur classe pharmacologique <sup>28</sup> .....	26
Figure 10 : Arbre décisionnel de la prise en charge du cancer du sein métastatique <sup>23</sup> .....	29
Figure 11 : Arbres décisionnels de prise en charge du cancer métastatique RH+/ HER2- <sup>35</sup> .....	31
Figure 12 : Arbre décisionnel de prise en charge du cancer du sein métastatique triple négatifs non muté <sup>35</sup> .....	32
Figure 13 : Arbre décisionnel de prise en charge du cancer du sein triple négatifs avec BRCA1/2 muté <sup>35</sup> .....	33
Figure 14 : Questionnaire téléphonique anonyme .....	35
Figure 15: Traitement anticancéreux oral prescrit.....	39
Figure 16: Diagramme de la tranche d'âge des patientes .....	40
Figure 17: Graphique sur la prise ou non de plantes par les patientes .....	41
Figure 18 : Les différents produits à base de plantes pris par les patientes .....	47
Figure 19 : Type de produits à base de plantes en fonction des personnes qui les ont conseillées .....	48
Figure 20 : Lieux d'achat des produits à base de plantes .....	49
Figure 21 : Consommation de plantes avant la thérapie anticancéreuse .....	51
Figure 22 : Fréquence d'usage des produits à base de plantes .....	52
Figure 23 : Schéma récapitulatif sur la consommation de produits à base de plantes et les effets produits sur les patientes .....	53
Figure 24 : Echelle d'intensité d'interactions disponible sur HEDRINE .....	56
Figure 25 : Classification des interactions médicamenteuses disponibles sur Drugs.com ....	57

## **Table des tableaux**

Tableau I : Tableau de comparaison entre la tumorectomie et la mastectomie .....	22
Tableau II : Tableau des noms de Dénomination Commune Internationale (DCI), spécialités et laboratoires des molécules sélectionnées .....	37
Tableau III : Indications, risques et nom des plantes prises par les patientes de l'enquête ...	42
Tableau IV : Tableau des raisons d'utilisation des produits à base de plantes en fonction du nombre de patientes.....	50
Tableau V: Effets secondaires de la thérapie anticancéreuse et les effets produits, décrits par les patientes .....	50
Tableau VI : Nombre de patientes ayant averti un professionnel de santé concernant sa prise de produit à base de plantes .....	53
Tableau VII : Les anticancéreux oraux comme substrat .....	59
Tableau VIII : Tableau des cytochromes en fonction des plantes .....	65
Tableau IX : Plantes à propriété anti-agrégante plaquettaire et anti-coagulante .....	70

## **Abréviations**

**ABC** : Adenosine triphosphate Binding Cassette  
**ACO** : Anticancéreux Oraux  
**ADN** : Acide DésoxyriboNucléique  
**AKT** : protéine kinase B  
**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché  
**ARN** : Acide RiboNucléique  
**BRCA1/2** : Breast cancer 1  
**CDK** : Kinases Dépendantes des Cyclines  
**CYP** : Cytochrome  
**DCI** : Dénomination Commune Internationale  
**HER** : Human Epidermal Factor Receptor  
**IPA** : Infirmière en Pratique Avancée  
**IV** : IntraVeineux(se)  
**LH-RH** : Luteinizing hormone-releasing hormone  
**MSKCC** : Memorial Sloan Kettering Cancer Center  
**mTOR** : Mammalian Target of Rapamycin  
**OATP** : Organic Anion Transporting Polypeptides  
**PARP** : Poly (ADP-ribose) polymérase  
**PD-L1** : Programmed death-ligand 1  
**PD1** : Programmed cell death protein 1  
**P-gp** : Glycoprotéine-P  
**PI3K** : PhosphoInositide 3-kinase  
**RCP** : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire  
**RH** : Récepteurs Hormonaux  
**SC** : (Voie) Sous-Cutanée  
**SFPO** : Société Française de Pharmacie Oncologique  
**TCO** : Thérapies Ciblées Orales  
**TNM** : Tumor, Nodes, Metastasis (Tumeur, ganglions, métastases)  
**UGT** : Uridine diphosphate Glucuronosyl Transferase

## **Introduction**

Le cancer du sein est le premier cancer féminin diagnostiqué dans le monde<sup>1</sup>. De nombreux travaux de recherche portent sur le traitement du cancer. Les traitements sont de plus en plus spécifiques notamment avec le développement des thérapies ciblées orales (TCO), le but étant de personnaliser davantage le traitement pour une prise en charge plus adaptée du cancer.

Ces dernières années, l'essor des traitements anticancéreux oraux est une évolution majeure dans la prise en charge ambulatoire du cancer : facilité d'administration, autonomie du patient, poursuite des activités habituelles.

Néanmoins, ce virage ambulatoire peut soulever des problématiques : Comment éviter des interactions médicamenteuses ? Comment suivre l'observance des patientes ? Comment combattre les effets indésirables ? Comment évaluer l'automédication avec des produits à base de plantes ?

C'est sur cette dernière question que les recherches sont les moins abouties car elles sont plus difficiles à objectiver.

Depuis quelques années, l'utilisation des médecines alternatives à base de plantes est en pleine recrudescence : 45% des français disent avoir recours à la phytothérapie, soit presque 1 français sur 2 en 2011<sup>2</sup>.

En cas de cancer, les patientes ont plus de facilité à se tourner vers les plantes pour traiter leurs maux du quotidien. Les plantes sont plus faciles d'accès et considérées, à tort, par le plus grand public « moins dangereuses pour la santé que l'allopathie »<sup>3</sup>.

De plus, bien souvent, les guides et les recommandations des produits à base de plantes mettent en avant leurs vertus sans forcément évoquer les interactions existantes avec d'autres traitements, comme les anticancéreux oraux.

Plus de 50% de patients atteints de cancer déclarent utiliser des médicaments à base de plantes pendant la chimiothérapie dans les pays en développement<sup>4</sup>.

Dans une première partie, nous rappellerons les généralités sur le cancer du sein et nous évoquerons la prise en charge du cancer du sein métastatique. Dans une seconde partie, nous détaillerons une enquête, interrogeant par téléphone des patientes volontaires utilisant des anticancéreux oraux, sur leurs habitudes de consommation de produits à base de plantes. Enfin, nous analyserons dans une troisième partie les interactions existantes entre les produits à base de plantes et les anticancéreux oraux sélectionnés dans la deuxième partie.

# 1. Le cancer du sein

## 1.1. Définition

Le cancer résulte d'une prolifération anarchique anormale de cellules formant une masse appelée « tumeur ». Il peut, entre autres, se développer à partir des cellules épithéliales ( = carcinome) de la glande mammaire ( = adéno) : il est appelé cancer du sein. 95% des cancers du sein sont des adénocarcinomes<sup>5</sup>, et d'autres formes rares de cancer du sein existent comme des lymphomes et des sarcomes<sup>6</sup>.

Le cancer du sein se développe à partir des canalicules et / ou des lobules (figure 1) contenus dans les glandes mammaires.

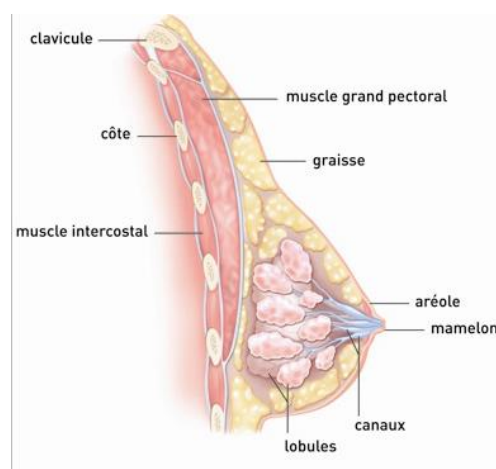


Figure 1 : Localisation des canaux et des lobules dans le sein<sup>6</sup>

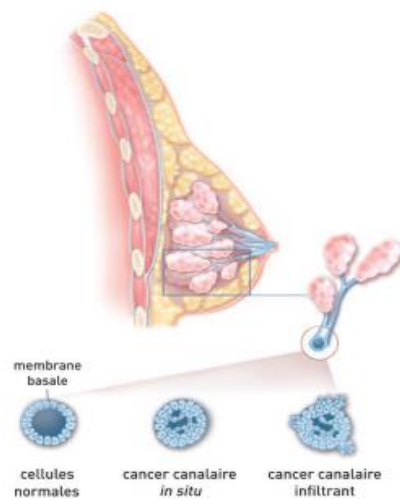
Le cancer canalaire est le plus répandu (8 à 9 cancers *in situ* sur 10 sont des cancers canauxaires)<sup>5</sup>. Il se développe à partir des canalicules.

Le cancer lobulaire souvent diffus, bilatéral plus rare que les cancers canauxaires se développe à partir des lobules.

Le cancer est appelé « *in situ* » lorsque les cellules cancéreuses n'ont pas infiltré le tissu voisin en franchissant la membrane basale (figure 2).

A l'inverse, les cellules cancéreuses ayant infiltré le tissu voisin provoquent un cancer infiltrant (figure 2).

### Cancer canalaire *in situ* et infiltrant



*Figure 2 : Différence entre un cancer canalaire in situ et un cancer canalaire infiltrant<sup>6</sup>*

Le cancer du sein infiltrant peut se propager vers d'autres parties du corps comme dans les ganglions lymphatiques situés soit (figure 3) :

- Au niveau des bras ou des aisselles (ganglions axillaires),
- Au-dessus de la clavicule (ganglions sus-claviculaires), sous la clavicule (ganglions sous-claviculaires),
- A l'intérieur du thorax, et autour du sternum (ganglions mammaires internes)<sup>7</sup>.



*Figure 3 : Les ganglions lymphatiques<sup>6</sup>*

Les cellules tumorales peuvent également se propager dans l'organisme via les vaisseaux sanguins. Ces nouvelles tumeurs sont alors nommées métastases. Ce sont des localisations secondaires du cancer.

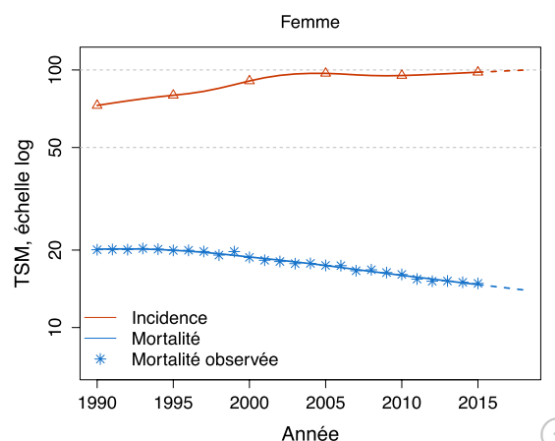
## 1.2. Epidémiologie

### 1.2.1. En France

Avec environ 58 000 nouveaux cas par an en France<sup>8</sup>, le cancer du sein occupe le premier rang des cancers féminins devant les cancers colorectaux et les cancers du poumon<sup>9</sup>.

Le taux d'incidence est plus élevé chez les femmes de 70 à 74 ans<sup>1</sup>. Le cancer du sein chez l'homme est rare, puisque moins de 1% de cette population est touchée<sup>10</sup>.

Entre les années 1990 et 2018, l'incidence du cancer du sein féminin a augmenté alors que la mortalité a diminué (figure 4). L'émergence des nouvelles thérapeutiques et du dépistage sont à l'origine de l'évolution des chiffres.



**Figure 4 :** Taux annuels d'incidence et de mortalité du cancer du sein en France métropolitaine<sup>8</sup>

Le cancer du sein représente la 1<sup>ère</sup> cause de décès par cancer chez la femme<sup>8</sup>.

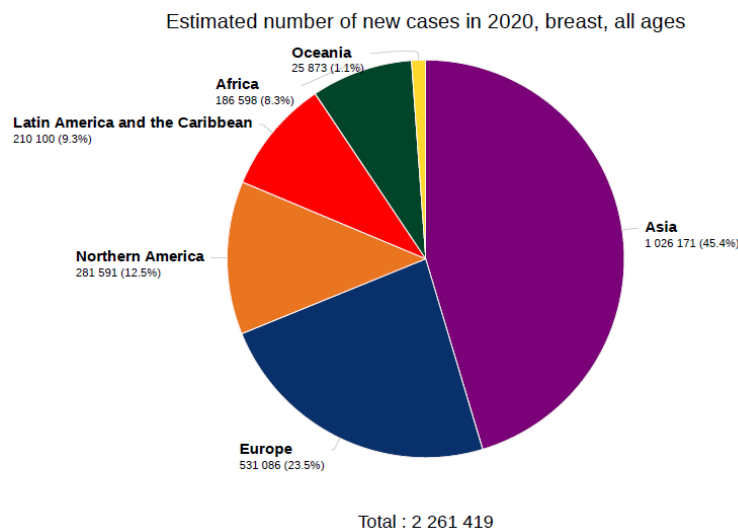
Le taux de survie net (*survie observée si la seule cause de décès des personnes atteintes de cancer était le cancer*) à 5 ans est significativement plus faible (76%) chez les femmes de plus de 75 ans que chez les plus jeunes<sup>1</sup>.

Aujourd'hui, 88% des femmes guérissent grâce au dépistage et à leur prise en charge.



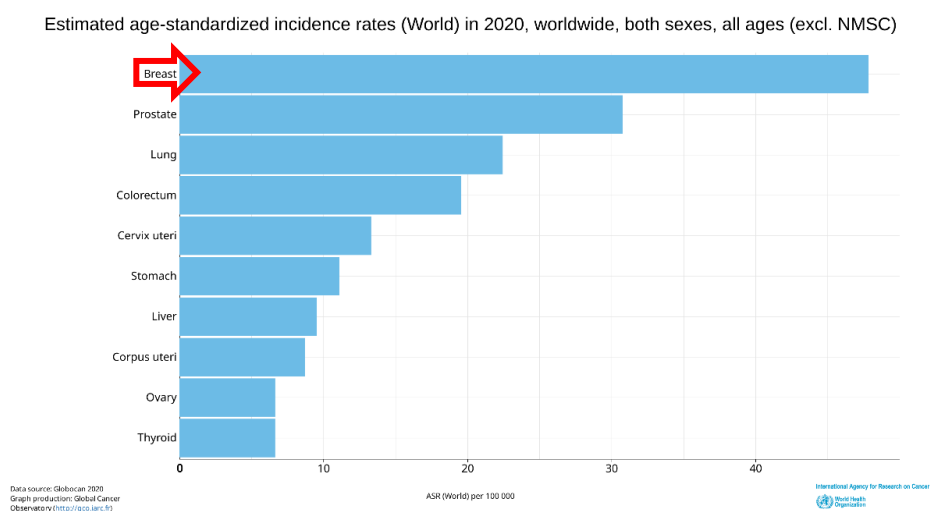
### 1.2.2. Dans le monde

Dans le monde en 2020, environ 2 millions de nouveaux cas sont estimés. La grande majorité de ces nouveaux cas se situent en Asie et en Europe (figure 5).



*Figure 5 : Estimation des nouveaux cas de cancer du sein en 2020 dans le monde<sup>11</sup>*

Dans le monde, le cancer du sein représente le premier cancer en termes d'incidence tous âges et sexes confondus (figure 6).



*Figure 6 : Taux d'incidence estimés normalisés selon l'âge en 2020, dans le monde, chez les deux sexes, tous âges confondus<sup>11</sup>*

Le taux le plus élevé de mortalité du cancer du sein se trouve en Afrique et en Polynésie<sup>12</sup>.

Les chiffres d'incidence et de mortalité sont relativement éloignés, tous âges et sexes confondus. En effet, en 2020, 685 000 décès par cancer du sein sont à déplorer alors que l'incidence représente 2 millions de cas<sup>11</sup>.

### **1.3. Dépistage**

Le cancer du sein peut être détecté précocement grâce au programme national de dépistage (annexe 1). Celui-ci propose tous les deux ans, à toutes les femmes âgées de 50 à 74 ans, une mammographie et un examen clinique pris en charge à 100% par l'assurance maladie.

En cas d'anomalie détectée (90 femmes sur 1 000<sup>13</sup>), une échographie peut compléter la mammographie afin de caractériser la nature d'une lésion.

Les programmes de dépistage du cancer du sein ont permis de réduire entre 15 et 21% sa mortalité<sup>14</sup>.

Le taux de participation au dépistage organisé du cancer du sein est de 49,9% en 2019<sup>9</sup>, 42,6% en 2020 et de 50,6% en 2021<sup>15</sup>. Cette légère baisse en 2020 peut être imputable à l'épidémie de la COVID-19.

Le diagnostic du cancer sera confirmé par un examen anatomopathologique à partir d'une biopsie. Cet examen consiste à analyser un échantillon de tissu prélevé lors de la biopsie.

Un examen immunohistochimique précisera ensuite le statut des récepteurs hormonaux (RH) (récepteurs aux œstrogènes et / ou à la progestérone) et évaluera l'expression de la protéine HER2 (Human Epidermal growth factor Receptor 2 ou récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain)<sup>16</sup>.

### **1.4. Les caractéristiques biologiques du cancer du sein**

Les traitements du cancer du sein sont définis par les caractéristiques biologiques de la tumeur, ainsi que par la présentation clinique propre à chaque patiente. Ces caractéristiques seront systématiquement recherchées lors du diagnostic du cancer.

#### **1.4.1. Les récepteurs hormonaux (RH)**

Les cellules cancéreuses peuvent présenter à leur surface des récepteurs hormonaux qui permettent de capter les hormones comme les œstrogènes et / ou la progestérone, produites dans le corps. Une liaison de ces hormones avec les récepteurs stimule les cellules cancéreuses et les fait proliférer. La présence des récepteurs hormonaux au niveau de la tumeur sera appelée RH+ et l'absence des récepteurs hormonaux sera appelée RH-.

### 1.4.2. La surexpression des récepteurs HER2

Les récepteurs HER2 peuvent être présents à la surface des cellules cancéreuses. Ces récepteurs transmettent un message à la cellule lorsqu'ils sont activés par un facteur de croissance épidermique, afin de signaler à la cellule qu'il faut croître. Lorsque la quantité des récepteurs HER2 est trop importante, on dit que les tumeurs surexpriment HER2 ou sont HER2+ (ou HER2 positif). Cela multiplie les signaux de croissance, et la cellule va croître de manière anormale.

### 1.4.3. Résumé

Plusieurs combinaisons définissant la tumeur sont possibles (figure 7) :

- Tumeurs RH+, HER2-
- Tumeurs RH+, HER2+
- Tumeurs RH-, HER2- : cancer du sein triple négatif
- Tumeurs RH-, HER2+

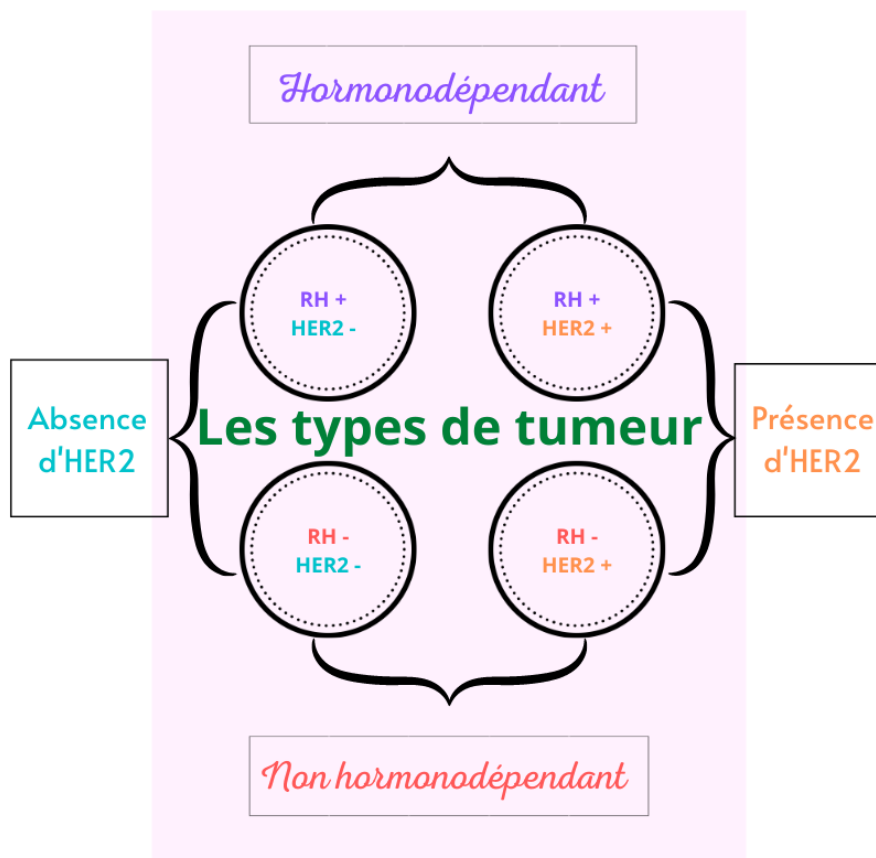


Figure 7 : Schéma résumant 4 types de tumeur

## **1.5. Facteurs de risques**

Les facteurs de risques sont un ensemble d'éléments pouvant favoriser le développement d'un cancer ou de sa rechute<sup>17</sup>.

Certains facteurs de risques peuvent influencer sur la survenue du cancer du sein, c'est une maladie multifactorielle. Les principaux facteurs de risques sont des :

- Facteurs de risques liés à l'âge : apparition du cancer du sein vers 60 ans
- Facteurs de risques liés aux antécédents : les antécédents personnels de maladie et les antécédents familiaux de cancers
- Facteurs de risques liés aux modes de vie : la consommation de tabac, la consommation d'alcool, le surpoids, le manque d'activité physique
- Certains traitements hormonaux de la ménopause
- Les prédispositions génétiques comme par exemple la mutation des gènes BRCA1 (Breast Cancer 1 / gène 1 du cancer du sein) ou BRCA2 (gène 2 du cancer du sein)<sup>18,19</sup>

## **1.6. Signes cliniques / symptômes**

Une détection précoce du cancer permet de mieux prendre en charge la patiente. C'est la raison pour laquelle, il est primordial de repérer les symptômes au plus vite et de demander un avis médical.

Parmi les symptômes évocateurs, le signe le plus couramment observé est une masse non douloureuse, dure, dans un sein. Les autres symptômes évocateurs sont des ganglions gonflés et durs, non douloureux au niveau de l'aisselle, des écoulements spontanés au niveau des mamelons, une modification d'un mamelon ou de l'aspect de la peau du sein.

Une évolution des symptômes est possible lorsque le cancer du sein s'est propagé au reste du corps telle que de la fatigue, des nausées, une perte de poids, des douleurs osseuses ou des troubles de la vision<sup>20</sup>.

Il est à noter que 90% des grosseurs mammaires ne sont pas cancéreuses, comme par exemple les adénofibromes, les kystes mammaires et les infections<sup>12</sup>.

## 1.7. Traitements du cancer du sein féminin

De nos jours, plusieurs types de traitements sont utilisés pour traiter un cancer du sein (figure 8). Les stratégies thérapeutiques sont spécifiques à chaque patiente, déterminées par les médecins lors d'une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP).

Le choix du traitement évoluera en fonction du type de cancer, de son stade (classification TNM Tumor, Nodes, Metastasis), de son grade (bas grade, haut grade), du statut des récepteurs hormonaux ou du HER2 et des comorbidités des patientes<sup>16</sup> (annexe 2).

Un traitement pourra, soit être utilisé seul, soit être utilisé en association.

Principe général du traitement du cancer du sein		
<b>Carcinome du sein <i>in situ</i></b>	→ Traitement chirurgical	→ Chirurgie mammaire conservatrice ou tumorectomie → Chirurgie mammaire non conservatrice ou mastectomie
<b>Cancer du sein infiltrant</b>	→ Traitement initial (80 % des cas) : chirurgie conservatrice ou non conservatrice → Traitement adjuvant éventuel : chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie	→ Dans 20 % des cas et pour des situations variées, la chirurgie peut être précédée d'un traitement néoadjuvant (chimiothérapie ou hormonothérapie)
<b>Cancer du sein métastatique</b>	→ Traitement systémique : chimiothérapie et/ou hormonothérapie (lorsque la tumeur est hormonosensible)	→ Dans certaines situations, un traitement locorégional telle une chirurgie et/ou une radiothérapie de la tumeur ou des métastases est associé au traitement systémique

*Figure 8 : Principe général du traitement du cancer du sein<sup>16</sup>*

### 1.7.1. Traitement par chirurgie

La chirurgie représente la prise en charge la plus fréquente pour les tumeurs localisées<sup>21</sup>.

La chirurgie a principalement pour objectif de supprimer physiquement la tumeur. Celle-ci peut être complétée d'un traitement par radiothérapie, par chimiothérapie ou par hormonothérapie.

Trois types de chirurgie sont réalisables :

- Une **chirurgie de diagnostic** avec une élimination des cellules cancéreuses suivie d'examen histologique permettant d'obtenir des informations complémentaires
- Une **chirurgie de traitement** en enlevant une partie d'organe ou l'organe en entier
- Une **chirurgie de réduction tumorale** (néo-adjuvante), réalisée avant un autre type de prise en charge

La chirurgie peut être conservatrice nommée alors « tumorectomie », ou non conservatrice nommée alors « mastectomie » (tableau I).

**Tableau I : Tableau de comparaison entre la tumorectomie et la mastectomie**

<b>Tumorectomie</b>	<b>Mastectomie</b>
Chirurgie conservatrice	Chirurgie non conservatrice
- Retire la tumeur et une petite quantité des tissus qui l'entourent	- Retire la totalité du sein
- Toujours complétée d'une radiothérapie	- Peut être complétée d'une thérapie complémentaire
- A privilégier si possible	

Une exérèse des ganglions sentinelles peut être pratiquée. Cela consiste à retirer le ou les premiers ganglions de la chaîne ganglionnaire de l'aisselle du sein concerné, afin d'analyser la présence ou l'absence de cellules cancéreuses par examen anatomopathologique. Si l'examen est positif, un curage axillaire sera alors pratiqué<sup>6</sup>. Il a pour objectif de déterminer si un traitement complémentaire par chimiothérapie ou radiothérapie est nécessaire.

### **1.7.2. Traitement par radiothérapie**

La radiothérapie occupe également une place importante dans la prise en charge des cancers du sein, puisqu'elle est systématiquement pratiquée après une chirurgie mammaire conservatrice et dans quelques situations après une mastectomie totale<sup>21</sup>.

La radiothérapie a pour objectif de détruire les cellules cancéreuses en exposant une partie précise du corps via l'utilisation de rayonnements ionisants, entraînant une mort cellulaire ou une incapacité des cellules à se multiplier.

Deux types de radiothérapie sont préconisés<sup>16</sup> :

- La **radiothérapie externe** dirigera des rayonnements ionisants vers la tumeur cinq jours par semaine
- La **curiethérapie** utilisera une source radioactive placée à l'intérieur du corps directement sur la zone à traiter.

La radiothérapie adjuvante sera utilisée en complément de la chirurgie afin de détruire les dernières cellules cancéreuses et de diminuer ainsi le risque de récurrence du cancer. En fonction du stade du cancer, les indications varient.

Lors d'un cancer du sein métastatique, la radiothérapie freinera l'évolution de la tumeur et traitera les métastases cérébrales ou osseuses<sup>6</sup>.

### **1.7.3. Traitement par chimiothérapie**

La chimiothérapie a constitué pendant longtemps le traitement de référence de nombreux cancers.

La chimiothérapie est un processus par lequel est diffusé dans l'organisme un médicament mis au point pour détruire les cellules cancéreuses<sup>22</sup>. Les molécules agissent sur la composante proliférative des cellules tumorales en ciblant l'acide désoxyribonucléique (ADN), l'acide ribonucléique (ARN), ou les protéines nécessaires à la division cellulaire. Elle aura une action non spécifique, préférentielle sur les cellules cancéreuses à haut niveau de prolifération. C'est la raison pour laquelle, la chimiothérapie aura également une action sur les cellules saines à renouvellement rapide de l'organisme telles que la peau, les poils, les cellules souches hématopoïétiques et les cellules de l'appareil digestif.

La chimiothérapie sera adaptée en fonction du stade du cancer. Les schémas d'administration varient en fonction des protocoles.

La chimiothérapie peut être nécessaire avant ou après une intervention chirurgicale. Lorsque la tumeur est trop volumineuse, une chimiothérapie néo-adjuvante peut être proposée afin de réduire la taille de la tumeur. La chirurgie en sera facilitée.

La chimiothérapie adjuvante sera proposée après la chirurgie lorsque le risque de récurrence est trop important. Celle-ci réduira la tumeur et améliorera les chances de guérison des patientes<sup>6</sup>.

La chimiothérapie peut être administrée par voie orale ou par injection intra-veineuse.

### **1.7.4. Traitement par hormonothérapie**

L'hormonothérapie sera indiquée dans le cas où la tumeur exprime les récepteurs hormonaux, puisqu'elle vise à priver la tumeur des hormones qui participent au développement du cancer du sein<sup>22</sup>.

80% des cancers du sein sont hormonosensibles<sup>16</sup>, c'est-à-dire que la tumeur exprime au moins un récepteur hormonal aux estrogènes et / ou à la progestérone. Plus le taux de ces récepteurs est élevé, plus la tumeur réagira à l'hormonothérapie.

Le choix des molécules d'hormonothérapie varie également en fonction du statut ménopausique de la patiente.

- Chez les femmes ménopausées, la production d'œstrogènes par les ovaires s'arrête, cependant, une infime quantité d'œstrogènes est produite, à partir des androgènes via l'enzyme aromatase. En bloquant l'enzyme, la croissance sera stoppée.
- Chez la femme non ménopausée, les œstrogènes sont toujours fabriqués par les ovaires et par la voie des androgènes. Inhiber seulement la croissance de l'aromatase n'empêchera pas les ovaires de produire les œstrogènes.

Les inhibiteurs de l'aromatase ne seront pas indiqués chez une femme non ménopausée sans en associer une castration chimique.

L'hormonothérapie peut être administrée par voie orale, par injection sous-cutanée ou par voie injectable<sup>23</sup>.

### **1.7.5. Traitement par thérapies ciblées**

Les thérapies ciblées se distinguent de la chimiothérapie dite « conventionnelle » puisqu'elles vont bloquer d'une façon précise et spécifique des protéines indispensables à la prolifération des cellules cancéreuses. Elles s'administrent dans 75% des cas par voie orale et parfois par voie injectable<sup>24</sup>.

Les thérapies ciblées ont une utilisation restreinte puisque pour certaines localisations tumorales, les altérations moléculaires n'ont pas été identifiées. Elles ne seront prescrites qu'après la réalisation d'examens anatomopathologiques, afin d'analyser les caractéristiques phénotypiques de la tumeur.

Toutes les patientes ne seront donc pas en mesure de recevoir ce type de traitement. Si la patiente ne possède pas la cible de la molécule, celle-ci sera inefficace.

De plus, même si la patiente possède l'anomalie moléculaire, la thérapie peut ne pas être efficace. Ce traitement sera donc administré qu'aux patientes susceptibles de répondre au bénéfice du traitement. Ces facteurs prédictifs peuvent être cliniques (stade d'évolution), ou biologiques (marqueurs, statut immunologique).

De plus, ces traitements sont utilisés pour des stades avancés de cancer, représentant une plus faible proportion de malades.

De nombreuses résistances ou intolérances peuvent apparaître, laissant une durée d'action limitée des thérapies ciblées.

Les molécules pouvant cibler différents cancers, sont classées par famille selon leur mécanisme moléculaire :

- Les récepteurs de la famille Human Epidermal Factor Receptor (HER)
- La transduction du signal et les seconds messagers
- L'angiogenèse
- Le cycle cellulaire
- La réparation de l'ADN<sup>25</sup>.



Les récepteurs de la famille HER sont impliqués dans la prolifération et la différenciation cellulaire. Les anticorps monoclonaux tels que le Trastuzumab ainsi que les inhibiteurs de tyrosine kinase comme le Lapatinib peuvent être utilisés dans le cancer du sein HER+. Ils sont alors nommés des « anti-HER2 ».

Les inhibiteurs de la transduction du signal vont cibler un messager intracellulaire. Les molécules peuvent agir sur la protéine Ras et sur les voies Phosphoinositide 3-kinase (PI3K) / protéine kinase B (AKT) / Mammalian Target of Rapamycin (mTOR). Dans le cancer du sein métastatique, il existe l'Everolimus (inhibiteur de mTOR) et l'Alpelisib (inhibiteur de PI3K).

Le cycle cellulaire désigne l'ensemble des phases de la vie d'une cellule. En inhibant des passages clés du cycle cellulaire, les molécules vont ainsi empêcher la duplication du matériel génétique et donc la multiplication des cellules tumorales. Les inhibiteurs des Kinases Dépendantes des Cyclines (CDK 4 et CDK 6) vont bloquer les mécanismes de résistance aux traitements hormonaux. Dans le cancer du sein, il existe par exemple le Palbociclib, le Ribociclib et l'Abemaciclib. Ils sont utilisés en association avec l'hormonothérapie.

Les inhibiteurs de Poly (ADP-Ribose) Polymérase (PARP) vont inhiber un des mécanismes de réparation de l'ADN afin d'entraîner une mort cellulaire. L'Olaparib et le Talazoparib sont indiqués dans le cancer du sein présentant une mutation de BRCA1 (Breast cancer 1). Les enzymes PARP et les protéines BRCA sont toutes les deux impliquées dans la réparation de l'ADN lors de cassures. Leurs voies sont complémentaires. Lorsqu'une patiente présente une mutation du gène BRCA1 ou 2 et que la voie de réparation de PARP est bloquée, cela conduit à une mort cellulaire<sup>26</sup>.

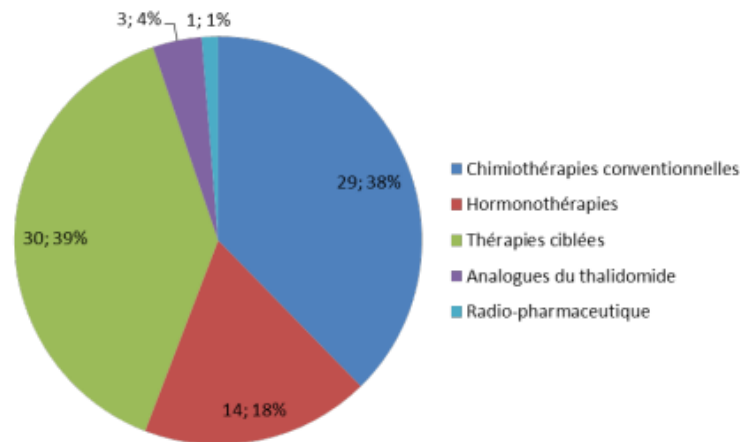
Les thérapies ciblées peuvent être administrées par voie orale, par voie injectable et par voie sous-cutanée.

#### **1.7.6. Traitement par anticancéreux oraux**

Les anticancéreux oraux (ACO) sont en plein essor depuis les années 2000. Les dépenses qui leur sont consacrées ont augmenté de 12,1% depuis 2019 puisqu'elles s'élèvent à 3,12 milliards d'euros en 2020<sup>27</sup>.

En 2020, pas moins de 77 molécules anticancéreuses orales ont obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)<sup>28</sup>.

Les anticancéreux oraux regroupent trois types de traitements médicaux : la chimiothérapie conventionnelle (38% des ACO), les thérapies ciblées (39% des ACO) et l'hormonothérapie (18% des ACO) pour le cancer du sein<sup>6</sup> (figure 9).



*Figure 9 : Répartition des anticancéreux par voie orale en fonction de leur classe pharmacologique<sup>28</sup>*

### **Récapitulatif des ACO pouvant être utilisés dans le traitement du cancer du sein :**

#### **Hormonothérapie :**

- **Anti-estrogènes** : Tamoxifène, Torémifène, Fulvestrant
- **Inhibiteurs de l'aromatase** : Anastrozole, Létrozole, Exémestane
- **Progestatifs** : Acétate de mégestrol

#### **Thérapies ciblées :**

- **Anti-HER2** : Lapatinib,
- **Inhibiteurs de mTOR** : Everolimus
- **Inhibiteurs des CDK4/6** : Palbociclib, Abemaciclib, Ribociclib
- **Inhibiteurs des PARP** : Olaparib, Talazoparib

#### **Chimiothérapie :**

- **Anti-métabolites – Anti-pyrimidique** : Capecitabine
- **Agents alkylants – Moutardes azoté** : Cyclophosphamide, Melphalan
- **Vinca-alcaloïde** : Vinorelbine
- **Inhibiteur de topoisomérase II** : Etoposide

Les molécules anticancéreuses orales se diffuseront dans tout le corps afin d'atteindre les cellules cancéreuses quelle que soit leur localisation.

Cet essor des traitements oraux présentent des avantages<sup>29,30</sup> :

- Une prise ambulatoire : diminution des contraintes hospitalières
- Une facilité d'administration par voie orale, moins invasive que la voie injectable
- Une autonomie du patient dans la prise en charge de son traitement : il devient acteur de sa santé
- Une poursuite des activités habituelles du patient : il n'est plus obligé de quitter son travail pour prendre le traitement

Cependant, de nouvelles problématiques sont soulevées <sup>29,30</sup> :

- La mauvaise observance du traitement : oublis de prise, erreurs de dosage...
- La toxicité des molécules : gestion des effets indésirables seul à la maison
- L'automédication et les interactions médicamenteuses qui en découlent
- La banalisation du traitement du cancer
- L'isolement du patient dans la prise en charge de sa maladie.

Cela peut limiter l'effet des traitements et impacter sur leur efficacité<sup>31</sup>.

Cette thèse cible les anticancéreux oraux dans la prise en charge du cancer du sein métastatique, puisque l'étude en deuxième partie concerne des patientes atteintes de ce cancer.

## **1.8. Le cancer du sein métastatique**

### **1.8.1. Définition et diagnostic du cancer du sein métastatique**

Le cancer du sein métastatique correspond au stade le plus avancé du cancer du sein.

Le diagnostic du cancer du sein métastatique est posé :

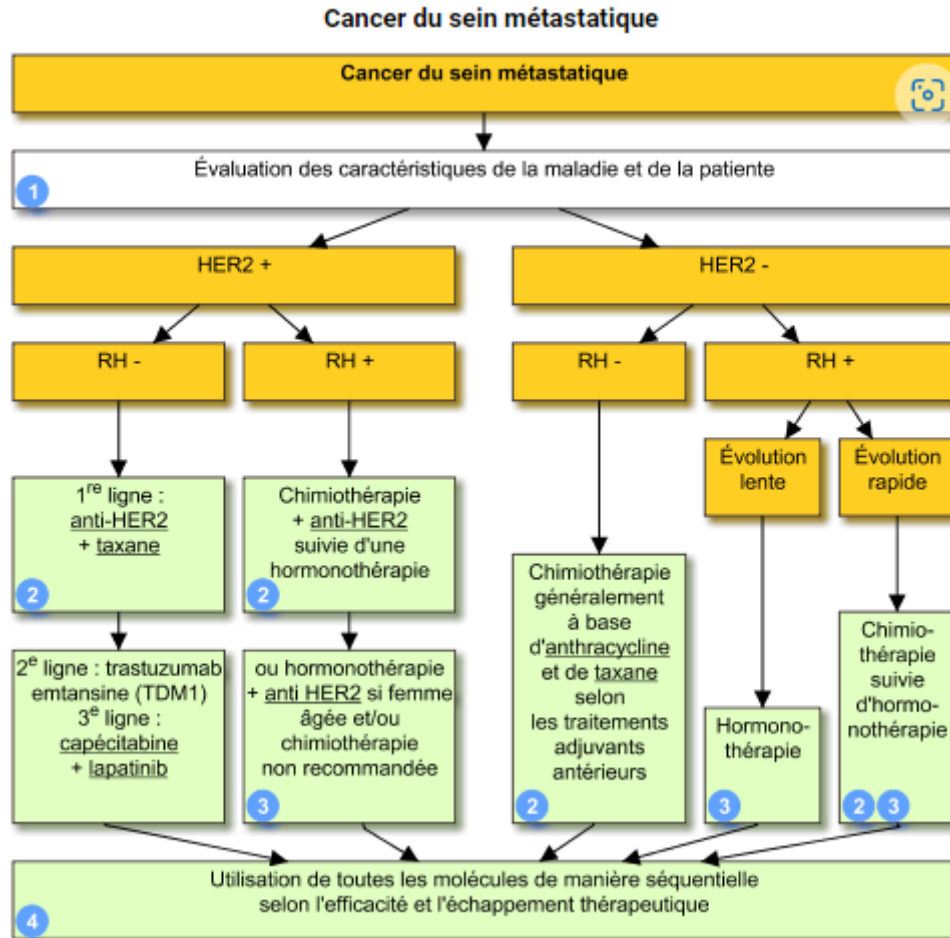
- Lors d'un examen de dépistage,
- Lorsqu'un cancer a déjà été traité et que les cellules cancéreuses se sont endormies puis réveillées dans un autre organe,
- Lors d'une découverte de nouveaux symptômes<sup>32</sup>.

### **1.8.2. Les anticancéreux oraux dans les traitements du cancer du sein métastatique**

Dans les cancers du sein localisés, le traitement principal repose sur les molécules injectables, la chirurgie et sur l'hormonothérapie pour les tumeurs hormonosensibles. Au contraire, lorsque le cancer est métastatique, les anticancéreux oraux prennent toute leur place dans la prise en charge des patientes<sup>28</sup>. En effet, les molécules vont pouvoir agir sur toutes les cellules cancéreuses disséminées dans l'organisme, là où une simple chirurgie serait compliquée.

L'association des thérapies ciblées avec l'hormonothérapie a permis d'augmenter l'efficacité des traitements et de traiter des patientes pour qui la chimiothérapie conventionnelle ne fonctionnait pas<sup>33</sup>.

L'arbre décisionnel (figure 10) représente la stratégie thérapeutique à adopter selon les caractéristiques de la maladie et de la patiente.



*Figure 10 : Arbre décisionnel de la prise en charge du cancer du sein métastatique<sup>23</sup>*

Le traitement systémique sera étudié en fonction des critères du cancer (métastatique d'emblée, rechute, étendue...), des paramètres de la patiente (âge, symptômes, statut ménopausique...), des traitements antérieurs déjà administrés et du statut des RH et HER2.

Les anticancéreux oraux étant surtout utilisés pour les traitements des tumeurs RH+/HER2- et RH-/HER2-, ce sont seulement les traitements de ces tumeurs qui seront abordés dans la suite de la thèse.

### **1.8.2.1. Le cancer du sein métastatique RH+ / HER2-**

Ces tumeurs sont les plus fréquemment détectées. En effet, 70% des cancers du sein métastatiques sont RH+ et HER2-<sup>34</sup>.

Le traitement de ce type de tumeur vise à utiliser des traitements supprimant la production d'hormones ou bloquant leurs récepteurs. Les traitements varient en fonction du stade ménopausique de la patiente et de l'hormonothérapie déjà utilisée (figure 11).

### Avant la ménopause :

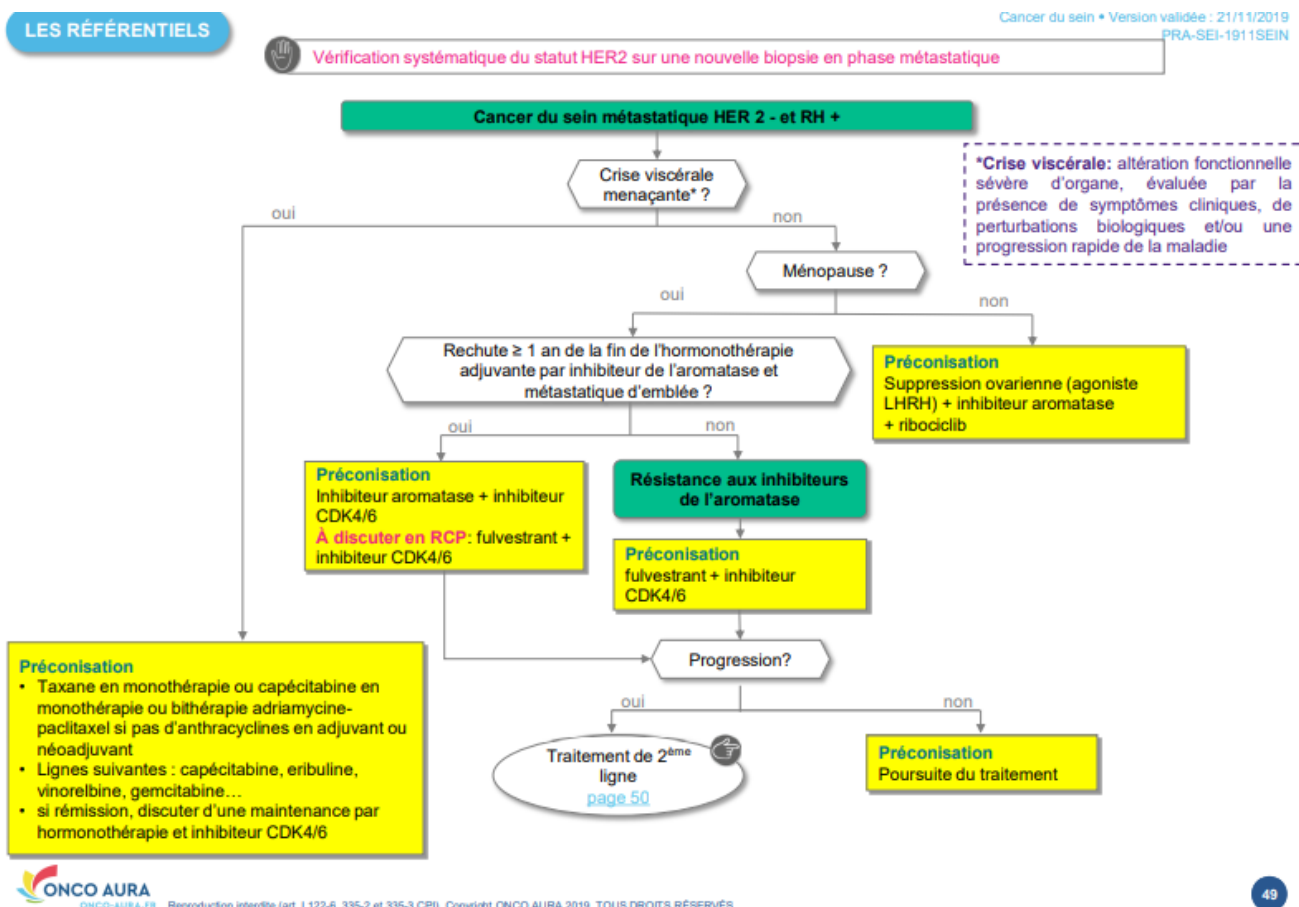
L'hormonothérapie sera utilisée en première ligne. Il sera préconisé d'associer un inhibiteur de CDK4/6 (Ex : Ribociclib), avec un inhibiteur de l'aromatase (Ex : Létrozole / Anastrozole) ainsi qu'un agoniste de la Luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) (Ex : Gosérelène). Ce dernier provoque une castration chimique comparable à une ménopause permettant l'utilisation des inhibiteurs de l'aromatase chez les femmes non ménopausées.

Le choix de l'inhibiteur de CDK4/6, soit le Palbociclib, soit l'Abemaciclib et soit le Ribociclib dépendra des profils de tolérance de chaque patiente. Ces inhibiteurs améliorent la survie sans progression de la maladie.

### Après la ménopause :

Les traitements préconisés en 1<sup>ère</sup> ligne seront les mêmes que chez la femme ménopausée en enlevant les agonistes de la LH-RH, puisque ceux-ci sont présents pour stopper la production d'œstrogènes chez les femmes non ménopausées. Sera ainsi associé un inhibiteur de l'aromatase avec un inhibiteur de CDK4/6

En 2<sup>ème</sup> ligne, l'Everolimus sera associé avec l'Exemestane ou le Fulvestrant. L'hormonothérapie devra être inversée : une femme ayant reçu du Fulvestrant aura un inhibiteur de l'aromatase et inversement.



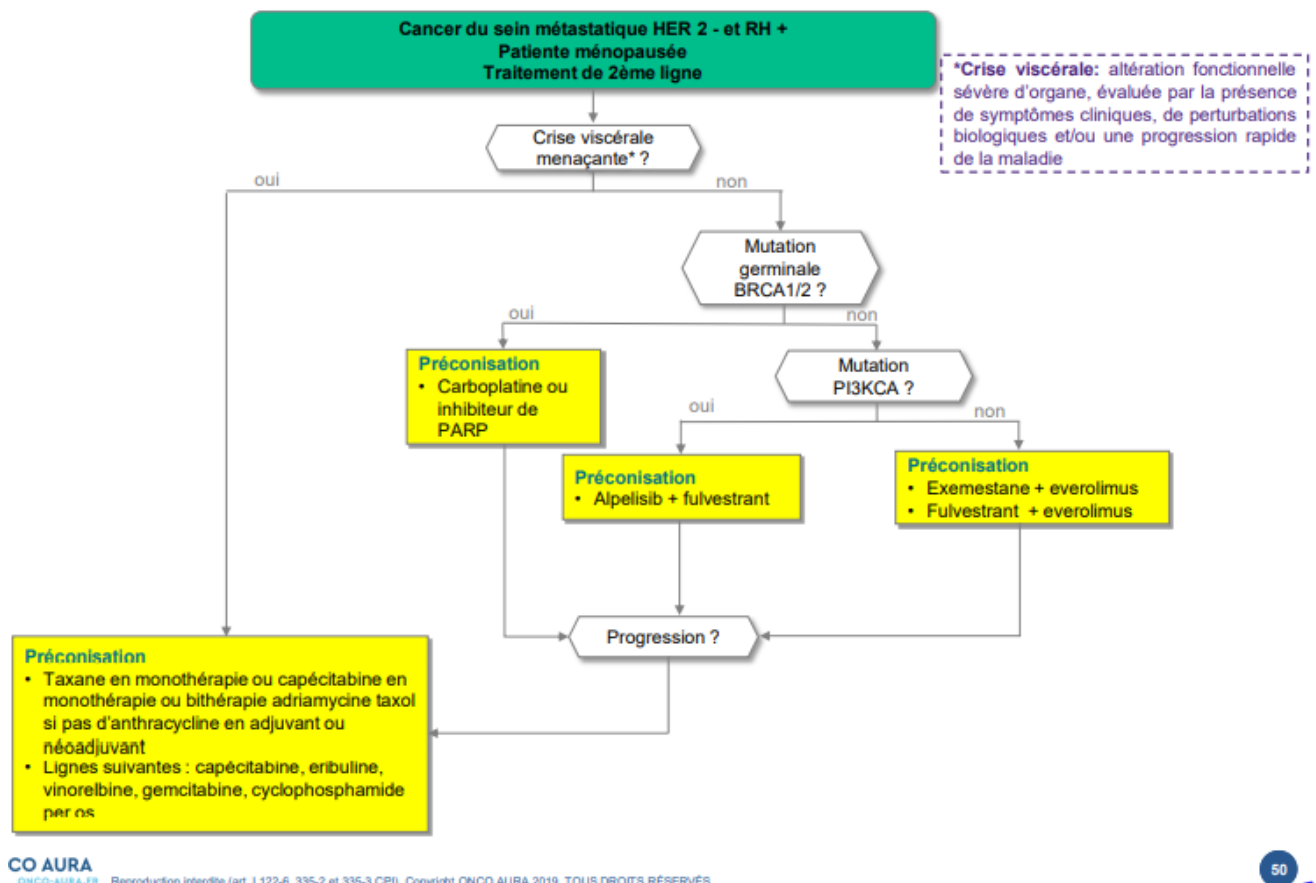


Figure 11 : Arbres décisionnels de prise en charge du cancer métastatique RH+/ HER2-<sup>35</sup>

### 1.8.2.2. Le cancer du sein métastatique triple négatif

Un cancer du sein triple négatif est un cancer qui n'exprime pas les récepteurs hormonaux (progestérone et œstrogène) et qui ne surexprime pas HER2. Il est donc RH-/HER2-.

Ce type de cancer est diagnostiqué chez 15% des patientes<sup>36,37</sup>.

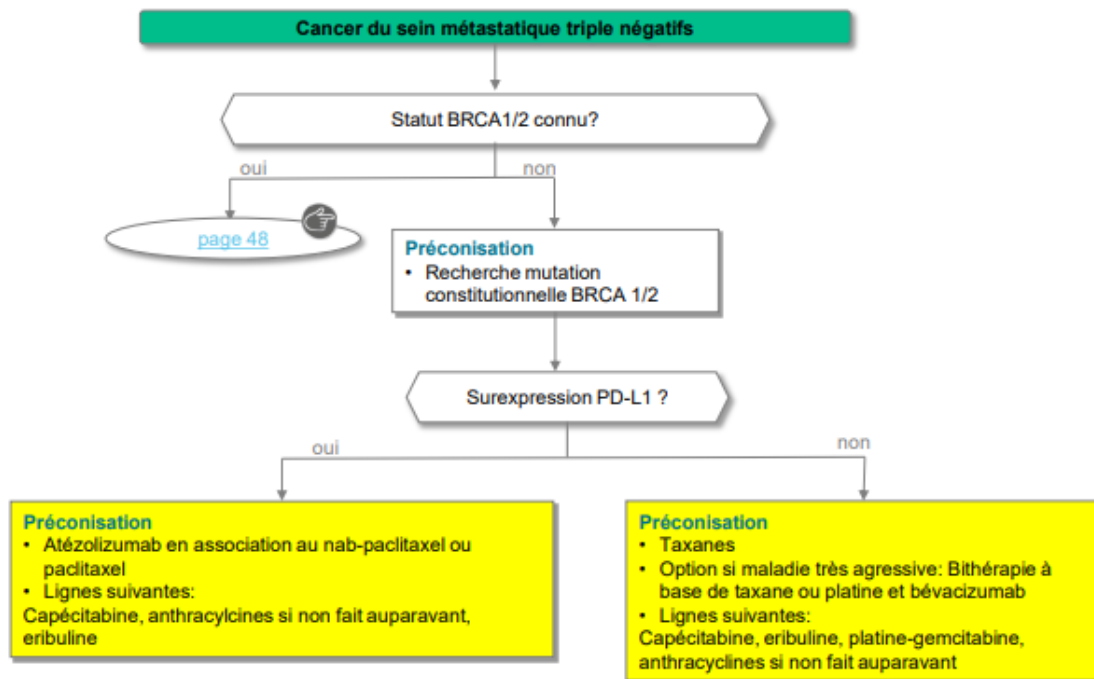
Le traitement de ce type de cancer sera différent en fonction de la présence ou non d'une mutation dans les gènes BRCA1 et 2 (figure 12 et 13). La présence de ces gènes mutés représente 5% des cas<sup>37</sup>. Ces gènes, suppresseurs de tumeur, font partie des gènes de prédisposition du cancer du sein. En effet, lorsque ceux-ci sont mutés, ils ne vont plus réparer correctement une mutation, cela facilite le développement d'une cellule cancéreuse.

Le cancer triple négatif possède un caractère invasif élevé et est de mauvais pronostic<sup>36,38</sup>.

Une recherche de surexpression de Programmed death-ligand 1 (PD-L1) peut être optionnelle.

Afin d'éviter les maladies auto-immunes, un récepteur PD1 (Programmed cell death protein 1) est situé à la surface des lymphocytes T. Pour désactiver le lymphocyte, il nécessite le ligand PD-L1. Cependant, certaines cellules tumorales surexpriment le ligand PD-L1 et désactivent en grande quantité les lymphocytes T.

Les chercheurs ont élaboré des anticorps anti-PD1 dirigés contre le récepteur ou des anticorps anti-PDL1 dirigés contre le ligand, afin d'empêcher l'inactivation des lymphocytes T.



*Figure 12 : Arbre décisionnel de prise en charge du cancer du sein métastatique triple négatifs non muté<sup>35</sup>*

En l'absence de mutation, le traitement de première ligne associera le Paclitaxel et le Bévaccizumab.

L'hormonothérapie et les thérapies ciblées ciblant HER2, seront inefficaces puisque ce cancer n'est pas hormonosensible.

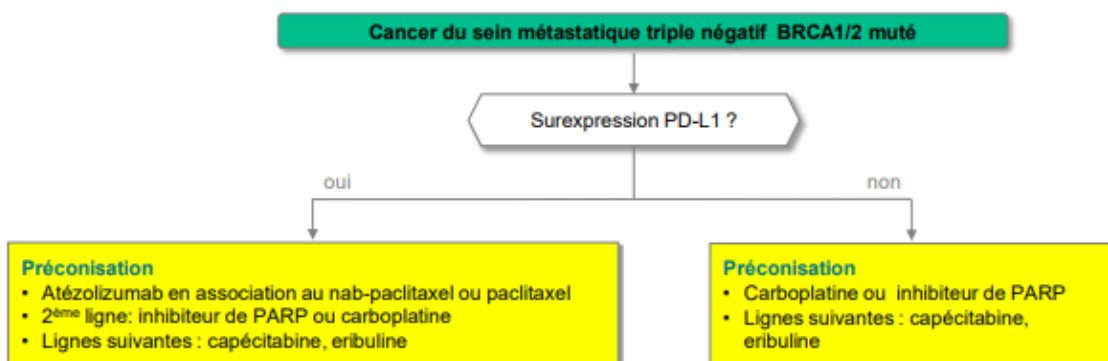




Figure 13 : Arbre décisionnel de prise en charge du cancer du sein triple négatifs avec BRCA1/2 muté<sup>35</sup>

Un inhibiteur de PARP (ex : Olaparib) est un anticancéreux oral (ACO) qui pourra être utilisé dans les tumeurs BRCA mutées. Les PARPs sont des enzymes permettant la réparation des cassures monobrins de l'ADN formant des cassures irréparables sur les doubles brins de l'ADN. En inhibant les PARPs, l'Olaparib va ainsi empêcher les réparations de l'ADN<sup>39</sup>. Les inhibiteurs de PARP ont augmenté la durée de survie des patientes atteintes d'un cancer triple négatifs<sup>40</sup>.

## 1.9. Conclusion

L'étude approfondie du cancer du sein depuis de nombreuses années a permis de mieux comprendre son développement pour mieux le traiter. Des programmes de dépistage ont vu le jour afin de repérer au plus tôt le cancer pour en faciliter la prise en charge, augmenter les chances de guérison et éviter les formes métastatiques. Le cancer du sein devient une maladie chronique.

Malgré de nombreux progrès dans les traitements, le cancer du sein métastatique reste incurable ; 15% des patientes vont décéder de l'évolution métastatique<sup>41</sup>.

Les chercheurs de demain développent de nouvelles thérapeutiques en associant des anticancéreux de plusieurs classes (thérapie ciblée, immunothérapie, cytotoxiques) avec divers modes d'administration comme la prise par voie orale<sup>28</sup>.

L'essor d'une prise en charge ambulatoire du cancer du sein peut soulever différentes problématiques comme des problèmes d'observance, et des interactions médicamenteuses avec les co-médications, l'automédication et l'utilisation par les patientes des médecines alternatives et complémentaires<sup>24</sup>.

La suite de la thèse va ainsi se consacrer à étudier la consommation de produits à base de plantes par les patientes du CHRU Bretonneau de Tours avant d'en étudier les interactions avec les anticancéreux oraux (*relatifs au cancer du sein métastatique*).

## **2. Enquête sur la consommation de produits à base de plantes auprès des patientes du service Hôpital De Jour d'Oncologie au CHRU Bretonneau de Tours**

Cette enquête s'est déroulée durant le stage hospitalo-universitaire de 5<sup>ème</sup> année de pharmacie en 2021, dans le service Hôpital De Jour d'Oncologie au sein du CHRU Bretonneau de Tours.

### **2.1. Mise en place de l'enquête**

#### **2.1.1. Objectifs de l'enquête**

Les objectifs de cette enquête se divisent en deux parties : un objectif principal et quatre objectifs secondaires.

L'objectif principal de cette enquête est de récupérer les habitudes de consommation de produits à base de plantes des patientes simultanément à la thérapie anticancéreuse orale.

Les quatre objectifs secondaires de cette enquête sont de :

- Connaître la place d'un pharmacien dans le conseil d'achat des produits à base de plantes
- Connaître les potentielles modifications des habitudes de consommation de plantes par les patientes depuis la prise d'anticancéreux oraux
- Connaître le but d'utilisation des produits à base de plantes
- Connaître les conséquences de l'usage de ces produits à base de plantes.

Cette enquête permettra *in fine* d'étudier les interactions possibles entre les plantes et les anticancéreux oraux dans la troisième partie.

Pour atteindre ces objectifs, un questionnaire téléphonique a servi à recueillir les réponses de patientes volontaires (figure 14).

### Questionnaire patient anonyme

Thèse d'exercice : Les anticancéreux oraux dans le cancer du sein : enquête sur la consommation de plantes au sein du service hôpital de jour d'oncologie de Tours

Question 1 : Quelle est votre thérapie anticancéreuse orale ?

Question 2 : Dans quelle tranche d'âge vous situez-vous ?

- Entre 20 et 40 ans
- Entre 40 et 60 ans
- Entre 60 et 80 ans
- > 80 ans

Question 3 : Avez-vous déjà pris des tisanes à base de plante, de la phytothérapie, ou des huiles essentielles en complément de votre traitement anticancéreux par voie orale ?

- A) Oui → pouvez-vous me dire sous quelle forme ? Quelle en est la composition ?
- B) Non

Question 4 : Qui vous a conseillé l'utilisation des plantes ?

- Conseil d'un pharmacien
- Conseil d'un médecin
- Conseil de l'oncologue
- Personne
- Conseil de l'entourage
- Média (radio, internet, télévision)
- Autres

Question 5A : Où avez-vous acheté ces gélules à base de plantes/ huiles essentielles ?

- Pharmacies
- Parapharmacie
- Grandes surfaces
- Petits magasins spécialisés
- Internet
- Autres :

Question 6 : Dans quels buts l'(les) utilisez-vous ?

- Traiter la pathologie (du cancer)
- Hygiène de vie / maux du quotidien (Ex : rhume, douleurs articulaires, défense immunitaire ...)
- Atténuer les effets secondaires de la thérapie anticancéreuse ?
  - Si oui : Question 6B : Pouvez-vous me préciser lesquels ?
- Question 6C : Avez-vous observé une amélioration des effets indésirables ?
- Par plaisir ?
- Par goût ?
- Pour s'hydrater / se réchauffer ?

Question 7 : Quelle a été la conséquence de l'usage de ces plantes ? Quel a été l'effet produit ?

- Amélioration de l'état (diminution des douleurs, du rhume ...)
- Pas d'amélioration
- Amélioration mais je ne sais pas si c'est dû à l'usage de ces plantes

Question 8 : Consommiez-vous déjà ces plantes avant votre traitement anticancéreux ?

- Oui
- Non

Question 9 : Quelle est votre fréquence d'usage de ces produits ?

- Quotidienne
- Ponctuellement
- Hebdomadaire
- Par cure
- Mensuelle
- Annuelle

Question 10 : Avez-vous averti ?

- Votre oncologue
- Votre médecin traitant
- Votre pharmacien
- Aucun professionnel de santé

Figure 14 : Questionnaire téléphonique anonyme

### **2.1.2. Recrutement des patientes**

Le recrutement des patientes s'est fait au sein du service de jour en cancérologie à l'hôpital Bretonneau avec l'aide de l'Infirmière en Pratique Avancée (IPA) de cancérologie.

Contactant les patientes par téléphone tous les mois ou toutes les semaines pour un suivi thérapeutique, elle leur a demandé si elles souhaitaient répondre de façon anonyme à un questionnaire sur la prise de produits à base de plantes lors d'un deuxième appel.

De ce fait, étant en confiance, les patientes étaient plus enclines et disposées à répondre aux questions avec honnêteté.

### **2.1.3. Critères de sélection de patientes atteintes de cancer du sein**

Les critères d'inclusion des patientes ont été les suivants :

- Patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique
- Patientes prenant un anticancéreux oral sélectionné (liste ci-dessous)
- Patientes suivies par une infirmière en pratique avancée (IPA) au sein du service Hôpital de Jour d'Oncologie au CHRU Bretonneau de Tours

Des critères d'exclusion ont été indispensables également pour le recrutement des patientes ; l'enquête n'a pas été proposée aux :

- Hommes présentant un cancer du sein
- Patientes ne prenant pas les molécules sélectionnées
- Patientes dont les traitements sont gérés par les enfants et / ou la famille
- Patientes non autonomes
- Patientes résidant en EHPAD
- Patientes dont le français n'est pas leur langue courante et constituait une barrière possible

En revanche, les patientes prenant une hormonothérapie en association à leur anticancéreux oral, ne constituaient pas un critère d'exclusion.

### **2.1.4. Taille de l'échantillon**

Le recueil des réponses s'est fait sur une durée d'un mois et demi (du 1<sup>er</sup> novembre 2021 au 17 décembre 2021), permettant un recueil de réponses de 50 patientes.

### **2.1.5. Molécules anticancéreuses sélectionnées pour mener l'enquête**

Les molécules sélectionnées pour mener à bien l'enquête ont toutes pour indications le cancer du sein métastatique. Elles nécessitent également un suivi par l'IPA.

D'autres anticancéreux oraux sont indiqués dans le traitement du cancer du sein métastatique (Ex : Vinorelbine, Lapatinib), cependant au moment de l'enquête, peu de patientes utilisaient ces traitements. Ces molécules n'ont donc pas été incluses dans l'enquête.

Les molécules de l'enquête sont listées dans le tableau II.

***Tableau II : Tableau des noms de Dénomination Commune Internationale (DCI), spécialités et laboratoires des molécules sélectionnées***

DCI	Nom de spécialité	Laboratoire
Abemaciclib	<i>Verzenios®</i>	LILLY
Capecitabine	<i>Xeloda®</i>	ROCHE
Cyclophosphamide	<i>Endoxan®</i>	BAXTER
Everolimus	<i>Afinitor®</i>	NOVARTIS
Olaparib	<i>Lynparza®</i>	ASTRAZENECA
Palbociclib	<i>Ibrance®</i>	PFIZER
Ribociclib	<i>Kisqali®</i>	NOVARTIS

Parmi cette liste, la Capecitabine, le Cyclophosphamide, l'Olaparib et l'Everolimus peuvent avoir des indications pour traiter d'autres cancers, cela ne conduit pas à un critère d'exclusion.

#### **2.1.5.1. Abemaciclib (Verzenios®)**

L'Abemaciclib fait partie de la famille des thérapies ciblées. Les thérapies ciblées désignent des médicaments bloquant de manière très spécifique la prolifération des cellules cancéreuses. L'Abemaciclib est un inhibiteur de kinases dépendantes des cyclines (CDK4 et CDK6). Cette molécule va bloquer la progression du cycle cellulaire de la phase G1 à la phase S en empêchant la phosphorylation de la protéine du rétinoblastome.

L'Abemaciclib est disponible en 3 dosages : 50mg, 100mg, 150mg<sup>42</sup>.

Ce traitement est pris par voie orale deux fois par jour, à heures fixes, tous les jours. L'Abemaciclib peut être administré indépendamment des repas.

#### **2.1.5.2. Capecitabine (Xeloda®)**

La Capecitabine est un médicament cytotoxique. C'est un antagoniste pyrimidique, précurseur du 5-fluorouracile. Il permet une inhibition de la synthèse des nucléotides pyrimidiques pour freiner la prolifération cellulaire. La Capecitabine est disponible en 2 dosages : 150mg, 500mg<sup>43</sup>.

La Capecitabine est prise 2 fois par jour, à heures fixes, 30 minutes après les repas.

Plusieurs schémas d'administration sont possibles :

- Soit deux prises par jour pendant 2 semaines (de J1 à J14 du cycle) puis une semaine de pause (de J15 à J21)
- Soit deux prises par jour en continu.

#### **2.1.5.3. Cyclophosphamide (Endoxan®)**

Le cyclophosphamide est un médicament cytotoxique alkylant, faisant partie de la famille des moutardes azotées. Il est disponible en 1 dosage : 50mg<sup>44</sup>.

Ce traitement est pris une fois par jour en continu dans un cycle de 28 jours, le matin à jeun à heure fixe. D'autres schémas d'administration existent également.

#### **2.1.5.4. Everolimus (Afinitor®)**

L'Everolimus fait partie de la famille des thérapies ciblées. C'est un inhibiteur sélectif de mTOR, protéine impliquée dans la croissance et la division des cellules. Il est disponible en 3 dosages : 2,5mg, 5mg et 10mg<sup>45</sup>.

L'Everolimus est pris une fois par jour, indifféremment des repas, en continu pour un cycle de 28 jours.

#### **2.1.5.5. Olaparib (Lynparza®)**

L'Olaparib fait partie de la famille des agents antinéoplasiques. C'est un inhibiteur puissant des enzymes poly ADP-ribose polymérase humaines (PARP). Ces enzymes aident les cellules à réparer les dommages causés sur l'ADN en inhibant la croissance de certaines lignées de cellules tumorales. L'Olaparib est disponible en 2 dosages : 100mg et 150mg<sup>46</sup>. Ce traitement est pris deux fois par jour, à heures fixes, indépendamment des repas, en continu.

#### **2.1.5.6. Palbociclib (Ibrance®)**

Le Palbociclib fait partie de la famille des thérapies ciblées. Tout comme l'Abemaciclib, c'est un inhibiteur réversible des kinases 4 et 6 dépendantes des cyclines. Il est disponible en 3 dosages : 75mg, 100mg, 125mg<sup>47</sup>.

Le Palbociclib se prend une fois par jour, à heure fixe au cours d'un repas pendant 3 semaines (de J1 à J21), puis il sera arrêté la semaine suivante (de J22 à J28).

#### **2.1.5.7. Ribociclib (Kisqali®)**

Le Ribociclib fait partie des thérapies ciblées. C'est un inhibiteur sélectif des kinases cycline-dépendantes (CDK) 4 et 6. Il est disponible en 1 dosage : 200mg<sup>48</sup>.

Le Ribociclib s'administre une fois par jour, à heure fixe, indifféremment des repas pendant 3 semaines (de J1 à J21), puis il sera arrêté la semaine suivante (de J22 à J28).

### 2.1.6. Conclusion sur la mise en place de l'enquête

Après avoir défini les objectifs de l'enquête et les critères de sélection, l'enquête a pu débuter. Les résultats du questionnaire sont présentés ci-après dans l'ordre des questions posées.

## 2.2. Résultats du questionnaire

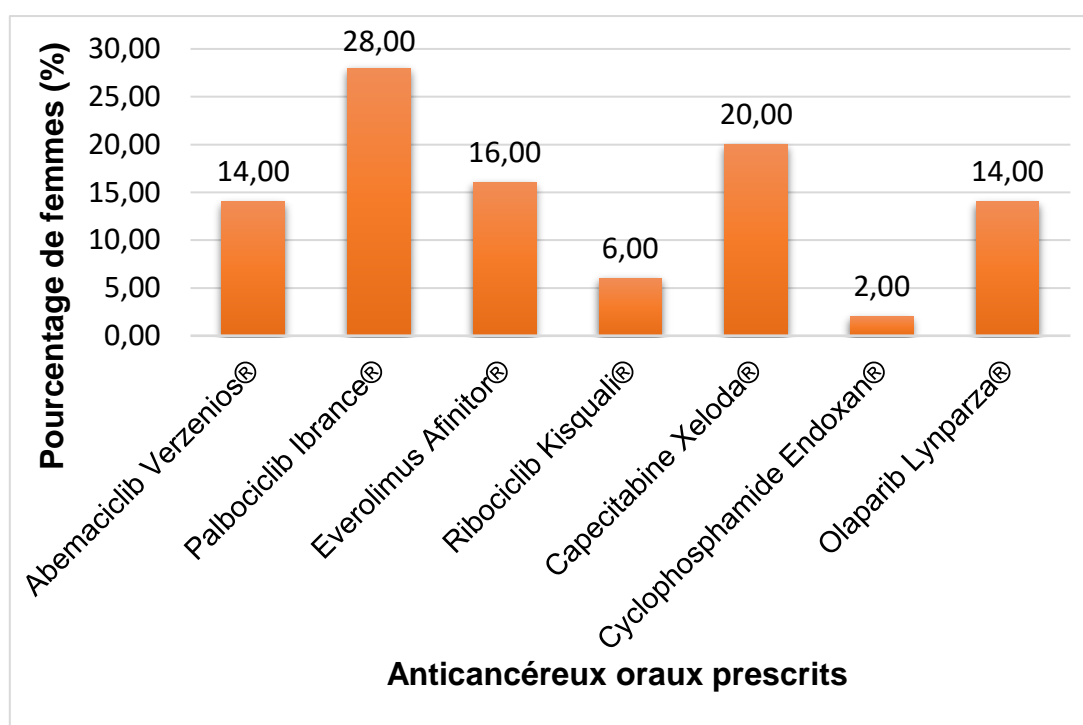
Toutes les données et réponses au questionnaire sont détaillées pour chaque question soit par nombre de patientes, soit par pourcentage.

Quelques précisions sont à considérer sur les quantités de réponses obtenues :

- Sur les 50 patientes contactées, seules 49 patientes ont accepté de répondre, et 1 patiente a refusé.
- Sur les 49 patientes, une majorité a donné plusieurs réponses par question qui ont été prises en compte dans la comptabilisation.

### 2.2.1. Question 1 : Quelle est votre thérapie anticancéreuse orale ?

D'après la figure 15, 28% des patientes interrogées sont traitées par du Palbociclib.



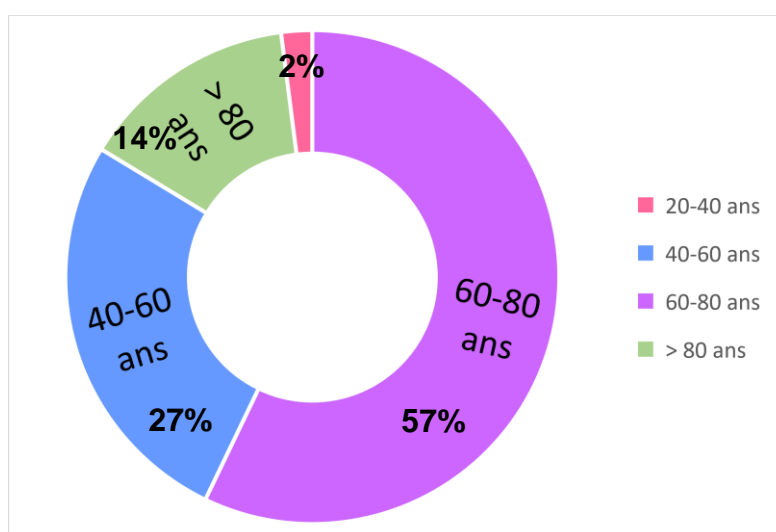
*Figure 15: Traitement anticancéreux oral prescrit*

Le Palbociclib est la molécule la plus prescrite chez les patientes contactées pour traiter le cancer du sein métastatique, suivi de la Capécitabine et de l'Everolimus. Seulement 1 patiente était traitée par le cyclophosphamide.

La dépense en Palbociclib dans les officines s'élève à 331 millions d'euros, faisant du Palbociclib, la principale thérapie ciblée<sup>27</sup>.

### 2.2.2. Question 2 : Dans quelle tranche d'âge vous situez-vous ?

Dans cette enquête, 57% des patientes interrogées ont entre 60 et 80 ans (figure 16). Ce résultat corrobore avec l'âge médian du diagnostic du cancer du sein se situant à 73 ans<sup>49</sup>.



*Figure 16: Diagramme de la tranche d'âge des patientes*

### 2.2.3. Question 3 : Prenez-vous des tisanes à base de plantes, de la phytothérapie ou des huiles essentielles en complément de votre traitement anticancéreux par voie orale ? Si oui, quelle en est la composition et sous quelle forme ?

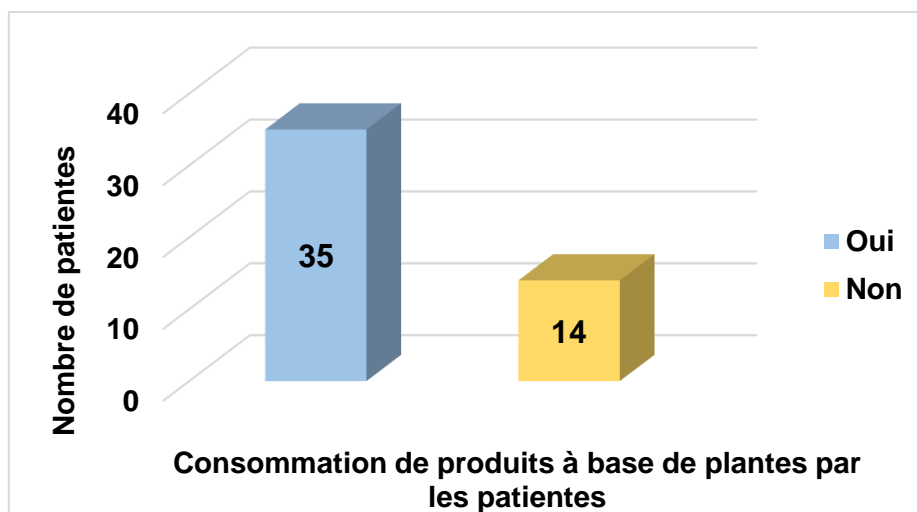
La troisième question s'est portée sur le nombre de patientes consommant des produits à base de plantes, avec l'objectif de connaître sous quelle forme : gélules, huiles essentielles, tisanes à visée thérapeutique ou tisanes « plaisir ».

Une précision est à apporter sur la différence entre les tisanes à visée thérapeutique et les tisanes « plaisir » :

- Les tisanes à visée thérapeutique sont des tisanes dont le but est de traiter une pathologie, des maux du quotidien.
- Les tisanes à visée « plaisir » sont des tisanes choisies pour leur goût, ou pour l'hydratation. Celles-ci n'ont pas pour but une visée thérapeutique.



D'après la figure 17, 35 patientes sur 49 déclarent consommer des produits à base de plantes et 14 patientes déclarent ne pas en consommer.



*Figure 17: Graphique sur la prise ou non de plantes par les patientes*

Cette question 3 s'est aussi portée sur la composition des produits à base de plantes consommées par les patientes.

Les entretiens téléphoniques ont permis de répertorier parmi les réponses, 92 plantes différentes prises par les patientes comme indiqué dans le tableau III. Les indications données par les patientes sont inscrites dans le tableau lorsqu'elles sont connues. Les risques associés entre les plantes et les ACO sont répertoriés par un code couleur, noté en légende sous le tableau. Ces risques seront revus plus en détails dans la Partie 3 dédiée aux interactions entre les plantes et les ACO.

**Tableau III : Indications, risques et nom des plantes prises par les patientes de l'enquête**

Risque associé	Nom des plantes	Nom latin	Famille	Indication principale ou propriété des plantes	Indication donnée par la patiente	Nombre de patientes les ayant prises
	<b>Acérola</b>	<i>Malpighia glabra</i>	Malpighiaceae	Stimulant / anti-oxydant	« Fatigue »	1
	<b>Algues brunes</b>	<i>Ascophyllum nodosum</i> <i>Fucus vesiculosus</i>	Fucaceae	Excès d'appétit / constipation	« Fatigue »	1 1
	<b>Amandier amer</b>	<i>Prunus amygdalus var. amara</i>	Rosaceae	Hypercholestérolémie	« Sommeil »	1
	<b>Ananas</b>	<i>Ananassa sativa</i>	Bromeliaceae	Anti-œdémateux, anticellulite	« Sommeil »	1
	<b>Anis vert</b>	<i>Pimpinella anisum</i>	Apiaceae	Troubles digestifs, colites spasmodiques		1
	<b>Armoise</b>	<i>Artemisia vulgaris</i>	Asteraceae	Règles douloureuses		1
	<b>Artichaut</b>	<i>Cynara scolymus</i>	Asteraceae	Affections hépato-biliaires	« Foie », « Détox »	2
	<b>Bambou (tabaschir)</b>	<i>Bambusa arundinacea</i>	Poaceae	Reminéralisant	« Articulations »	1
	<b>Etoile de Bethléem = fleur de bach</b>	<i>Ornithogalum arabicum</i>	Asparagaceae	Troubles du sommeil	« Sommeil »	1
	<b>Santal (bois)</b>	<i>Santalum sp</i>	Santalaceae	Troubles du sommeil	« Sommeil »	1
	<b>Camomille romaine</b>	<i>Anthemis nobile</i>	Asteraceae	Antispasmodique, relaxante	« Sommeil »	4
	<b>Cannelier de Ceylan</b>	<i>Cinnamomum zeylanicum</i>	Lauraceae	Troubles digestifs, asthénies fonctionnelles		1
	<b>Cassis</b>	<i>Ribes nigrum</i>	Grossulariaceae	Douleurs articulaires, anti-oxydant, insuffisance veineuse	« Stress », « Foie »	3
	<b>Cerisier (cerise)</b>	<i>Prunus sp</i>	Rosaceae	Diurétique, dépuratif		2
	<b>Chardon-marie</b>	<i>Silybum marianum</i>	Asteraceae	Insuffisance hépatique	« Foie », « Détox »	3
	<b>Cherry plum = prunus</b>	<i>Prunus cerasifera</i>	Rosaceae	Nervosité	« Sommeil »	1
	<b>Citronnier (citron)</b>	<i>Citrus limonum</i>	Rutaceae	Fatigue, infections	« Rhume » « Drainage »	7

	<b>Citronnelle</b>	<i>Cymbopogon nardus</i>	Poaceae	Antispasmodique, troubles digestifs		1
	<b>Clématite des haies</b>	<i>Clematis vitalba</i>	Ranunculaceae	Rhumatismes	« Sommeil »	1
	<b>Cresson des fontaines</b>	<i>Nasturtium officinalis</i>	Brassicaceae	Digestion lente	« Foie »	1
	<b>Curcuma</b>	<i>Curcuma longa</i>	Zingiberaceae	Anti-oxydant, anti-inflammatoire, troubles digestifs	« Cancer »	2
	<b>Desmodium</b>	<i>Desmodium adscendens</i>	Fabaceae	Protecteur hépatique	« Foie »	3
	<b>Eucalyptus sp</b>	<i>Eucalyptus sp</i>	Myrtaceae	Infections ORL et bronchiques	« Immunité » « Contre la chute de cheveux »	1
	<b>Extrait de melon</b>	<i>Cucumis melo</i>	Cucurbitaceae		« Fatigue »	1
	<b>Fenouil</b>	<i>Foeniculum vulgare</i>	Apiaceae	Troubles digestifs, colites spasmodiques	« Rhume » « Maux de ventre »	3
	<b>Fleur de rose</b>	<i>Rosa sp</i>	Rosaceae	Relaxante		1
	<b>Fleur d'oranger</b>	<i>Citrus aurantium</i>	Rutaceae	Relaxant	« Sommeil »	3
	<b>Fraisier (fraise)</b>	<i>Fragaria ananassa</i>	Rosaceae	Diarrhée, angine		1
	<b>Framboisier (framboise)</b>	<i>Rubus idaeus</i>	Rosaceae	Diarrhée		3
	<b>Frêne</b>	<i>Fraxinus excelsior</i>	Oleaceae	Douleurs articulaires, rétention d'eau	« Rhume »	1
	<b>Fruits rouges</b>	/	/			2
	<b>Gaulthérie</b>	<i>Gaultheria sp</i>	Ericaceae	Rhumatismes	« Douleurs de dos »	1
	<b>Géranium</b>	<i>Geranium sp</i>	Geraniaceae	Plante stimulante, diarrhée	« Anti-rides » (local)	2
	<b>Gingembre</b>	<i>Zingiber officinale</i>	Zingiberaceae	Asthénie sexuelle, mal des transports, nausées	« Rhume »	7
	<b>Ginkgo</b>	<i>Ginkgo biloba</i>	Ginkgoaceae	Troubles circulatoires	« Circulation sanguine »	3
	<b>Ginseng</b>	<i>Panax ginseng</i>	Araliaceae	Asthénie, stress	« Foie »	1

	<b>Goyavier (goyave)</b>	<i>Psidium guajava</i>	Myrtaceae	Diarrhées, vomissements	« Sommeil »	1
	<b>Grenadier (grenade)</b>	<i>Punica grenatum</i>	Punicaceae		« Foie »	1
	<b>Groseillier (groseille)</b>	<i>Ribes rubrum</i>	Grossulariaceae			1
	<b>Guimauve</b>	<i>Althaea officinalis</i>	Malvaceae	Affections ORL, colopathies fonctionnelles	« Sommeil »	1
	<b>Hélichryse</b>	<i>Helichrysum italicum</i>	Asteraceae	Hématomes	« Herpès »	1
	<b>Hibiscus</b>	<i>Hibiscus sabdariffa</i>	Malvaceae	Asthénie		1
	<b>Huile d'olive</b>	<i>Olea europaea</i>	Oleaceae	Rétention d'eau, hypertension légère		1
	<b>Huile d'onagre</b>	<i>Oenothera biennis</i>	Onagraceae	Syndrome prémenstruel, beauté de la peau	« Prévention peau sèche »	1
	<b>Impatiens</b>	<i>Impatiens sp</i>	Balsaminaceae	Nervosité	« Sommeil »	1
	<b>Ispaghul</b>	<i>Plantago ovata</i>	Plantaginaceae	Constipation	« Transit »	1
	<b>Jasmin</b>	<i>Jasminum grandiflorum</i>	Oleaceae	Relaxante, antidépressive		1
	<b>Kola = cola</b>	<i>Cola sp</i>	Sterculiaceae	Asthénie	« Foie »	1
	<b>Lavande</b>	<i>Lavandula sp</i>	Lamiaceae	Nervosité, stress, affections de la peau, troubles du sommeil	« Circulation sanguine » (usage externe)	3
	<b>Limettier (citron vert)</b>	<i>Silybum marianum</i>	Rutaceae	Antimicrobien		1
	<b>Matricaire</b>	<i>Matricaria chamomilla</i>	Asteraceae	Troubles digestifs, troubles légers du sommeil, affections dermatologiques	« Sommeil »	1
	<b>Mélisse</b>	<i>Melissa officinalis</i>	Lamiaceae	Troubles du sommeil, nervosité occasionnelle, colites spasmodiques	« Sommeil » « Foie »	3
	<b>Menthe verte (=menthe douce)</b>	<i>Mentha spicata</i>	Lamiaceae	Troubles digestifs	« Sommeil »	4
	<b>Menthe poivrée</b>	<i>Mentha piperita</i>	Lamiaceae	Troubles digestifs, colites spasmodiques, ORL		5

	<b>Menthe sauvage</b> (des champs)	<i>Mentha arvensis</i>	Labiataeae	Troubles digestifs		1
	<b>Mure</b>	<i>Rubus ulmifolius</i>	Rosaceae			1
	<b>Myrtille</b>	<i>Vaccinium myrtillus</i>	Ericaceae	Diarrhées, colite		1
	<b>Ortie piquante</b>	<i>Urtica dioica</i>	Urticaceae	Chute de cheveux, fatigue, drainage hépatique		1
	<b>Passion</b> (fruits)	<i>Passiflora edulis</i>	Passifloraceae	Troubles du sommeil		1
	<b>Pépin de raisin</b>	<i>Vitis sp</i>	Vitaceae	Anti-oxydant		1
	<b>Persil</b>	<i>Petroselinum sp</i>	Apiaceae	Lithiases urinaires	« Rhume »	1
	<b>Pin sylvestre</b>	<i>Pinus sylvestris</i>	Pinaceae	Infections ORL et bronchiques	« Contre la chute de cheveux »	1
	<b>Pissenlit</b>	<i>Taraxacum officinale</i>	Asteraceae	Troubles digestifs, diurétique		1
	<b>Poire</b>	<i>Pyrus communis</i>	Rosaceae	Cystite, lithiase urinaire		1
	<b>Pomme</b>	<i>Malus domestica</i>	Rosaceae	Constipation		1
	<b>Radis noir</b>	<i>Raphanus sativus</i>	Brassicaceae	Troubles hépatiques		1
	<b>Ravintsara</b>	<i>Cinnamomum camphora</i>	Lauraceae	Anti-infectieuse	« Immunité »	3
	<b>Réglisse</b>	<i>Glycyrrhiza glabra</i>	Fabaceae	Troubles digestifs, toux	« Foie »	4
	<b>Renouée du Japon</b>	<i>Reynoutria japonica</i>	Polygonaceae	Diurétique, troubles digestifs, Fatigue	« Fatigue »	1
	<b>Rock rose = ciste</b>	<i>Helianthemum nummularium</i>	Cistaceae	Détresse émotionnelle	« Sommeil »	1
	<b>Romarin</b>	<i>Rosmarinus officinalis</i>	Lamiaceae	Troubles digestifs, hépatiques, infections bronchiques et ORL	« Rhume » « Dyshidrose »	4
	<b>Rose musquée</b> (cynorrhodon)	<i>Rosa rubiginosa</i>	Rosaceae	Baisse du tonus		1
	<b>Sarrasin</b>	<i>Fagopyrum esculentum</i>	Polygonaceae	Reminéralisant	« Rhume »	1
	<b>Sauge officinale</b>	<i>Salvia officinalis</i>	Lamiaceae	Troubles digestifs et de la ménopause, affections bucco-pharyngées	« Rhume »	2
	<b>Sophora du Japon</b>	<i>Styphnolobium japonicum</i>	Fabaceae	Circulation veineuse		1
	<b>Spiruline</b>	<i>Arthrospira platensis</i>	Cyanophyceae	Fatigue		1
	<b>Sureau noir</b>	<i>Sambucus nigra</i>	Adoxaceae	Rhume, gênes respiratoires		1

	<b>Tea tree</b>	<i>Melaleuca alternifolia</i>	Myrtaceae	Anti-infectieux	Immunité	1
	<b>Thé noir</b>	<i>Camelia sinensis</i>	Theaceae	Stimulante		9
	<b>Thé rouge = rooibos</b>	<i>Aspalathus linearis</i>	Fabaceae	Stimulante		5
	<b>Thé vert</b>	<i>Camelia sinensis</i>	Theaceae	Stimulante, anti-oxydant	« Foie », « Détox »	11
	<b>Thym</b>	<i>Thymus sp</i>	Lamiaceae	Infections pulmonaires, antispasmodiques	« Rhume »	9
	<b>Tilleul</b>	<i>Tilia sp</i>	Tiliaceae	Troubles du sommeil, nervosité occasionnelle, colites spasmodiques	« Sommeil »	5
	<b>Valériane</b>	<i>Valeriana officinalis</i>	Valerianaceae	Troubles du sommeil, nervosité occasionnelle	« Sommeil »	1
	<b>Verveine</b>	<i>Verbena officinalis</i>	Verbenaceae	Troubles du sommeil et digestifs, nervosité occasionnelle	« Sommeil »	5
	<b>Vigne rouge</b>	<i>Vitis vinifera</i>	Vitaceae	Troubles circulatoires		1

Légende :

	- Plantes à propriétés hématotoxiques		- Plantes à toxicité cardiaque
	- Plantes à phytoœstrogènes		- Plantes à propriétés anti-oxydantes
	- Plantes hépatotoxiques		- Plantes riches en vitamine C
	- Détox hépatique		- Plantes inhibitrices enzymatiques
	- Plantes à mucilages		- Plantes inductrices enzymatiques

Les plantes les plus fréquemment consommées (par au moins 7 patientes) sont le thé (thé noir et thé vert), le thym et le citron.

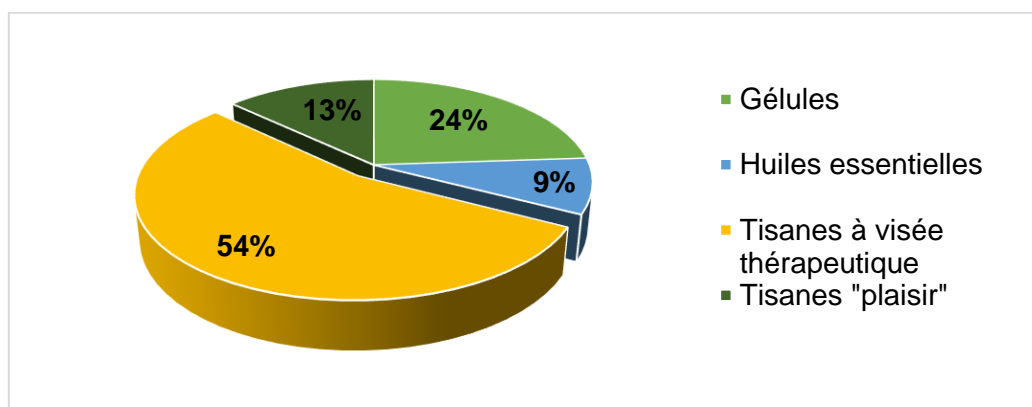
D'autres produits pris par les patientes n'apparaissent pas dans le tableau puisque ce ne sont pas des plantes : l'huile de poisson, le miel, le Reishi, et le Maitake.

Une différence existe parfois entre la vraie indication des plantes et l'indication donnée par les patientes. Comme par exemple, l'utilisation des algues brunes par les patientes pour traiter la fatigue. Cela fait ressortir une méconnaissance et un mésusage des produits à base de plantes.

D'autant plus, que les plantes ne sont pas toutes dénuées de toxicité, comme le montre le code-couleur en lien avec le tableau.

Il s'en découle potentiellement une multitude d'interactions médicamenteuses qui seront développées dans une troisième partie.

Concernant les formes consommées, 46 produits à base de plantes sont déclarés être pris par les patientes (figure 18) : 54% des produits sont des tisanes à visée thérapeutique, 24% sont des gélules, 13% sont des tisanes « plaisir » et 9% sont des huiles essentielles.



*Figure 18 : Les différents produits à base de plantes pris par les patientes*

Chez les 35 patientes déclarant utiliser des produits à base de plantes, plusieurs produits peuvent être pris simultanément par les patientes. Par exemple, une patiente peut prendre des gélules et des tisanes à visée thérapeutique.

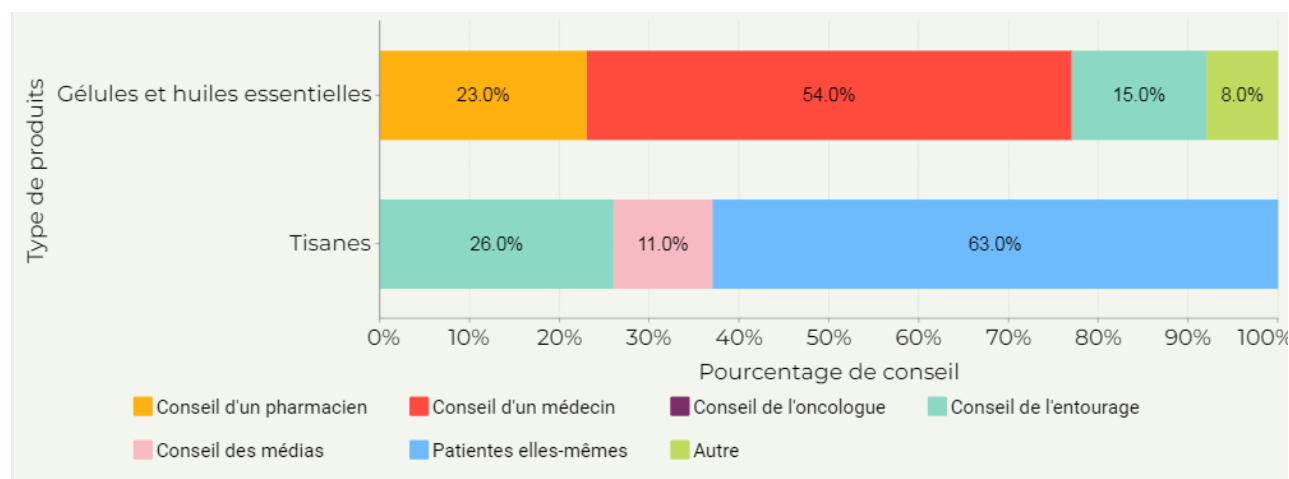
Pour résumer :

- 30 patientes utilisent des produits à base de plantes pour une visée thérapeutique :
  - 19 patientes consomment des tisanes à visée thérapeutique,
  - 8 patientes consomment des gélules,
  - 3 patientes consomment des huiles essentielles
- 5 patientes consomment des tisanes « plaisir ».

#### 2.2.4. Question 4 : Qui vous a conseillé ces plantes ?

Cette question permet de connaître auprès de qui, les patientes se sont renseignées pour utiliser des produits à base de plantes (figure 19).

Il était nécessaire pour cette question de différencier le conseil de l'usage des gélules / huiles essentielles de celui des tisanes. Par exemple, une tisane « plaisir » se conseille différemment d'une tisane thérapeutique ou encore des gélules.



*Figure 19 : Type de produits à base de plantes en fonction des personnes qui les ont conseillées*

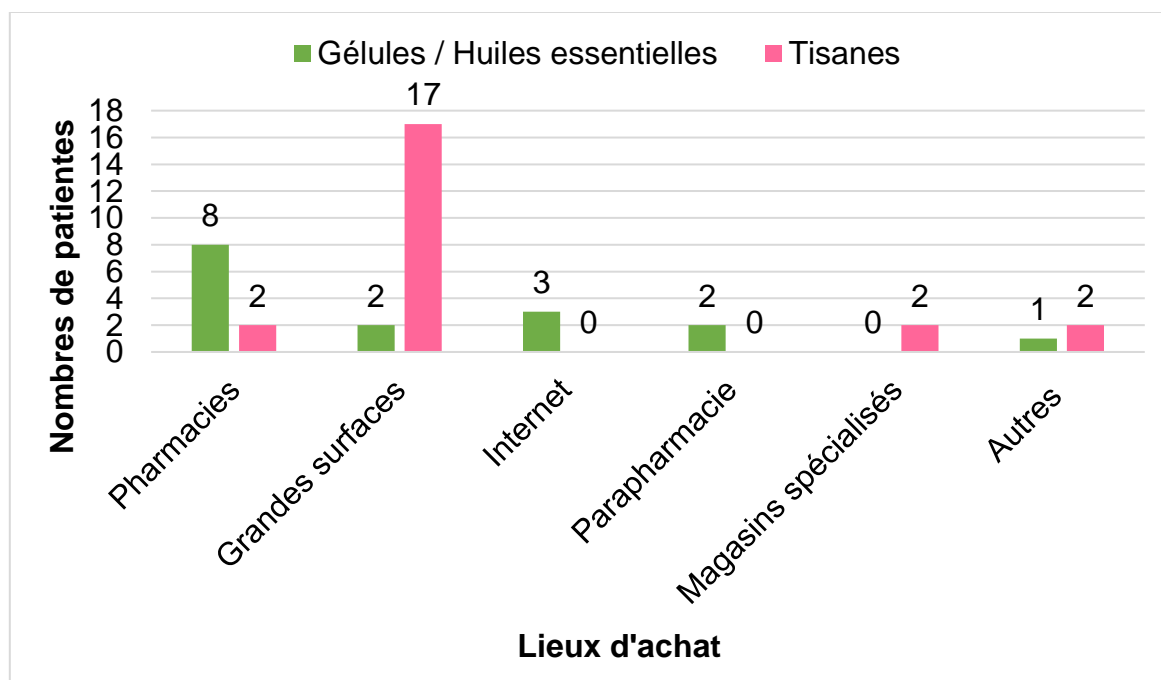
Pour les patientes de l'enquête, c'est principalement un médecin (traitant ou spécialiste) qui leur a conseillé les gélules à base de plantes et les huiles essentielles. Concernant le conseil sur la prise des gélules et des huiles essentielles, il est donné dans 77 % des cas par un professionnel de santé (médecin ou pharmacien), et 0% par l'oncologue.

Concernant le conseil sur la prise des tisanes, soit les patientes s'informaient toute seule (63%), soit leur entourage les aidait dans leur démarche de se soigner avec des tisanes à visée thérapeutique (26%). Aucun conseil d'un professionnel de santé n'a été prodigué pour la consommation des tisanes, évoquant des interactions possibles avec le traitement anticancéreux.



### 2.2.5. Question 5 : Où avez-vous acheté ces produits ?

Cette cinquième question se porte sur le lieu d'achat des produits à base de plantes. Le lieu d'achat des gélules / huiles essentielles a été séparé du lieu d'achat des tisanes (figure 20).



*Figure 20 : Lieux d'achat des produits à base de plantes*

Le lieu d'achat principal des gélules et des huiles essentielles est la pharmacie d'officine. Les pharmaciens peuvent ainsi prodiguer des conseils sur le choix des produits et avertir les patientes lors d'une présence d'interactions.

Certaines patientes se fournissent également sur internet, dans des grandes surfaces, ou dans des parapharmacies, un conseil pharmaceutique n'est dans ce cas pas délivré et des interactions pharmaceutiques peuvent exister.

La place de la pharmacie reste encore minoritaire dans le lieu d'achat des tisanes, et majoritaire dans le lieu d'achat des gélules et des huiles essentielles.

### 2.2.6. Question 6 : Dans quels buts l'(les) utilisez-vous ?

Cette question permet de savoir si la prise de produits à base de plantes des patientes est liée au cancer des patientes (gestion des effets indésirables, traitement du cancer), ou pour tout autre raison (tableau IV).

**Tableau IV : Tableau des raisons d'utilisation des produits à base de plantes en fonction du nombre de patientes**

Raisons d'utilisation des produits à base de plantes	Nombres de patientes	Pourcentage (%)
Traiter le cancer	1	2%
Atténuer les effets secondaires de la thérapie anticancéreuse	8	17%
Hygiène de vie / maux du quotidien	22	<b>46%</b>
Plaisir	10	21%
Goût	1	2%
Hydratation / réchauffement	6	12%

Les patientes utilisaient principalement les tisanes dans le traitement des maux du quotidien et de l'hygiène de vie.

Ces plantes permettent selon elles, de traiter des maux de gorge, des rhumes, des douleurs articulaires, des douleurs musculaires, des troubles sommeil, la beauté de la peau, la dyshidrose, la stimulation de l'immunité, les troubles de la circulation sanguine, la digestion, le transit, et l'herpès.

Une patiente seulement déclare prendre des gélules de curcuma afin de traiter son cancer.

Certaines patientes utilisent des plantes pour traiter les effets secondaires de la thérapie anticancéreuse. Certains des effets secondaires décrits ne sont liés ni à l'ACO, ni à la prise du produit à base de plantes. Ils sont répertoriés dans le tableau V.

**Tableau V: Effets secondaires de la thérapie anticancéreuse et les effets produits, décrits par les patientes**

Effets secondaires de la thérapie anticancéreuse décrits par les patientes	Amélioration ou non amélioration des effets indésirables après la prise de plante
<b>Fatigue</b>	Amélioration sans savoir si elle est liée à la consommation de plantes
<b>Nausées</b>	Amélioration sans savoir si elle est liée à la consommation de plantes
<b>Destruction du foie</b>	Amélioration sans savoir si elle est liée à la consommation de plantes / oui
<b>Reflux gastrique</b>	Amélioration des effets indésirables
<b>Perte de cheveux</b>	Amélioration des effets indésirables
<b>Troubles de la circulation</b>	Amélioration des effets indésirables
<b>Diminution des globules blancs</b>	Amélioration des effets indésirables
<b>Stress</b>	Amélioration des effets indésirables
<b>Problèmes articulaires</b>	Absence d'amélioration des effets indésirables

Les patientes décrivent majoritairement une amélioration des effets indésirables ressentis grâce à la consommation de produits à base de plantes. Cependant, une amélioration de l'état des patientes n'est pas toujours constatée. C'est patient dépendant.

#### **2.2.7. Question 7 : Quelle a été la conséquence de l'usage de ces plantes ?**

Après avoir eu connaissance de la prise de plantes par les patientes, il était nécessaire de savoir si cela leur apportait une amélioration de leur état.

Sur les 30 patientes consommant des produits à base de plantes pour une visée thérapeutique :

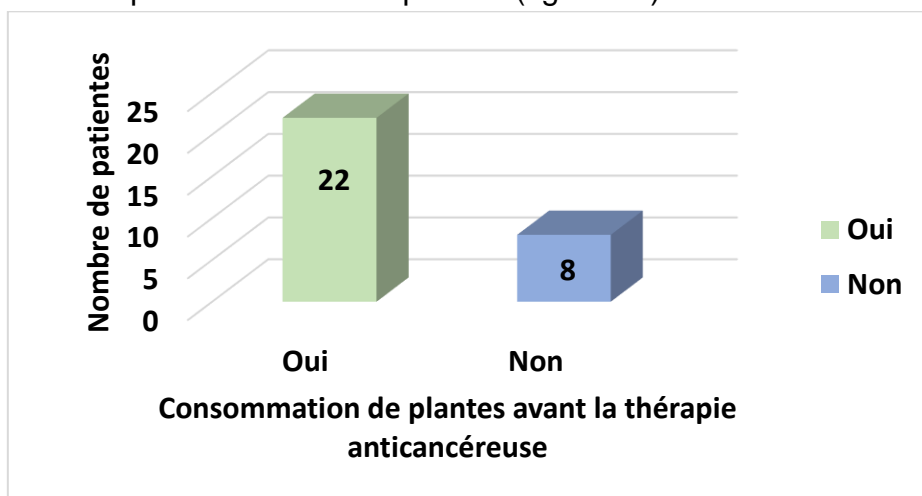
- 16 patientes ont constaté une amélioration de leur état,
- 5 patientes n'ont constaté aucune amélioration de leur état,
- 9 patientes ont constaté une amélioration de leur état sans être certaines que cela soit dû à la consommation de plantes.

Une majorité des patientes constatent une amélioration de leur état, relatif à l'efficacité des plantes selon leur propre jugement. Les conséquences de cette utilisation sur l'efficacité de l'ACO sont à ce jour inconnues.

#### **2.2.8. Question 8 : Consommiez-vous déjà ces plantes avant votre ACO ?**

Cette huitième question permet de savoir si la mise en place d'un ACO a eu un impact sur la consommation de produits à base de plantes.

Sur les 30 patientes consommant un produit à base de plantes à visée thérapeutique, 22 patientes déclarent avoir consommé ces plantes avant leur début de traitement par anticancéreux oraux. Chez 8 patientes, la prise d'anticancéreux oraux a déclenché la consommation de produits à base de plantes (figure 21).



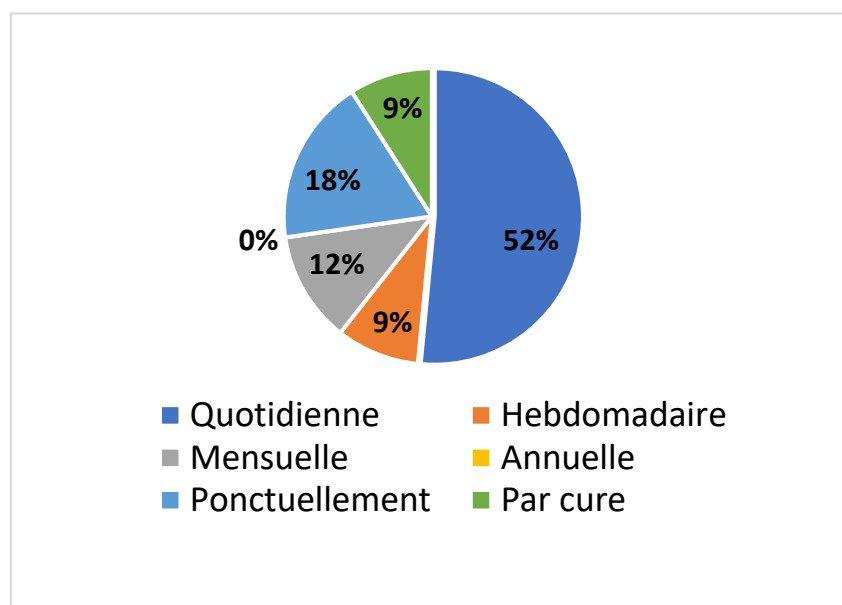
*Figure 21 : Consommation de plantes avant la thérapie anticancéreuse*

La prise d'un anticancéreux oral aurait entraîné des patientes à se tourner vers les produits à base de plantes afin que des molécules chimiques conventionnelles n'interfèrent pas avec leur traitement anticancéreux.

Il est à noter qu'au moment de l'initiation d'un traitement par ACO, un conseil sur la consommation des produits à base de plante a été donné : la consommation de pamplemousse et de millepertuis est à proscrire et la consommation de produits à base de plantes doit être précédée de l'avis d'un professionnel de santé.

#### **2.2.9. Question 9 : Quelle est votre fréquence d'usage de ces produits ?**

La neuvième question se porte sur la fréquence d'usage des produits à base de plantes (figure 22).



*Figure 22 : Fréquence d'usage des produits à base de plantes*

52% des patientes consomment des produits à base de plantes quotidiennement. Une prise quotidienne peut avoir un impact sur les anticancéreux oraux à cause des interactions médicamenteuses. En effet, les ACO se prennent également quotidiennement, pouvant modifier, en fonction des plantes, l'efficacité du traitement et donc l'impact du traitement sur le cancer.

#### **2.2.10. Question 10 : Qui avez-vous averti ?**

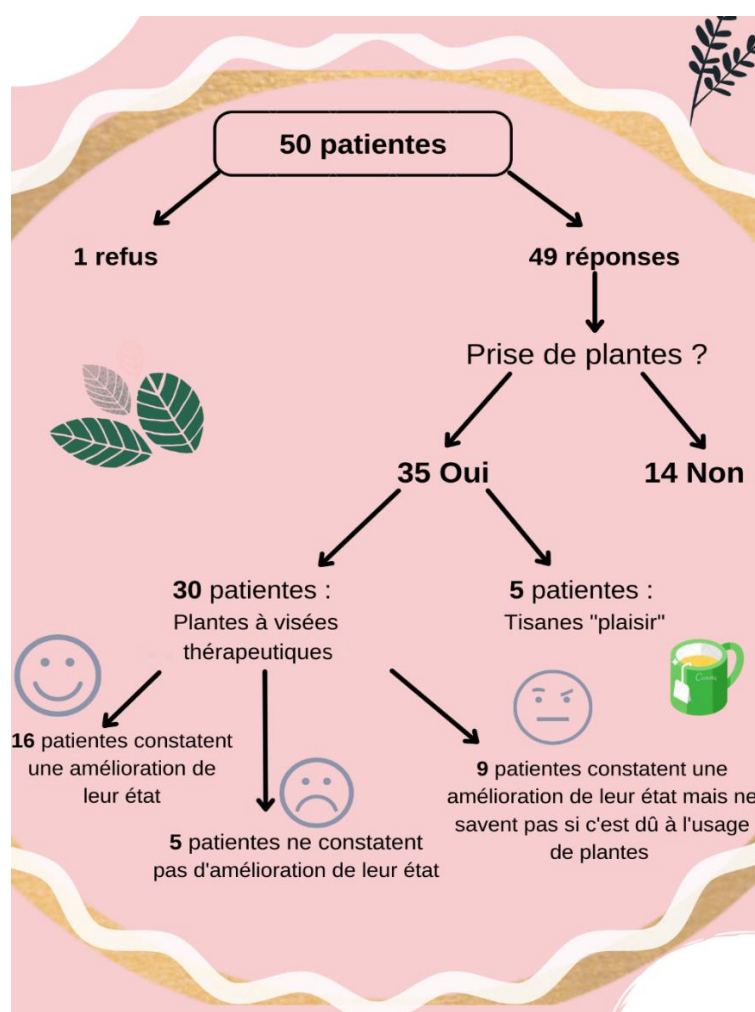
Cette dernière question permettait de voir si les patientes ont averti un professionnel de santé pour prendre les produits à base de plantes (tableau VI).

**Tableau VI : Nombre de patientes ayant averti un professionnel de santé concernant sa prise de produit à base de plantes**

Avertissement aux professionnels de santé	Gélules et huiles essentielles	Tisanes
<b>Oncologue</b>	5	2
<b>Médecin traitant</b>	2	1
<b>Pharmacien</b>	6	1
<b>Aucun professionnel de santé</b>	6	15

L'avertissement d'une prise de produits à base de plantes à un professionnel de santé (médecin, oncologue, pharmacien) est effectué pour deux patientes sur trois. Cela peut avoir un impact sur l'efficacité de la stratégie thérapeutique en fonction de la plante utilisée.

La figure 23 présente un schéma récapitulatif simplifié sur la consommation des patientes d'un produit à base de plantes et leur effet produit.



**Figure 23 : Schéma récapitulatif sur la consommation de produits à base de plantes et les effets produits sur les patientes**

## **2.3. Les biais de l'enquête**

Des biais ont pu être constatés au cours de l'enquête. Un biais est une déviation systématique des résultats d'une étude. Les biais de cette enquête concernent les patientes, l'intervieweur et la taille de l'échantillon.

### **2.3.1. Biais de mémorisation**

Cette enquête fait appel à la mémoire des patientes pour savoir quel type de produits à base de plantes elles ont pris quelques mois plus tôt et / ou au moment de l'appel téléphonique.

Le premier biais possible est alors le biais de mémorisation. Les patientes ne se souviennent pas forcément de la composition de leurs tisanes et / ou gélules prises quelques semaines auparavant. Lorsque ces produits à base de plantes étaient pris au moment de l'appel téléphonique, les patientes pouvaient facilement décrire la composition des produits, notée au dos des boîtes.

### **2.3.2. Biais de l'intervieweur**

Le second biais concerne l'intervieweur. Un entretien téléphonique est différent d'un entretien avec la patiente en face, en présentiel. La façon de poser des questions peut être différente, et une mauvaise interprétation des réponses peut exister.

Une orientation des questions peut s'établir en posant par exemple des questions fermées plutôt que des questions ouvertes.

### **2.3.3. Biais de la taille de l'échantillon**

Le dernier biais constaté concerne la taille de l'échantillon. Comme précisé antérieurement, la taille de l'échantillon s'élève à 50 patientes. Quelles réponses auraient pu être apportées si l'étude avait été faite sur un plus grand nombre de patientes et sur une durée plus longue ?

## **2.4. Conclusion de l'enquête**

Cette enquête sur l'étude de la consommation de produits à base de plantes chez les patientes au sein du service de jour en cancérologie à Bretonneau a permis de répondre à l'objectif principal et aux objectifs secondaires.

Cette enquête a également permis un réel échange avec les patientes. Cela a ouvert une discussion et permis de répondre à quelques questions sur l'usage des plantes. Les patientes étaient intéressées, contentes de répondre aux questions et de participer à une enquête pour une thèse.

Les patientes ont majoritairement retenu de leur entretien avec les oncologues et l'IPA, qu'il ne faut pas utiliser les plantes sans avis médical.

De nombreuses espèces de plantes sont consommées par les patientes, sans avoir eu un conseil par un professionnel de santé. La place du pharmacien dans le conseil des produits à base de plantes reste encore minime. Il est primordial que les patientes aillent voir un professionnel de santé pour les conseiller et pour que les professionnels vérifient les interactions avec leur ACO.

Parmi toutes ces réponses, de nombreuses problématiques peuvent se poser.

Les interactions entre les plantes consommées par les patientes peuvent-elles avoir un impact sur l'objectif cible du traitement anticancéreux oral ?

Les plantes peuvent - elles avoir une place dans la gestion des effets indésirables des anticancéreux oraux ?

La troisième partie de cette thèse permettra d'éclaircir les interactions médicamenteuses pouvant exister et quels peuvent être leurs impacts sur l'efficacité de l'ACO.

### 3. Etude des interactions entre les plantes et les anticancéreux oraux

Les professionnels de santé connaissent l'existence des interactions entre les médicaments, qui sont à l'origine de 26% de tous les événements indésirables, augmentant le nombre d'hospitalisations<sup>50</sup>. Des interactions sont également possibles entre les médicaments et les plantes, d'autant plus si ces médicaments sont des anticancéreux oraux. En effet, de graves conséquences comme une inefficacité du traitement du cancer, ou alors une toxicité accrue<sup>51</sup>, peuvent survenir.

Devant le regain d'intérêt pour les plantes médicinales par les patients<sup>52</sup>, une vigilance est nécessaire quant à leur utilisation et leur délivrance par les professionnels de santé.

#### 3.1. Les outils disponibles pour étudier les interactions

##### 3.1.1. HEDRINE

Le site HEDRINE pour « *HErb DRug INteraction databasE* » est hébergé par l'Université Grenoble Alpes. Seuls les professionnels de santé disposent d'un accès, disponible sur [theriaque.org](http://theriaque.org).

Le site analyse 159 plantes, 604 molécules et recense des études cliniques et des cas de littérature entre les médicaments et les plantes.

Il permet de retrouver des interactions entre « plantes et DCI » et entre « plantes et mécanismes ».

Le site expose les mécanismes impliqués, les effets, l'intensité, un résumé et les références associées aux publications.

Il dispose d'un code couleur pour aider à la quantification des interactions (figure 24).

#### Intensité d'interaction

forte
moyenne
faible
aucune
inconnue

Figure 24 : Echelle d'intensité d'interactions disponible sur HEDRINE



### 3.1.2. About Herbs

Le site About Herbs est accessible via le site du Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC), disponible pour le public et les professionnels de santé. Il recense des informations sur les utilisations traditionnelles des plantes, les avantages potentiels, les effets indésirables et les interactions avec d'autres plantes ou médicaments. Il ne possède pas d'échelle de niveau d'interactions.

### 3.1.3. Drugs

Le site web drugs.com est accessible par le public et par les professionnels de santé. Il recense des informations concernant notamment les médicaments, les produits naturels et les maladies. Il est possible de rechercher les interactions entre médicaments et les plantes. Il dispose d'une échelle d'interaction allant de « majeur » à « inconnue » (figure 25).

Classification des interactions médicamenteuses	
Ces classifications ne sont qu'une ligne directrice. La pertinence d'une interaction médicamenteuse particulière pour un individu spécifique est difficile à déterminer. Consultez toujours votre professionnel de la santé avant de commencer ou d'arrêter tout médicament.	
● Majeur	Très cliniquement significatif. Évitez les combinaisons; le risque de l'interaction l'emporte sur le bénéfice.
● Modérer	Modérément cliniquement significatif. Évitez généralement les combinaisons; utilisez-le uniquement dans des circonstances spéciales.
● Mineur	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 instaurer un plan de surveillance.
● Inconnue	Aucune information d'interaction disponible.

*Figure 25 : Classification des interactions médicamenteuses disponibles sur Drugs.com*

### 3.1.4. HUG (Hôpitaux universitaires de Genève)

Les Hôpitaux Universitaires de Genève ont élaboré un tableau des interactions médicamenteuses avec les cytochromes P450 et P-gp entre les médicaments et quelques plantes (annexe 3).

## 3.2. Mécanismes d'interactions entre les plantes et les ACO

Les interactions médicamenteuses reposent principalement sur deux mécanismes :

- Les interactions pharmacocinétiques
- Les interactions pharmacodynamiques

### 3.2.1. Les interactions pharmacocinétiques

Les interactions pharmacocinétiques sont les plus fréquemment rencontrées<sup>53</sup>.

Elles sont définies comme l'étude du devenir du médicament dans l'organisme, permettant de déterminer notamment la dose et la voie d'administration d'un médicament. Elles affectent les taux plasmatiques d'un principe actif, en ayant une action sur les étapes d'absorption des molécules, de distribution dans l'organisme, de métabolisme et d'excrétion. Le but étant pour l'organisme, d'éliminer la substance exogène du corps.

La réalisation de ces étapes est parfois facilitée par des enzymes ou des transporteurs<sup>54</sup> :

- Les enzymes cytochromes (CYP) P450
- Les enzymes de conjugaison uridine diphosphate-glucuronosyl-transférase (UGT)
- Les transporteurs d'absorption / d'efflux de médicaments de liaison à l'adénosine triphosphate (ABC)
- Les transporteurs de médicaments polypeptidiques transportant les anions organiques (OATP)

Les transporteurs ABC, comme par exemple la pompe d'efflux P-glycoprotéine (P-gp) et les transporteurs OATP, sont responsables du transport des médicaments et de leurs métabolites au sein de l'organisme.

Les enzymes cytochromes P450 participent au métabolisme de nombreux médicaments et de substances endogènes. Les cytochromes P450 sont prédominants dans le foie à 50% mais sont également présents au niveau intestinal. Ils métabolisent à eux seuls 50% des médicaments. Ils sont à prendre en compte dans les interactions médicamenteuses. Les 6 CYP suivants représentent 80% du métabolisme de tous les médicaments prescrits<sup>54</sup> : CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/3A5.

Lorsque des médicaments ou des plantes ont une action sur un de ces cytochromes, ils peuvent être responsables de mécanismes d'induction ou d'inhibition enzymatique envers un autre médicament.

La connaissance de ces interactions pour chaque médicament et plante permettra d'anticiper des interactions potentiellement réductrices d'efficacité, dangereuses ou néfastes. Les anticancéreux ont une fenêtre thérapeutique étroite. C'est-à-dire que la dose toxique est proche de la dose thérapeutique. Une petite modification de concentration de la substance peut entraîner rapidement des effets toxiques difficilement supportables par les patients<sup>55</sup>.

Le tableau VII répertorie les molécules anticancéreuses de l'enquête comme substrats, d'après la Société Française de Pharmacie Oncologique (SFPO). Par exemple, le tableau indique que l'Abemaciclib est majoritairement métabolisé par les CYP3A4/A5.

**Tableau VII : Les anticancéreux oraux comme substrat**

	<b>Abemaciclib</b> <i>Verzenios®</i>	<b>Capecitabine</b> <i>Xeloda®</i>	<b>Cyclophosphamide</b> <i>Endoxan®</i>	<b>Everolimus</b> <i>Afinitor®</i>	<b>Olaparib</b> <i>Lynparza®</i>	<b>Palbociclib</b> <i>Ibrance®</i>	<b>Ribociclib</b> <i>Kisqual®</i>
<b>CYP3A4/5</b>	Substrat		Substrat	Substrat	Substrat	Substrat	Substrat
<b>CYP2A6</b>			Substrat				
<b>CYP2B6</b>			Substrat				
<b>CYP2C8</b>			Substrat				
<b>CYP2C9</b>		Substrat	Substrat				
<b>CYP2C19</b>			Substrat				
<b>P-gp</b>					Substrat		Substrat
<b>Légende</b>			Voie métabolique majeure du substrat				
			Voie métabolique mineure du substrat				

Certaines plantes vont interférer avec le métabolisme des médicaments à cause de leur pouvoir inhibiteur ou inducteur enzymatique sur les CYP. Une vigilance sera donc à apporter afin d'éviter une modification de métabolisme des ACO.

### 3.2.2. Les interactions pharmacodynamiques

Les interactions pharmacodynamiques se produisent lorsqu'une plante modifie l'effet du médicament co-administré. Elles vont diminuer ou augmenter les effets d'un médicament sans en changer sa concentration plasmatique, à la différence des interactions pharmacocinétiques<sup>54</sup>.

Les risques majeurs quant à ces interactions sont de contrer les effets des ACO ou au contraire de majorer leurs effets indésirables. Par exemple, une plante hépatotoxique sera incompatible avec un anticancéreux, lui-même hépatotoxique. Il est pour cela important de connaître les principaux effets indésirables des molécules.

#### **Les effets indésirables des ACO utilisés pour l'enquête**

Les effets indésirables ont été référencés via les fiches Oncolien® disponibles sur le site de la SFPO<sup>56</sup>.

Les thérapies ciblées : les inhibiteurs des kinases dépendantes des cyclines CDK4/6.

Les effets indésirables les plus fréquents avec l'**Abemaciclib – Verzenios®** sont :

- Les troubles digestifs : diarrhées, nausées, vomissements, troubles du goût, perte d'appétit
- Les anomalies du bilan biologique : thrombopénies, anémie, neutropénie, anomalie du bilan hépatique
- Les troubles cutanés : éruptions, sécheresse, démangeaisons, perte de cheveux
- Les troubles de la vision : larmoiement excessif
- Les troubles vasculaires : phlébite
- Les infections
- La fatigue

Les effets indésirables les plus fréquents avec le **Palbociclib – Ibrance®** sont :

- Les troubles de la numération de la formule sanguine : neutropénie, anémie, thrombopénie
- Les troubles digestifs : nausées, aphtes, diarrhée, perte d'appétit, trouble du goût
- Les troubles cutanés : modification de la texture du cheveu, chute des cheveux (non total), rash cutané
- Autres : infection, fatigue
- Les troubles au niveau des yeux : vision floue, sécheresse ou larmoiement excessif

Les effets indésirables les plus fréquents avec le **Ribociclib – Kisqali®** sont :

- Les troubles de la numération de la formule sanguine : neutropénie, anémie, thrombopénie, baisse des électrolytes, anomalie du bilan hépatique
- Les troubles digestifs : nausées, aphtes, diarrhée, perte d'appétit, perte de poids, bouche sèche
- Les troubles cutanés : modification de la texture du cheveu, chute des cheveux (non total), rash cutané, rougeurs, démangeaisons
- Les troubles de la fonction cardiaque : allongement de l'intervalle QT
- Les troubles au niveau des yeux : vision floue, sécheresse ou larmoiement excessif
- Autres : infection, fatigue, gonflement des membres (œdèmes), maux de tête, douleurs au dos, vertiges

Les thérapies ciblées : les inhibiteurs de kinases mTOR.

Les effets indésirables les plus fréquents avec l'**Everolimus – Afinitor®** sont :

- Les troubles digestifs : aphtes, diarrhées, nausées, perte d'appétit et de poids, trouble du goût
- Les troubles cutanés : éruption cutanée, démangeaisons
- Les troubles généraux : fatigue, gonflement des membres, maux de tête
- Infection
- Les anomalies du bilan biologique : anémie, neutropénie, thrombopénie, augmentation de la glycémie, du cholestérol
- Les troubles au niveau des poumons : toux
- Les troubles vasculaires : hypertension artérielle, hémorragie, épistaxis

Les thérapies ciblées : les inhibiteurs des PARP.

Les effets indésirables les plus fréquents avec l'**Olaparib – Lynparza®** sont :

- Les troubles digestifs : nausées, diarrhées, aphtes, douleurs abdominales, remontées acides, troubles du goût, perte d'appétit
- Les anomalies du bilan biologique : anémie, neutropénie et/ou thrombopénie
- Autres : toux, maux de tête, vertiges, fatigue

Les anticancéreux cytotoxiques

Les effets indésirables les plus fréquents avec la **Capécitabine – Xeloda®** sont :

- Les troubles digestifs : diarrhées, nausées, vomissements, douleurs abdominales, aphtes
- Troubles cutanés : syndrome main-pied
- Fatigue
- Perte de poids

Les effets indésirables les plus fréquents avec le **Cyclophosphamide – Endoxan®** sont :

- Les troubles digestifs : diarrhées, nausées, vomissements, douleurs abdominales, aphtes
- Les anomalies du bilan sanguin : baisse des globules blancs, anomalie du bilan hépatique
- Stérilité

### **3.3. Familles de plantes pouvant interagir avec les ACO**

Les études scientifiques concernant les interactions plantes-médicaments sont assez récentes : les premiers rapports datent des années 1980 sur les interactions avec le millepertuis et le jus de pamplemousse<sup>57</sup>.

Dans la suite de cette thèse, les plantes sont classées en fonction du type d'interaction qu'elles provoquent : interactions pharmacocinétiques ou interactions pharmacodynamiques.

Les quatre principales conséquences des interactions entre les plantes et les ACO sont les suivantes :

- Concernant les interactions pharmacocinétiques :
  - Une induction par les plantes du métabolisme de l'ACO ou une diminution de son absorption entraînant une diminution de son efficacité
  - Une inhibition par les plantes du métabolisme de l'ACO entraîne une augmentation de ses effets indésirables et donc de sa toxicité
- Concernant les interactions pharmacodynamiques, il peut se produire :
  - Une potentialisation des effets indésirables par synergie d'action entre l'ACO et la plante
  - Une diminution de l'effet de l'ACO par l'action antagoniste de la plante

#### **3.3.1. Plantes et interactions pharmacocinétiques**

Les familles de plantes entraînant des interactions pharmacocinétiques sont classées en plusieurs catégories :

- Les plantes inhibitrices enzymatiques
- Les plantes inductrices enzymatiques
- Les plantes à mucilages
- Les plantes détoxifiantes

Ces plantes vont modifier le métabolisme de l'ACO.

### **3.3.1.1. Les plantes inhibitrices enzymatiques**

Une inhibition enzymatique freine le métabolisme d'un médicament, entraînant une augmentation de sa concentration plasmatique. Cette augmentation peut provoquer le surdosage du principe actif et donc une majoration des effets indésirables ainsi que des toxicités plus importantes, pouvant mener à des suspensions ou arrêts de traitement, voire des hospitalisations. L'action inhibitrice enzymatique d'une plante sera à vérifier avant son instauration.

Le pamplemousse (*Citrus paradisi*), consommé en jus ou à l'état frais, est largement connu pour être impliqué dans ces interactions. Son effet varie selon la marque et la dose contenue dans la préparation<sup>58</sup>. C'est un inhibiteur enzymatique puissant du CYP3A4, à l'origine de nombreuses interactions avec les médicaments. Sa consommation régulière doit en être proscrite avec les anticancéreux oraux.

De nombreuses autres plantes sont répertoriées comme étant inhibitrices enzymatiques du CYP 3A4. Selon la SFPO, le MSKCC et HEDRINE, les plantes sont par exemple : Ail, Citron vert, Aloé, Curcuma, Fenouil, Fenugrec, Fumeterre, Gattilier, Gingembre, Ginkgo biloba, Grenade, Gui, Harpagophyton, Huanglian, Lin, Mahonia, Menthe poivrée, Myrtille, Olivier, Orthosiphon, Passiflore, Poivre noir, Prêle, levure de Riz rouge, Thé vert, Trèfle rouge.

### **3.3.1.2. Les plantes inductrices enzymatiques**

Une induction enzymatique accélère le métabolisme d'un médicament. Cela entraîne une diminution de sa concentration plasmatique et donc une réduction de ses effets, pouvant mener à une inefficacité thérapeutique, et donc une perte de chance pour le patient. Tout comme les plantes inhibitrices, l'action inductrice enzymatique d'une plante sera à vérifier avant son instauration.

Une induction, comme une inhibition enzymatique, aura directement une conséquence sur la concentration du médicament dans l'organisme et donc des effets. C'est pourquoi il est important de les prendre en compte.

Les inducteurs puissants vont entraîner les effets dans les 24h suivant la prise<sup>59</sup>.

Bien connu, le Millepertuis, est une plante inductrice puissante du CYP3A4 contre-indiquée avec la majeure partie des médicaments<sup>60</sup>.

D'autres plantes sont des inductrices enzymatiques moins puissantes de ce cytochrome comme l'Aubépine, le Chou, le Cresson, l'Echinacée, le Ginkgo, le Ginseng, la Menthe verte, la Moutarde, l'Oignon, le Radis noir, la Réglisse, le Rooibos la Sauge, le Soja et la Valériane.

Le tableau VIII, réalisé dans le cadre de cette thèse, catégorise les plantes en fonction de leur pouvoir inhibiteur ou inducteur enzymatique sur les différents cytochromes. Il a été élaboré à partir d'analyse des articles scientifiques disponibles<sup>4,53-55,61-68</sup>, de la base de données « HEDRINE » hébergée sur le site Thériaque, et de la base de données « About Herb » disponible sur le Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC).

La liste des plantes et des cytochromes de ce tableau n'est pas exhaustive. Il contient et reprend une majorité des plantes prises par les patientes lors de l'étude, ainsi que d'autres plantes courantes.

Les conclusions qui apparaissent concernent au moins deux sources en accord.

L'utilisation du tableau peut servir en pratique courante, à l'officine, lorsqu'un patient vient chercher un produit à base de plantes et que celui-ci prend des traitements. Ce tableau est universel puisqu'il est applicable avec toutes les classes thérapeutiques. Il suffit de connaître par quel CYP la molécule est métabolisée et de vérifier avec le tableau en complément des outils disponibles sur internet, que la plante peut être utilisée sans danger avec le traitement.

Ce tableau peut également être utile à l'hôpital, par exemple, lorsqu'un patient sous ACO veut prendre un produit à base de plantes et qu'il demande un avis à l'IPA, aux pharmaciens hospitaliers ou aux oncologues.



**Tableau VIII : Tableau des cytochromes en fonction des plantes**






	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP2E1	CYP3A4	P-gp
<b>Actée à grappes noires</b> ( <i>Cimicifuga racemosa</i> )						Action inconnue	
<b>Ail</b> ( <i>Allium sativum</i> )							
<b>Aloé</b> ( <i>Aloe vera</i> )							
<b>Black cohosh</b> ( <i>Actaea racemosa</i> )							
<b>Camomille allemande</b> ( <i>Matricaria recutita</i> )	Faible	Faible	Faible	Faible		Faible	
<b>Canneberge</b> ( <i>Vaccinium macrocarpon</i> )			ND				
<b>Capsaïne</b>			ND			ND	
<b>Chardon marie</b> ( <i>Silybum marianum</i> )		Fort					
<b>Citron vert</b> ( <i>Citrus lima</i> )						Faible	
<b>Corossol</b> ( <i>Annona muricata</i> )							
<b>Curcuma</b> ( <i>Curcuma longa</i> )	Moyen	Moyen	Moyen				
<b>Echinacée</b> ( <i>Ecchinacea angustifolia</i> )							
<b>Eucalyptus</b> ( <i>Eucalyptus globulus</i> )			Faible				
<b>Fenouil</b> ( <i>Foeniculum vulgare</i> )						Moyen	
<b>Fenugrec</b> ( <i>Trigonella foenum-graecum</i> )							
<b>Fumeterre</b> ( <i>Fumaria officinalis</i> )						Faible	

	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP2E1	CYP3A4	P-gp
<b>Gattilier</b> ( <i>Vitex agnus castus</i> )			ND			ND	
<b>Gingembre</b> ( <i>Zingiber officinale</i> )		Moyen					
<b>Ginkgo</b> ( <i>Ginkgo biloba</i> )							
<b>Ginseng américain</b> ( <i>Panax quinquefolius</i> )							
<b>Ginseng asiatique</b> ( <i>Panax ginseng</i> )							
<b>Goldenseal</b> ( <i>Hydrastis canadensis</i> )							
<b>Grande camomille</b> ( <i>Tanacetum parthenium</i> )							
<b>Grenade</b> ( <i>Punica granatum</i> )		ND		Faible		ND	
<b>Griffe de chat</b> ( <i>Uncaria tomentosa</i> )							
<b>Gui</b> ( <i>Viscum album</i> )							
<b>Harpagophytum</b> ( <i>Harpagophytum procumbens</i> )		Faible	Faible			Faible	Faible
<b>Huanglian</b> ( <i>Coptis chinensis</i> )							
<b>Kava kava</b> ( <i>Piper methysticum</i> )							
<b>Levure de riz rouge</b> ( <i>Monascus purpureus</i> )						Moyen	
<b>Lin</b> ( <i>Linum usitatissimum</i> )						Faible	
<b>Mahonia</b> ( <i>Berberis sp</i> )						Faible	

	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP2E1	CYP3A4	P-gp
<b>Menthe poivrée</b> ( <i>Mentha piperita</i> )	ND	ND	ND			ND	
<b>Menthe verte</b> ( <i>Mentha spicata</i> )						Faible	
<b>Millepertuis</b> ( <i>Hypericum perforatum</i> )							
<b>Myrtille</b> ( <i>Vaccinum myrtillus</i> )			Faible			Faible	
<b>Olivier</b> ( <i>Olea europaea</i> )	Faible	Faible		Faible		Faible	
<b>Onagre</b> ( <i>Oenothera biennis</i> )	Faible	Faible	Faible	Faible		Faible	
<b>Orange de séville</b> ( <i>Citrus x aurantium</i> )							
<b>Orthosiphon</b> ( <i>Orthosiphon aristatus</i> )			Faible	Faible		Faible	
<b>Pamplemousse</b> ( <i>Citrus macima</i> )							
<b>Passiflore</b> ( <i>Passiflora incarnata</i> )							
<b>Pépin de raisin</b> ( <i>Vitis vinifera</i> )	Moyen			Faible	Faible	Moyen	
<b>Pilon</b> ( <i>Moringa oleifera</i> )							
<b>Pissenlit</b> ( <i>Taraxacum officinale</i> )	Faible						
<b>Poivre noir</b> ( <i>Piper nigrum</i> )						Faible	Faible
<b>Prêle</b> ( <i>Equisetum arvense</i> )	Faible		Faible			Faible	
<b>Réglisse</b> ( <i>Glycyrrhiza glabra</i> )			Faible			Faible	Faible

	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP2E1	CYP3A4	P-gp
<b>Romarin</b> ( <i>Rosmarinus officinalis</i> )							Faible
<b>Soja</b> ( <i>Glycine max</i> )							
<b>Spiruline</b> ( <i>Spirulina platensis</i> )	Faible				Faible		
<b>Thé rooibos</b> ( <i>Aspalathus linearis</i> )							
<b>Thé vert</b> ( <i>Camellia sinensis</i> )							
<b>Trèfle rouge</b> ( <i>Trifolium pratense</i> )							
<b>Valériane</b> ( <i>Valeriana officinalis</i> )							

Légende :

	<b>Inhibiteur enzymatique fort</b>		<b>Inducteur enzymatique fort</b>
	<b>Inhibiteur enzymatique moyen ou faible</b> (La puissance est indiquée lorsqu'elle est connue)		<b>Inducteur enzymatique moyen ou faible</b> (La puissance est indiquée lorsqu'elle est connue)
	<b>Avis contradictoires</b>	<b>ND</b>	<b>Non démontré chez l'homme, seulement in vitro</b>

### **3.3.1.3. Les plantes à mucilages**

Les plantes à mucilages peuvent entraîner une diminution de l'absorption de l'ACO, et donc réduire son efficacité. Les mucilages (polysaccharides) possèdent la propriété de former un gel visqueux au contact de l'eau, ils peuvent alors « tapisser » les muqueuses digestives, ce qui peut baisser l'absorption d'un médicament. Ces plantes seront alors à prendre à distance d'au moins deux heures de l'ACO ou de tout autre médicament.

Les plantes à mucilages peuvent être utilisées comme laxatif de lest (modification de la consistance des selles) ou sont encore indiquées dans le traitement de la toux sèche en sirop ou tisane.

Ces plantes sont la Bourrache, le Fucus (attention, plante riche en iode donc peut déséquilibrer des traitements thyroïdiens), la Guimauve, l'Ispaghul, les graines de Lin (attention, plante contenant des phytoœstrogènes), la Mauve, le Plantain, le Psyllium, le Tussilage.

### **3.3.1.4. Les plantes détoxifiantes**

Les plantes détoxifiantes perturbent le métabolisme hépatique. Ces plantes possèdent des propriétés cholérétiques (favorisent la production de bile) et cholagogues (facilitent l'évacuation de la bile) afin de faciliter l'élimination des toxines du corps.

Le risque avec ces plantes est soit :

- Une métabolisation trop rapide de l'ACO, entraînant une perte d'efficacité.
  - Ces plantes sont : le Chardon-marie, le Desmodium.
- Une perturbation du métabolisme de l'ACO entraînant également une perte d'efficacité de l'ACO.
  - Ces plantes sont : l'Artichaut, l'Aubier de tilleul, le Boldo, la Fumeterre, le Radis noir, le Romarin.

Une attention particulière est à apporter aux patientes voulant utiliser ces plantes pour contrer des effets indésirables ressentis par les ACO.

### **3.3.2. Plantes et interactions pharmacodynamiques**

Les familles de plantes entraînant des interactions pharmacodynamiques sont classées en plusieurs catégories :

- Les plantes perturbatrices hématologiques ou hématotoxiques
- Les plantes à propriété antipyrétique
- Les plantes hépatotoxiques
- Les plantes avec un effet cardiaque
- Les plantes à propriété anti-oxydante
- Les plantes à propriété laxative stimulantes
- Les plantes riches en phytoœstrogènes

Ces plantes peuvent majorer les effets indésirables des ACO ou contrer les effets de l'ACO.

### 3.3.2.1. Les plantes perturbatrices hématologiques ou hématotoxiques

Les plantes perturbatrices hématologiques sont divisées en deux catégories : celles à propriétés anti-agrégantes plaquettaires et celles à propriétés anti-coagulantes. Elles peuvent entraîner une majoration du risque hémorragique avec l'ACO.

Les plantes à propriété anti-agrégante plaquettaire ou à propriété anticoagulante majorent les risques hémorragiques par potentialisation des effets indésirables, en association à des traitements thrombopénians comme les ACO.

Le tableau IX présente une liste non exhaustive de plantes à propriété anti-agrégantes et anti-coagulantes<sup>4,55,61,69-71</sup>.

**Tableau IX : Plantes à propriété anti-agrégante plaquettaire et anti-coagulante**

Plantes anti-agrégantes plaquettaires			Plantes anti-coagulantes
Risque hémorragique			
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ail</li> <li>- Angélique de Chine</li> <li>- Argousier</li> <li>- Arnica</li> <li>- Bardane</li> <li>- Boldo</li> <li>- Bourrache</li> <li>- Café</li> <li>- Camomille</li> <li>- Canneberge</li> <li>- Cassis</li> <li>- Céleri</li> <li>- Chia</li> <li>- Cumin</li> <li>- <b>Curcuma</b> (fort)</li> <li>- Fenouil</li> <li>- Fenugrec</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Ferula asafoetida</i></li> <li>- Gingembre</li> <li>- <b>Ginkgo</b> (fort)</li> <li>- Griffe de chat</li> <li>- Harpagophyton</li> <li>- Huile d'olive</li> <li>- Kava</li> <li>- Lavande vraie (moyen)</li> <li>- Lin (faible)</li> <li>- Lyciet de barbarie</li> <li>- Manguier</li> <li>- Maté</li> <li>- <b>Marronnier d'Inde</b></li> <li>- Myrtille</li> <li>- Onagre (faible)</li> <li>- Pamplemousse</li> <li>- Papayer</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pélargonium</li> <li>- Piment de Cayenne</li> <li>- Quinine Rouge</li> <li>- Raisin sec (faible)</li> <li>- Réglisse (moyen)</li> <li>- <b>Reine des prés</b></li> <li>- Romarin (moyen)</li> <li>- Safran</li> <li>- Sauge</li> <li>- <b>Saule blanc</b></li> <li>- Séné</li> <li>- Thé</li> <li>- Thym (faible)</li> <li>- Trèfle rouge</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mélilot</li> <li>- Cannelle</li> <li>- Huile essentielle Gaulthérie</li> </ul>

Le risque hémorragique est possible en prenant simultanément ces plantes avec les traitements anti-coagulants, antiplaquettaires ou avec les anticancéreux ayant des toxicités hématologiques, notamment avec les plaquettes.

### **3.3.2.2. Les plantes à propriété antipyrétique**

Les plantes à propriété antipyrétique peuvent masquer une élévation de la température corporelle, signe d'une infection pouvant être due à une neutropénie qui est l'un des effets indésirables potentiels des ACO. Chez un patient déjà fragilisé par le cancer et par la chimiothérapie, l'invisibilité d'un symptôme d'infection peut engager le pronostic vital pour le patient.

Les principales plantes antipyrétiques sont des plantes à dérivés salicylés : le Saule blanc, la Reine des prés, le Bouleau, le Peuplier, le Polygala, la Verge d'or, ainsi que l'huile essentielle de Gaulthérie<sup>72</sup>.

### **3.3.2.3. Les plantes hépatotoxiques**

Les plantes hépatotoxiques sont responsables d'atteintes sur le bon fonctionnement du foie, organe principal du métabolisme des médicaments<sup>73</sup>. L'hépatotoxicité peut entraîner entre autres une insuffisance hépatique, une hépatite ou le décès du patient, ce qui conduit à une altération du métabolisme de l'ACO.

De plus, les ACO étant eux-mêmes hépatotoxiques, alors la consommation de ces plantes peut majorer l'hépatotoxicité.

Les plantes répertoriées comme étant hépatotoxiques sont <sup>65,69,74–78</sup> :

Actée à grappes noires, Bourrache, Chardon à glu, Chélidoine, Echinacée (faible), Germandrée petit-chêne, Impala, Jin Bu Huan, Kava kava, Levure de riz rouge (moyen), Menthe verte (faible), Olivier, Persil (moyen), Prêle, Scutellaire, Séné, Thé vert, Valériane.

Le délai d'apparition des symptômes est très variable en fonction des plantes. Celui-ci peut aller de 24h pour le Chardon à glu et, de 9 jours à 5 mois pour le thé vert. C'est la raison pour laquelle, une consommation prolongée de certaines plantes, peut-être à risque, notamment avec le thé vert<sup>79</sup>, plante la plus consommée dans le monde.

### **3.3.2.4. Plantes et effets cardiaques**

#### **3.3.2.4.1. Plantes à propriété hypertensive**

L'hypertension artérielle peut être un effet indésirable des thérapies ciblées<sup>80</sup>.

Le risque de l'association entre une plante hypertensive et ces traitements sont de majorer l'hypertension, et si elle n'est pas traitée, cela peut causer des problèmes cardiovasculaires.

La Régliasse est une plante bien connue pour ses propriétés hypertensives. La glycyrrhizine, l'un de ses constituants, possède des propriétés minéralocorticoïdes favorisant la rétention hydrosodée. Son association avec certains traitements sera alors à proscrire.

#### **3.3.2.4.2. Les plantes et allongement du QT**

Différentes propriétés des plantes peuvent provoquer des allongements du QT entraînant ainsi des risques de torsades de pointes et des troubles du rythme cardiaque.

Les plantes à risque sont :

- Les **plantes allongeant elles-mêmes le QT** : le Ginseng, la Passiflore → risque de torsades de pointes
- Les **plantes diurétiques** : le Bouleau, la Bourrache, le Cassis, l'Orthosiphon, la Piloselle, le Pissenlit, la Prêle des champs, la Renouée du Japon<sup>81</sup> → risque d'hypokaliémie → risque de torsades de pointes
- Les **plantes hypokaliémiantes** : le Boldo, la Réglisse → risque de torsades de pointes
- Les **plantes laxatives stimulantes** : l'Aloe Vera, la Bourdaine, le Cascara, la Rhubarbe, le Séné → risque hypokaliémie → risque de torsades de pointes

#### **3.3.2.5. Les plantes à propriété laxative stimulante**

Ces plantes peuvent être utilisées par exemple dans la prise en charge des effets indésirables des ACO, en cas de constipation.

Ces plantes contiennent des dérivés anthracéniques à l'origine des propriétés laxatives stimulantes. Ils augmentent la motricité intestinale pour favoriser l'élimination des selles en 8 à 12h. Ils peuvent conduire à un déséquilibre hydroélectrolytique, à l'origine du risque d'hypokaliémie évoqué précédemment pouvant favoriser des torsades de pointe.

L'usage de ces plantes ne doit pas excéder 8-10 jours de traitement, en raison du fait qu'ils irritent la muqueuse intestinale au long cours.

De plus, l'usage de laxatifs peut diminuer la bonne absorption des anticancéreux oraux et ainsi en diminuer leur efficacité.

#### **3.3.2.6. Les plantes à propriété antioxydante**

Les plantes à propriété antioxydante sont celles qui présentent une richesse en vitamine C ou en polyphénols. Ces molécules sont en effet bien connues pour leurs effets antioxydants.

Les plantes connues pour leurs activités anti-oxydantes<sup>3,52</sup> sont : Acérola, Amarantoïde, Argousier, Artichaut, Basilic, Camu camu, Citronnelle, Curcuma, Eglantier, Fumeterre, Gingembre, Ginkgo, Ginseng, Giroflier, Goji, Lavande vraie, Maté, Menthe poivrée, Menthe verte, Millepertuis androsème, Rhodiole, Romarin, Saule, Thé vert, Thym, Thym citron.



Plus précisément, les plantes riches en vitamine C sont l'Acérola, l'Argousier, l'Eglantier, le Goji et l'Hibiscus. Elles peuvent être consommées pour lutter contre la fatigue ressentie par les patientes atteintes de cancer.

Aussi, certains fruits ont une capacité anti-oxydante très importante comme la datte chinoise, la grenade, la goyave, le kaki et la prune<sup>82</sup>.

Les plantes à propriétés antioxydantes peuvent bloquer l'activité de la chimiothérapie lorsque celle-ci repose sur l'effet oxydant<sup>83</sup>. Cela risque alors de « protéger » en rendant inefficace la chimiothérapie.

### **3.3.2.7. Les plantes riches en phytoœstrogènes**

Certaines plantes contiennent des phytoœstrogènes, substances ressemblant aux œstrogènes féminins<sup>84</sup>. Ces plantes à phytoœstrogènes sont indiquées dans la prise en charge des troubles liés à la ménopause comme les bouffées de chaleur. Cependant, elles sont contre-indiquées chez les femmes atteintes de cancers hormono-dépendants (en particulier chez les femmes atteintes de cancer dépendant des œstrogènes et traitées par hormonothérapie et pour les femmes non ménopausées). En effet, cela constitue un apport d'hormones dont la cellule cancéreuse peut se servir pour proliférer. L'effet de l'ACO peut s'annuler par l'action antagoniste de ces molécules phytoœstrogènes.

Les plantes à phytoœstrogènes bien décrites sont : Actée à grappes, Anis vert, Armoise, Cyprès, Eleuthérocoque, Fenouil (faible) Houblon, Kudzu, Lin (faible), Luzerne, Niaouli (faible), Persil (faible), Réglisse, Soja, Sauge sclérée, Trèfle rouge.

## **3.4. Synthèse et fiche récapitulative des interactions entre plantes et ACO**

### **3.4.1. Parallèle entre les interactions et les plantes prises par les patientes de l'étude**

Après avoir fait l'état des lieux des interactions possibles avec les ACO, il est possible de comptabiliser le nombre d'interactions entre les ACO et les plantes prises par les patientes de l'étude. Sur les 92 plantes désignées par les patientes :

- 19 plantes présentent 1 interaction avec les ACO
- 13 plantes présentent 2 interactions avec les ACO
- 7 plantes présentent 3 interactions avec les ACO

Au total, 39 plantes sur les 92 présentent une interaction avec les ACO avec l'équivalent de 66 interactions possibles.

Dans cette étude, la répercussion de ces plantes sur l'efficacité du traitement des patientes est inconnue puisqu'elle n'a pas été analysée.

Les patientes prennent des plantes soit sous avis d'un professionnel soit en automédication sans forcément connaître les risques sur leur traitement ACO.

Cette vigilance envers les plantes est méconnue du grand public d'autant plus que les produits dits « naturels » sont en recrudescence.

C'est pourquoi, les avis et les conseils d'un pharmacien hospitalier ou d'officine sont indispensables lorsque les patientes souhaitent prendre un produit à base de plantes. Cependant, il est complexe pour les pharmaciens d'avoir un discours clair sur la prise de ces produits. Faut-il contre-indiquer toutes les plantes ? Autoriser celles qui ont le moins de risques ?

Le manque d'études scientifiques sur l'utilisation des plantes entraîne une pauvreté dans les documents de référence et dans les articles scientifiques disponibles sur lesquels les professionnels de santé peuvent s'appuyer.

Le pharmacien se doit de connaître les plantes, les risques associés, de consulter les outils disponibles et les actualités. Le professionnel du médicament doit adapter l'utilisation des plantes au cas par cas pour sécuriser la prise en charge médicamenteuse.

### **3.4.2. Fiche récapitulative des interactions entre plantes et ACO**

La création de la fiche récapitulative dans le cadre de cette thèse est à destination des professionnels de santé. Elle peut leur être utile pour orienter les patientes qui les questionnent sur la prise des produits à base de plantes, au comptoir ou à l'hôpital.

Cette fiche résume les principales interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques entre les plantes et les ACO. La liste de plantes citées dans celle-ci n'est pas exhaustive mais concerne les plantes les plus courantes. Pour le moindre doute concernant une plante, une consultation complémentaire sera nécessaire avec les outils disponibles (HEDRINE, About Herb, Drugs).

Les risques décrits dans la fiche varient selon :

- La fréquence d'utilisation des produits à base de plantes par les patientes
- La quantité ingérée des produits à base de plantes par les patientes
- La forme galénique : tisane, gélules
- La concentration en principes actifs présents dans le produit à base de plantes.

# INTERACTIONS PLANTES ET ANTICANCEREUX ORAUX

Cette fiche décrit les principales **interactions pharmacocinétiques** et **interactions pharmacodynamiques** entre les **plantes** et les **anticancéreux oraux (ACO)**.



## Plantes inhibitrices enzymatiques

Ail, Citron vert, Aloé, Curcuma, Fenouil, Fumeterre, Gingembre, Ginkgo, Grenade, Harpagophyton, Menthe poivrée, Myrtille, Pamplemousse, Passiflore, Poivre noir, Prêle, Thé vert, Trèfle rouge

**Surdosage en ACO**  
**Augmentation des effets indésirables**



## Plantes à mucilages

Bourrache, Fucus, Guimauve, Ispaghul, graines de Lin, Mauve, Plantain, Psyllium, Tussilage

**Diminution de l'absorption des ACO**



## Plantes inductrices enzymatiques

Aubépine, Cresson, Echinacée, Ginkgo, Ginseng, Menthe verte, Millepertuis, Oignon, Sauge, Radis noir, Réglisse, Rooibos, Soja, Valériane

**Risque d'inefficacité de l'ACO**

## Interactions pharmacocinétiques

### Plantes détoxifiantes

#### Métabolisation trop rapide de l'ACO

Chardon-marie, Desmodium

#### Perturbation de la métabolisation de l'ACO

Artichaut, Aubier de tilleul, Boldo, Fumeterre, Radis noir, Romarin

**Risque de perte d'efficacité de l'ACO**



**GASNIER ALICIA**

# INTERACTIONS PLANTES ET ACO

## Interactions pharmacodynamiques

### Plantes hématotoxiques



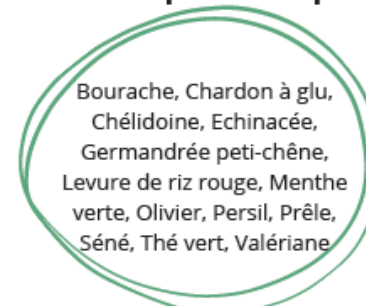
Risque hémorragique

### Plantes à propriété anti-oxydante



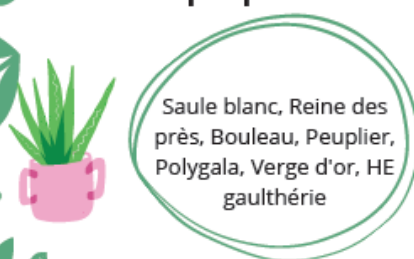
Blocage effet ACO  
Protection de la tumeur

### Plantes hépatotoxiques



Majoration de l'hépatotoxicité induite par l'ACO

### Plantes à propriété antipyrétique



Masquage élévation température

### Plantes riches en phytoestrogènes



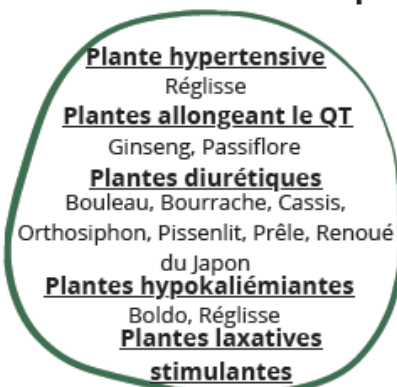
Annulation de l'effet de l'ACO

### Plantes laxatives stimulantes



Risque d'hypokaliémie  
Risque de torsades de pointe

### Plantes avec effet cardiaque



Risque d'hypertension artérielle  
Risque de torsades de pointes

GASNIER ALICIA

## **Conclusion**

La facilité d'accès aux produits à base de plantes disponibles sur le marché et le retour au naturel encouragent les patients à les consommer.

Les patients opposent souvent cette thérapeutique à l'utilisation des médicaments allopathiques considérés de leur point de vue plus néfaste. Néanmoins le caractère naturel de ces plantes médicinales n'est pas sans risque puisqu'elles peuvent être responsables d'effets toxiques et d'interactions avec les médicaments.

Le constat de cette enquête sur la consommation de produits à base de plantes par les patientes sous ACO révèle que certaines d'entre-elles utilisent les plantes en automédication sans avoir eu recours à un professionnel de santé pour les guider. La thèse a permis de mettre en évidence les risques encourus et a soulevé la nécessité du rôle indispensable du pharmacien dans le conseil de la prise de ces plantes. Pour faciliter le conseil, la thèse a permis l'élaboration de quelques outils-clés, en réalisant :

- Un état des lieux des connaissances actuelles sur les divers types d'interactions avec les plantes
- Un tableau permettant de vérifier les interactions (induction/inhibition enzymatique) avec les anticancéreux oraux mais également avec tout l'arsenal thérapeutique existant. Il peut être utilisable par tous les professionnels de santé.
- Une fiche de synthèse à destination des professionnels de santé, résumant les interactions pharmacodynamiques / pharmacocinétiques possibles selon les propriétés des plantes.

Le pharmacien de ville est un acteur central dans le parcours de soins du patient atteint de cancer, notamment avec la mise en place des entretiens pharmaceutiques dédiés aux patient(e)s sous ACO (mission inscrite à la Convention Pharmaceutique). De plus, le pharmacien de ville est disponible, sans rendez-vous et est de ce fait sollicité très facilement pour des conseils. Mais comment bien conseiller les patients à propos des plantes ? Quelle est l'attitude à adopter vis-à-vis de la consommation de plantes ?

Des formations sur une meilleure connaissance des risques liés à l'usage des plantes avec les ACO seraient-elles envisageables pour les professionnels de santé ?

La difficulté est réelle puisqu'une grande partie des données actuelles se base sur les modèles *in vitro* et non *in vivo*. Il est donc difficile d'avoir un discours clair concernant l'impact de l'utilisation des produits à base de plantes chez les patients sous ACO. De plus dans les études, les informations divergent et peu de cas sont rapportés, ce qui limite la robustesse des informations.

Aussi, le conseil sera différent selon la fréquence d'utilisation, la quantité consommée ou la composition des produits à base de plantes

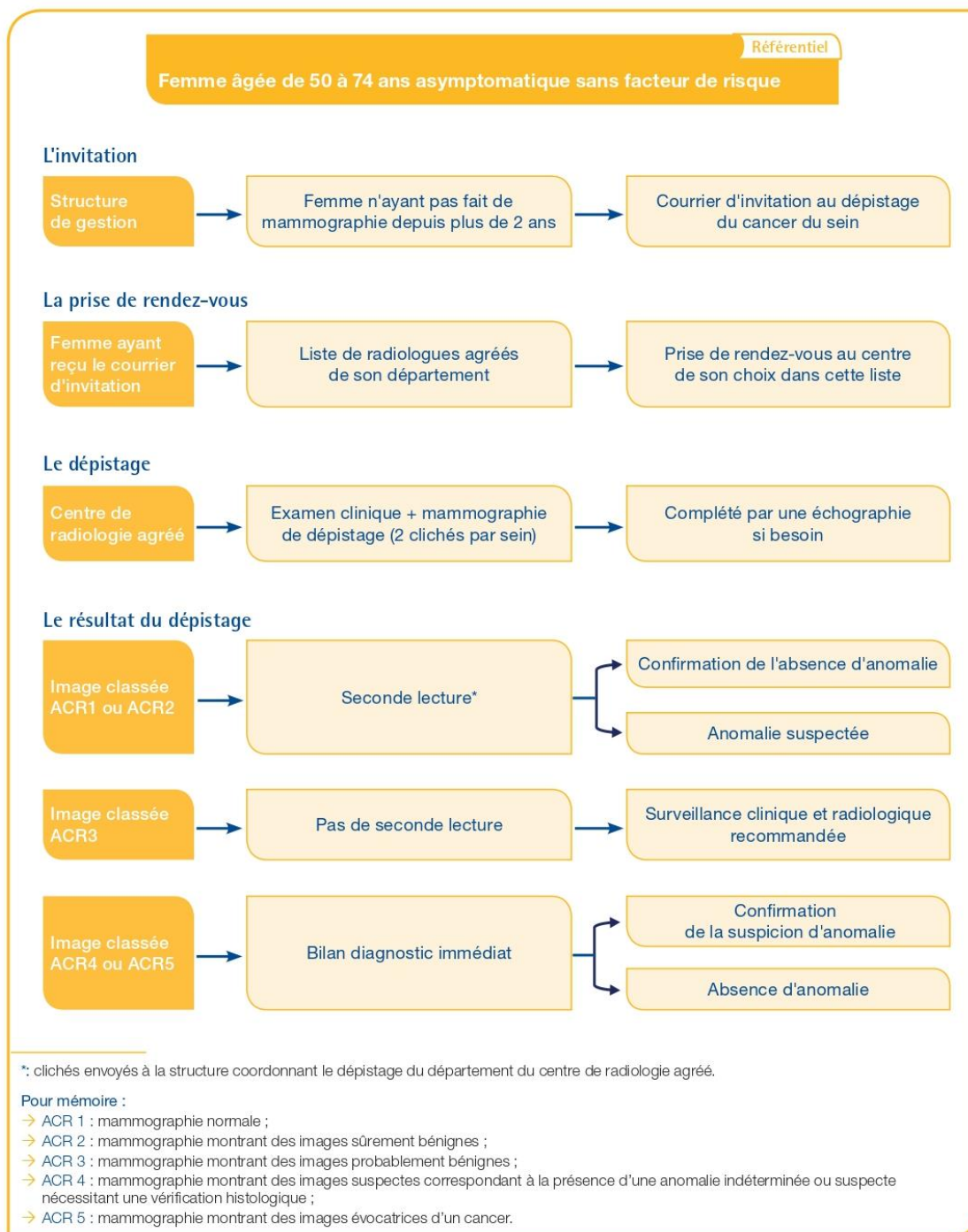
A l'heure actuelle, les études scientifiques ne permettent pas toujours de répondre à la question : « Pouvons-nous utiliser sans danger une plante avec un ACO ? ».

Et que pouvons-nous dire des nouvelles tendances évoquant des plantes dites « anticancéreuses » ? Là encore, le rôle du pharmacien est essentiel pour apporter des réponses et des informations fiables et scientifiques aux patients.

# Annexes

## Annexe 1 : Algorithme du dépistage organisé du cancer du sein<sup>16</sup>

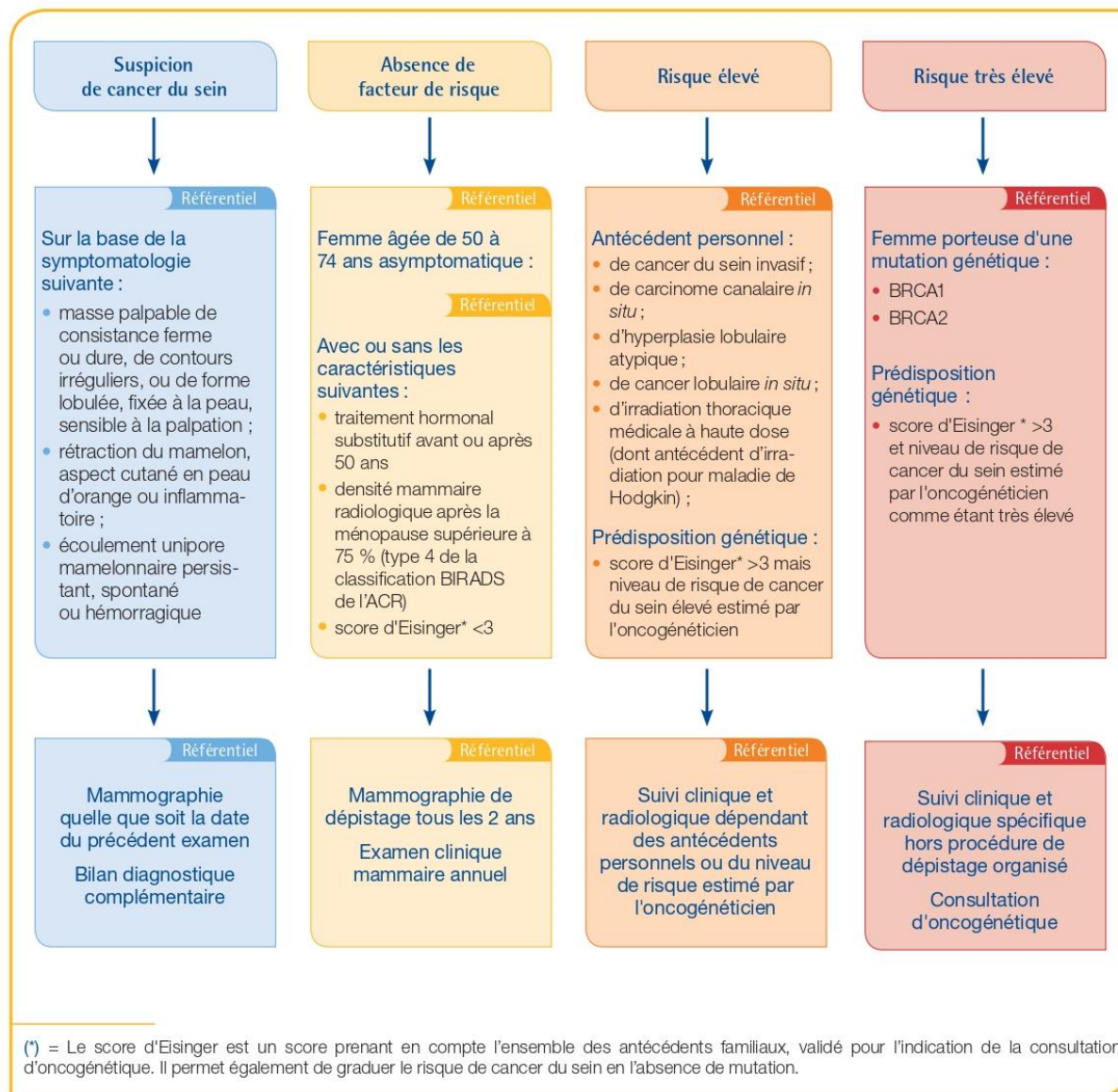
### Algorithme 1







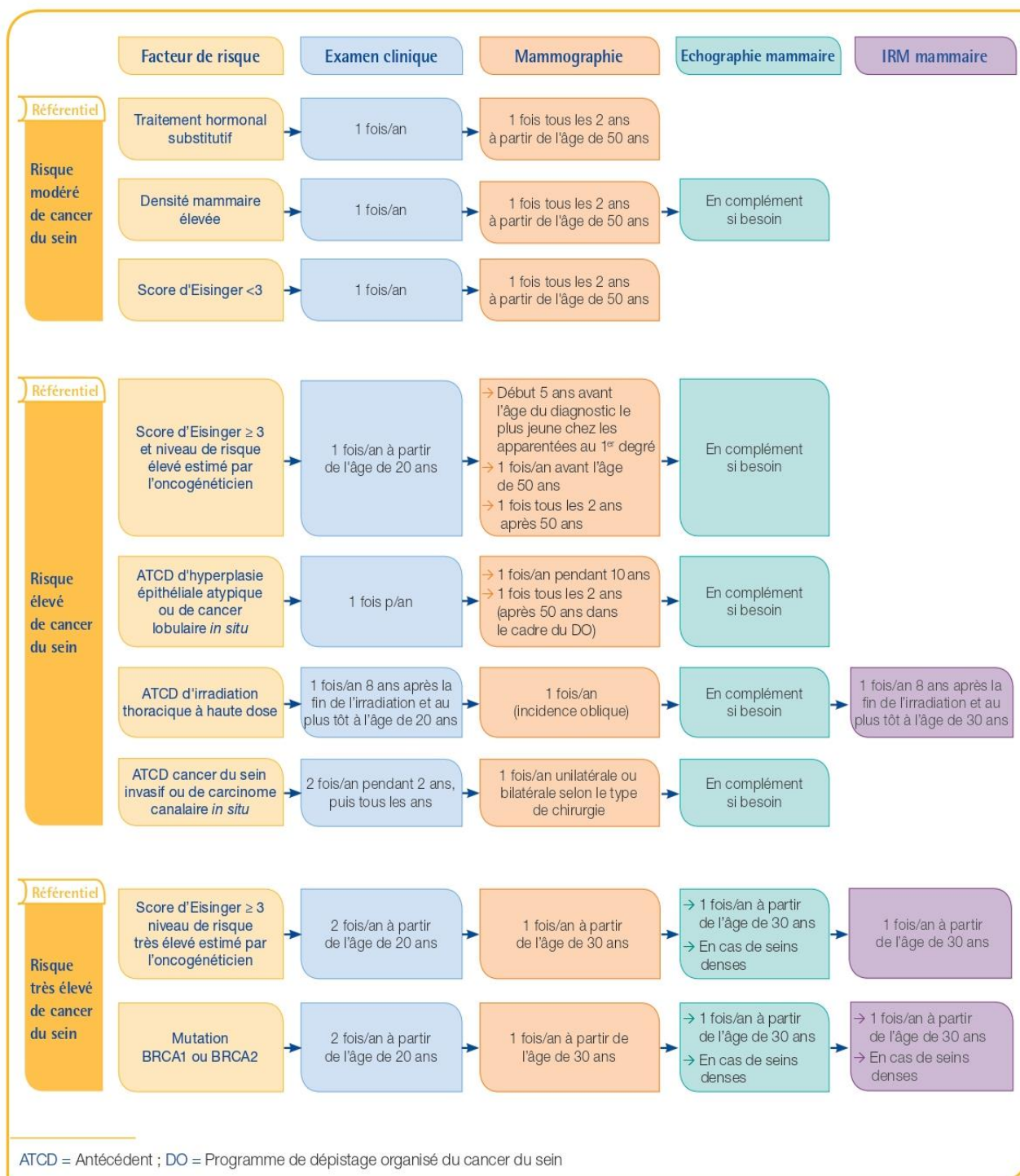
## Algorithme 2







### Algorithme 3



## Annexe 2 : Gradation, stadification des cancers du sein et classification TNM

### Gradation et stadification des cancers du sein



#### Grade histopronostique des cancers du sein d'Elston-Ellis

Grade	Descriptif	Score
I	Tumeurs les moins agressives	3, 4 ou 5
II	Grade intermédiaire entre les grades 1 et 3	6 ou 7
III	Tumeurs les plus agressives	8 ou 9

Le grade d'un cancer correspond à la somme des notes obtenues pour chacun des trois critères ci-après :

Critère	Note attribuée		
	1	2	3
Architecture <sup>†</sup>	La tumeur contient beaucoup de structures bien formées		La tumeur contient peu ou pas du tout de structures bien formées
Noyau <sup>‡</sup>	Les noyaux de la tumeur sont petits et uniformes		Les noyaux de la tumeur sont gros et leur taille et leur forme varient
Activité mitotique <sup>†</sup>	Les cellules de la tumeur se divisent lentement : faible nombre de mitoses		Les cellules de la tumeur se divisent rapidement : important nombre de mitoses

† : En devenant cancéreuse, la cellule perd progressivement sa fonction d'origine, elle se développe plus rapidement que les cellules non cancéreuses et change d'apparence. On dit alors qu'elle est indifférenciée, c'est-à-dire qu'elle a perdu toutes ses caractéristiques d'origine. Plus une cellule cancéreuse ressemble aux cellules normales (elle est dite alors bien différenciée), moins elle est agressive. Plus une cellule s'est modifiée par rapport aux cellules normales (elle est dite alors indifférenciée), plus elle est agressive.

‡ : En devenant cancéreux, le noyau de la cellule peut changer de taille et de forme.

† : Plus une cellule cancéreuse se divise rapidement et plus le risque de propagation du cancer dans l'organisme augmente. Ce critère est étroitement lié au nombre de cellules qui se divisent.

#### Stadification des cancers du sein

Stade	Descriptif
0	Carcinomes du sein <i>in situ</i> (NOM0) : <ul style="list-style-type: none"> <li>cancer canalaire <i>in situ</i> (CCIS) ;</li> <li>cancer lobulaire <i>in situ</i> (CLIS).</li> </ul>
	Maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente
I	Carcinome infiltrant dont le diamètre est ≤ 2 cm (T1, N0, M0)
II	Cancer infiltrant sans métastase à distance, dont le diamètre est > 2 cm, sans envahissement ganglionnaire (T2 ou T3, N0, M0)
	Cancer infiltrant sans métastase à distance, dont le diamètre est compris entre 0 et 5 cm avec 1 à 3 ganglions envahis (T0 à T2, pN1, M0)
IIIA	Cancer du sein infiltrant sans métastase à distance dont le diamètre est compris entre 0 et 5 cm (T0, T1, T2) avec soit : <ul style="list-style-type: none"> <li>4 à 9 ganglions envahis ou avec présence de métastases de la chaîne ganglionnaire mammaire interne apparente (ganglions qui sont cliniquement apparents) (pN2a) ;</li> <li>sans ganglion axillaire envahi, mais avec présence de métastases dans la chaîne ganglionnaire mammaire interne (ganglions qui sont cliniquement apparents) (pN2b).</li> </ul>
	Cancer infiltrant sans métastase à distance dont le diamètre est > 5 cm (T3) quel que soit l'envahissement ganglionnaire axillaire, avec 1 à 9 ganglions envahis ± ceux de la chaîne ganglionnaire mammaire interne
Stade IIIB	Cancer du sein infiltrant quelle que soit sa taille (T4) avec envahissement de la paroi thoracique, ou de la peau, ou des deux
	Cancer infiltrant sans métastase à distance dont le diamètre est > 5 cm (T3) quel que soit l'envahissement ganglionnaire axillaire, avec 1 à 9 ganglions envahis ± ceux de la chaîne ganglionnaire mammaire interne
Stade IIIC	Cancer du sein infiltrant, quelle que soit sa taille (T1, T2, T3, ou T4), avec atteinte ganglionnaire (N3) définie par : <ul style="list-style-type: none"> <li>plus de 10 ganglions axillaires envahis et atteinte des ganglions sous-claviculaires et/ou sus-claviculaires ;</li> <li>atteinte conjointe des ganglions axillaires et mammaires internes.</li> </ul>
Stade IV	Cancer du sein métastatique, quelle que soit sa taille (T) et l'atteinte ganglionnaire (N), avec métastases à distance (os, poumons, ganglions lymphatiques éloignés du sein)



**Classification TNM** ou *Tumor, Nodes, Metastasis* (7<sup>e</sup> édition 2010) de l'Union internationale contre le cancer (UICC) et de l'*American Joint Committee on Cancer (AJCC)*

**Tumeur primaire (T)**

Tx	La tumeur primitive ne peut pas être évaluée
T0	La tumeur primitive n'est pas palpable
Tis	Carcinome <i>in situ</i>
Tis (DCIS)	Carcinome canalaire <i>in situ</i>
Tis (CLIS)	Carcinome lobulaire <i>in situ</i>
Tis (Paget)	Maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente (la maladie de Paget associée à une tumeur est classée en fonction de la taille de la tumeur)
T1	Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
T1 mic	Microinvasion ≤ 1 mm dans sa plus grande dimension
T1a	1 mm < microinvasion ≤ 5 mm dans sa plus grande dimension
T1b	5 mm < microinvasion ≤ 1 cm dans sa plus grande dimension
T1c	1 cm < microinvasion ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
T2	2 cm < tumeur ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension
T3	Tumeur > 5 cm dans sa plus grande dimension
T4	Tumeur, quelle que soit sa taille, avec une extension directe soit à la paroi thoracique (a), soit à la peau (b)
T4a	Extension à la paroi thoracique en excluant le muscle pectoral
T4b	Cœdème (y compris peau d'orange) ou ulcération de la peau du sein, ou nodules de perméation situés sur la peau du même sein
T4c	T4a + T4b
T4d	Cancer inflammatoire





### Ganglions régionaux (N)

Nx	L'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux ne peut pas être évalué (par exemple déjà enlevés chirurgicalement ou non disponibles pour l'analyse anatomopathologique du fait de l'absence d'évidement)
N0	Absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'examen complémentaire à la recherche de cellules tumorales isolées
N0 (i-)	Absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude immuno-histochimique négative (IHC)
N0 (i+)	Absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, IHC positive avec des amas cellulaires ≤ 0,2 mm (considéré comme sans métastase ganglionnaire)
N0 (mol-)	Absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire négative (RT-PCR)
N0 (mol+)	Absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire positive (RT-PCR)
N1mi	Micrométastases > 0,2 mm et ≤ 2 mm
N1	Envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires ou/et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
N1a	Envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires
N1b	Envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
N1c	Envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique (N1a + N1b)
N2	Envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire
N2a	Envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires avec au moins un amas cellulaire > 2 mm
N2b	Envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire
N3	Envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires, envahissement des ganglions sous-claviculaires (niveau III axillaire) ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique ou envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux
N3a	Envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires (avec au moins un amas cellulaire > 2 mm) ou envahissement des ganglions sous-claviculaires
N3b	Envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
N3c	Envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

RT-PCR : Reverse transcriptase polymerase chain reaction ; CMI : chaîne mammaire interne

### Métastases (M)

Mx	Renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance
M0	Absence de métastase à distance
M1	Présence de métastase(s) à distance



### Annexe 3 : Tableau des interactions médicamenteuses, cytochromes et P-gp

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES, CYTOCHROMES P450 ET P-GLYCOPROTEINE (Pgp)																																	
	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp		1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp		1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp				
acénocoumarol										étoposide											paclitaxel												
acide méfénamique										étravirine											pantoprazole												
acide valproïque										felbamate											paracétamol												
agomelatine										félodipine											paroxétine												
alfentanil										fentanyl											phénobarbital												
alprazolam										fexofénadine											phenprocoumone												
amiodarone										finastéride											phénytoïne												
amitriptyline										flécaïnide											pioglitazone												
amlodipine										fluoxétine											piroxicam												
apixaban										flurbiprofène											prasugrel												
aripiprazole										fluvastatine											prednisolone												
artéméthér										fluvoxamine											progutanol												
atazanavir										fosampnénavir											prométhazine												
atomoxétine										galantamine											propafénone												
atorvastatine										géfinitib											propofol												
bisoprolol										gestodène											propranolol												
bortézomib										glibenclamide											quétiapine												
bosentan										glicazide											quinidine												
bromocriptine										glimépiride											quinine												
buprénorphine										granisétron											ranitidine												
bupropion										halopéridol											rabéprazole												
caféine										hydrocodone											réboxétine												
cannabidiol										ibuprofène											répaglinide												
carbamazépine										ifosfamide											rifabutine												
carvédilol										imatinib											rilpivirine												
célécoxib										imipramine											rispéridone												
celiprolol										indinavir											ritonavir												
chlorphéniramine										irbésartan											rivaroxaban												
ciclosporine										isradipine											saquinavir												
citalopram										itraconazole											saxagliptine												
clarithromycine										kétoconazole											sertraline												
clobazam										lansoprazole											sildénafil												
clomipramine										letrozole											simvastatine												
clonazépam										lévomépromazine											sirolimus												
clopidogrel										lidocaïne											sorafénib												
clozapine										lopéramide											sufentanil												

Tableau 1 : Substrats des cytochromes P450 et de la Pgp

	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp		1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp		1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp	
acide valproïque										erythromycine											néfazodone									
amiodarone										ésoméprazole											nelfinavir									
ananas										éthinyloestradiol											nifédipine									
atazanavir										étravirine											nilotinib									
bortézomib										felbamate											nitrendipine									
bupropion										flécaïnide											norfloxacine									
cannabidiol										fluconazole											oméprazole									
célécoxib										fluoxétine											pantoprazole									
chardon marie (silibinine)										fluvastatine											paroxétine									
chloroquine										fluvoxamine											prasugrel									
chlorpromazine										fosamprenavir											prométhazine									
ciclosporine										géfinitib											propafénone									
cimétidine										gemfibrozil											quetiapine									
ciprofloxacine										gestodène											quinidine									
citalopram										grapefruit, orange de Séville											réboxétine									
clarithromycine										halopéridol											réglisse									
clomipramine										imatinib											rilpivirine									
clopidogrel										indinavir											rispéridone									
cobisistat										irbésartan											ritonavir									
curcuma										isoniazide											roxithromycine									
darunavir										itraconazole											saquinavir									
dasatinib										kétoconazole											sertraline									
delavirdine										lansoprazole											simvastatine									
désogestrel										lévomépromazine											sorafénib									
dihydralazine										lopinavir											sulphamethoxazole									
diltiazem										losartan											terbinafine									
diphényldramine										luméfantrine											tipranavir (avec ritonavir)									
dipyridamole										méthadone											topiramate									
disulfirame										métoclopramide											triméthoprim									
doxycycline										métronidazole											venlafaxine									
dronédarone										miconazole											vérapamil									
duloxétine										moclobémide											vinblastine									
efavirenz										modafinil											voriconazole									
erlotinib										natéglidine											zafirlukast									

Tableau 2. Inhibiteurs des cytochromes P450 et de la Pgp

inhibiteur puissant

inhibiteur modéré

	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp		1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp		1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp	
bosentan										isoniazide											phénobarbital									
carbamazépine										lansoprazole											phénytoïne									
cyclophosphamide										legumes (chou, brocoli)											primidone									
dexaméthasone										méprobamate											rifabutine									
efavirenz										métamizole											rifampicine									
elvitravir										millepertuis											ritonavir									
éthanol										modafinil											tabac (goudrons)									
étravirine										névirapine											topiramate									
felbamate										oméprazole																				
ifosfamide										oxcarbazépine																				

Tableau 3. Inducteurs des cytochromes P450 et de la Pgp										inducteur puissant										inducteur modéré									
---	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Tableau 3. Inducteurs des cytochromes P450 et de la Pgp

inducteur puissant

inducteur modéré

### Inhibition

Cytochromes : L'impact dépend de : a) l'importance relative de la voie d'élimination inhibée par rapport à la clairance totale; b) présence ou non de métabolites actifs et c) concentrations d'inhibiteur. A l'arrêt du traitement inhibiteur, l'activité du CYP retourne progressivement à la normale (4 demi-vies). Exemples : l'amiodarone inhibe fortement l'activité du CYP2C9; associée à l'acénocoumarol, substrat du CYP2C9, elle en ralentit l'élimination, d'où un risque d'hémorragie justifiant une adaptation posologique et un suivi INR rapproché. La fluoxétine inhibe fortement l'activité du CYP2D6; associée à la codéine, elle peut en abolir l'efficacité (! signifie que la codéine génère un métabolite actif, la morphine).

P-glycoprotéine : L'impact dépend de l'affinité du substrat pour ce transporteur, de la concentration et de la puissance de l'inhibiteur. Comme pour les CYP, l'activité de la Pgp retourne progressivement à la normale à l'arrêt du traitement inhibiteur (4 demi-vies). Exemple : la ciclosporine inhibe fortement l'activité de la Pgp. Associée à l'indinavir, substrat de la Pgp, elle entraînera une augmentation de sa biodisponibilité.

### Induction

Cytochromes : L'impact dépend de : a) importance relative de la voie d'élimination induite par rapport à la clairance totale; b) présence ou non de métabolites actifs et c) concentrations d'inducteur. A l'arrêt du traitement inducteur, l'activité du CYP retourne progressivement à la normale (>2 semaines après disparition de l'inducteur dans le sang). Exemple : Le millepertuis induit progressivement et puissamment l'activité du CYP3A4. Il accélérera fortement l'élimination de l'éthinylestradiol, substrat majeur du CYP3A4, et l'effet contraceptif ne sera plus assuré; il faudra donc prévoir un autre mode de contraception.

P-glycoprotéine : L'impact dépend de l'affinité du substrat pour ce transporteur, de la concentration et la puissance de l'inducteur. Comme pour les CYP, l'activité de la Pgp retourne progressivement à la normale à l'arrêt du traitement inducteur (>2 semaines après disparition de l'inducteur dans le sang). Exemple : la rifampicine induit fortement l'activité de la Pgp. Associée au rivaroxaban, substrat de la Pgp, elle entraînera une diminution de sa biodisponibilité.

## **Bibliographie**

- (1) Dabakuyo-Yonli, S.; Arveux, P. [Epidemiology of breast cancer]. *Rev Prat* **2020**, 70 (7), 726–729.
- (2) Observatoire National Du Médicament.Pdf.
- (3) Chabosseau, S.; Derbré, S. Cancer du sein : recommandations sur l'usage de la phytothérapie. *Actualités Pharmaceutiques* **2016**, 55 (552), 45–49.  
<https://doi.org/10.1016/j.actpha.2015.11.011>.
- (4) Ben-Arye, E.; Samuels, N.; Goldstein, L. H.; Mutafoğlu, K.; Omran, S.; Schiff, E.; Charalambous, H.; Dweikat, T.; Ghrayeb, I.; Bar-Sela, G.; Turker, I.; Hassan, A.; Hassan, E.; Saad, B.; Nimri, O.; Kebudi, R.; Silberman, M. Potential Risks Associated with Traditional Herbal Medicine Use in Cancer Care: A Study of Middle Eastern Oncology Health Care Professionals. *Cancer* **2016**, 122 (4), 598–610.  
<https://doi.org/10.1002/cncr.29796>.
- (5) e-cancer. *Cancers du sein - Les maladies du sein*. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Les-maladies-du-sein/Cancers-du-sein> (accessed 2022-06-08).
- (6) Guide Les Traitements Du Cancer Du Sein MAJ 042022.Pdf.
- (7) e-cancer. *Anatomie du sein - Cancer du sein*. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Anatomie-du-sein> (accessed 2022-06-08).
- (8) SPF. *Cancer du sein*. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-sein> (accessed 2022-03-06).
- (9) *Les cancers en France : l'essentiel – édition 2019 – ONCORIF*.  
<https://www.oncorif.fr/les-cancers-en-france-lessentiel-de-2019/> (accessed 2022-05-31).
- (10) e-cancer. *Cancer du sein chez l'homme - Cancer du sein*. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Cancer-du-sein-chez-l-homme> (accessed 2022-02-14).
- (11) *Cancer today*. <http://gco.iarc.fr/today/home> (accessed 2022-10-26).
- (12) WHO. *Cancer du sein*. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer> (accessed 2022-06-14).
- (13) Dépistage Des Cancers Du Sein.Pdf.
- (14) Ameli. *Dépistage gratuit du cancer du sein entre 50 et 74 ans*.  
<https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/cancer-sein/depistage-gratuit-50-74-ans> (accessed 2022-04-07).
- (15) *OCTOBRE ROSE 2022 : Le dépistage organisé du cancer du sein | Réseau Régional de Cancérologie OncoPaca-Corse*.  
<https://www.oncopacacorse.org/fr/actualites/octobre-rose-2022-le-depistage-organise-du-cancer-du-sein> (accessed 2022-10-09).
- (16) Refces\_k\_du\_sein\_vf.Pdf. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-04/refces\\_k\\_du\\_sein\\_vf.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-04/refces_k_du_sein_vf.pdf) (accessed 2022-07-09).
- (17) *Définition facteur de risque*. <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/F/facteur-de-risque> (accessed 2022-06-16).
- (18) *Facteurs de risque - Cancer du sein*. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Facteurs-de-risque> (accessed 2022-07-10).
- (19) *Prédispositions génétiques - Facteurs de risque*. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Facteurs-de-risque/Predispositions-genetiques> (accessed 2022-10-26).
- (20) VIDAL. *Les symptômes et l'évolution du cancer du sein*. VIDAL.  
<https://www.vidal.fr/maladies/cancers/cancer-sein/symptomes-evolution.html> (accessed 2022-06-09).
- (21) *Tumeur du sein*. CHE - Centre de haute energie. <https://che-nice.com/femme/tumeur-sein/> (accessed 2022-07-10).
- (22) *Cancerdusein.org - Traitements*. <http://www.cancerdusein.org/les-cancers-du-sein/vivre-un-cancer/traitements> (accessed 2022-07-09).



- (23) VIDAL. *Recommandations Cancer du sein*. VIDAL.  
<https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/cancer-du-sein-4034.html> (accessed 2022-07-09).
- (24) Zaibet, S.; Vauchier, C.; Khoudour, N.; Roulleaux Dugage, M.; Korb-Savoldelli, V.; Alexandre, J.; Blanchet, B.; Goldwasser, F.; Thomas-Schoemann, A.; Bellesoeur, A. Enjeux et écueils des thérapies ciblées orales en pratique clinique quotidienne : 5e journée de pharmacologie des anti-tumoraux. *Bulletin du Cancer* **2018**, 105 (11), 1102–1109. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2018.08.005>.
- (25) *Thérapies ciblées - Traitements spécifiques - Oncologie Médicale*.  
<https://www.oncologie-medecale-hegp.fr/therapies-ciblees/> (accessed 2022-07-06).
- (26) *PARP, inhibiteurs de PARP, cancers de l'ovaire, cancer du sein, cancers de la prostate, cancers du pancréas*. <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/th-rapies-cibl-es-bioth-rapies/les-inhibiteurs-de-la-parp.html/> (accessed 2022-10-31).
- (27) *Chiffres clés de la chimiothérapie - Chimiothérapie*. <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-traitements/Chimiotherapie/Chiffres-cles-de-la-chimiotherapie> (accessed 2022-11-07).
- (28) *Développement des anticancéreux oraux : projections à court, moyen et long termes – ONCORIF*. <https://www.oncorif.fr/developpement-des-anticancereux-oraux-projections-a-court-moyen-et-long-termes/> (accessed 2022-06-14).
- (29) *Bonnes Pratiques de Dispensation des anticancéreux oraux - Avantages & Inconvénients de la chimiothérapie anticancéreuse orale*. [http://www.omedit-centre.fr/CHIMIO-ORALES\\_web\\_gen\\_web/co/4-Avantages\\_et\\_Inconvénients\\_de\\_la\\_chimiotherapie\\_orale.html](http://www.omedit-centre.fr/CHIMIO-ORALES_web_gen_web/co/4-Avantages_et_Inconvénients_de_la_chimiotherapie_orale.html) (accessed 2022-10-31).
- (30) Chevrier, R.; Basuyau, F.; Benard-Thiery, I.; Bertrand, C.; Devys, C.; Divanon, F.; Duban, M.; Favier, B.; Ferry, I.; Fougereau, E.; Escalup, L.; Delbey, S.; Exinger, D.; Latour, J.-F.; Lemare, F.; Lortal, B.; Pinguet, F.; Puisset, F.; Prebay, D.; Rey, J.-B.; Vallance, C. Apports Des Consultations Pharmaceutiques Dans La Prise En Charge Des Anticancéreux Oraux. *Innovations & Thérapeutiques en Oncologie* **2018**, 4 (1), 45–51. <https://doi.org/10.1684/ito.2018.0108>.
- (31) *Avis Relatif à l'avenant N° 21 à La Convention Nationale Du 4 Avril 2012 Organisant Les Rapports Entre Les Pharmaciens Titulaires d'officine et l'assurance Maladie*.
- (32) Anne BERGER, Lionel UWER. *Mon Parcours de Vie*.
- (33) Vilquin, P.; Cohen, P.; Maudelonde, T.; Tredan, O.; Treilleux, I.; Bachelot, T.; Heudel, P.-E. Nouvelles stratégies thérapeutiques dans le cancer du sein hormono-dépendant métastatique. *Bulletin du Cancer* **2015**, 102 (4), 367–380.  
<https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2015.02.013>.
- (34) Saux, O. L.; Bachelot, T. Quelle place pour l'hormonothérapie \_dans la stratégie des formes métastatiques ? 4.
- (35) PRA-SEI-1911SEIN.Pdf. <https://ressources-aura.fr/wp-content/uploads/2020/02/PRA-SEI-1911SEIN.pdf> (accessed 2022-10-31).
- (36) *Cancer du sein en situation métastatique: compte-rendu du Cours supérieur francophone de cancérologie, Nice, Saint-Paul-de-Vence, 7-9 janvier 2010; Cours supérieur francophone de cancérologie*, Ed.; Springer: Paris Berlin Heidelberg [etc.], 2010.
- (37) *Cancer du sein triple négatif : incidence des mutations des gènes BRCA1/2, PALB2, P53, Corrélation aux profils moléculaires et implications pronos...* <https://lesdonnees.e-cancer.fr/index.php/Projets-de-Recherche/Cancer-du-sein-triple-negatif-incidence-des-mutations-des-genes-BRCA1-2-PALB2-P53-Correlation-aux-profils-moleculaires-et-implications-pronostiques> (accessed 2022-07-30).
- (38) Yin, L.; Duan, J.-J.; Bian, X.-W.; Yu, S.-C. Triple-Negative Breast Cancer Molecular Subtyping and Treatment Progress. *Breast Cancer Res* **2020**, 22 (1), 61.  
<https://doi.org/10.1186/s13058-020-01296-5>.
- (39) Bochum, S.; Berger, S.; Martens, U. M. Olaparib. In *Small Molecules in Oncology*; Martens, U. M., Ed.; de livres Résultats récents dans la recherche sur le cancer;

- Springer International Publishing: Cham, 2018; pp 217–233.  
[https://doi.org/10.1007/978-3-319-91442-8\\_15](https://doi.org/10.1007/978-3-319-91442-8_15).
- (40) Tutt, A. N. J.; Garber, J. E.; Kaufman, B.; Viale, G.; Fumagalli, D.; Rastogi, P.; Gelber, R. D.; de Azambuja, E.; Fielding, A.; Balmaña, J.; Domchek, S. M.; Gelmon, K. A.; Hollingsworth, S. J.; Korde, L. A.; Linderholm, B.; Bandos, H.; Senkus, E.; Suga, J. M.; Shao, Z.; Pippas, A. W.; Nowecki, Z.; Huzarski, T.; Ganz, P. A.; Lucas, P. C.; Baker, N.; Loibl, S.; McConnell, R.; Piccart, M.; Schmutzler, R.; Steger, G. G.; Costantino, J. P.; Arahmani, A.; Wolmark, N.; McFadden, E.; Karantza, V.; Lakhani, S. R.; Yothers, G.; Campbell, C.; Geyer, C. E.; OlympiA Clinical Trial Steering Committee and Investigators. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med* **2021**, *384* (25), 2394–2405.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2105215>.
  - (41) Monneur, A.; Gonçalves, A.; Bertucci, F. Expression de PD-L1 et inhibiteurs de la voie PD-1/PD-L1 dans le cancer du sein. *Bulletin du Cancer* **2018**, *105* (3), 263–274.  
<https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2017.11.012>.
  - (42) SFPO. SFPO. SFPO ONCOLIEN. <https://oncolien.sfpo.com/oncolien/abemaciclib-verzenios/> (accessed 2022-01-31).
  - (43) SFPO. *Capécitabine – XELODA®*. SFPO ONCOLIEN.  
<https://oncolien.sfpo.com/oncolien/capecitabine-xeloda-3/> (accessed 2022-01-31).
  - (44) SFPO. *Cyclophosphamide – ENDOXAN®*. SFPO ONCOLIEN.  
<https://oncolien.sfpo.com/oncolien/cyclophosphamide-endoxan/> (accessed 2022-01-31).
  - (45) AFINITOR-Everolimus.Pdf. <https://www.omedit-paysdelaloire.fr/wp-content/uploads/2020/06/AFINITOR-Everolimus-V2-Pro.pdf> (accessed 2022-02-14).
  - (46) Lynparza - Olaparib.Pdf. [https://www.omedit-paysdelaloire.fr/wp-content/uploads/2020/06/lynpazra-v1\\_1-pro-comprimes.pdf](https://www.omedit-paysdelaloire.fr/wp-content/uploads/2020/06/lynpazra-v1_1-pro-comprimes.pdf) (accessed 2022-02-14).
  - (47) IBRANCE-Palbociclib.Pdf. <https://www.omedit-paysdelaloire.fr/wp-content/uploads/2020/06/IBRANCE-palbociclib-V2-pro.pdf> (accessed 2022-02-14).
  - (48) SFPO. *Ribociclib – KISQALI®*. SFPO ONCOLIEN.  
<https://oncolien.sfpo.com/oncolien/ribociclib-kisqali/> (accessed 2022-02-14).
  - (49) e-cancer. *Le cancer du sein - Les cancers les plus fréquents*. <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-du-sein> (accessed 2022-02-15).
  - (50) McQuade, B. M.; Campbell, A. Drug Prescribing: Drug-Drug Interactions. *FP Essent* **2021**, *508*, 25–32.
  - (51) Taburet, A. M.; Furlan, V. Le système des cytochromes P450 : définition, rôle et implication dans la pharmacocinétique des anti-infectieux. *M iSE AU POINT* **2000**, *6*.
  - (52) Paschoalinotto, B. H.; Dias, M. I.; Pinela, J.; Pires, T. C. S. P.; Alves, M. J.; Mocan, A.; Calhella, R. C.; Barros, L.; Ineu, R. P.; Ferreira, I. C. F. R. Phytochemical Characterization and Evaluation of Bioactive Properties of Tisanes Prepared from Promising Medicinal and Aromatic Plants. *Foods* **2021**, *10* (2), 475.  
<https://doi.org/10.3390/foods10020475>.
  - (53) Borse, S. P.; Singh, D. P.; Nivsarkar, M. Understanding the Relevance of Herb–Drug Interaction Studies with Special Focus on Interplays: A Prerequisite for Integrative Medicine. *Porto Biomed J* **2019**, *4* (2), e15.  
<https://doi.org/10.1016/j.pbj.0000000000000015>.
  - (54) Asher, G. N.; Corbett, A. H.; Hawke, R. L. Common Herbal Dietary Supplement–Drug Interactions. *afp* **2017**, *96* (2), 101–107.
  - (55) Fasinu, P. S.; Rapp, G. K. Herbal Interaction With Chemotherapeutic Drugs—A Focus on Clinically Significant Findings. *Frontiers in Oncology* **2019**, *9*.
  - (56) SFPO. *SFPO - Société Française de Pharmacie Oncologique*.  
<https://oncolien.sfpo.com/> (accessed 2022-10-05).
  - (57) *Herb-Drug Interactions in Cancer Care*. Cancer Network.  
<https://www.cancernetwork.com/view/herb-drug-interactions-cancer-care> (accessed 2022-09-05).

- (58) Maeda, K.; Hisaka, A.; Ito, K.; Ohno, Y.; Ishiguro, A.; Sato, R.; Nagai, N. Classification of Drugs for Evaluating Drug Interaction in Drug Development and Clinical Management. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics* **2021**, *41*, 100414. <https://doi.org/10.1016/j.dmpk.2021.100414>.
- (59) *Etapes du devenir du médicament*. <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/pharmacocinetique/36-etapes-du-devenir-du-medicament> (accessed 2022-10-09).
- (60) Zhou, S.; Chan, E.; Pan, S.-Q.; Huang, M.; Lee, E. J. D. Pharmacokinetic Interactions of Drugs with St John's Wort. *J Psychopharmacol* **2004**, *18* (2), 262–276. <https://doi.org/10.1177/0269881104042632>.
- (61) Cheng, Y.-Y.; Hsieh, C.-H.; Tsai, T.-H. Concurrent Administration of Anticancer Chemotherapy Drug and Herbal Medicine on the Perspective of Pharmacokinetics. *Journal of Food and Drug Analysis* **2018**, *26* (2, Supplement), S88–S95. <https://doi.org/10.1016/j.jfda.2018.01.003>.
- (62) Jermini, M.; Dubois, J.; Rodondi, P.-Y.; Zaman, K.; Buclin, T.; Csajka, C.; Orcurto, A.; E. Rothuizen, L. Complementary Medicine Use during Cancer Treatment and Potential Herb-Drug Interactions from a Cross-Sectional Study in an Academic Centre. *Sci Rep* **2019**, *9* (1), 5078. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-41532-3>.
- (63) Lam, C. S.; Koon, H. K.; Ma, C. T.; Au, K. Y.; Zuo, Z.; Chung, V. C.-H.; Cheung, Y. T. Real-World Data on Herb-Drug Interactions in Oncology: A Scoping Review of Pharmacoepidemiological Studies. *Phytomedicine* **2022**, *103*, 154247. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2022.154247>.
- (64) Levêque, D.; Duval, C.; Poulat, C.; Palas, B.; El Aatmani, A.; Dory, A.; Becker, G.; Gourieux, B. Mécanismes des interactions pharmacocinétiques impliquant les agents anticancéreux oraux. *Bulletin du Cancer* **2015**, *102* (1), 65–72. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2014.11.001>.
- (65) Ronis, M. J. J.; Pedersen, K. B.; Watt, J. ADVERSE EFFECTS OF NUTRACEUTICALS AND DIETARY SUPPLEMENTS. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* **2018**, *58*, 583–601. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010617-052844>.
- (66) Sivelli, F.; Rossi, E.; Baccetti, S.; Di Stefano, M.; Gallo, E.; Firenzuoli, F. Herb-Drug Interactions in Oncology: A Clinical Up-Date. *OBM Integrative and Complementary Medicine* **2019**, *4* (4), 1–10. <https://doi.org/10.21926/obm.icm.1904060>.
- (67) Sprouse, A. A.; Breemen, R. B. van. Pharmacokinetic Interactions between Drugs and Botanical Dietary Supplements. *Drug Metab Dispos* **2016**, *44* (2), 162–171. <https://doi.org/10.1124/dmd.115.066902>.
- (68) van Leeuwen, R. W. F.; le Comte, M.; Reyners, A. K. L.; van den Tweel, A.; van Vlijmen, B.; Kwee, W.; Wensveen, B.; Steeghs, N.; Visser, O.; van Gelder, T.; Jansman, F. G. A. Evidence- and Consensus-Based Guidelines for Drug-Drug Interactions with Anticancer Drugs; A Practical and Universal Tool for Management. *Seminars in Oncology* **2022**, *49* (2), 119–129. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2022.03.002>.
- (69) *Hépatotoxicité de la phytothérapie*. FMC-HGE. <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2005-paris/hepato-toxicite-de-la-phytotherapie/> (accessed 2022-09-08).
- (70) Aigueperse, L. Plantes à l'officine: soyons phytovigilants! 184.
- (71) *About Herbs, Botanicals & Other Products | Memorial Sloan Kettering Cancer Center*. <https://www.mskcc.org/cancer-care/diagnosis-treatment/symptom-management/integrative-medicine/herbs> (accessed 2022-10-01).
- (72) *Compléments alimentaires à base d'anti-inflammatoires végétaux : à ne pas consommer en cas de signes de COVID19*. VIDAL. <https://www.vidal.fr/actualites/24768-complements-alimentaires-a-base-d-anti-inflammatoires-vegetaux-a-ne-pas-consommer-en-cas-de-signes-de-covid-19.html> (accessed 2022-11-12).
- (73) He, S.; Zhang, C.; Zhou, P.; Zhang, X.; Ye, T.; Wang, R.; Sun, G.; Sun, X. Herb-Induced Liver Injury: Phylogenetic Relationship, Structure-Toxicity Relationship, and Herb-Ingredient Network Analysis. *Int J Mol Sci* **2019**, *20* (15), 3633. <https://doi.org/10.3390/ijms20153633>.

- (74) *Hépatotoxicité des médicaments, des plantes médicinales et compléments alimentaires* - CNPHGE. <https://www.cnp-hge.fr/hepatotoxicite-des-medicaments-des-plantes-medicinales-et-complements-alimentaires/> (accessed 2022-09-05).
- (75) Larrey, D. Hépatotoxicité des compléments diététiques et végétaux. 10.
- (76) Ballotin, V. R.; Bigarella, L. G.; Brandão, A. B. de M.; Balbinot, R. A.; Balbinot, S. S.; Soldera, J. Herb-Induced Liver Injury: Systematic Review and Meta-Analysis. *World J Clin Cases* **2021**, 9 (20), 5490–5513. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i20.5490>.
- (77) Parvez, M. K.; Rishi, V. Herb-Drug Interactions and Hepatotoxicity. *CDM* **2019**, 20 (4), 275–282. <https://doi.org/10.2174/1389200220666190325141422>.
- (78) Teschke, R.; Andrade, R. J. Drug, Herb, and Dietary Supplement Hepatotoxicity. *Int J Mol Sci* **2016**, 17 (9), 1488. <https://doi.org/10.3390/ijms17091488>.
- (79) Peyrin-Biroulet, L.; Barraud, H.; Petit-Laurent, F.; Ancel, D.; Watelet, J.; Chone, L.; Hudziak, H.; Bigard, M.-A.; Bronowicki, J.-P. Hépatotoxicité de la phytothérapie : données cliniques, biologiques, histologiques et mécanismes en cause pour quelques exemples caractéristiques. *Gastroentérologie Clinique et Biologique* **2004**, 28 (6, Part 1), 540–550. [https://doi.org/10.1016/S0399-8320\(04\)95009-9](https://doi.org/10.1016/S0399-8320(04)95009-9).
- (80) Budolfson, C.; Faber, J.; Grimm, D.; Krüger, M.; Bauer, J.; Wehland, M.; Infanger, M.; Magnusson, N. E. Tyrosine Kinase Inhibitor-Induced Hypertension: Role of Hypertension as a Biomarker in Cancer Treatment. *Curr Vasc Pharmacol* **2019**, 17 (6), 618–634. <https://doi.org/10.2174/1570161117666190130165810>.
- (81) *Pissenlit - Phytothérapie*. VIDAL. <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/pissenlit-taraxacum-officinale.html> (accessed 2022-11-16).
- (82) Fu, L.; Xu, B.-T.; Xu, X.-R.; Gan, R.-Y.; Zhang, Y.; Xia, E.-Q.; Li, H.-B. Antioxidant Capacities and Total Phenolic Contents of 62 Fruits. *Food Chem* **2011**, 129 (2), 345–350. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2011.04.079>.
- (83) *Antioxydants | Fondation contre le Cancer*. <https://www.cancer.be/complementsalimentaires/antioxydants> (accessed 2022-10-09).
- (84) *Menopausal Symptoms: In Depth*. NCCIH. <https://www.nccih.nih.gov/health/menopausal-symptoms-in-depth> (accessed 2022-10-03).

## ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) .....

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



**SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN**

N° Étudiant : 21602226

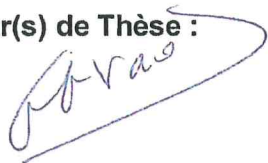
N° Thèse : 5

Nom et Prénom : GASNIER Alicia

Sujet : Les anticancéreux oraux dans la prise en charge du cancer du sein métastatique :  
enquête sur les interactions médicamenteuses avec les produits à base de plantes au sein  
de l'Hôpital de Jour Commun du service de Cancérologie du CHRU de Tours

Tours, le : 09/02/2023

Le(s) Directeur(s) de Thèse :

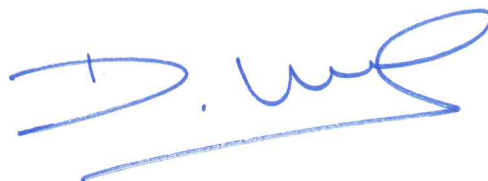


**Vu et Transmis :**

**Le Doyen**

Le directeur de la Faculté  
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND



NOM, PRÉNOM de l'étudiant : **GASNIER Alicia**

N° 5

### TITRE DE LA THÈSE

**Les anticancéreux oraux dans la prise en charge du cancer du sein métastatique : enquête sur les interactions médicamenteuses avec les produits à base de plantes au sein de l'Hôpital de Jour Commun du Service de Cancérologie du CHRU de Tours**

### RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Depuis quelques années, les anticancéreux oraux font partie intégrante de la prise en charge en ville des patientes atteintes de cancer du sein au stade métastatique.

Cette prise en charge ambulatoire permet aux patientes une autonomie dans la gestion de leur traitement et un meilleur confort de vie. Néanmoins, des inconvénients sont constatés notamment concernant l'observance du traitement, l'automédication et les interactions médicamenteuses, plus particulièrement avec les produits à base de plantes. La consommation de ces derniers est en effet en pleine expansion depuis quelques années du fait qu'ils bénéficient d'une image positive et naturelle auprès des patients.

L'enquête réalisée au cours de cette thèse concerne la consommation de ces produits à base de plantes auprès de 50 patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique et traitées avec des anticancéreux oraux. Elle a permis de recenser plus de 90 plantes différentes utilisées par les patientes en association avec leur anticancéreux oral.

Ce travail orienté sur les plantes consommées et leurs interactions médicamenteuses avec les anticancéreux oraux a permis de dresser un état des lieux des différents types et niveaux d'interactions possibles (pharmacodynamiques et pharmacocinétiques). Ce travail propose également des fiches et tableaux synthétisant les interactions médicamenteuses entre les anticancéreux oraux et les plantes, proposés comme outils d'informations à destination des professionnels de santé.

### MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY

Anticancéreux oraux ; cancer du sein métastatique ; interactions pharmacocinétiques ; interactions pharmacodynamiques ; propriétés des plantes

### JURY

**PRÉSIDENT** : Dr ANTIER Daniel, Pharmacien, Professeur, Praticien Hospitalier, Faculté de pharmacie de TOURS et CHRU de TOURS

#### **MEMBRES :**

Dr GLEVAREC Gaëlle, Pharmacien, Maître de Conférences, Faculté de pharmacie de TOURS

Dr BARBE Catherine, Médecin Oncologue, Praticien Hospitalier, CHRU de TOURS

Dr BOULBEN Romain, Pharmacien Titulaire d'Officine, MONTTOIRE SUR LE LOIR

**DATE ET LIEU DE SOUTENANCE** : Faculté de pharmacie de Tours, le mercredi 1<sup>er</sup> Février 2023