



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD - LYON 1
FACULTÉ DE PHARMACIE
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACOLOGIQUES ET BIOLOGIQUES

THÈSE n°143

THÈSE

pour le **DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**
présentée et soutenue publiquement le 12 décembre 2018

par

Mme DARNE Marion

Née le 05 mai 1992

à Lyon (69)

**AUTO-MÉDICATION CHEZ 222 PATIENTES ATTEINTES DE CANCERS
GYNÉCOLOGIQUES ET TRAITÉES PAR CHIMIOTHÉRAPIE À L'HÔPITAL
DE LA CROIX-ROUSSE ENTRE OCTOBRE 2014 ET SEPTEMBRE 2015 : FOCUS
SUR 14 PLANTES ET 4 SUBSTANCES NATURELLES LES PLUS UTILISÉES.**

JURY

Mme DIJOUX-FRANCA Marie-Geneviève, Professeure des universités

M. MICHALET Serge, Maître de Conférences

M. VINCENT Stéphane, Docteur en Pharmacie

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

- Président de l'Université
- Présidence du Conseil Académique
- Vice-Président du Conseil d'Administration
- Vice-Président de la Commission Recherche
- Vice-Président de la Formation et de la Vie Universitaire

Frédéric FLEURY
Hamda BEN HADID
Didier REVEL
Fabrice VALLEE
Philippe CHEVALIER

Composantes de l'Université Claude Bernard Lyon 1

SANTE

UFR de Médecine Lyon Est	Directeur : Gilles RODE
UFR de Médecine Lyon Sud Charles Mérieux	Directrice : Carole BURILLON
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques	Directrice : Christine VINCIGUERRA
UFR d'Odontologie	Directrice : Dominique SEUX
Institut des Sciences et Techniques de Réadaptation (ISTR)	Directeur : Xavier PERROT
Département de formation et centre de recherche en Biologie Humaine	Directrice : Anne-Marie SCHOTT

SCIENCES ET TECHNOLOGIES

Faculté des Sciences et Technologies	Directeur : M. Fabien DE MARCHI
UFR de Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Directeur : M. Yannick VANPOULLE
Polytech Lyon	Directeur : M. Emmanuel PERRIN
I.U.T. LYON 1	Directeur : M. Christophe VITON
Institut des Sciences Financières et d'Assurance (ISFA)	Directeur : M. Nicolas LEBOISNE
ESPE	Directeur : M. Alain MOUGNIOTTE
Observatoire des Sciences de l'Univers	Directrice : Mme Isabelle DANIEL

LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHEMIE ET PHARMACIE GALENIQUE

• **CHIMIE ANALYTIQUE, GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**

Monsieur Raphaël TERREUX (Pr)
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)
Madame Anne DENUZIERE (MCU)
Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU-HDR)
Madame Christelle MACHON (MCU-PH)
Monsieur Waël ZEINYEH (MCU)

• **PHARMACIE GALENIQUE -COSMETOLOGIE**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)
Madame Stéphanie BRIANCON (Pr)
Madame Françoise FALSON (Pr)
Monsieur Hatem FESSI (Pr)
Monsieur Fabrice PIROT (PU - PH)
Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Ghania HAMDY-DEGOBERT (MCU-HDR)
Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)
Madame Giovanna LOLLO (MCU)
Madame Jacqueline RESENDE DE AZEVEDO (MCU)
Monsieur Damien SALMON (MCU-PH)

• **BIOPHYSIQUE**

Madame Laurence HEINRICH (MCU)
Monsieur David KRYZA (MCU-PH-HDR)
Madame Sophie LANCELOT (MCU - PH)
Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (Pr)
Madame Elise LEVIGOUREUX (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE

• **DROIT DE LA SANTE**

Monsieur François LOCHER (PU – PH)
Madame Valérie SIRANYAN (MCU - HDR)

• **ECONOMIE DE LA SANTE**

Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU - HDR)
Madame Carole SIANI (MCU – HDR)
Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU)

• **INFORMATION ET DOCUMENTATION**

Monsieur Pascal BADOR (MCU - HDR)

• **HYGIENE, NUTRITION, HYDROLOGIE ET ENVIRONNEMENT**

Madame Joëlle GOUDABLE (PU – PH)

• **INGENIERIE APPLIQUEE A LA SANTE ET DISPOSITIFS MEDICAUX**

Monsieur Gilles AULAGNER (PU – PH)
Madame Claire GAILLARD (MCU)

- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE**
Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBault (MCU)
Monsieur Vincent GROS (MCU-PAST)
Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (MCU-PH)
Madame Pascale PREYNAT (MCU PAST)
- **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**
Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU-PH-HDR)
Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)
Madame Marie-Paule GUSTIN (MCU - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT

- **CHIMIE ORGANIQUE**
Monsieur Pascal NEBOIS (Pr)
Madame Nadia WALCHSHOFER (Pr)
Monsieur Zouhair BOUAZIZ (MCU - HDR)
Madame Christelle MARMINON (MCU)
Madame Sylvie RADIX (MCU -HDR)
Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU - HDR)
- **CHIMIE THERAPEUTIQUE**
Monsieur Marc LEBORGNE (Pr)
Monsieur Thierry LOMBERGET (Pr)
Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU - HDR)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**
Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (Pr)
Madame Anne-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU)
Madame Isabelle KERZAON (MCU)
Monsieur Serge MICHALET (MCU)
- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**
Madame Roselyne BOULIEU (PU – PH)
Madame Catherine RIOUFOL (PU- PH)
Madame Magali BOLON-LARGER (MCU - PH)
Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (MCU-PH)
Madame Céline PRUNET-SPANNO (MCU)
Madame Florence RANCHON (MCU-PH)
Monsieur Teddy NOVAIS (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE

- **TOXICOLOGIE**
Monsieur Jérôme GUITTON (PU – PH)
Madame Léa PAYEN (PU-PH)
Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)
Monsieur Sylvain GOUTELLE (MCU-PH-HDR)

- **PHYSIOLOGIE**
Monsieur Christian BARRES (Pr)
Madame Kiao Ling LIU (MCU)
Monsieur Ming LO (MCU - HDR)
- **PHARMACOLOGIE**
Monsieur Michel TOD (PU – PH)
Monsieur Luc ZIMMER (PU – PH)
Monsieur Roger BESANCON (MCU)
Monsieur Laurent BOURGUIGNON (MCU-PH)
Madame Evelyne CHANUT (MCU)
Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)
Madame Dominique MARCEL CHATELAIN (MCU-HDR)
- **COMMUNICATION**
Monsieur Ronald GUILLOUX (MCU)
- **ENSEIGNANTS ASSOCIES TEMPORAIRES**
Monsieur Olivier CATALA (Pr-PAST)
Madame Mélanie THUDEROZ (MCU-PAST)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A

- **IMMUNOLOGIE**
Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)
Monsieur Sébastien VIEL (MCU-PH)
Madame Morgane GOSSEZ (AHU)
- **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**
Madame Christine VINCIGUERRA (PU - PH)
Madame Brigitte DURAND (MCU - PH)
Madame Sarah HUET (AHU)
Monsieur Yohann JOURDY (AHU)
- **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIES INDUSTRIELLES**
Monsieur Patrick BOIRON (Pr)
Monsieur Frédéric LAURENT (PU-PH-HDR)
Madame Florence MORFIN (PU – PH)
Monsieur Didier BLAHA (MCU)
Madame Ghislaine DESCOURS (MCU-PH)
Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU-PH)
Madame Emilie FROBERT (MCU - PH)
Madame Véronica RODRIGUEZ-NAVA (MCU-HDR)
- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**
Monsieur Philippe LAWTON (Pr)
Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)
Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B

- **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE - BIOTECHNOLOGIE**

Madame Pascale COHEN (Pr)
Madame Caroline MOYRET-LALLE (Pr)
Monsieur Alain PUISIEUX (PU - PH)
Madame Emilie BLOND (MCU-PH)
Monsieur Karim CHIKH (MCU - PH)
Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU - PH-HDR)
Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU)
Monsieur Hubert LINCET (MCU-HDR)
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)
Monsieur Anthony FOURIER (AHU)

- **BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)
Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU - HDR)

- **INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)
Monsieur Philippe LAWTON (Pr)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
Madame Alexandra MONTEBAULT (MCU)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Marie-Françoise KLUCKER (MCU-PAST)
Madame Valérie VOIRON (MCU-PAST)

- **Assistants hospitalo-universitaires sur plusieurs départements pédagogiques (AHU)**

Monsieur Alexandre JANIN

- **Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)**

Madame Camille ROZIER

Pr : Professeur

PU-PH : Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

MCU : Maître de Conférences des Universités

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier

HDR : Habilitation à Diriger des Recherches

AHU : Assistant Hospitalier Universitaire

PAST : Personnel Associé Temps Partiel

REMERCIEMENTS

À la présidente du jury,

À Madame la professeure Marie-Geneviève Dijoux-Franca,
Pour l'honneur que vous m'avez fait d'accepter la présidence de cette thèse, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

Aux autres membres du jury,

À Monsieur le docteur Serge Michalet, pour la disponibilité dont vous avez fait preuve, pour votre aide et vos encouragements. Merci d'avoir accepté d'encadrer cette thèse et de m'avoir accompagnée tout au long de ce travail.

À Monsieur le docteur Stéphane Vincent, pour avoir accepté avec enthousiasme de faire partie de ce jury. C'est avec vous et grâce à vous que tout a commencé. Un grand merci pour la confiance que vous m'avez accordée pendant toutes ces années au sein de votre officine. J'ai beaucoup appris auprès de vous. Merci pour votre soutien, vous avez contribué à faire de moi une pharmacienne rigoureuse et passionnée.

À ma famille,

À mes parents, pour votre soutien sans faille et votre amour inconditionnel. Merci d'être toujours là pour moi et de m'avoir appris à ne jamais baisser les bras. J'espère que vous serez fiers de moi. Je vous aime infiniment.

À ma soeur, pour ta présence, notre complicité et nos chamailleries. Merci pour tes encouragements et tous ces moments de vie que l'on partage, je t'aime.

À mon grand-père maternel. Papi, c'est à toi que je dédie cette thèse, car tu t'es admirablement battu contre cette maladie que j'ai choisie de traiter dans mon travail. Ta famille était ta raison de vivre, ton départ a été pour nous tellement douloureux. Le temps finit par apaiser le chagrin mais le manque est toujours terrible. J'espère que de là où tu es,

tu es fier de celle que je suis devenue et que tu continues à veiller sur nous comme tu l'as toujours fait. Je t'aimerai toujours, les souvenirs passés avec toi resteront, à jamais, gravés dans mon coeur.

À ma Mamie Zina, pour les merveilleuses origines italiennes que tu m'as transmises. Les repas de famille sans toi n'ont plus la même saveur. Je n'oublierai jamais ton accent chantant et tes plats que je raffolais, dont toi seule avais le secret. Merci pour ton amour. Je t'aime tant.

À Papi Dédé. Toi aussi, tu es parti si soudainement. De là-haut, continue de veiller sur Mamie Rose, elle a encore besoin de toi. Tu es toujours présent dans mes pensées et dans mon cœur.

À mes cousins, Léa et Loïc, pour tous ces moments de joie passés ensemble. Je vous considère comme mon frère et ma soeur. Je serai toujours là pour vous orienter dans vos choix. Je vous aime.

À ma tante et mon oncle, pour votre soutien. Vous êtes si chers à mon coeur. Merci Tonton pour tes blagues et tes conseils sportifs que je devrais appliquer. Merci à toi, Tatie, pour toutes tes délicates attentions. Je souhaite que nos moments en famille soient toujours aussi heureux.

À Kévin. Je suis heureuse que tu fasses désormais partie de la famille.

À tous les autres membres de ma famille. Même si l'on se voit peu, les instants passés avec vous restent ancrés en moi. Chaque retrouvaille est, pour moi, un plaisir.

À mes amis,

À « Laurette ». L'amitié qui nous lie est indispensable pour moi. Merci pour ta gentillesse, ton soutien, ton écoute et tes précieux conseils. Merci d'avoir été ma collègue, vers qui je pouvais me tourner en cas de doutes. Sache que tu pourras toujours compter sur moi.

À Adeline, ma plus belle rencontre universitaire. Malgré l'éloignement géographique, j'espère que nous passerons encore de supers moments ensemble. Merci pour tout ce que tu m'as apporté, ces soirées inoubliables, ces instants de confidences, merci d'être là tout simplement.

À Emma, mon amie de lycée, ma copine de voyages. Même si nos retrouvailles ne sont pas aussi régulières que nous le souhaiterions, elles sont toujours remplies de joie. Notre amitié est précieuse pour moi.

À Loïc, pour ta présence et ton écoute. Notre amitié est récente et ne demande qu'à grandir. Tu es une personne sur qui je peux compter et sache que c'est réciproque. Merci pour toutes ces soirées qui m'ont remotivée lorsque j'avais le moral dans les chaussettes.

À Sonia, pour ta bonne humeur et pour toutes ces discussions où nous planifions notre future association professionnelle. Merci pour ton amitié sincère.

À Kati, pour nos fous rires, nos apéros improvisés à la pharmacie après le travail, nos discussions interminables et tes précieux conseils. Merci d'avoir été là pour moi lorsque j'en ai eu besoin.

À tous les autres que je n'oublie pas, qui font partie de ma vie, Mathilde, mon acolyte du collège-lycée ; Virginie et toute la bande adepte du « Cactus » avec qui j'ai passé des soirées inoubliables.

À tout le personnel de la pharmacie Vincent, pour l'expérience que j'ai pu acquérir en travaillant à vos côtés.

À Maud et Jessica, mes belles rencontres professionnelles.

Enfin, j'ai une pensée particulière pour toutes les personnes qui se battent contre le cancer, leurs proches, leurs aidants.

Table de matières

INTRODUCTION.....	19
I. L’AUTOMÉDICATION : UNE PRISE D’AUTONOMIE EN AUGMENTATION QUI NE S’AVÈRE PAS TOUJOURS BÉNÉFIQUE ET MAITRISÉE.....	21
1. DANS LA POPULATION GÉNÉRALE	22
2. DANS LA POPULATION SOUS TRAITEMENTS CHRONIQUES.....	25
3. DANS LA POPULATION SOUS CHIMIOTHÉRAPIE.....	26
3.1. CONFUSION ENTRE «MÉDECINES COMPLÉMENTAIRES» ET «MÉDECINES ALTERNATIVES »	26
3.2. FRÉQUENCE D’UTILISATION DES CAM	31
3.3. LES RAISONS DE L’ATTIRANCE DES PATIENTS POUR LES CAM.....	33
3.4. QUE PENSENT LES MÉDECINS DES CAM ?	35
4. DISCUSSION SUR LA NON-COMMUNICATION DE L’AUTOMÉDICATION VIS-À-VIS DES PROFESSIONNELS DE SANTÉ EN PARTICULIER LES MÉDECINS ET LES PHARMACIENS	36
4.1. ÉTATS DES LIEUX ET RAISONS DU SILENCE SUR LE RECOURS AUX CAM	36
4.2. QUELLE ATTITUDE ADOPTER FACE À UNE DEMANDE DE MÉDECINE PARALLÈLE ? ...	37
5. L’ÉTUDE FRANÇAISE NUTRINET-SANTÉ	39
II. LES SPECIALITES A BASE DE PLANTES ACCESSIBLES PAR AUTOMEDICATION : STATUTS ASSOCIES.....	41
1. ÉTATS DES LIEUX DE LA SITUATION EN FRANCE.....	42
2. LES PHYTOMÉDICAMENTS ET MÉDICAMENTS DE MÉDICATION FAMILIALE À BASE DE PLANTES	48
3. LES COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES ET COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES À BASE DE PLANTES	51
3.1. DÉFINITION RÉGLEMENTAIRE.....	51
3.2. LES VITAMINES ET MINÉRAUX AUTORISÉS DANS LES COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES.....	53
3.3. LES SUBSTANCES VÉGÉTALES AUTORISÉES DANS LES COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES.....	54
3.4. UNE PROBLÉMATIQUE D’INTERFACE ENTRE NUTRITION ET SANTÉ	57
3.5. LES DIFFÉRENTS TYPES D’ALLÉGATIONS.....	58
3.5.1. <i>La notion d’homéostasie</i>	58
3.5.2. <i>Les allégations autorisées</i>	59
4. LES DISPOSITIFS MÉDICAUX (DM).....	64
5. LES HUILES ESSENTIELLES (HE)	65

6. LES MÉDICAMENTS HOMÉOPATHIQUES	67
7. LES FORMES PHARMACEUTIQUES.....	69
8. QUALITÉ ET SÉCURITÉ DES PRODUITS DE SANTÉ À BASE DE PLANTES.	72
8.1. L'ÉVALUATION DES ALLÉGATIONS	72
8.2. CONTRÔLES PAR LA DGCCRF	73
8.3. LES OBLIGATIONS DES INDUSTRIELS	73
8.4. LES SYNDICATS DE PROFESSIONNELS	75
8.5. L'ÉTIQUETAGE.....	76
8.6. LA NUTRIVIGILANCE	76
8.7. LA LISTE BELFRIT	78
9. LES CONSÉQUENCES POUR LE PHARMACIEN.....	79

III. ENQUETE REALISEE CHEZ DES PATIENTES ATTEINTES DE CANCERS GYNECOLOGIQUES ET TRAITES PAR CHIMIOETHERAPIE A L'HOPITAL DE LA CROIX-ROUSSE ENTRE OCTOBRE 2014 ET SEPTEMBRE 2015.....81

1. GÉNÉRALITÉS SUR LE CANCER DU SEIN ET AUTRES CANCERS GYNÉCOLOGIQUES.....	82
1.1. ÉPIDÉMIOLOGIE	82
1.2. LES TRAITEMENTS	83
1.2.1. <i>Chirurgie</i>	84
1.2.2. <i>Radiothérapie</i>	84
1.2.3. <i>Chimiothérapie</i>	85
1.2.4. <i>Hormonothérapie</i>	96
1.2.5. <i>Immunothérapie</i>	98
1.3. LES EFFETS INDÉSIRABLES DES CHIMIOTHÉRAPIES	99
1.3.1. <i>Les troubles psychiques</i>	100
1.3.2. <i>La douleur</i>	100
1.3.3. <i>Les troubles digestifs</i>	101
1.3.4. <i>Les troubles cutanéomuqueux et des phanères</i>	104
1.3.5. <i>Les troubles sanguins</i>	108
1.3.6. <i>La fatigue</i>	112
1.3.7. <i>La sexualité</i>	113
1.3.8. <i>L'atteinte des nerfs périphériques</i>	114
1.3.9. <i>La cardiotoxicité</i>	115
1.3.10. <i>La toxicité rénale / vésicale</i>	115
2. DESCRIPTION DE L'ENQUÊTE (QUESTIONNAIRE, POPULATION CIBLÉE, NOMBRE DE CAS TRAITÉS)	116
3. RÉSULTATS OBTENUS ET ANALYSE.....	122
3.1. FRÉQUENCE D'UTILISATION DES MÉDECINES COMPLÉMENTAIRES.....	122
3.2. ÂGES DES PATIENTES UTILISATRICES DE PRODUITS COMPLÉMENTAIRES	123
3.3. EFFETS INDÉSIRABLES RESENTIS CHEZ LES PATIENTES UTILISATRICES DE PRODUITS COMPLÉMENTAIRES (FIGURE 9)	123
3.4. SUBSTANCES NATURELLES ET PRODUITS COMPLÉMENTAIRES EMPLOYÉS (ANNEXE 1).....	125

3.4.1. <i>L'homéopathie, les huiles essentielles, les vitamines et minéraux</i>	125
3.4.2. <i>La phytothérapie</i>	125
3.4.3. <i>La prise d'antioxydants et substances aux propriétés anticancéreuses</i>	130
3.4.4. <i>Les plantes et champignons exotiques</i>	132
3.5. QUELQUES EXEMPLES D'ASSOCIATIONS À RISQUE - HEDRINE.....	133
3.6. AUTRES ÉLÉMENTS D'ÉTUDE POSSIBLES	137

IV. REVUE DE 14 PLANTES ET DE 4 SUBSTANCES NATURELLES SORTANT DU CADRE DE LA PHYTOTHERAPIE.....139

1. UN POINT SUR LES INTERACTIONS PHARMACOCINÉTIQUES ET PHARMACODYNAMIQUES [60]

1.1. LES INTERACTIONS PHARMACODYNAMIQUES.....	141
1.2. LES INTERACTIONS PHARMACOCINÉTIQUES	141
1.2.1. <i>L'absorption</i>	141
1.2.2. <i>La distribution</i>	142
1.2.3. <i>L'élimination</i>	142
1.2.4. <i>La métabolisation</i>	143

2. PLANTES DE LA SPHÈRE HÉPATIQUE (PROTECTRICES, DÉTOXIFIANTES, DRAINANTES, CHOLAGOGUES, CHOLÉRÉTIQUES)

2.1. L'ARTICHAUT (<i>CYNARA SCOLYMUS</i>).....	149
2.1.1. <i>Composition et intérêt de son usage</i>	149
2.1.2. <i>Effets indésirables et toxicité</i>	152
2.2. LE CHARDON-MARIE (<i>SILYBUM MARIANUM</i>).....	153
2.2.1. <i>Composition et intérêt de son usage</i>	153
2.2.2. <i>Effets indésirables et toxicité</i>	156
2.2.3. <i>Interactions médicamenteuses connues</i>	156
2.3. LE DESMODIUM (<i>DESMODIUM ADSCENDENS</i>).....	157
2.3.1. <i>Composition et intérêt de son usage</i>	157
2.3.2. <i>Effets indésirables et toxicité</i>	162
2.4. LE RADIS NOIR (<i>RAPHANUS SATIVUS NIGER</i>)	163
2.4.1. <i>Composition et intérêt de son usage</i>	163
2.4.2. <i>Effets indésirables et toxicité</i>	165
2.4.3. <i>Interactions médicamenteuses connues</i>	165

3. PLANTES ET SUBSTANCES DE LA SPHÈRE « VITALITÉ » (TONIQUES, FORTIFIANTES, IMMUNOSTIMULANTES).....

3.1. LA GELÉE ROYALE	167
3.1.1. <i>Composition et intérêt de son usage</i>	167
3.1.2. <i>Effets indésirables et toxicité</i>	172
3.1.3. <i>Interactions médicamenteuses connues</i>	172
3.2. LE GINSENG ASIATIQUE (<i>PANAX GINSENG</i>).....	173
3.2.1. <i>Composition et intérêt de son usage</i>	173
3.2.2. <i>Effets indésirables et toxicité</i>	186
3.2.3. <i>Interactions médicamenteuses connues</i>	186
3.2.4. <i>Interactions potentielles avec les chimiothérapies</i>	187
3.3. LA PROPOLIS.....	188
3.3.1. <i>Composition et intérêt de son usage</i>	188

3.3.2. Effets indésirables et toxicité.....	193
3.3.3. Interactions médicamenteuses connues	194
3.4. LA SPIRULINE (<i>ARTHROSPIRA PLATENSIS</i> OU <i>A. MAXIMA</i> , ANCIENNEMENT <i>SPIRULINA PLATENSIS</i>).....	195
3.4.1. Composition et intérêt de son usage	195
3.4.2. Effets indésirables et toxicité.....	200
3.4.3. Interactions médicamenteuses connues	201
4. PLANTES POUR LUTTER CONTRE L'INSOMNIE ET LE STRESS	202
4.1. L'AUBÉPINE (<i>CRATAEGUS SP.</i>).....	202
4.1.1. Composition et intérêt de son usage	202
4.1.2. Effets indésirables et toxicité.....	206
4.1.3. Interactions médicamenteuses connues	206
4.2. LA PASSIFLORE (<i>PASSIFLORA INCARNATA</i>).....	207
4.2.1. Composition et intérêt de son usage	207
4.2.2. Effets indésirables et toxicité.....	210
4.2.3. Interactions médicamenteuses connues	210
4.3. LA VALÉRIANE (<i>VALERIANA OFFICINALIS</i>).....	211
4.3.1. Composition et intérêt de son usage	211
4.3.2. Effets indésirables et toxicité.....	217
4.3.3. Interactions médicamenteuses connues	218
5. PLANTE UTILISÉE CONTRE LES NAUSÉES ET LES VOMISSEMENTS ...	220
5.1. LE GINGEMBRE (<i>ZINGIBER OFFICINALE</i>)	220
5.1.1. Composition et intérêt de son usage	220
5.1.2. Effets indésirables et toxicité.....	224
5.1.3. Interactions médicamenteuses connues	225
6. PLANTES ANTI-INFLAMMATOIRES	226
6.1. LE CURCUMA (<i>CURCUMA LONGA</i> = <i>CURCUMA DOMESTICA</i>)	226
6.1.1. Composition et intérêt de son usage	226
6.1.2. Effets indésirables et toxicité.....	235
6.1.3. Interactions médicamenteuses connues	236
6.1.4. Interactions potentielles avec les chimiothérapies.....	236
7. SUBSTANCES UTILISÉES CONTRE LE CANCER	239
7.1. LE GUI EUROPÉEN (<i>VISCUM ALBUM</i>)	239
7.1.1. Composition et intérêt de son usage	245
7.1.2. Effets indésirables et toxicité.....	246
7.1.3. Interactions médicamenteuses connues	246
7.1.4. Interactions potentielles avec les chimiothérapies.....	246
7.2. L'HUILE DE FOIE DE REQUIN	247
7.2.1. Composition et intérêt de son usage	247
7.2.2. Effets indésirables et toxicité.....	251
8. PLANTE VEINOTONIQUE, VASCULOPROTECTRICE.....	253
8.1. LE <i>GINKGO BILOBA</i>	253
8.1.1. Composition et intérêt de son usage	253
8.1.2. Effets indésirables et toxicité.....	257
8.1.3. Interactions médicamenteuses connues	258
9. PLANTE DE LA SPHÈRE RÉNALE/ VÉSICALE (DIURÉTIQUE, ANTI-INFECTIEUSE)	260

9.1. LA CRANBERRY (<i>VACCINIUM MACROCARPON</i>)	260
9.1.1. <i>Composition et intérêt de son usage</i>	260
9.1.2. <i>Effets indésirables et toxicité</i>	266
9.1.3. <i>Interactions médicamenteuses connues</i>	267
10. PLANTE UTILISÉE DANS LES TROUBLES CLIMATÉRIQUES	269
10.1. LA SAUGE OFFICINALE (<i>SALVIA OFFICINALIS</i>)	269
10.1.1. <i>Composition et intérêt de son usage</i>	269
10.1.2. <i>Effets indésirables et toxicité</i>	273
10.1.3. <i>Interactions médicamenteuses connues</i>	273
V. DISCUSSION.....	275
1. LE BIAIS.....	276
1.1. MANQUE DE DONNÉES SUR CERTAINES PLANTES	276
1.2. MANQUE D'ÉTUDES CLINIQUES.....	276
1.3. L'INTÉRÊT DES RÉSULTATS « NÉGATIFS »	277
1.4. REPRODUCTIBILITÉ DES ÉTUDES	277
2. LES SUBSTANCES « ANTI-CANCER » ET LES ANTI-OXYDANTS	278
3. LA PRISE DE CONSCIENCE DES PROFESSIONNELS DE SANTÉ, LA PLACE PRIVILÉGIÉE DU PHARMACIEN	279
CONCLUSIONS.....	283
BIBLIOGRAPHIE.....	286
ANNEXE.....	315

Liste des figures

Figure 1 : Marché international des compléments alimentaires [172].....	24
Figure 2 : Répartition du marché des compléments alimentaires par circuit de distribution en 2016 et évolution par secteur par rapport à l'année 2015 (%) [172].....	44
Figure 3 : Poids des 4 familles de compléments alimentaires en tête du marché pharmacie/ parapharmacie/ GMS en 2016 et évolution par rapport à 2015 [172].....	45
Figure 4 : Représentation des catégories de compléments alimentaires en fonction des circuits de distribution en 2016 [172].....	46
Figure 5 : Composition des compléments alimentaires consommés en France en 2016 [172].....	46
Figure 6 : Fiche-patiente reprenant le bilan de médication et le compte-rendu de chaque entretien pharmaceutique.....	119-120-121
Figure 7 : Répartition des patientes suivant l'utilisation de produits complémentaires....	122
Figure 8 : Répartition des patientes utilisatrices de produits complémentaires selon leur tranche d'âge.....	123
Figure 9 : Répartition des effets indésirables ressentis par les patientes prenant des produits complémentaires et traitées par chimiothérapie.....	124
Figure 10 : Répartition des produits à base de plantes pris en complément par les patientes traitées par chimiothérapie.....	126
Figure 11 : Répartition de la consommation de plantes du domaine hépatique (détoxifiant, draineur).....	126
Figure 12 : Répartition de la consommation des produits naturels appartenant au domaine « Vitalité » (toniques, fortifiants, immunostimulants).....	127
Figure 13 : Répartition de la consommation des plantes appartenant au domaine « Sommeil/ Stress ».....	128
Figure 14 : Répartition de la consommation des plantes appartenant au domaine « Digestion/ Nausées/ Vomissements ».....	129
Figure 15 : Schéma du rôle du CYP 3A4 et de la P-gP dans l'effet de premier passage [60].....	148
Figure 16 : Représentation des thérapies ciblées utilisées en cancérologie : anticorps monoclonaux et inhibiteurs de tyrosine kinase de part et d'autre de la membrane plasmique [224, 258].....	95

Figure 17 : Code couleur utilisé sur Hedrine pour hiérarchiser l'intensité des interactions décrites entre les plantes médicinales et les médicaments allopathiques.....	134
Figure 18 : Avis AFSSA sur la cranberry du 6 avril 2004 [108].....	261
Figure 19 : Effets indésirables sur le sommeil/ stress et consommation de plantes.....	129
Figure 20 : Effets indésirables digestifs-hépatiques et consommation de plantes.....	130

Liste des tableaux

Tableau 1 : Médecines parallèles (complémentaires et alternatives) les plus utilisées [65].....	29-30
Tableau 2 : Risque de survenue des nausées et vomissements selon la chimiothérapie utilisée [294].....	102
Tableau 3 : Risque de survenue d'alopécie selon la chimiothérapie utilisée [294].....	105
Tableau 4 : Effets comparés des inducteurs et inhibiteurs enzymatiques [60]	146
Tableau 5 : Résumé des avis formulés sur les 18 plantes et substances naturelles étudiées dans cette thèse.....	281

Liste des annexes

Annexe 1 : Données des patientes ayant utilisé des produits complémentaires au cours de leur chimiothérapie.....	315
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

Liste des abréviations :

- AChE : AcétylCholineEstérase
- AFSSA : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments
- AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
- AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
- ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
- ANSM : Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé
- CAM : Complementary and Alternative Medicine / Médecines Complémentaires et Alternatives
- CAT : CATalase
- COX : Cyclo-OXYgénase
- CSP : Code de la Santé Publique
- CYP 450 : CYtochrome P 450
- DFG : Débit de Filtration Glomérulaire
- DGCCRF : Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes
- DM : Dispositif Médical
- DP : Dossier Pharmaceutique
- EFSA : European Food Safety Authority/ Autorité européenne de sécurité des aliments (AESa)
- EGF : Epidermal Growth Factor
- EMA : European Medicines Agency/ Agence européenne des médicaments
- EPS : Extrait fluide de Plante fraîche Standardisé
- ESCOP : European Scientific Cooperative On Phytotherapy
- FDA : Food and Drug Administration
- FGF : Fibroblastic Growth Factor
- GABA : Acide Gamma AminoButyrique
- GMS : Grandes et Moyennes Surfaces
- GPx/ GSH-Px : Gluthation Peroxydase
- HE : Huile Essentielle
- HER : Human Epidermal growth factor Receptor

- HMPC : Committee on Herbal Medicinal Products/ Comité des médicaments à base de plantes de l'Agence européenne des médicaments
- IL : InterLeukine
- LDH : Lactate DésHydrogénase
- ITK : Inhibiteur de Tyrosine Kinase
- MAO : MonoAmine Oxydase
- MDA : MalonDiAldéhyde
- MMP : MétalloProtéinases Matricielles
- MRP : Multidrug Resistance associated Protein
- NCCAM : National Center for Complementary and Alternative Medicine
- NCI : National Cancer Institute
- NO : Oxyde Nitrique
- iNOS : Oxyde Nitrique Synthase inductible
- NVCI : Nausées et Vomissements Chimio-Induits
- OATP : Organic Anion Transporter Polypeptide
- OMS : Organisation Mondiale de la Santé
- ORAC : Oxygen Radical Absorbance Capacity
- PAC : ProAnthoCyanidine
- P-gp : glycoprotéine-P
- PSM : PolySaccharides Membranaires
- PXR : Récepteur Pregnane X
- RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
- RE : Récepteur aux oestrogènes
- RP : Récepteur à la Progestérone
- SMP : Syndrome Mains-Pieds
- SOD : SuperOxyde Dismutase
- TGF : Tumor Growth Factor
- TM : Teinture mère
- UE : Union Européenne
- VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

INTRODUCTION

Les plantes sont utilisées depuis l'aube de l'humanité à des fins thérapeutiques et sont à l'origine d'une grande partie de la pharmacothérapie moderne. On les retrouve dans les médecines traditionnelles chinoise, indienne (Ayurveda) ou encore japonaise (Kampo) qui sont, de nos jours, pratiquées également dans les pays industrialisés occidentaux et souvent intégrées dans la médecine conventionnelle.

Les cancers représentent une cause de morbidité et de mortalité majeure dans le monde.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a estimé en 2015 qu'ils auraient été la cause de 8,8 millions de décès cette année là, soit 15,7% de la mortalité totale. [5]

De nombreux facteurs environnementaux, liés au mode de vie et à l'industrialisation sont mis en cause dans l'augmentation de l'incidence des cancers.

Plusieurs types de médicaments anticancéreux ont été développés afin de stopper la prolifération excessive des cellules malignes, ils interviennent à différents stades du développement des cancers.

Certains médicaments bloquent la division cellulaire et empêchent ainsi les cellules cancéreuses de se multiplier, d'autres réorientent la cellule vers une « mort naturelle » : l'apoptose, et d'autres inhibent la création de nouveaux vaisseaux destinés à alimenter la tumeur (la néoangiogenèse).

Parmi ces médicaments, certains sont obtenus par synthèse chimique mais la plupart sont issus du règne végétal (soit totalement, soit en partie par hémisynthèse):

- la pervenche de Madagascar (*Catharanthus roseus*) fournit des alcaloïdes : vinblastine, vincristine, vindésine, vinorelbine, vinflunine ;

- l'if du Pacifique (*Taxus brevifolia*), originaire du nord-ouest de l'Amérique du Nord et l'if européen (*Taxus baccata*) donnent par extraction ou hémisynthèse le paclitaxel, le docétaxel et le cabazitaxel ;

- le podophylle (*Podophyllum peltatum*), d'origine américaine, fournit par hémisynthèse l'étoposide et le téniposide ;

- l'arbre de vie (*Camptotheca acuminata*), d'origine chinoise, donne par hémisynthèse le topotécan et l'irinotécan.

Face au cancer, cette affection qui met souvent en jeu le pronostic vital et dont la prise en charge est fortement iatrogène, les approches de soins non conventionnels regroupées sous le terme de médecines complémentaires et alternatives (*Complementary alternative medicine* ou CAM en anglais) font l'objet d'une attention particulière. Ce sont des pratiques médicales, soins ou produits, qui sont généralement utilisés en dehors d'une prescription médicale et pour lesquels le niveau de preuve d'efficacité est faible.

En effet, désespérés par la perception de la gravité de la maladie, les patients souhaitent bien souvent avoir recours à ces thérapeutiques complémentaires. Ils y trouvent une source supplémentaire de réponses à leur détresse.

De nombreuses stratégies peuvent être proposées ; il faut mesurer leurs bénéfices mais aussi leurs risques et les interactions potentielles avec les traitements médicamenteux établis.

Il existe une offre pléthorique de médecines complémentaires et alternatives pour les malades atteints de cancers, les plantes y occupent une place certaine. Les patients les utilisent dans le but de diminuer les effets indésirables des traitements anticancéreux mais aussi pour leurs propriétés anticancéreuses propres dans l'espoir d'améliorer leurs chances de guérison. Il est vrai que beaucoup de consommateurs croient que les plantes médicinales sont naturelles et donc sûres. Mais c'est une simplification pourtant bien dangereuse...

Cependant, la littérature scientifique recense peu de données cliniques supportant l'efficacité des plantes médicinales dans ce cadre là. Les arguments justifiant leur utilisation pour améliorer la tolérance des traitements se basent principalement sur les indications usuelles et des données pharmacologiques. Concernant leurs propriétés anticancéreuses, il s'agit surtout de données épidémiologiques et d'études pré-cliniques.

Afin d'informer et conseiller les malades atteints de cancer, il est primordial que les professionnels de santé puissent évaluer la balance bénéfice-risque de ces médecines parallèles à partir d'éléments scientifiques.

**I. L'automédication : une prise d'autonomie en
augmentation qui ne s'avère pas toujours bénéfique et
maîtrisée**

1. Dans la population générale

L'allongement de la durée de vie et surtout l'augmentation du niveau d'éducation de chacun font que l'on éprouve le besoin de se soigner par soi-même et de consulter la littérature plus ou moins scientifique pour s'informer le mieux possible.

Le problème majeur rencontré en pratique clinique est la méconnaissance par le médecin, et parfois le patient lui-même, de la consommation de ces suppléments nutritifs et plantes médicinales. Ces derniers étant en vente libre dans les supermarchés, les pharmacies ou chez les herboristes, le médecin en ignore souvent la consommation effective, la posologie (parfois excessive ou toxique), l'horaire des prises, notamment par rapport à l'horaire des prises médicamenteuses et ne peut donc anticiper le risque d'interaction médicamenteuse ni en établir le lien de causalité. Celui-ci est particulièrement important chez les patients polymédiqués, ayant une ou plusieurs affections chroniques, recevant des médicaments avec un index thérapeutique étroit et porteur d'un (ou plusieurs) polymorphisme génétique au niveau des enzymes et transporteurs impliqués dans l'effet de premier passage des médicaments, cette dernière information étant rarement disponible et accessible en dehors des essais cliniques [198].

Aux Etats-Unis, selon l'étude NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) III menée de 2007 à 2010 sur un échantillon représentatif d'adultes de plus de 20 ans, 49% des sujets ont déclaré avoir consommé des compléments alimentaires pendant le mois précédent l'enquête [208].

Au Canada, l'étude « Canadian Community Health Survey » réalisée en 2004 auprès de 34 381 sujets, rapporte que 34% des hommes et 47% des femmes ont pris un complément alimentaire dans le mois précédent l'enquête, la plus forte prévalence (60%) ayant été observée chez les femmes de plus de 70 ans [209].

Au Japon, l'étude nationale menée en 2002, NILS-NSA (National Institute for Longevity Sciences - Longitudinal Study of Aging), sur 2259 personnes de 40-82 ans, a déclaré que 55% des hommes et 61% des femmes ont consommé un complément alimentaire dans l'année précédente l'enquête [210].

En Europe, selon l'étude EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and nutrition), menée entre 1995 et 2002 dans 10 pays (Grèce, Espagne, Italie, France, Allemagne, Pays-Bas, Royaume-Uni, Danemark, Suède et Norvège) chez des adultes entre 35 et 74 ans, la consommation de compléments alimentaires varie fortement entre les pays du nord et du sud avec la plus forte prévalence au Danemark (51% des hommes et 66% des femmes) et la plus faible en Grèce (2% des hommes et 7% des femmes) [211].

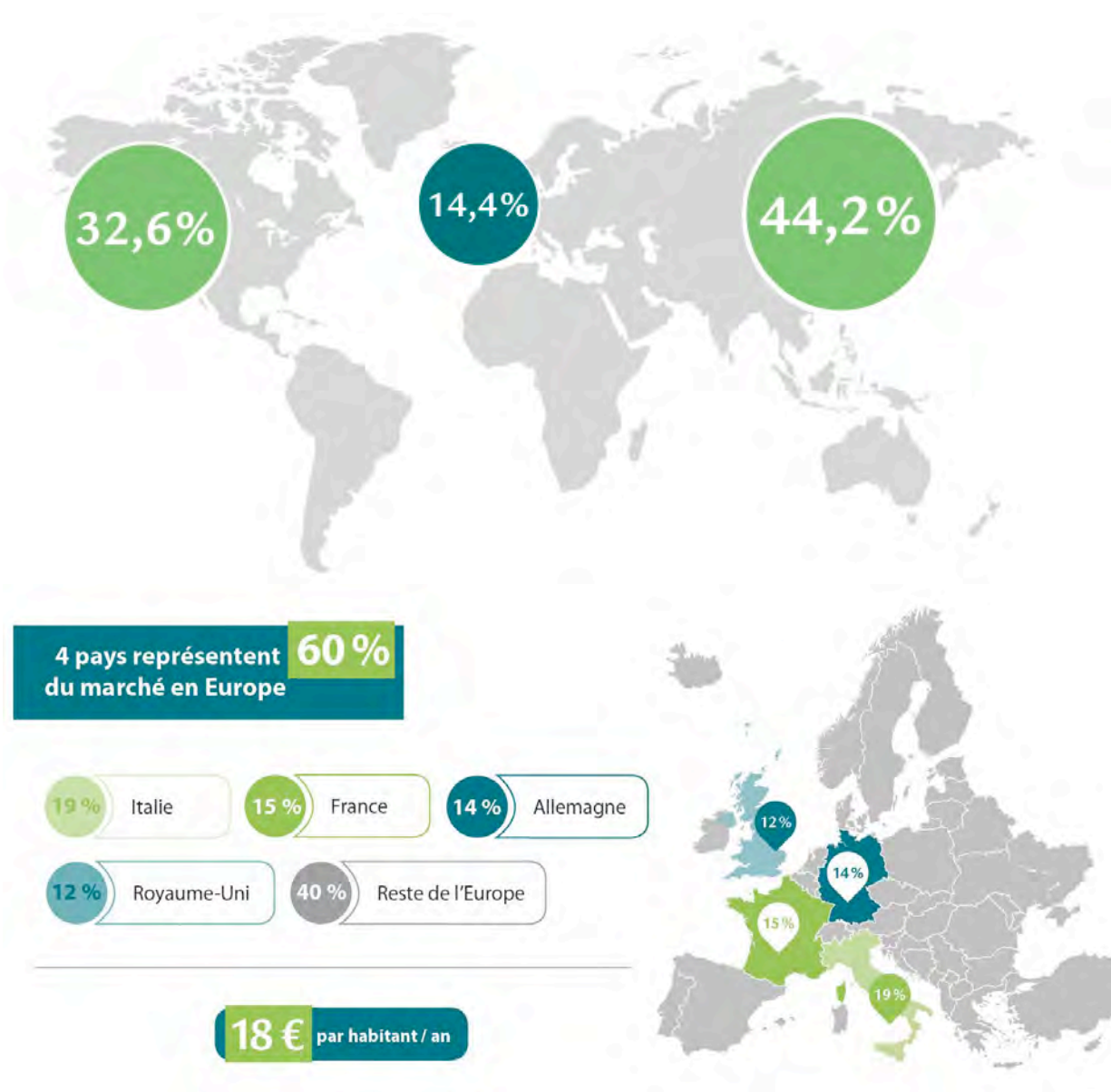
La consommation de compléments alimentaires concerne donc une part importante de la population des pays développés. En Europe, celle-ci varie nettement entre les pays du nord et ceux du sud. Cette consommation est également variable au sein de groupes de populations spécifiques.

En France, la consommation de compléments alimentaires n'est pas aussi répandue qu'aux Etats-Unis ou dans certains pays du nord de l'Europe (figure 1). Les pourcentages retrouvés varient généralement entre 15 et 30%.

Citons l'étude INCA 3 (Etude Individuelle Nationale sur les Consommations Alimentaires), réalisées sur un échantillon de 5855 individus (2698 enfants de 0 à 17 ans et 3157 adultes de 18 à 79 ans) entre février 2014 et septembre 2015. Celle-ci rapporte que 14% des enfants de 3 à 17 ans et 22% des adultes français interrogés avaient consommé au moins une fois un complément alimentaire au cours des 12 derniers mois. Un peu plus de la moitié (51%) des adultes consommateurs de compléments alimentaires n'a consommé qu'un seul produit sur les 12 derniers mois, 29% en ont consommé deux, 11% en ont consommé trois et moins de 10% en ont consommé plus de trois. Par rapport à l'étude INCA 2 (2006-2007), le taux de consommateurs de compléments alimentaires a augmenté d'environ 50%.

Ce taux augmente avec le niveau d'étude. Il est ainsi multiplié par deux entre un niveau d'étude primaire ou collège (16%) et un niveau d'étude supérieur au bac (29%). Chez les adultes, ce taux est également plus élevé chez les femmes et chez les individus de 18 à 44 ans. Une saisonnalité est aussi observée, avec une consommation plus élevée en hiver. La cure (soit une période d'au moins 3 jours consécutifs) est le mode de consommation des compléments alimentaires largement privilégié avec une durée annuelle de consommation d'environ 4 mois et demi.

Ces compléments alimentaires sont principalement achetés en pharmacie (78% pour les enfants et 45% pour les adultes), mais les achats sur Internet se sont fortement développés (1% dans l'étude INCA 2 contre 11% dans l'étude INCA 3). [159]



Le marché mondial des compléments alimentaires est estimé à 200 milliards de dollars et le marché européen s'élève à 10,3 milliards d'euros, dont 6,5 milliards représentés par les compléments à base de plantes. Le marché européen se concentre sur 4 principaux pays : l'Italie, la France, l'Allemagne, le Royaume-Uni.

Figure 1 : Marché international des compléments alimentaires [172]

2. Dans la population sous traitements chroniques

La majorité de la population sous traitements chroniques est représentée par les sujets âgés de plus de 65 ans qui représentent actuellement 13 à 15% de la population générale dans les pays occidentaux. 90% d'entre eux sont sous polythérapie, c'est-à-dire utilisant simultanément et au long cours au moins 5 médicaments.

Une étude récente menée chez 893 sujets âgés non institutionnalisés a montré que plus de 75% d'entre eux consommaient des plantes médicinales et/ou compléments alimentaires en vente libre [205].

Le nombre d'évènements indésirables sous polythérapie augmente proportionnellement avec le nombre de médicaments pris simultanément, passant de 50% avec 5 médicaments à plus de 80% avec 7 médicaments et plus [206].

La survenue d'interactions médicamenteuses chez les sujets âgés est donc favorisée par la polymédication, les altérations physiologiques responsables de modifications pharmacocinétiques (diminution de la fonction rénale, du débit sanguin hépatique, de la fonction hépatique, de la masse maigre et du volume de distribution avec risque d'accumulation), le pourcentage de traitements inappropriés prescrits et le recours à des médecines parallèles.

3. Dans la population sous chimiothérapie

Désarmés par leur maladie et parfois face à l'échec de la médecine classique, les patients atteints de cancer utilisent de plus en plus des produits complémentaires et alternatifs en association avec leur traitement chimiothérapeutique classique afin de gérer l'incertitude ou tenter de conjurer l'issue du diagnostic. Homéopathes, acupuncteurs, naturopathes, spécialistes en médecine chinoise, sophrologues (etc) sont alors souvent rencontrés.

Leur impact sur le pronostic du cancer, le risque de récurrence ou de second cancer reste mal connu et compte tenu de la fenêtre thérapeutique étroite des médicaments oncolytiques, certaines combinaisons peuvent augmenter le risque d'interactions cliniquement pertinentes. Il est vrai qu'en raison d'un manque d'enquêtes, les rapports sur les interactions pharmacocinétiques entre CAM et médicaments anticancéreux sont rares, mais on peut s'attendre à ce qu'elles contribuent de manière significative aux variations pharmacocinétiques interindividuelles et aux problèmes cliniques de toxicité et de sous-traitement observés chez certains patients.

Des chercheurs américains ont estimé que 27% des patients prenant des compléments alimentaires en plus de leur chimiothérapie étaient à risque de développer des interactions cliniquement pertinentes [158].

Les substances que l'on retrouve les plus fréquemment prises en automédication chez les patients traités pour un cancer sont le paracétamol à hauteur de 82%, les plantes médicinales (25%) et l'aspirine (13%) [61].

3.1. Confusion entre «médecines complémentaires» et «médecines alternatives »

Les médecines complémentaires et/ ou alternatives ont, selon les auteurs, de nombreux synonymes à l'origine d'une confusion pour un public non averti. On les évoque en utilisant les termes suivants : médecines parallèles, non conventionnelles, non académiques, non éprouvées, douces, naturelles, vertes, bio, globales, différentes, nouvelles.

Elles sont difficiles à définir en raison de leur diversité et leur nombre.

Mais il faut distinguer les traitements complémentaires et alternatifs, les traitements prouvés et inévalués :

- les traitements complémentaires sont des traitements adjuvants qui peuvent limiter les effets indésirables des traitements conventionnels et leur retentissement psychologique. Ils aident à l'amélioration de la qualité de vie des patients et sont utilisés en même temps que les traitements classiques spécifiques.
- les traitements alternatifs sont utilisés à la place des traitements conventionnels. Ils sont souvent présentés comme la panacée pour guérir toutes les maladies. Ces médecines alternatives peuvent être dangereuses par leur toxicité propre ou le risque que peut prendre le patient de ne plus suivre le traitement classique. L'abandon complet des traitements conventionnels au profit des médecines alternatives est rare en France, mais plus fréquent aux États-Unis ou dans les pays germaniques très consommateurs de médecines parallèles. Cette situation reste dramatique avec une perte de chance évidente pour les patients.

On considérera aussi, parmi les traitements complémentaires et alternatifs, les traitements qui ont fourni la preuve de leur efficacité et les traitements inévalués :

- les traitements évalués ont fait l'objet d'essais de qualité méthodologique correcte et/ ou ont prouvé leur efficacité clinique.
- les traitements inévalués n'ont jamais ou pas encore montré la preuve de leur efficacité. Ils reposent essentiellement sur la seule conviction de leur promoteur ou sur des témoignages favorables. On ne peut pas non plus nier la possibilité d'un effet placebo. [68]

La Commission européenne de Bruxelles a qualifié ces méthodes de « médecines non conventionnelles » car elles ont pour point commun de ne pas faire l'objet d'un consensus. [64]

La *Cochrane collaboration* considère les MAC comme « l'ensemble des systèmes, moyens et pratiques curatifs autres que ceux qui sont dominants dans une culture ou une société à un instant donné. Cet ensemble inclut toutes les idées et pratiques permettant de prévenir, de traiter les maladies ou d'améliorer la santé et le bien-être. Les frontières entre le

domaine des médecines alternatives et complémentaires et le système dominant ne sont pas toujours nettes et arrêtées ». [280]

Le NCCAM (National Center for Complementary and Alternative Medicine) et le NCI (National Cancer Institute) des États Unis classifient les MAC en cinq catégories :

- Produits naturels : vitamines, minéraux, probiotiques, plantes médicinales ;
- Approche corps-esprit : méditation, yoga, acupuncture, exercices de respiration, hypnothérapie ;
- Systèmes axés sur le corps et la manipulation : massage, ostéopathie, chiropraxie ;
- Traitements énergétiques : luminothérapie, utilisation des champs magnétiques ;
- Systèmes médicaux complets : médecine ayurvédique, médecine chinoise, homéopathie, naturopathie.

Le tableau 1 [65] présente quelques-unes des médecines complémentaires et alternatives utilisées. Il n'est pas possible de réaliser une liste exhaustive car de nouvelles MAC sont créées en permanence et elles ne sont pas réglementées.

La frontière entre les deux notions n'est pas toujours très nette puisque beaucoup de produits proposés auparavant spécifiquement pour lutter contre le cancer, de façon exclusive, sont actuellement prescrits en adjuvant des traitements classiques comme traitement de terrain ou de support.

Tableau 1: Médecines parallèles (complémentaires et alternatives) les plus utilisées [65]

Médecines parallèles	Utilisées de façon Complémentaire	Utilisées de façon Alternative
Traitement psychologiques et autres		
◆ Thérapie par l'Art	X	
◆ Biofeedback	X	
◆ Thérapie par la foi, par la prière	X	X
◆ Thérapie par le rire	X	
◆ Imagerie	X	
◆ Méditation	X	
◆ Musiothérapie	X	
◆ Qigong (respiration chinoise)	X	X
◆ Yoga	X	
◆ Médecine naturopathique	X	X
◆ Psychothérapie selon Hamer		X
Thérapie par le toucher et la manipulation		
◆ Massage	X	
◆ Auriculomédecine	X	X
◆ Acupuncture	X	
◆ Manipulation, chiropraxie, ostéopathie	X	X
◆ Electrothérapie		X
◆ Hydrothérapie	X	X
◆ Réflexologie	X	
◆ Imposition des mains, magnétisme	X	X
Plantes, vitamines et minéraux		
◆ Tisanes	X	
◆ Phytothérapie	X	
◆ Plantes chinoises	X	X
◆ Thé Essiac	X	X
◆ Remède de Bach (fleurs)	X	X
◆ Germanium		X
◆ Thé vert	X	
◆ Extrait de gui, Iscador®, viscum album	X	X
◆ Vitamines C à haute dose		X
◆ Selenium	X	X
◆ Vitamines A		X
◆ Plantes Dr Tubery	X	X
◆ Ginseng	X	
◆ Thé Kombucha	X	X

Tableau n° 1 (suite)

Médecines parallèles	Utilisées de façon Complémentaire	Utilisées de façon Alternative
Régime alimentaire		
◆ Jeune		X
◆ Ail	X	
◆ Jus de raisin		X
◆ Jus de légumes (Breuss)		X
◆ Macrobiotique	X	X
◆ Régime de Moermann		X
◆ Régime Dr Kousmine		X
◆ Instinctothérapie		X
Traitement pharmacologique et biologiques		
◆ Antineoplaston		X
◆ Thérapie cellulaire (Niehans)		X
◆ Di Bella		X
◆ DMSO		X
◆ Homéopathie	X	X
◆ Sulfate d'hydrazine	X	
◆ Thérapie Dr Burton (thérapie immuno augmentive)		X
◆ Krebiozen		X
◆ Ozonothérapie	X	X
◆ Cartilage de requin		X
◆ 714 X (anablast)		X
◆ Traitements de Beljanski		X
◆ Sérum de Vernes		X
◆ Ney tumorine		X
◆ Carzodelan		X
◆ Homéopathie (préparation homéopathiques à base d'interferon, interleukine, oligo-éléments...)	X	X
◆ Serocytols	X	
◆ 3 acides de le Foll		X
◆ Nieper (thérapie en métabolite à base par exemple d'orotates de magnésium, EAP...)		X
◆ Wobe-Mugos (thérapie enzymatique)		X

En mars 2013, l'Académie Nationale de Médecine a émis un avis concernant les MAC. Selon ce rapport, les MAC doivent être considérées avec sérieux même si leur efficacité n'est pas toujours démontrée. En revanche, l'engouement pour ces pratiques non médicales doit être limité en situation adjuvante de la médecine conventionnelle. Les MAC ne doivent pas être employées en première intention ni comme solution de remplacement.

3.2. Fréquence d'utilisation des CAM

La prévalence du recours aux CAM chez les malades atteints de cancer a été mesurée dans plusieurs enquêtes et environ 40% des patients déclarent faire appel à des médecines non conventionnelles au cours de leur prise en charge thérapeutique. Ce pourcentage varie de manière plus ou moins importante en fonction des publications, de la définition de ces médecines et de la population qui est ciblée (type de cancer, caractéristiques socioéconomiques et culturelles) [2,111]. Le sexe féminin, le niveau d'éducation, les revenus plus élevés sont associés à une prise de compléments alimentaires plus importante chez les patients atteints de cancers [213].

Une étude à l'échelle européenne rapporte une hétérogénéité importante selon les pays puisque le recours aux CAM était compris entre 15 et 73% ; dans neuf pays ce pourcentage avoisinait les 30% et ce sont les plantes médicinales qui étaient les plus utilisées [112]. En France, entre 28% et 60% des malades y auraient recours [6,7, 8].

L'utilisation des CAM chez les patientes traitées pour un cancer du sein est encore plus importante, de l'ordre de 45 à 85% selon les publications. [68]

Une étude menée au CRLCC de Lyon (Centre Régional de Lutte contre le Cancer Centre Léon Bérard) incluant 117 patientes traitées pour un cancer du sein a rapporté que 47% d'entre elles avaient pris des compléments alimentaires durant l'année précédent l'enquête. [214]

Globalement, très peu de données sont recensées sur l'usage des CAM chez les malades atteints de cancer en France (nombre restreint de sujets, données imprécises sur les produits consommés...).

En 2000, en Californie, Lee a analysé une série de 379 patientes avec un cancer du sein :

- la population noire utilise préférentiellement l'aide d'un guérisseur (36%) ;
- la population d'origine chinoise, la phytothérapie (22%) ;
- la population d'origine espagnole, les régimes particuliers (30%) et l'aide d'un guérisseur (21 %) ;
- la population d'origine anglo-saxonne, les régimes (35%) et les méthodes physiques (21 %). [66]

En parallèle, seulement 25% des infirmières estiment que leurs patients utilisent ce type d'aides thérapeutiques, spirituelles... [2]

Trois types d'interventions complémentaires ont été identifiés.

Le premier consiste à fortifier le corps pour faire face aux traitements ou pour optimiser l'action thérapeutique, le second vise à prévenir les effets secondaires des traitements dans la stimulation de l'élimination des produits toxiques (détoxification du foie notamment) et le troisième type d'intervention, quant à lui, se centre sur la consommation d'aliments ou de boissons considérés comme « anti-cancer » [69].

Une équipe de recherche française a décrit plus précisément la typologie des compléments utilisés par les patients sous chimiothérapie avec une prédominance de l'homéopathie (45%). Celle-ci est le plus souvent conseillée par le pharmacien ou le médecin et délivrée en officine. Il y a aussi les compléments alimentaires (39%), la phytothérapie (37%) et des alternatives comme l'acupuncture, la méditation, le magnétisme... (29%). Contrairement à l'homéopathie, les plantes médicinales sont majoritairement conseillées par des proches et achetées sur internet. Pour les compléments alimentaires, 40% des achats se font également sur internet ou par téléphone.

Cette même étude française a recensé au moins 16% des patients interrogés utilisant des produits diminuant ou susceptibles de diminuer l'efficacité anticancéreuse de leur chimiothérapie. [2]

Dans une autre étude qui avait pour objectif d'évaluer la fréquence de l'utilisation des thérapies complémentaires et alternatives en France chez 79 patients recevant une cure de chimiothérapie antitumorale, on a recensé près de 42% des malades qui en ont eu recours depuis le diagnostic de leur cancer. Les antioxydants étaient majoritaires (58%) avec essentiellement le sélénium, le thé vert et les vitamines A, C, E, suivis des thérapies type acupuncture, relaxation, hypnose (45%) et de l'homéopathie (36%).

Parmi ces patients utilisant des CAM, 66% n'avaient pas averti leurs médecins soit parce qu'ils estimaient que cela n'était pas nécessaire soit parce qu'ils craignaient une réaction défavorable et 50% en ignoraient les dangers potentiels [131].

3.3. Les raisons de l'attrance des patients pour les CAM

La « quête de sens », la recherche d'une signification à la maladie, peut expliquer un souhait de « retour aux sources », de s'approprier des médecines traditionnelles ou des remèdes populaires qui existent « depuis toujours ». Une explication de la cause supposée de leur cancer apparaît importante pour leur compréhension de la maladie. On retrouve les interprétations collectives mettant en cause la société (stress extérieur, pollution...) ou les blessures de l'âme.

La période des traitements initie un encadrement médical très contraignant qui rythme la vie des patients. Cette période marque une certaine soumission aux directives et interventions médicales. La recherche d'une participation active dans le choix des traitements est aussi une explication. La quête de traitements supplémentaires peut correspondre à une stratégie personnelle pour avoir un sentiment de maîtrise de sa maladie et ne pas se retrouver dans une attitude passive trop désespérée.

La chimiothérapie et la radiothérapie ont des aspects techniques difficilement concevables pour des non-professionnels, et sont vécus comme des thérapies « dures », dangereuses, avec d'importants effets secondaires, voire des complications fréquentes.

Ces effets secondaires peuvent, également, ne pas être suffisamment pris en compte par les médecins. La lutte contre les symptômes, l'amélioration de l'état général, le renforcement de l'immunité sont les raisons qui reviennent le plus fréquemment.

Les patients, face à une maladie grave qui met leur vie en péril, désirent mettre toutes les chances de leur côté en combinant plusieurs traitements dans une stratégie additionnelle. Le désir de guérir ou de vivre plus longtemps se traduit par le désir de tout essayer.

La recherche d'une médecine holistique est un argument avancé par les malades, d'une médecine qui augmentera « la résistance du corps ». Les traitements parallèles combrent, en cela, un vide car la médecine classique n'a pas de traitement à telle finalité.

La famille peut aussi faire pression sur le patient pour qu'il utilise des CAM. Elle souhaite pour le malade une prise en charge optimale qui lui donne le maximum de chances. En cas d'évolution ultérieure négative, la famille aura fait tout ce qu'elle pouvait faire, ce qui évite tout sentiment de remords ou de culpabilisation.

Le patient peut avoir davantage confiance dans des remèdes populaires conseillés par des proches qui utilisent le même langage. Pour beaucoup, le naturel est sans danger et forcément bénéfique.

Enfin, l'aspect relationnel est fondamental. La qualité du prescripteur de médecines parallèles apparaît essentielle et explique l'adhésion du malade à ces traitements : il écoute, il soutient, il prend son temps, il est calme, il est abordable. [68]

Dans une étude sur l'usage des médecines parallèles chez les patients cancéreux, les raisons de leurs utilisations diffèrent. Dans plus de la moitié des cas (53%), les malades y ont recours pour soulager la souffrance morale, 32% des cas pour stimuler le système immunitaire, 14% des cas pour réduire les symptômes de la maladie, 8% des cas pour prolonger la survie, 7% des cas pour limiter les effets indésirables des traitements médicamenteux et enfin 1% des patients utilisent ces CAM dans le but de les guérir. [59]

Concernant l'amélioration de la tolérance des traitements, on peut distinguer une approche symptomatique et une approche qui se base plutôt sur la détoxification de l'organisme. [111]

Des entretiens semi-dirigés portant sur 46 patients cancéreux à des stades divers de leur maladie, traités au Centre de lutte contre le cancer Paul-Strauss de Strasbourg, ont également permis de préciser les raisons du recours à des médecines parallèles.

Les deux tiers des malades souhaitent être actifs contre la maladie, ils utilisent ces traitements pour lutter contre les symptômes (31 sur 46), améliorer leur état général ou aider à supporter les traitements, mais 20 % des malades pensent que ces médecines vont les aider à guérir le cancer.

L'homéopathie vient en tête des médecines parallèles utilisées par les malades (36 sur 46) suivie par les injections de gui (22 sur 46). Ces injections sont très populaires en Alsace, beaucoup moins dans le reste de la France ; elles sont une spécificité des pays rhénans.

Dans 41 cas sur 46, la prescription de médecine parallèle a été faite par un médecin. Il s'agit le plus souvent d'un médecin différent du généraliste, homéopathe consulté spécifiquement par le malade, dont la réputation est véhiculée par le bouche à oreille.

Dans de très nombreux cas (22 sur 46), c'est l'entourage familial ou social (amis ou milieu professionnel) qui a conseillé au malade la consultation auprès d'un médecin ou la prise d'une médecine parallèle.

La rémunération et le coût des médicaments parallèles ne sont pas des obstacles à leur prise. L'immense majorité (32 sur 46) considère que l'acte de prescription a été payé au juste prix. Le malade ne peut qu'accepter ces dépassements d'honoraires qui sont alors le témoignage d'une demande volontaire et active de sa part. [64]

3.4. Que pensent les médecins des CAM ?

De nombreux médecins ne connaissent pas les CAM et sont incapables d'en parler. Parmi ceux qui ont connaissance de cette problématique, beaucoup hésitent à l'évoquer, sachant pertinemment que cela va entraîner des questions multiples et le temps de la consultation deviendra difficile à maîtriser.

Le médecin met en avant dans son argumentation « la preuve scientifique », donne des résultats d'essais internationaux ou des probabilités d'évènements possibles, en oubliant parfois la différence entre la personne face à sa maladie et éventuellement à sa mort et le collectif statistique. Il prône la médecine conventionnelle qui repose sur l'*Evidence-Based Medicine*.

Un certain scepticisme vis-à-vis des CAM est exprimé par les médecins. Le mépris, voire la colère, peut aussi être ressenti quand un patient évoque la possibilité d'un traitement complémentaire conseillé par un proche, prôné dans la presse ou sur Internet. Cette attitude peut masquer une certaine ignorance du médecin sur le sujet.

En Allemagne, le dialogue entre les différents praticiens est relativement facile. Il existe un contexte particulier lié à la découverte de l'homéopathie par Hahnemann en 1796 et au mouvement anthroposophique de Steiner en 1903. La naturopathie est une discipline reconnue officiellement depuis 1939 contrairement à la France. D'après le dictionnaire allemand « heilpraktiker » est la dénomination des personnes, non médecins, exerçant la médecine naturelle avec l'autorisation gouvernementale.

En France, le dialogue est plus compliqué. On notera la place de l'homéopathie, l'acupuncture, la mésothérapie et l'ostéopathie reconnues comme des orientations thérapeutiques par le Conseil de l'Ordre des médecins et non comme des spécialités.

Au sein de la médecine officielle, on note, quand même, de nouvelles priorités de lutte contre la maladie, une ouverture croissante au « care » permettant la prise en compte du confort et de l'intérêt du malade. Autant d'orientations qui favorisent les passerelles avec les médecines non conventionnelles.

4. Discussion sur la non-communication de l'automédication vis-à-vis des professionnels de santé en particulier les médecins et les pharmaciens

4.1. États des lieux et raisons du silence sur le recours aux CAM

Aux Etats-Unis, environ 38 millions d'adultes (soit 18,9% de la population) ont recours à des plantes ou d'autres suppléments naturels, mais seulement un tiers d'entre eux en discutent avec leur médecin [63].

Dans l'étude de Eisenberg, en 2001, portant sur 831 adultes traités pour un cancer et consommateurs de CAM, 507 patients n'ont pas dévoilé aux médecins la nature de leur traitement complémentaire, pour les raisons suivantes :

- il n'était pas important que les médecins le sachent (61%) ;
- le médecin ne l'a jamais demandé (60%) ;
- ce n'est pas « l'affaire » du médecin (31%) ;
- le médecin ne pourrait pas comprendre (20%) ;
- le médecin désapprouverait (14%) ;
- le médecin ne voudrait plus continuer à les prendre en charge (2%) [67].

Afin de préserver une certaine autonomie ou par crainte d'altérer la qualité de la relation avec leur oncologue, voire la qualité des soins, les patients taisent bien souvent leurs recours aux médecines non conventionnelles.

Pourtant, une étude française révèle une relative acceptation de la part des médecins, à condition que ces recours n'interfèrent pas avec les traitements conventionnels. Ils laissent aux patients une certaine responsabilité dans ce domaine. [69]

4.2. Quelle attitude adopter face à une demande de médecine parallèle ?

Les professionnels de santé ne sont pas spontanément amenés à s'informer sur les données scientifiques permettant d'évaluer les bénéfices et les risques de ces médecines complémentaires. Cela peut être source d'un déséquilibre d'informations et d'une incompréhension, les malades pouvant être mieux informés que les soignants.

Cependant, ils sont sollicités comme source d'informations fiables et doivent pouvoir exposer les risques potentiels de certaines pratiques, dans l'intérêt du patient, dans le respect de ses croyances et en reconnaissant les limites de leur savoir. Il convient alors de se renseigner sur le produit, son « mécanisme d'action » et de montrer au patient que l'avis positif ou négatif pour une médecine complémentaire et/ ou alternative provient d'une information critique.

L'attitude la plus appropriée à adopter repose sur l'histoire du malade, son ressenti psychologique et sur un devoir d'information qui implique une stratégie d'éducation.

La thèse de Muffat portant sur un échantillon de 55 patientes avec un cancer du sein métastatique traitées au centre Léon Bérard à Lyon, est très explicite. Les facteurs significatifs liés à l'utilisation des CAM étaient la mauvaise information des patients sur leur traitement et sur le cancer. [68]

Le désir des patients de bénéficier de traitements complémentaires ou alternatifs est considéré par certains psychologues comme un marqueur d'anxiété qui doit entraîner un soutien adapté.

Cette recherche peut également traduire une nécessité de contrôler des symptômes négligés ou mal traités par l'équipe médicale, en s'adressant à des thérapeutiques différentes, peut-être plus à l'écoute.

Les patients ont une logique qui n'est pas forcément celui du corps médical en raison d'un niveau de formation scientifique et d'un contexte culturel différents. Les représentations erronées doivent être prises en charge de manière très attentive, sans troubler le malade avec un discours scientifique inadapté.

Les professionnels de santé (médecins et pharmaciens) doivent connaître la nature des traitements complémentaires et alternatifs actuels et analyser les raisons pour lesquelles un

patient s'intéresse à ce type de traitement sans porter de jugement dévalorisant. Il est important également qu'ils assurent un suivi régulier de cette problématique au cours de l'évolution de la maladie car le patient peut modifier ses choix et ses comportements.

Il faut préciser aux patients qu'un produit naturel n'est pas forcément sans danger et décourager les interventions qui peuvent nuire aux traitements standard.

Il serait bon de sensibiliser les pharmaciens aux interactions potentielles avec les chimiothérapies, ou en tout cas de les encourager à pousser le patient à en parler avec son oncologue. Notre vigilance doit être constante tout au long du suivi du patient et un simple questionnement ouvert permet souvent de recueillir des informations que le patient ne souhaitera pas forcément partager avec son médecin.

Au moment de la consultation d'annonce du cancer, des messages d'information devraient être développés à destination des patients et de leur entourage en insistant sur l'importance du dialogue avec les professionnels de santé.

Le Code de déontologie médicale (articles 21 et 39) interdit de délivrer des médicaments non autorisés et de « proposer aux malades ou à leur entourage comme salubre ou sans danger un remède ou un procédé illusoire ou insuffisamment éprouvé », d'autant plus que les patients face au cancer sont particulièrement vulnérables. « Toute pratique de charlatanisme est interdite ». [281]

Les patients doivent être protégés afin de ne pas perdre de chance en s'orientant vers des médecines alternatives leur assurant une guérison certaine et pouvant être à risque. Ils doivent aussi être préservés de toute exploitation financière et, à l'extrême, de toute dérive sectaire.

Les professionnels de santé, dont les pharmaciens en contact direct et régulier avec les patients, doivent savoir repérer ces pratiques dangereuses et les signaler. Il est important de les encourager à ne pas abandonner leur traitement conventionnel et à consulter un praticien qualifié.

Pour les appuyer dans cette démarche, la Mission interministérielle de vigilance et de lutte contre les dérives sectaires (Miviludes) a publié en avril 2012 un guide qui leur est destiné. Ce guide mentionne que 3000 médecins seraient en lien avec la mouvance sectaire. [314]

5. L'étude française NutriNet-santé

Une importante étude française qui a débuté en 2009 et qui est toujours en cours, menée par le Pr Serge Hercberg, directeur de l'Équipe de Recherche en Épidémiologie Nutritionnelle, apporte des résultats supplémentaires et récents sur la consommation de compléments alimentaires dans la population générale et chez des sujets atteints de cancers ou en rémission [207].

Cette étude intitulée NutriNet-Santé est une grande étude de cohorte prospective d'observation portant sur une large population d'adultes, environ 278 000 sujets. Les « Nutrinautes » sont suivis grâce à un site internet développé à cet usage (www.etude-nutrinet-sante.fr). À l'inclusion et chaque année au cours du suivi, tous les sujets remplissent un dossier de base comprenant des questions sur leur alimentation, activité physique, anthropométrie (poids, taille, pratique de régime restrictifs...), sur leur mode de vie, leur état de santé. Et tous les mois, ils reçoivent des nouvelles sur l'avancement de l'étude et d'autres questionnaires pour compléter leur dossier.

Parmi tous les sujets inclus dans la cohorte, 1490 cas de cancers incidents ont été recensés en 2014, principalement des cancers du sein (43%), de la prostate (19%) et de la peau (15%).

Cette même année, l'étude s'est penchée sur la consommation de compléments alimentaires et de médicaments chez les sujets atteints de cancer ou en rémission (diagnostic établi depuis leur inclusion dans l'étude). Un questionnaire spécifique et détaillé leur a été adressé. 1081 réponses ont été obtenues.

Parmi les survivants du cancer du sein ou de la prostate, 62% des femmes (n=455) et 29% des hommes (n=101) avaient pris au moins un complément alimentaire après leur diagnostic de cancer. Les vitamines B6, C, et D et le magnésium étaient les plus souvent employés.

Parmi ces sujets atteints de cancer et consommateurs de compléments alimentaires, 18% d'entre eux avaient des pratiques de consommation potentiellement « à risque » (antécédents tabagiques et consommation de béta-carotène, cancers hormonodépendants et consommation de phytoestrogènes, interactions complément alimentaire-chimiothérapie...)

Concernant les motivations d'achats des compléments alimentaires, 48% des consommateurs en prenaient pour atténuer les effets indésirables des traitements ou lutter contre les récurrences, 54% pour « renforcer les défenses immunitaires » et 39% pour « lutter contre la fatigue ».

Parmi les 1140 compléments alimentaires déclarés par les participants, seule la moitié d'entre eux étaient pris sur prescription ou conseil d'un médecin. Pour 35% des compléments déclarés, le médecin n'était pas au courant de leur consommation par le patient. La principale raison évoquée était que les praticiens ne questionnaient pas leurs patients à ce sujet (86%).

En comparaison avec les non consommateurs, les consommateurs de compléments alimentaires étaient le plus souvent des femmes, avaient un niveau d'éducation plus élevé et un IMC plus faible. Les consommateurs de compléments alimentaires ont aussi une alimentation plus saine et des apports nutritionnels alimentaires en vitamines et minéraux plus élevés que les non consommateurs (fibres, vitamines B6, B9, C, fer, magnésium, potassium et zinc). Ils ont un mode de vie plutôt favorable à leur santé (hygiène de vie, activité physique plus élevée, non fumeurs).

D'autres études européennes et américaines ont également rapporté ces mêmes conclusions.

Cette étude a mis en évidence l'ampleur de la consommation de compléments alimentaires en France (45% des femmes et 24% des hommes) et dans des groupes spécifiques avec une plus forte consommation chez les femmes enceintes (65%) et chez les sujets atteints de cancers ou en rémission (51%).

Cette consommation s'étalait souvent sur une longue période, et surtout en hiver, suggérant potentiellement un effet sur la santé à long terme.

Les fumeurs ont moins tendance à utiliser de compléments alimentaires que les non-fumeurs bien que leur consommation est loin d'être négligeable (19%). Les effets potentiels sur la santé en association avec le tabagisme sont mal connus excepté pour le bêta-carotène qui augmente le risque de cancer chez les fumeurs. Dans l'étude, 11% des femmes fumeuses prenaient du bêta-carotène en été.

Enfin, l'étude a mis en évidence que le diagnostic d'un cancer pouvait influencer la consommation de compléments alimentaires. 27,5% des participants ont commencé, arrêté ou modifié leur consommation après le diagnostic établi.

II. Les spécialités à base de plantes accessibles par automédication : statuts associés

1. États des lieux de la situation en France

La phytothérapie recouvre l'emploi de végétaux pour soigner les maladies. Les plantes sont, le plus souvent, qualifiées de médicinales car certains de leurs organes présentent des propriétés médicamenteuses. La Pharmacopée les désigne sous le terme de « drogues végétales ».

La phytothérapie, au sens large, englobe plusieurs familles de produits n'ayant pas tous les mêmes caractéristiques : les plantes médicinales en vrac, les préparations pharmaceutiques, les médicaments à base de plantes fabriqués industriellement, les dispositifs médicaux et les compléments alimentaires.

Auparavant, en France, les pharmaciens détenaient le monopole de délivrance de ces drogues végétales mais l'évolution réglementaire récente réduit fortement ce monopole. Se pose alors la question de la qualité et de la sécurité d'emploi de ces produits...

Traditionnellement, les plantes médicinales servaient à la préparation de tisanes ou de teintures. Les progrès de la chimie au XX^{ème} siècle ont rendu cette pratique désuète dans certains pays occidentaux. Cependant, depuis une dizaine d'années, l'usage des plantes médicinales a de nouveau le vent en poupe.

Une espèce botanique peut fournir plusieurs drogues végétales, par exemple les racines et les feuilles de pissenlit peuvent être utilisées tout comme les feuilles et les fruits du cassissier. À l'inverse, une drogue végétale peut être issue d'espèces différentes, on peut citer le cas du cynorrhodon qui peut provenir de diverses espèces du genre *Rosa* (*R. canina*, *R. pendulina*) tout comme l'aubépine ou le tilleul.

Dans la Pharmacopée française XI^{ème} édition (2012), on retrouve deux listes de plantes :

- la liste A rassemble 416 plantes, elle concerne les « plantes médicinales à usage traditionnel » ;
- la liste B regroupe 130 plantes, ce sont les « plantes médicinales utilisées traditionnellement en l'état ou sous forme de préparations dont les effets indésirables potentiels sont supérieurs aux bénéfices thérapeutiques ». [457]

Les plantes de la liste B peuvent être utilisées en dilution, notamment dans les préparations homéopathiques, et sont vendues sur ordonnance exclusivement par le pharmacien.

Actualisées en juillet 2016, ces listes sont accessibles en ligne sur le site de l'ANSM.

Conformément à l'article L.4211-1-5 du Code de la Santé Publique (CSP), la vente des plantes médicinales inscrites à la Pharmacopée relève du monopole pharmaceutique sous réserve de dérogations établies par décret.

Pour les plantes appartenant au monopole pharmaceutique, leurs conditions d'utilisation et de délivrance, tout comme les préparations réalisées à partir de celles-ci, sont sous la responsabilité et la compétence du pharmacien.

Cependant, une exception existe pour des plantes dont l'usage populaire a été banalisé. On parle alors de plantes libéralisées, qui peuvent être utilisées dans l'alimentation, en tant qu'épices... Elles sont au nombre de 148 aujourd'hui. Pour ces plantes, tout commerce peut assurer leur distribution dans le respect de certaines règles (interdiction de les mélanger, vente en l'état et aucune indication thérapeutique ni aucun effet pharmacologique ne peut être revendiqué) en application du décret n° 2008-841 du 22 août 2008.

En France, l'évolution réglementaire des produits de santé à base de plantes a conduit à une réduction importante du nombre de phytomédicaments disponibles à l'officine. Plusieurs ont été retirés du marché pour être commercialisés, plus tard, comme compléments alimentaires. En juin 2015, moins de 50 figuraient sur la liste des médicaments à base de plantes de l'ANSM [164]. Cependant, certains restent parmi les médicaments sans ordonnance les plus vendus (Coquelusédal® nourrisson, Daflon®, Euphytose®, Ginkor Fort®...) [165].

En parallèle, les compléments alimentaires ont généré un chiffre d'affaire de 1,62 milliard d'euros en France en 2016 [172]. En 2007, ce marché représentait 1,08 milliard d'euros, soit déjà deux fois plus qu'en 2002 [180].

En libre accès et non soumis à prescription médicale, ces produits peuvent être vendus dans différents types de points de vente. La pharmacie reste le premier circuit de distribution de compléments alimentaires en France devant les parapharmacies, les grandes et moyennes surfaces, les magasins spécialisés et les ventes directes par correspondances/web (figure 2). Le monopole de la vente de médicaments permet aux officines de conserver un avantage sur la distribution de produits de santé notamment celle des compléments alimentaires. Leur crédibilité est renforcée par le conseil apporté par les pharmaciens. [172]

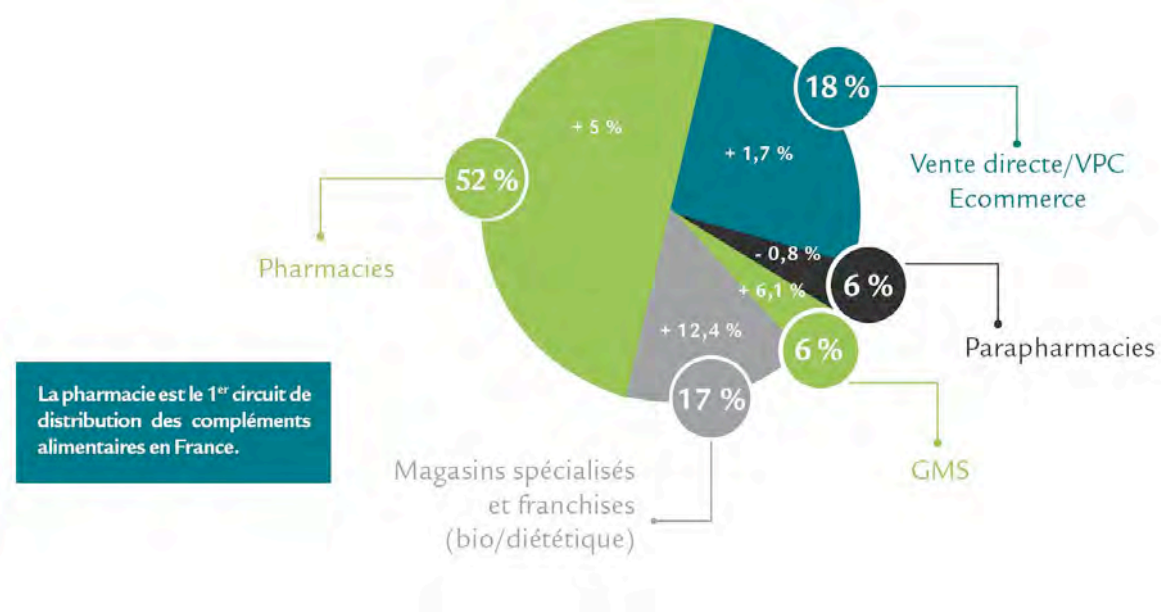


Figure 2 : Répartition du marché des compléments alimentaires par circuit de distribution en 2016 et évolution par secteur par rapport à l'année 2015 (%) [172]

Il est important d'avoir en tête ces chiffres car plus de la moitié des ventes sont sous la responsabilité des pharmaciens d'officine.

La consommation de ces produits est due :

- pour 41 % à la prescription médicale ou le conseil d'un médecin ;
- pour 15 % à la découverte spontanée du produit (en linéaire, sur Internet ou autre) ;
- pour 14% au conseil d'un parent ou ami ;
- pour 12% au conseil d'un pharmacien [172].

Les autres critères de sélection sont notamment la composition, les labels (bio, écologique), le prix et les promesses.

Les acheteurs font essentiellement partie des classes moyennes de la population.

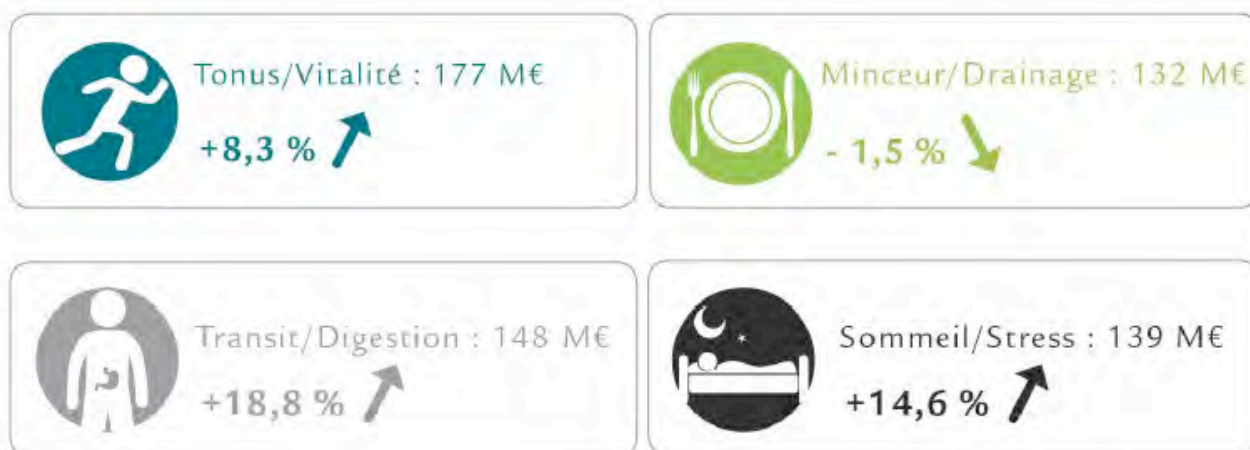
Le profil type est une femme de plus de 35 ans, qui pratique une activité physique et prend soin de sa santé et de son alimentation [172].

Les consommateurs de compléments alimentaires sont sensibilisés aux thématiques de l'alimentation et la santé et montrent une volonté de prévention, que ce soit dans un objectif de bien-être, de santé ou de beauté.

La consommation se fait sous forme de cure généralement et en fonction des saisons. Les vitamines et minéraux sont les compléments les plus consommés. [172]

L'amélioration du tonus et le bien-être digestif sont les secteurs où la demande est la plus forte. On retrouve, ensuite, les compléments alimentaires aidant à la réduction des troubles du sommeil/ stress puis ceux à visée minceur (figure 3).

Le sommeil, les maux de l'hiver et le stress sont 3 indications pour lesquelles les français considèrent que les produits de santé naturels présentent des avantages par rapport aux médicaments classiques. [172]



Les promesses orientées « santé » progressent tandis que la minceur régresse.

Figure 3 : Poids des 4 familles de compléments alimentaires en tête du marché pharmacie/ parapharmacie/ GMS en 2016 et évolution par rapport à 2015 [172]

La pharmacie propose une offre orientée santé alors que la beauté pèse sensiblement plus lourd en parapharmacie et en grandes et moyennes surfaces (GMS) (figure 4). [172]

- Poids valeur des catégories par circuit

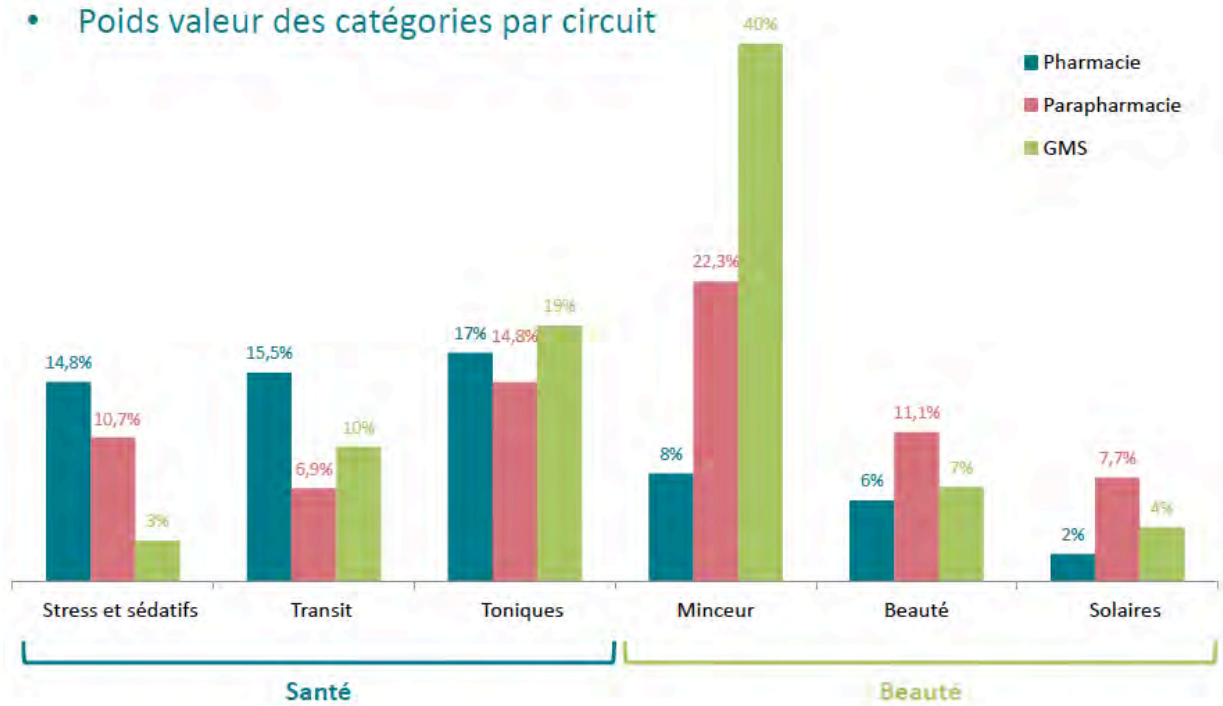


Figure 4 : Représentation des catégories de compléments alimentaires en fonction des circuits de distribution en 2016 [172]

Le marché des compléments alimentaires est dominé par 2 types d'ingrédients : les plantes et les vitamines et minéraux (figure 5). 64% des compléments alimentaires contiennent au moins une plante. [172]

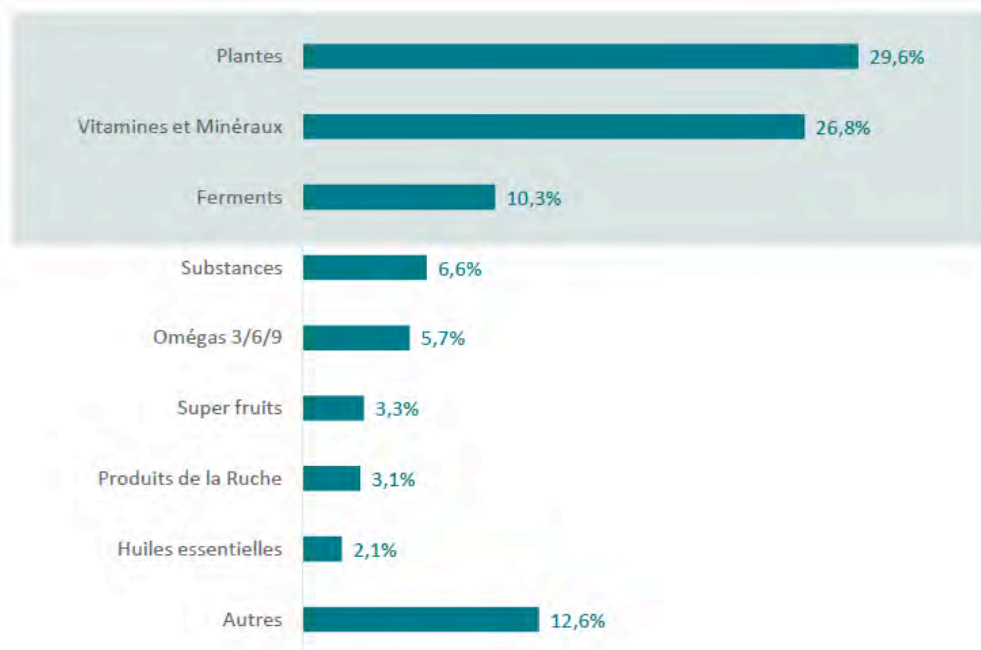


Figure 5: Composition des compléments alimentaires consommés en France en 2016

[172]

Arkopharma® occupe une position dominante sur le circuit de la pharmacie et parapharmacie avec plus de 22% de part de marché en 2009, tandis que Juvamine® est le leader pour les grandes et moyennes surfaces avec 37% de part de marché. On comptait, en 2016, 351 marques de compléments alimentaires à base de plantes sur les 431 marques de compléments alimentaires disponibles en France [172].

Cet engouement pour les compléments alimentaires peut s'expliquer par la prise de conscience par les consommateurs que leur équilibre alimentaire influence leur état de santé suite, notamment, à la mise en place du Programme National Nutrition Santé (PNNS) lancé en 2001 [295].

De plus, les pratiques et recommandations des professionnels de santé évoluent. Le déremboursement de certains médicaments a conduit à une augmentation des prescriptions et des ventes de compléments alimentaires, notamment à base de plantes [180].

Depuis quelques années, des dispositifs médicaux à base de plantes apparaissent sur le marché français (exemple Cyscontrol Médical®, Toplexil Phyto®, Voxlysopaïne®...). Ils remplacent parfois des compléments alimentaires de composition identique mais ne pouvant pas légalement disposer d'une allégation thérapeutique.

2. Les phytomédicaments et médicaments de médication familiale à base de plantes

La vente des médicaments à base de plantes est réservée aux pharmaciens, au même titre que les médicaments allopathiques conventionnels. Comme pour ces derniers, l'expertise pharmaceutique est indispensable afin d'en garantir la qualité, la sécurité et le bon usage.

Le médicament est défini par le CSP comme « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou l'animal, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier les fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique » [179].

D'un point de vue réglementaire, on différencie les phytomédicaments et les médicaments de médication familiale à base de plantes.

Pour les médicaments de médication familiale à base de plantes, les fabricants demandent l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) auprès des autorités de santé compétentes, l'ANSM ou l'EMA (European Medicines Agency), qui leur permettra une commercialisation dans les pharmacies d'officine uniquement. Cette AMM est comparable à celle délivrée pour les médicaments conventionnels. Les exigences sont les mêmes, les produits doivent répondre aux mêmes critères de sécurité, de qualité et d'efficacité, ainsi qu'au même règles d'étiquetage et de rédaction des notices.

Dans de rares cas, les laboratoires peuvent faire une demande d'AMM dite « classique » (Permixon®...), ou une demande d'AMM dite « allégée », ce qui représente la majorité des cas.

Dans le cas des médicaments à base de plantes à AMM « classique », on ne retrouve jamais le terme « plantes » dans l'indication. On peut citer le cas du Tadenan® 50mg capsule molle, extrait de prunier d'Afrique : « Ce médicament est indiqué dans le

traitement de certains troubles de la miction (émission d'urine) liés à l'hypertrophie (augmentation de volume) de la prostate ».

Pour les « AMM allégée », la procédure d'enregistrement est simplifiée et a été intégrée dans le CSP [167]. Avec cette procédure, les laboratoires doivent toujours démontrer que les médicaments sont sûrs et de qualité pharmaceutique, mais ils n'ont pas l'obligation d'apporter la preuve de leur efficacité clinique ni de faire des analyses toxicologiques. Ce statut est reconnu sur la base de la tradition (usage traditionnel) et de données d'évaluations cliniques préliminaires (usage médical bien établi).

La directive européenne 2004/24/CE du 31 mars 2004 visant à une harmonisation de la réglementation des phytomédicaments au sein de l'Union Européenne et transposée en droit français en 2007 indique qu'il s'agit de « tout médicament dont les substances actives sont exclusivement une ou plusieurs substances végétales ou préparations à base de plantes, seules ou en association ».

Ce texte assouplit les règles d'accès au marché communautaire pour les médicaments répondant à des critères d'ancienneté d'usage et d'innocuité déterminés.

Il existe 2 catégories de phytomédicaments : les médicaments traditionnels à base de plantes et les médicaments d'usage médical bien établi à base de plantes.

Les médicaments traditionnels à base de plantes :

- ont des indications appropriées pour une utilisation sans intervention d'un médecin ;
- sont exclusivement administrés selon un dosage et une posologie spécifiée ;
- ont une administration par voie orale, externe ou par inhalation ;
- ont au moins 30 ans d'usage traditionnel dont 15 ans dans l'UE.

On considère que leur innocuité est démontrée et leur efficacité plausible du fait de l'ancienneté de l'usage.

Le dossier concernant la qualité du médicament doit assurer l'absence de toxicité voire d'effets secondaires sur la base de la bibliographie préexistante, et suivre à la lettre la monographie correspondante publiée concernant la plante, le type d'extrait, les conditions d'emploi... [216]

Pour exemple, nous pouvons citer le cas bien connu du Mildac® 600mg comprimé enrobé extrait sec de sommité fleurie de millepertuis, qui possède l'indication suivante :

« Médicament à base de plantes **utilisé traditionnellement pour** le traitement des manifestations dépressives légères et transitoires ».

Les médicaments d'usage médical bien établi à base de plantes :

- ont un usage médical bien établi depuis au moins 10 ans dans l'UE.

La procédure d'enregistrement simplifiée doit contenir une documentation bibliographique scientifique actuelle démontrant l'efficacité et la sécurité du médicament.

Prenons l'exemple du Tanakan® 40mg comprimé enrobé, extrait sec de *Gingko biloba* :

« Médicament à base de plantes **indiqué dans** le traitement symptomatique de certains troubles cognitifs du sujet âgé (en particulier troubles de la mémoire) à l'exception de tout type de démence confirmée, de troubles secondaires à des médicaments, à une dépression ou à des troubles métaboliques ».

Le Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) de l'EMA référence l'ensemble des données concernant l'usage des drogues végétales dans une liste de monographies disponibles en libre accès sur le net. Celles-ci servent de référentiel pour distinguer l'usage traditionnel de l'usage médical bien établi des plantes lorsque cela est possible. On y retrouve les indications thérapeutiques, les données d'efficacité et de toxicité, les formes d'utilisation (tisane, poudre ou extrait), les posologies, les précautions d'emploi, les effets indésirables, les contre-indications et les interactions médicamenteuses. La substance végétale doit être sous une forme et à une dose correspondantes à ces usages traditionnels ou bien établis.

Ces monographies servent ensuite de base lors de l'examen des demandes d'enregistrement des médicaments contenant ces substances et permettent au HMPC d'émettre une opinion positive ou négative sur leur mise sur le marché.

3. Les compléments alimentaires et compléments alimentaires à base de plantes

3.1. Définition réglementaire

Le marché des compléments alimentaires est en progression depuis une quinzaine d'années. Ces produits, dont la moitié comporte une ou plusieurs plantes dans leur composition, font partie du quotidien de millions de Français.

En 2002, la publication de la Directive européenne 2002/46/CE a donné aux compléments alimentaires un cadre réglementaire propre et de fait un véritable statut ainsi qu'une harmonisation de leur législation dans les états membres de l'Union Européenne. Les autorités européennes ont pris conscience de la nécessité d'encadrer le secteur des compléments alimentaires afin d'améliorer la sécurité des consommateurs et réguler les pratiques pour une concurrence plus juste. La Directive a été par la suite transposée en droit français avec beaucoup de retard par le Décret d'application n° 2006-352 du 20 mars 2006.

Selon ces textes, les compléments alimentaires sont définis comme « des denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique, seuls ou combinés ».

Les nutriments sont définis comme pouvant être :

- des vitamines, minéraux,
- des plantes et préparations de plantes possédant des propriétés nutritionnelles ou physiologiques,
- des substances à but nutritionnel ou physiologique, c'est-à-dire des substances chimiquement définies obtenues par purification des préparations végétales (exemple : la caféine). [178]

Dans cette définition la plus récente, sont exclues les substances, plantes ou préparations à base de plantes possédant des propriétés pharmacologiques et destinées à un usage exclusivement thérapeutique.

À noter qu'avant cette date, les compléments alimentaires étaient considérés comme des aliments, ils étaient, à ce titre, soumis aux mêmes règles que les autres produits alimentaires, à part quelques dispositions spécifiques concernant, notamment, l'étiquetage. Cette nouvelle définition ajoute à la liste des produits autorisés les plantes et les phytoconstituants (polyphénols, terpènes, alcaloïdes), les micronutriments (vitamines, minéraux et oligo-éléments, acides gras essentiels, acides aminés) et les anti-oxydants, ce qui n'était pas le cas auparavant puisque seuls les vitamines et les sels minéraux entraient dans la définition du compléments alimentaires du 15 avril 1996 (« un produit destiné à être ingéré en complément de l'alimentation courante afin de pallier une insuffisance réelle ou supposée des apports journaliers ») [181].

Comme les médicaments, ils sont vendus sous forme de doses (gélules, pastilles, comprimés, sachets, ampoules buvables, flacons munis d'un compte-gouttes...), ce qui peut entraîner une confusion dans la tête du consommateur.

On s'éloigne avec cette définition de celle que le Professeur Jean Trémolières, l'un des pères de la nutrition moderne, attribuait aux aliments, à savoir « une denrée alimentaire comestible, nourrissante, appétente, et coutumière ». Cette idée s'est progressivement modifiée avec la reconnaissance de la valeur diététique des aliments, le développement de la chimie organique et celui des sciences de la nutrition.

Même si certains compléments alimentaires sont vendus dans les officines, leur distribution est possible dans tous les commerces après déclaration à la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF). Celle-ci dispose d'un délai de 2 mois pour s'opposer à la commercialisation (4 mois si décision conjointe avec l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES)), faute de quoi l'inscription sur la liste des compléments alimentaires s'effectue sur le fait.

Il faut cependant reconnaître que la dénomination « compléments alimentaires » n'est pas vraiment adaptée pour les plantes. En effet, ce ne sont pas des compléments « nutritionnels » ayant pour but de compléter une alimentation normale mais des « suppléments alimentaires » employés dans certaines conditions bien précises et sur une durée limitée.

3.2. Les vitamines et minéraux autorisés dans les compléments alimentaires

Les vitamines et minéraux constituent une famille essentielle, c'est la plus consommée des compléments alimentaires. Mais nous ne rentrerons pas dans les détails car ce n'est pas l'objet de cette thèse.

La Directive 2002/46/CE fournit la liste des substances autorisées dans la composition des compléments alimentaires.

Toutefois, la réglementation européenne actuelle ne fixe pas les doses maximales autorisées pour chacune de ces substances. C'est le droit national (arrêté du 9 mai 2006) qui prévôt pour le dosage de ces produits ainsi que les doses maximales journalières tolérées. Au-delà de ces quantités définies, il s'agit de médicaments.

Nous rappelons que dans l'étymologie du mot pharmacologie, « pharmakon » signifie à la fois le remède et le poison. C'est, sans conteste, une question de dose.

Les vitamines utilisées dans la fabrication des compléments alimentaires sont les vitamines A, D, E, K, B1, B3, B5, B6, B8, B9, B12 et C.

L'arrêté du 9 mai 2006 définit aussi la liste des substances à partir desquelles elles peuvent être extraites.

Les minéraux utilisés dans la fabrication des compléments alimentaires sont le calcium, le magnésium, le fer, le cuivre, l'iode, le zinc, le manganèse, le sodium, le potassium, le sélénium, le chrome, le molybdène, le fluorure, le chlorure et le phosphore.

La DGCCRF impose en plus, pour certains minéraux, des critères de pureté (niveaux limites en arsenic, plomb, mercure, cadmium).

Les compléments alimentaires à base de plantes, qui nous intéressent davantage dans ce travail, doivent respecter les teneurs maximales en nutriments fixées par l'article 5 du Décret n°2006-352. En effet, certaines plantes contiennent des vitamines et minéraux au sens du Décret de 2006. C'est le cas par exemple de l'acérola riche en vitamine C.

Ils doivent également respecter les teneurs maximales définies pour les substances à but nutritionnel ou physiologique. Citons l'exemple du guarana riche en caféine.

3.3. Les substances végétales autorisées dans les compléments alimentaires

Les compléments alimentaires à base de plantes occupent une place à part et leur approche nécessite une vision particulière.

Les règles fixées par la Directive européenne de 2002 ne contiennent pas de dispositions spécifiques relatives aux substances autres que des vitamines ou des minéraux. La situation est devenue confuse et des plantes inscrites à la Pharmacopée française et strictement médicinales, ont été utilisées comme ingrédient dans les compléments alimentaires. Dans ce contexte contradictoire, le besoin de clarification était évident et nécessaire.

L'« arrêté plantes » du 24 juin 2014 et entré en vigueur le 1er janvier 2015, issu d'une harmonisation européenne, établit la liste des plantes autorisées dans la composition des compléments alimentaires (annexe I) ainsi que les conditions de leur emploi (annexe II et III), en application de la procédure de reconnaissance mutuelle prévue à l'article 16 du décret n°2006-352 du 20 mars 2006.

Cet arrêté est destiné à tous les exploitants du secteur alimentaire intervenant à tous les niveaux de production, de transformation et de distribution des compléments alimentaires contenant des préparations à base de plantes. Mais, ces dispositions s'appliquent en premier lieu au responsable de la première mise sur le marché français, que cela concerne le fabricant ou le distributeur. En effet, selon la DGCCRF, le responsable de la première mise sur le marché est « l'opérateur localisé en France, qui fabrique le produit ou qui se présente comme fabricant en apposant son nom, sa marque ou tout autre signe distinctif, ou qui représente le fabricant lorsque celui-ci n'est pas établi en France, ou qui introduit le produit lorsque le fabricant est établi dans un autre Etat de l'Union Européenne, ou qui importe le produit en France ».

La liste comprend environ 540 espèces végétales correspondant à plus d'un milliers de parties utilisées. Les champignons n'y sont pas inclus, bien qu'ils répondent à la définition des « plantes » et des « drogues végétales ».

Les plantes peuvent être classées en quatre catégories :

- les plantes traditionnellement utilisées en alimentation humaine (environ 80, exemple : le chou, la tomate, l'oignon...);

- les plantes inscrites à la Pharmacopée française à usage thérapeutique non exclusif, dites plantes « libérées » ou de « vente libre » (environ 130, exemple : le tilleul, la menthe poivrée, la cannelle...) ;
- les plantes médicinales inscrites à la Pharmacopée et à usage thérapeutique exclusif, dites « non libérées » (environ 110, exemple : l'harpagophytum, l'échinacée, l'eschscholtzia...) ;
- les plantes « nouvelles » en alimentation, elles sont relativement méconnues en France et issues de pharmacopées traditionnelles, entre autre asiatique (environ 220, exemple : le lotus des Indes, la noix de Malabar...). [173]

Pour chacune des espèces listées, les substances à surveiller sont précisées. Il s'agit soit de substances toxiques à effets indésirables qui seront à rechercher (par exemple, les alcaloïdes pyrrolizidiniques dans la bourrache), soit de constituants responsables des effets physiologiques qui seront à doser (par exemple, la caféine dans la noix de cola).

Des restrictions sont également apportées pour 73 plantes. On peut citer l'interdiction de l'huile essentielle de sauge officinale ou les avertissements concernant le thé : « Les recommandations d'emploi ne doivent pas conduire à une ingestion quotidienne d'épigallocatechine gallate supérieure à 300 mg », les drogues à hétérosides hydroxy-anthracéniques : « réservées à l'adulte, à éviter chez les femmes enceintes ou allaitantes et à ne pas prendre sur une durée prolongée » ou encore les plantes à phyto-estrogènes : « à éviter en cas d'antécédents personnels ou familiaux de cancer du sein » ... [173]

Enfin, les plantes « exotiques » et d'utilisation non traditionnelle en Europe doivent émarger au règlement « novel food » car leurs impacts sur les populations européennes sont encore peu connus. Il conviendra, toutefois, d'éviter ces plantes innovantes dont les connaissances chimico-pharmaco-toxicologiques sont floues sur le plan scientifique.

De nouvelles données scientifiques peuvent également conduire au retrait d'une plante ou partie de plantes. L'arrêté serait alors modifié en conséquence et les produits impactés retirés du marché.

L'article 11 de l'« arrêté plantes » ajoute que « ne peuvent pas rentrer, dans la fabrication des compléments alimentaires, les préparations de plantes pour lesquelles un usage médical bien établi a été identifié par le comité des médicaments à base de plantes de l'Agence européenne des médicaments, dans les conditions de cet usage ».

Une plante médicinale n'est pas interdite d'emploi dans les compléments alimentaires. En revanche, un complément alimentaire répondant à la définition du médicament selon le CSP sera considéré comme tel. Cette qualification résulte souvent du dosage en actifs. Dans d'autres cas, l'usage thérapeutique est lié à un type de préparation. Prenons l'exemple de la racine de valériane, l'usage médical est bien établi sur la base d'essais cliniques et de documentations scientifiques pour un extrait hydro-alcoolique 40-70% d'alcool avec une posologie jusqu'à 3 fois par jour dans les cas de tension nerveuse légère ou avec une posologie d'1 à 2 fois par jour dans les troubles du sommeil. Les autres extraits ou formes auront un usage traditionnel afin d'aider le sommeil.

La notice de l'arrêté du 24 juin rappelle que des plantes ou préparations de plantes non autorisées dans les compléments alimentaires en France (et donc non listées dans l'annexe I), mais commercialisées dans des compléments alimentaires dans d'autres pays de l'UE, bénéficient d'une procédure d'autorisation simplifiée et peuvent donc être commercialisées en France selon l'article 16 de l'arrêté [168]. L'administration française ne peut s'y opposer ou limiter son autorisation sauf si elle apporte la preuve d'un risque pour la santé humaine.

Par exemple, un produit, fabriqué en France, contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) est considéré dans notre pays comme un médicament, il doit donc obtenir une AMM garantissant au consommateur, sécurité, innocuité et efficacité (sur la base d'un usage traditionnel et médical bien établi). En effet, cette plante, couramment utilisée dans le traitement des dépressions légères, est un puissant inducteur enzymatique du cytochrome P450 et de nombreux cas d'interactions médicamenteuses ont déjà été rapportés, notamment avec des médicaments à faible marge thérapeutique (immunosuppresseurs, anti-vitamines K, contraceptifs oraux, statines).

En revanche, en Belgique et en Allemagne, le millepertuis est inscrit sur une liste positive de plantes pouvant être utilisées dans des compléments alimentaires. Les effets pharmacologiques sont identifiés au-dessus d'une certaine dose. S'il n'y a pas d'effet pharmacologique identifié, le millepertuis est alors classifié comme plante alimentaire. Si la dose pharmacologique effective est atteinte, la plante est définie comme médicament par fonction.

Ainsi, des gélules à base de millepertuis peuvent être commercialisées en Belgique et en Allemagne et, au nom de la libre circulation des marchandises, ces compléments

alimentaires pourront également être importés et commercialisés en France. Il s'agit d'une procédure de reconnaissance mutuelle selon l'article 16 du décret n°2006-352.

Cependant, un produit qui aurait été qualifié de complément alimentaire dans un Etat membre, peut se voir attribuer la qualité de médicament dans l'état d'importation dès lors qu'il en présente les caractéristiques.

Plusieurs points ont été soulevés après la publication de cet arrêté mettant en évidence des paradoxes liés à la réglementation française et européenne et à un défaut d'harmonisation entre médicaments et compléments alimentaires. On peut citer le cas de l'oranger amer dont l'ANSM a interdit en 2012 la prescription par les médecins et la réalisation par les pharmaciens de toute préparation à visée amaigrissante, à base d'écorce du fruit de *Citrus aurantium*. Cette interdiction n'affectant pas, cependant, le secteur de l'industrie alimentaire puisque cette matière première végétale figure dans l'« arrêté plantes ».

3.4. Une problématique d'interface entre nutrition et santé

De nombreuses questions sont soulevées avec l'émergence de la problématique nutraceutique de ces produits dits « frontières » que l'on peut définir comme des aliments comportant des substances actives et revendiquant un effet bénéfique sur la santé.

Les compléments alimentaires à base de plantes n'ont pas de valeur nutritionnelle à proprement parler : valeur énergétique et apports en macronutriments (glucides, lipides et protides) non significatifs, apports micronutritionnels (vitamines, minéraux et oligo-éléments) négligeables à quelques exceptions près (vitamine C de l'acérola, silice de la prêle...).

Leur intérêt est ailleurs : ils sont source de composés phytochimiques, substances à effets physiologiques. Les effets des iridoïdes de l'harpagophytum, des lignanes du lin, des isoflavones de soja ou des acides valéréniques de la valériane ne relèvent pas du registre nutritionnel mais bien d'une finalité santé.

La notion de dose est aussi importante. Un grand nombre de plantes peuvent avoir des effets physiologiques à doses faibles ou modérées, des effets pharmacologiques à doses plus importantes et parfois, des effets toxiques à fortes doses.

Ces effets biologiques bénéfiques pour la santé, au-delà du nutritionnel, illustrent l'idée d'un positionnement intermédiaire entre l'alimentaire et le pharmaceutique.

Une activité physiologique adjuvante d'un traitement médicamenteux et/ou la contribution à la réduction d'un risque de complications sont intéressantes dans le cadre d'une prise en charge globale du patient, comme chez le diabétique avec la réduction de l'impact glycémique par la gomme de guar ou l'action antioxydante des polyphénols contribuant à réduire les processus de stress oxydatif impliqués dans les complications.

Le terme nutraceutique est un néologisme créé à la fin des années 1980 à partir du préfixe « nutri- » de « nutrition » ou « nutriment » et du suffixe « -ceutique » de « pharmaceutique » ou « thérapeutique » par un médecin américain, Stephen L. De Felice. À l'origine de l'histoire de la nutraceutique se trouve la carnitine, présente dans la viande, et biosynthétisée à partir d'acides aminés. Son rôle dans la mitochondrie sur le métabolisme des acides gras présente un intérêt et des applications potentielles en thérapeutique. Mais du fait de son caractère naturel, aucun laboratoire pharmaceutique n'a souhaité s'engager dans des essais cliniques lourds à des fins d'AMM. En effet, les substances naturelles bénéficient difficilement de protection industrielle. C'est dans ce contexte que S. De Felice a créé le terme de « nutraceutique » qui caractérise les aliments ou leurs composants qui présentent des propriétés médicales utilisées en thérapeutique. Très rapidement, le concept a été exploité par le marketing. On retrouve parfois le terme synonyme « alicament », contraction d'aliment et de médicament ou encore « aliment santé ». Il peut s'agir, par exemple, des yaourts aux probiotiques ou des margarines enrichies en phytostérols. [178]

3.5. Les différents types d'allégations

3.5.1. La notion d'homéostasie

Le comité de santé publique du Conseil de l'Europe se réfère à l'homéostasie pour distinguer les aliments et compléments alimentaires des médicaments. L'homéostasie caractérise l'état de personnes dont les paramètres biologiques restent dans des limites considérées normales.

Ainsi, les compléments alimentaires présentent des effets physiologiques de maintien, de soutien ou d'optimisation des fonctions physiologiques normales [178].

Les médicaments présentent des propriétés destinées à restaurer, corriger ou modifier les fonctions physiologiques. Rétablir l'homéostasie en corrigeant un état pathologique sera la conséquence d'un effet pharmacologique donc du médicament.

Un effet physiologique est un effet sur la fonction qu'exerce un organe dans le cadre de ses activités habituelles au sein de l'organisme. Il s'oppose à un effet physiopathologique qui correspond à un effet sur une situation anormale entraînant une dysfonction d'un organe dont il cherche à corriger l'anomalie. Enfin, un effet pharmacologique ou thérapeutique résulte de l'impact d'une substance exogène sur un tissu, une cellule, impact qui se traduit par une réponse plus ou moins intense au niveau clinique et/ ou biologique [181].

Même s'il existe des frontières juridiques bien définies entre un complément alimentaire et un médicament, il n'existe pas de frontière claire entre un effet dit physiologique et un effet pharmacologique. Il s'agit plutôt d'un continuum entre un état d'équilibre et l'apparition d'un état pathologique. Une même molécule, un même produit, une même plante pourront avoir les deux en fonction de la dose, de la présentation ou de l'intention du geste thérapeutique ou du conseil nutritionnel.

3.5.2. Les allégations autorisées

La législation interdit aux producteurs de compléments alimentaires de revendiquer une quelconque activité thérapeutique. L'étiquetage, la présentation et la publicité qui en sont faites ne peuvent attribuer à ces produits des propriétés de prévention ou de traitement d'une maladie humaine. Le complément alimentaire ne soigne pas. En revanche, les allégations nutritionnelles et de santé sont autorisées.

Par allégation, il faut comprendre tout message ou toute représentation, non obligatoire, qui affirme, suggère, ou implique qu'une denrée alimentaire possède des caractéristiques particulières.

La notion d'allégation se retrouve dans le Règlement CE n°1924-2006 du Parlement européen et du Conseil du 20 décembre 2006, entré en application le 1er juillet 2007. Il encadre ces allégations portant sur les denrées alimentaires (aussi bien les aliments que les

compléments alimentaires), objet jusqu'alors de toutes sortes de promesses fantaisistes sans fondement, afin d'harmoniser les législations au sein des Etats Membres et de protéger le consommateur. Ce règlement garantit donc que toute allégation figurant sur l'étiquette d'un produit alimentaire vendu au sein de l'UE est justifiée par des preuves scientifiques.

Le règlement distingue 3 types d'allégations :

- l'allégation nutritionnelle, relative à la présence ou l'absence de macro- ou micro-nutriments, renvoyant à des propriétés nutritionnelles bénéfiques, par exemple « à teneur réduite en lipides » ou encore « source de magnésium ».
- l'allégation santé qui se réfère à l'existence d'une relation entre un composant et la santé, par exemple « les stérols végétaux contribuent au maintien d'une cholestérolémie normale » ou encore « le lait source de calcium contribue au maintien du capital osseux ».
- les allégations relatives à la réduction d'un facteur de risque de développement d'une maladie humaine, par exemple : « Il a été démontré que les esters de stanols végétaux abaissent/réduisent le taux de cholestérol sanguin. Une cholestérolémie élevée constitue un facteur de risque de développement d'une maladie cardiaque coronarienne » [216].

En revanche, les allégations comportant une mention thérapeutique indiquant qu'un nutriment prévient une pathologie ou la guérit ne sont pas autorisées en Europe (exemple : « le calcium prévient l'ostéoporose »).

Même si on ne parle pas de maladie dans l'allégation, le facteur de risque est forcément lié à celle-ci et donc identifiable et identifiée par le consommateur. On entre par une voie détournée dans le domaine de la prévention d'une maladie humaine et donc, de façon indirecte, dans le domaine de la thérapeutique.

Les deux derniers types sont communément réunis sous une même dénomination d'allégations de santé, elles-mêmes différenciées en :

- allégations de santé dites « fonctionnelles » ou « génériques » à savoir :
 - o celles relatives au rôle d'un nutriment ou d'une autre substance dans la croissance, le développement et les fonctions de l'organisme ;
 - o celles relatives aux fonctions psychologiques ou comportementales ;

- celles relatives au contrôle du poids.

Elles sont applicables à tous les compléments alimentaires contenant les actifs concernés et sont fondées sur des « preuves scientifiques généralement admises ». Il en existe 229 portant essentiellement sur des vitamines et minéraux. Par exemple, « la vitamine E contribue à protéger les cellules contre le stress oxydatif » ou « le zinc joue un rôle dans le processus de division cellulaire ». Cette liste figure à l'annexe du Règlement (UE) n°432/2012.

- allégations dites « spécifiques », qui portent :
 - sur la réduction d'un facteur de risque de maladie
 - sur le développement et la santé infantile.

Pour toute nouvelle allégation, les Etats membres transmettent les requêtes des industriels à l'European Food Safety Authority (EFSA), où elles sont examinées par le groupe « Dietetic products, Nutrition and Allergies » (NDA), qui transmet ensuite son opinion à la Commission Européenne. Celle-ci prend alors la décision avec les 27 Etats membres de valider ou non ces allégations. Ainsi, pour des allégations nouvelles fondées sur des preuves scientifiques récentes ou appartenant exclusivement à un fabricant, l'allégation peut devenir la propriété de ce fabricant et être utilisée exclusivement par lui pendant cinq ans. La protection dont il bénéficie alors est assimilable à un brevet. [172]

Cependant, concernant les plantes, l'EFSA, qui évalue les dossiers d'autorisation d'allégations, a formulé un avis négatif pour la majorité des demandes. Elle justifie ces refus par trois motifs principaux : l'insuffisance de caractérisation de l'ingrédient à base de plante, une relation non établie entre les composants et la santé, et l'insuffisance de preuves chez le sujet sain car seuls les essais cliniques chez l'homme sain sont pris en considération.

Avec un peu de bon sens, on peut admettre qu'apporter la preuve précise d'une efficacité clinique chez un homme sain passe par un choix de paramètres non évidents à établir... Quels paramètres prendre dans la mesure où l'homme sain possède par définition des paramètres biologiques « normaux » et comment mettre en évidence une amélioration physiologique ? Or pour les plantes médicinales, les essais sont bien souvent menés dans le cadre d'états physiopathologiques.

On peut citer un exemple d'avis négatif concernant la consommation de proanthocyanidines de canneberge et la réduction de la colonisation bactérienne du tractus urinaire par inhibition de l'adhérence d'*Escherichia coli* P-fimbriae aux cellules uro-épithéliales, les preuves, notamment cliniques, ont été jugées insuffisantes pour établir une relation de cause à effet [178].

Pour échapper à cette contrainte, certains laboratoires n'hésitent pas à mettre sur le marché ces produits en tant que dispositifs médicaux, ce qui est source de confusion.

La Commission européenne a d'ailleurs décidé de mettre en suspens, fin 2016, la procédure d'autorisation communautaire des allégations concernant les plantes pour déterminer si cette méthode d'évaluation est bien appropriée et si la tradition peut être prise en compte pour justifier les effets sur la santé de certaines plantes. Il est à noter que les autorités compétentes du secteur de l'alimentation, l'ANSES et l'EFSA, ne reconnaissent pas la tradition comme preuve scientifique d'efficacité, contrairement à l'ANSM avec les phyto-médicaments, mais uniquement de sécurité. C'est également pour cette même raison que de nombreuses demandes d'allégations pour les plantes sont refusées.

Toutes les allégations de santé concernant les microorganismes, comme les « probiotiques » ont également été rejetées ainsi que la plupart portant sur les propriétés antioxydantes de substances ou de denrées alimentaires.

L'utilisation des compléments alimentaires à base de plantes s'est développée de façon quasi anarchique en raison de nombreux facteurs comme l'idée préconçue que se fait le public voulant que « tout ce qui est naturel est forcément bon ». On oublie que les plantes ont développé, pour assurer leur survie vis-à-vis des prédateurs, des moyens de défense notamment des substances toxiques pour tous comme des alcaloïdes, des saponines...

Ce nouveau marché est aujourd'hui l'objet d'enjeux industriels et commerciaux puissants mais une très forte pression économique et concurrentielle constitue une source de dérapage quant à la réalité des promesses.

Cependant, le problème qui se pose aux industriels distributeurs est double : soit ils commercialisent sous le nom de simples compléments nutritionnels des substances potentiellement dangereuses comme les phytoestrogènes de soja, soit ils s'engagent dans le parcours long et coûteux pouvant les amener à l'obtention d'une AMM.

Les Académies de Médecine et de Pharmacie ont estimé, dans un rapport commun de 2010, que ne devraient porter le nom de compléments alimentaires que les produits bien définis, (excluant donc les produits à base de plantes), qui sans répondre à la définition du médicament, sont utilisés en cas de carence ou de déficience (insuffisance d'apport ou d'assimilation). Elles insistent également sur le fait que, dans la mesure où les compléments alimentaires peuvent présenter un intérêt éventuel dans certains groupes de populations spécifiques (ex : femmes enceintes, personnes âgées en institution, jeunes enfants...), leur utilisation relève étroitement du conseil médical et/ou pharmaceutique. [216].

4. Les dispositifs médicaux (DM)

Cette troisième catégorie de produits à base de plantes est plus récente.

Il est vrai que les dispositifs médicaux sont souvent des instruments, appareils, équipements ou logiciels mais ils peuvent être également des « matières ou produits (...) destinés par le fabricant à être utilisés chez l'homme à des fins médicales et dont l'action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par modification du métabolisme ». [171, 172].

L'action principale du dispositif médical est donc obtenue par des moyens physiques (par exemple, une action mécanique, une barrière physique, le remplacement ou le soutien d'un organe ou d'une fonction de l'organisme...)

C'est ainsi que des extraits végétaux exerçant des effets thérapeutiques par un moyen considéré comme mécanique ont pu être commercialisés dans la catégorie des dispositifs médicaux de classe I ou IIa (risque faible ou moyen).

Ils permettent de prévenir, contrôler, traiter, atténuer une maladie et peuvent donc disposer d'une indication thérapeutique.

Sur le plan réglementaire, le fabricant soumet son produit à une procédure d'évaluation de la conformité aux exigences essentielles (autocertification ou certification par un organisme notifié) pour obtenir le marquage CE (Communauté Européenne) et sa mise sur le marché au sein de l'Union Européenne conformément au principe de libre circulation. Ces dispositifs médicaux à base de plantes dépendent ensuite de l'ANSM comme les médicaments.

Cependant, ils n'entrent pas dans le monopole pharmaceutique car ils n'ont pas une finalité diagnostique.

Depuis début 2016, les dispositifs médicaux destinés à être avalés doivent désormais être classés III ou à risque élevé et évalués cliniquement par l'EMA. Une période de transition de 3 ans est prévue. [163]

5. Les huiles essentielles (HE)

L'aromathérapie ne sera pas détaillée dans cette thèse, bien qu'elle soit issue des plantes. Elle se distingue de la phytothérapie par l'utilisation des essences, des huiles essentielles et des hydrolats aromatiques des plantes médicinales.

L'huile essentielle est une substance odorante volatile produite par certaines plantes et pouvant être extraite sous forme de liquide obtenu par distillation de plantes aromatiques à la vapeur d'eau (mode d'extraction le plus utilisé).

Bien que ce soit des concentrés actifs qui peuvent s'avérer dangereux s'ils ne sont pas utilisés à bon escient, les huiles essentielles sont en vente libre. En France, comme dans la plupart des pays européens, elles peuvent être commercialisées hors officines (grandes surfaces, magasins spécialisées, Internet) sauf une quinzaine d'entre elles, dont la liste est arrêtée par décret, qui font partie du monopole pharmaceutique.

Les huiles essentielles peuvent avoir des statuts différents et la réglementation applicable dépend de l'usage préconisé. Le responsable de leur mise sur le marché se doit d'informer les consommateurs sur le mode et les précautions d'emploi. Le caractère multi-usage n'est pas reconnu, un seul usage doit figurer sur l'étiquette.

Il existe plusieurs modes d'utilisation :

- par voie orale,
- par voie cutanée,
- en diffusion/ inhalation.

Les huiles essentielles peuvent entrer dans la fabrication de médicaments.

Elle peuvent aussi être vendues en tant que :

- ingrédients cosmétiques : il convient donc d'être particulièrement prudent vis-à-vis des risques d'allergies, de photosensibilisation, de brûlures.
- denrées alimentaires : dès lors qu'une huile essentielle est destinée à être ingérée et qu'elle ne répond pas à la définition du médicament, elle doit entrer dans cette catégorie :

- pour un usage aromatique : les doses d'emploi doivent être compatible avec une utilisation en tant qu'arôme ou aromatisant (2% au maximum)
 - en tant que complément alimentaire : la déclaration est alors obligatoire auprès de la DGCCRF. Les mentions dites « thérapeutiques » (prévention ou traitement de maladies) ne sont pas autorisées.
- parfums d'ambiance : pour l'usage en diffusion.
 - produits biocides : certaines huiles essentielles sont utilisées dans des produits désinfectants. Une déclaration préalable à la mise sur le marché doit être effectuée ainsi qu'une déclaration annuelle des quantités de produits mis sur le marché auprès du ministère en charge de l'environnement. Une déclaration de toxicovigilance doit également être déposée.

Les huiles essentielles délivrées uniquement en pharmacie sont identifiées comme ayant un rapport bénéfice/risque négatif ; il est préférable de ne pas les délivrer. Elles ne sont disponibles que dans le circuit pharmaceutique en raison de leurs propriétés neurotoxique (absinthe, thuya, sauge officinale), irritante (sabine, moutarde), phototoxique (rue) ou cancérigène (sassafras). [166]

6. Les médicaments homéopathiques

Selon la directive européenne (92/73/CEE), l'homéopathie correspond à l'utilisation de souches homéopathiques ayant une concentration inférieure à 4 DH (décimale Hahnemannienne) ou à 2 CH (centésimale Hahnemannienne).

Les médicaments homéopathiques sont fabriqués par des laboratoires pharmaceutiques, selon des méthodes de préparations définies par la Pharmacopée européenne, et sont vendus uniquement en pharmacie.

Cependant, en raison du degré de dilution des souches homéopathiques qui garantit l'absence de toxicité, les exigences demandées pour la mise sur le marché ne sont pas les mêmes que celles demandées pour les médicaments d'allopathie.

Ces médicaments regroupent :

- les souches à nom commun : ces médicaments sont composés d'une seule souche ayant subi une (ou plusieurs) dilution homéopathique, et fabriqués en série à l'avance par un laboratoire. Ils sont vendus sous leur dénomination scientifique latine et présentent comme caractéristique commune de ne pas posséder d'indication thérapeutique, de posologie ou de notice, conformément au principe selon lequel une souche peut correspondre à plusieurs symptômes et être prescrite pour des pathologies différentes. L'autorisation de mise sur le marché est remplacée par un enregistrement simple qui permet cependant d'assurer la qualité et la sécurité du médicament. Par exemple : Arnica 9 CH granules.
- les formules de prescriptions courantes : ces médicaments sont composés d'une association de souches homéopathiques à une certaine dilution, et préparés en série à l'avance par un laboratoire. Les formules sont standardisées.
Par exemple : Ipeca composé granules → Ipeca 3 CH + Antimonium tartaricum 3 CH + Drosera rotundifolia 3 CH + Anemone pulsatilla 3 CH + Phellandrium aquaticum 3 CH + Ferrum phosphoricum 3 CH + Antimonium sulfuratum aureum 3 CH + Bryonia 3 CH.
- les préparations magistrales homéopathiques : ces médicaments sont préparés selon une prescription médicale, destinée à un malade déterminé en raison de

l'absence de spécialité pharmaceutique disponible. Ils peuvent être composées d'une seule souche (préparation magistrale unitaire) ou de plusieurs (préparations magistrales complexes).

- les médicaments homéopathiques à nom de marque ou spécialités homéopathiques : ils associent généralement plusieurs principes actifs homéopathiques, comportent une indication thérapeutique, une posologie et sont accompagnées d'une notice. Une AMM est nécessaire, mais le laboratoire n'a pas besoin de fournir les résultats d'essais cliniques et de toxicité. Ce sont des médicaments adaptés à l'automédication. Par exemple : Sédatif PC®, Angipax®.
- les macérats glycéринés dilués au 1 DH : ils sont issus de la gemmothérapie, qui utilise des tissus embryonnaires végétaux en croissance tel que des jeunes pousses, bourgeons, radicules, préparés par macération dans un mélange alcool-glycérine. Le macérat glycéринé dilué au 1 DH est la seule forme médicamenteuse des remèdes de gemmothérapie car c'est la seule forme définie par la Pharmacopée française. La forme concentrée, le macérat-mère, préparée dans un mélange eau-alcool-glycérine n'est pas un médicament. Il a le statut européen de « complément alimentaire à base de plantes » (directive 2002/46/CE).
- les teintures mères (TM) : leur mode d'obtention consiste en une extraction des molécules présentes dans une plante, le plus souvent, ou d'une partie/ totalité d'un animal/ insecte par un solvant hydro-éthanolique. En considérant leur nature (extrait hydro-éthanolique non dilué) et leur préparation (sans dynamisation), ces TM peuvent être assimilables à des extraits utilisables en phytothérapie. Cependant, elles restent considérées comme homéopathiques au regard de leur utilisation clinique (tradition d'usage homéopathique). Toutefois, l'ANSM considère le statut « à part » des TM (notamment par l'absence de dilution) par une demande d'AMM et non d'enregistrement pour répondre à la fois aux problèmes scientifiques que posent ces extraits mais aussi à l'aspect légal des enregistrements (minimum 2CH ou dilution au 1/10 000ème).

7. Les formes pharmaceutiques

Outre les différents statuts, ces produits à base de plantes se présentent sous diverses formes :

Présentation	Formes galéniques
Formes solides	- plantes en vrac - poudre totale / poudre totale cryobroyée - extrait sec/ nébulisat
Formes liquides	- tisane (infusion/ décoction / macération) - extrait fluide - extrait fluide de plante fraîche standardisé et glycéринé (EPS) - teinture mère / teinture - suspension intégrale de plante fraîche (SIPF) - macérat glycéринé - sirop - huile essentielle/ hydrolat
Autres	- pommade - gel

- Poudre totale : elle est obtenue après séchage et broyage de la plante et ne subit aucun traitement chimique. Elle représente la forme la plus proche de la plante à l'état naturel.
- Poudre totale cryobroyée : le cryobroyage consiste à pulvériser la partie active de la plante préalablement séchée, en la broyant à froid, sous azote liquide à -196°C, de manière à obtenir une poudre très fine. Cette technique permet de préserver toutes les substances fragiles de la plante : pas de chaleur, pas d'oxydation, pas d'évaporation des substances volatiles ...
- Extrait sec : il ressemble à la poudre macroscopiquement mais est obtenu par un autre procédé d'extraction. La plante est broyée puis plongée dans un liquide (eau, alcool,

éther, propylène glycol). On laisse évaporer le solvant, l'extrait sec va ensuite être broyé jusqu'à obtention d'une poudre, plus concentrée en principes actifs que la poudre totale. On peut indiquer précisément la teneur en principes actifs. L'utilisation d'extraits végétaux offre aussi une meilleure garantie bactériologique.

Nébulisat : extrait sec bénéficiant d'une technique de séchage particulière. Son obtention commence par l'extraction sous forme liquide des principes actifs de la plante préalablement broyée, par macération ou lixiviation, dans un solvant. Puis le solvant est évaporé par un procédé ultra-rapide en projetant l'extrait liquide sous forme de brouillard dans un courant d'air chaud et une enceinte close (la nébulisation).

- Tisane : préparation traditionnelle réalisée à partir de plantes sèches ou de parties de celles-ci. Trois modes de préparation sont possibles : l'infusion, la décoction et la macération.

→ L'infusion est la méthode la plus utilisée lorsque la ou les drogues sont constituées de feuilles, fleurs ou de fruits. Coupés en petits fragments, ils doivent être recouverts d'eau bouillante. La mise en contact dure 5 à 15 min dans un récipient muni d'un couvercle.

→ La décoction est utilisée quand la ou les drogues sont constituées de racines, tiges, écorces ou graines, qui sont les parties les plus coriaces des plantes. Fractionnées en petits morceaux, les drogues sont placées dans de l'eau froide, qui sera portée à ébullition. Une fois celle-ci atteinte, on laisse frémir à petit bouillon pendant 5 à 20 min.

→ La macération consiste à laisser les différentes drogues en contact avec de l'eau à température ambiante durant plusieurs heures.

Après chacune de ces opérations, il conviendra de filtrer la solution obtenue.

Depuis août 2013, les pharmaciens ont à nouveau l'autorisation de réaliser des mélanges pour tisanes, en l'absence de prescription médicale, à partir de produits conformes aux spécifications de la Pharmacopée. Ces mélanges sont alors considérés comme des préparations officinales et peuvent donc être préparés à l'avance. [174]

- Extrait fluide : il est préparé en épuisant la drogue végétale réduite en poudre par lixiviation en plusieurs passages successifs dans un solvant hydro-alcoolique, sous pression réduite et température ambiante. La presque totalité des principes actifs est

extraite. Cette forme a la même concentration que la plante sèche et permet une bonne conservation dans le temps des principes actifs.

- Extrait fluide de plante fraîche standardisé et glycéринé (EPS®) : il est issu d'un procédé d'extraction breveté et correspond à une série d'extractions des molécules contenues dans la plante fraîche congelée et broyée à froid (-90°C) par des mélanges eau-éthanol aux concentrations croissantes d'alcool. L'éthanol est ensuite éliminé par évaporation sous vide, et il est remplacé par de la glycérine pour la conservation. Certains EPS sont commercialisés comme compléments alimentaires (Phytostandards®).
- Suspension intégrale de plante fraîche (SIPF®) : le procédé breveté de fabrication SIPF® garantit la conservation de l'intégralité des constituants tels qu'ils se trouvaient à l'état natif dans la plante fraîche. Moins de 24 heures après leur récolte, les plantes fraîches sont congelées dans l'azote liquide, finement broyées à -196°C et mises en suspension dans une solution hydro-alcoolique titrée à 30%. Cette conservation dans l'alcool potentialiserait les actifs de la plante et améliorerait la biodisponibilité. Il n'y a ni extraction, ni filtration, ni chauffage, ni séchage, ni dégradation enzymatique. Le Laboratoire Synergia® a acquis le brevet de fabrication.
- Macérat glycéринé : il est élaboré à partir des bourgeons, des jeunes pousses, des racines les plus fines et d'autres tissus végétaux, broyés à l'état frais et mis à macérer dans un mélange d'eau, d'alcool et de glycérine pendant plusieurs semaines.
- Sirop : solution aqueuse contenant du sucre et au moins un principe actif soluble dans l'eau. Les ingrédients sont dissous dans de l'eau pure, puis les impuretés éliminées par filtration et parce que le sucre réduit la solubilité, il est généralement ajouté à la fin.
- Huile essentielle : résultat soit de la distillation des plantes aromatiques à la vapeur d'eau, soit du pressage mécanique des zestes d'agrumes. Elles possèdent un coefficient de concentration en principes actifs très élevé par rapport à la plante sèche et ne contiennent pas le totum de la plante (ensemble des molécules actives de la partie de plante utilisée).

8. Qualité et sécurité des produits de santé à base de plantes

Pour les phytomédicaments, la qualité est la même que celle exigée pour les autres médicaments. Ils sont ensuite suivis par le système national de pharmacovigilance habituel. Pour les DM, dont les fabricants doivent prouver que le rapport bénéfice-risque lié à leur utilisation est favorable pour obtenir le marquage CE, relève de la matériovigilance.

Pour les compléments alimentaires, tout ceci est plus complexe. C'est le distributeur qui est responsable de la conformité de la mise sur le marché de son produit dans le respect des normes de sécurité et de non-tromperie du consommateur [175].

8.1. L'évaluation des allégations

Toutes les allégations doivent faire l'objet d'une évaluation par l'EFSA. Celles qui sont validées et autorisées sont ensuite intégrées dans des listes positives.

Les allégations qui incitent le consommateur à acheter un produit et qui sont fausses, trompeuses ou non avérées scientifiquement sont interdites. Ainsi, les allégations faisant référence à un rythme ou une importance de perte de poids sont interdites.

L'opinion de l'EFSA n'a cependant qu'une valeur consultative, et la décision finale est prise par la Commission Européenne, en accord avec les représentants des Etats membres et, selon les cas, du Parlement Européen.

L'EFSA a publié un guide pour les industriels afin que les dossiers déposés présentent une bonne homogénéité. Le dépositaire doit apporter la preuve scientifique au travers essentiellement de données obtenues chez l'homme sain. Ces données peuvent être complétées par des essais chez l'animal, des essais *in vitro*, des mécanismes moléculaires mais ceci n'est pas indispensable.

Or, beaucoup d'industriels, n'ayant pas l'expertise requise pour mener ces recherches, se tournent vers des centres investigateurs proposant des études cliniques « adaptées à l'allégation recherchée » : les CRO « Contract Research Organization ». Ces sociétés de recherche sous contrat sont spécialisées dans les essais cliniques. Elles peuvent être

sollicitées par des laboratoires pharmaceutiques, cosmétiques ou les industriels des compléments alimentaires. [172]

8.2. Contrôles par la DGCCRF

Dépendant du code de la consommation, la DGCCRF examine la composition des compléments alimentaires par le biais des déclarations du fabricant et réalise des contrôles à l'instar des autres catégories de denrées alimentaires. Elle est confrontée à une mission colossale car le nombre de compléments alimentaires ne cesse de croître.

La DGCCRF étudie près de 650 déclarations par mois, donnant lieu à 12% de refus.

Il est à noter que le contrôle s'effectue à posteriori (procédure déclarative) contrairement aux médicaments pour lequel le contrôle est à priori (procédure d'autorisation de mise sur le marché). Excepté pour les nouvelles allégations où le contrôle se fait toujours avant commercialisation.

En 2015, des chercheurs toulousains ont étudié et publié la composition de compléments alimentaires à base de plantes destinés à augmenter la « vitalité sexuelle ». Les deux tiers de ces produits contenaient aussi des inhibiteurs de la 5-phosphodiesterase (sildénafil, tadalafil, vardénafil) [176].

8.3. Les obligations des industriels

L'arrêté du 24 juin 2014 impose désormais aux fabricants d'intégrer dans le dossier soumis à la DGCCRF des informations précises sur la plante (identité avec la dénomination scientifique complète), la matière première végétale (parties aériennes, feuille, fleur, graine, écorce, racine), son origine géographique, les conditions de culture et de récolte, le procédé de transformation (description des étapes, ratio d'extraction), la nature de la forme galénique (poudre, type d'extrait en précisant la nature du solvant, huile essentielle...) et la préparation elle-même (dosage des constituants responsables des effets physiologiques ou des effets indésirables, pureté, stabilité...) dans le cadre du principe d'analyse HACCP (Hazard Analysis Critical Control Point = analyse des dangers et détermination des points critique pour leur maîtrise).

Le système HACCP est une méthode de maîtrise de la sécurité sanitaire des denrées alimentaires élaborée aux États-Unis dès 1959 dont l'objectif est la prévention, l'élimination ou la réduction à un niveau acceptable de tout danger biologique, chimique et physique. [177].

La garantie de l'identité de la matière première végétale est indispensable pour éviter toute substitution responsable de tromperies voire de risques sanitaires.

Plusieurs méthodes d'identification sont disponibles, que ce soit des contrôles botaniques avec les caractéristiques macro ou microscopiques, ou que ce soit des contrôles chimiques telles que des réactions d'identité ou des analyses chromatographiques. Les opérateurs peuvent pour cela suivre les monographies officielles publiées à la Pharmacopée ou des référentiels internes.

Les substances susceptibles d'avoir une activité pharmacologique doivent être dosées afin de s'assurer que les doses pharmacologiques ne soient pas atteintes lors de la consommation. Ces informations concernant l'identification et la caractérisation des préparations de plantes, depuis la récolte jusqu'au produit fini, sont retrouvées en annexe II de l'arrêté.

Il est également recommandé de concevoir des produits dans lesquels la drogue végétale est utilisée sous la forme et à la posologie correspondant à son usage traditionnel (souvent une tisane) afin d'en limiter les risques. Le recul d'utilisation assure la sécurité d'emploi. En effet, des phytonutriments non présents dans l'infusion peuvent l'être dans la poudre ou les extraits alcooliques et être responsables d'une toxicité non connue.

L'article 9 de l'arrêté du 24 juin 2014 stipule que « les préparations de plantes dont la nature ou les conditions d'emploi diffèrent significativement de l'usage traditionnel, tel qu'établi par les données généralement admises, sont soumises à un niveau d'exigence toxicologique plus élevé ».

Le procédé de fabrication doit aussi être conforme, sûr et connu car il a un impact sur la sécurité de la préparation. Le respect des dispositions européennes est primordial concernant notamment l'utilisation des solvants, qui jouent un rôle majeur dans la sélection des composants lipophiles ou hydrophiles, ou le choix des additifs.

Il est essentiel de rappeler que l'évaluation toxicologique des préparations de plantes utilisées dans les compléments alimentaires est dans tous les cas nécessaire.

Elle repose sur l'historique de données existantes dans la littérature ou sur la comparaison avec une préparation équivalente documentée. Si la préparation n'est pas décrite dans la littérature et aucune équivalence ne peut être trouvée, alors l'opérateur doit démontrer l'innocuité et l'absence de risque de la préparation par des analyses toxicologiques et des analyses de risques, telles que décrites dans l'annexe III.

Ces dossiers techniques relatifs à la qualité et la sécurité des compléments alimentaires sont à disposition des inspecteurs de la DGCCRF. La notion de traçabilité est un point important de l'« arrêté plantes », essentiel en cas de problèmes afin de remonter la filière concernée.

Les entreprises doivent donc suivre un modèle d'industrie pharmaceutique où expertise et qualification scientifique sont requises.

8.4. Les syndicats de professionnels

Afin de garantir aux consommateurs la qualité et la sécurité des compléments alimentaires, les deux syndicats de professionnels (Syndicat de la Diététique et des Compléments Alimentaires - SDCA, Syndicat national des fabricants en produits diététiques, naturels et compléments alimentaires - Synadiet) ont élaboré une charte de qualité en 2007, réactualisée dernièrement en 2015. Celle-ci constitue un engagement déontologique des entreprises adhérentes à ces deux syndicats, mais en aucun cas une obligation [180].

Le Synadiet est un syndicat professionnel indépendant créé en 1950 et qui regroupe près de 90% des professionnels du secteur des compléments alimentaires en France.

Son rôle est de proposer et de mettre en place des actions dans un but d'évolution du secteur de l'alimentation, notamment sur les thématiques ayant trait à la qualité, à l'information et à la sécurité du consommateur. Ainsi, ses missions principales sont de promouvoir et de représenter la profession auprès des instances réglementaires en France et en Europe et d'accompagner les adhérents pour l'application des exigences qualités et réglementaires.

8.5. L'étiquetage

La directive européenne impose certaines mentions sur l'emballage du produit :

- la mention « complément alimentaire » ;
- la portion journalière recommandée et un avertissement indiquant qu'il est déconseillé de dépasser cette dose journalière indiquée ;
- une mise en garde indiquant : « un complément alimentaire ne doit pas se substituer à une alimentation variée et équilibrée et à un mode de vie sain » ;
- un avertissement : « ne pas laisser à la portée des jeunes enfants » ;
- l'usage autorisé ou non par des populations spécifiques (enfants, femmes enceintes ou allaitantes,...) tel que défini dans l'arrêté plantes ;
- des avertissements liés aux composants du produits, comme pour les compléments alimentaires à base de thé : « déconseillant leur prise en dehors des repas ».

Au total, 540 plantes sont autorisées dans la composition des compléments alimentaires. Parmi elles, 73 font l'objet de restrictions qui doivent figurer sur l'étiquette. Mais ce n'est pas toujours suffisant, prenons l'exemple des plantes à hétérosides hydroxyanthracéniques, aucune mise en garde n'est présente à l'encontre des personnes ayant des problèmes cardiaques.

Les Académies de Médecine et de Pharmacie souhaitaient, dans un rapport datant d'octobre 2010 [216] que sur l'emballage figure la mention « Ce produit peut être incompatible avec certains médicaments ».

8.6. La Nutrivigilance

En France, depuis 2009, l'ANSES a pour mission de mettre en oeuvre une vigilance autour des compléments alimentaires postérieure à leur commercialisation, c'est la Nutrivigilance.

Ce dispositif de veille sanitaire est unique en Europe et concerne les nouveaux aliments, les aliments riches en vitamines, minéraux et autres substances comme les boissons

énergisantes, les compléments alimentaires et les denrées destinées à une alimentation particulière (nourrissons, sportifs, patients souffrant d'intolérances alimentaires...).

Jusqu'à présent, le système d'alerte reposait sur les fabricants qui avaient pour obligation de rapporter à la DGCCRF toute plainte pour un effet indésirable faite par un consommateur suite à la consommation d'un complément alimentaire. Ce dispositif repose désormais, aussi, sur les professionnels de santé chargés de rapporter tout évènement de ce type à l'ANSES.

L'ANSM et l'ANSES peuvent ainsi être amenées à communiquer simultanément sur des produits risquant d'interférer avec un traitement médicamenteux (exemple : la levure de riz rouge en février 2013).

Mais les déclarations d'effets indésirables sont rares car elles ne sont pas encore entrées dans les modes de raisonnement du public et des professionnels de santé. Sans vigilance, il n'y a pas de notification et donc pas d'effet indésirable recensé et ainsi une fausse impression de sécurité.

Notons que selon la catégorie de produits, les dangers ne sont pas les mêmes. Les vitamines et minéraux concernent des compléments alimentaires de composition simple, dont les besoins journaliers pour des sujets en bonne santé sont connus et leurs allégations sont facilement démontrables. Les principaux dangers sont liés aux mésusages ou aux fraudes en cas d'achats sur Internet.

La catégorie des plantes est plus problématique avec la composition des matières premières variable (sol, saisons, météo, parties des plantes utilisées, formes galéniques...), la traçabilité, les problèmes de contamination (pesticides, compositions frauduleuses, contamination par des substances médicamenteuses, métaux lourds, plantes toxiques, microorganismes) et aussi le mésusage (usage prolongé, éloignement de l'usage traditionnel, surdosage).

La colonisation fongique des compléments alimentaires à base de plantes a déjà été rapportée avec plusieurs mises en garde sur leur utilisation chez l'immunodéprimé [245]. Dans une étude menée au CHU de Rennes, des analyses mycologiques ont été réalisées sur 42 compléments alimentaires à base de plantes, 11 étaient positifs en culture majoritairement pour *Aspergillus sp*, des champignons reconnus comme potentiellement pathogènes pour l'immunodéprimé. Ces produits avaient été principalement achetés en pharmacie (35/42). [245]

Un mélange incorrect d'espèces de plantes peut être malencontreusement réalisé. Une herbe chinoise, *Aristolochia fangchi*, a remplacé par erreur une autre plante (*Stephania tetrandra*) destinée à un régime amaigrissant : en 1992 en Belgique, plus de 40 personnes ont développé une insuffisance rénale et 50 % d'entre elles ont présenté un cancer urothélial. [68]

Les plantes responsables d'éventuelles intoxications aiguës sont souvent bien connues mais leur toxicité chronique reste parfois inconnue. Il est donc prudent d'éviter l'utilisation prolongée des compléments alimentaires en auto-prescription, notamment à base de plantes, et de préférer des cures espacées dans le temps sauf si l'absence de risque a été prouvée en cas d'usage au long cours.

8.7. La liste BelFrIt

Le projet BelFrIt est issu d'un groupe de travail informel regroupant la France, la Belgique et l'Italie. Ces trois pays ont décidé d'unir leurs efforts en 2012, suite aux nombreuses divergences d'approche de l'UE concernant l'utilisation des plantes dans les compléments alimentaires, pour élaborer une liste commune de plantes dont l'emploi pourrait être admis sous réserve que les fabricants respectent les exigences de qualité imposées par le droit européen.

Une liste de 1029 plantes et de 11 champignons a ainsi été établie et peut être accessible sur le site de la DGCCRF. Elle regroupe toutes les informations relatives à l'identité de chaque plante, les parties utilisées et les molécules intrinsèques nécessitant une surveillance tout au long du processus de fabrication. Ce travail de recherche bibliographique repose sur la tradition afin de déterminer empiriquement des conditions d'emploi sûres.

Cependant, cette liste n'a aucune valeur juridique que ce soit en France ou en Europe et ne peut donc servir de justification réglementaire pour l'emploi d'une plante ; il s'agit avant tout d'une aide à destination des fabricants pour la gestion des risques, dans une réflexion plus globale d'analyse des dangers.

Elle apporte donc des informations supplémentaires à la liste de l'annexe I de l'« arrêté plantes » avec pratiquement deux fois plus de plantes listées avec 47% de restrictions contre 13% pour l'arrêté.

9. Les conséquences pour le pharmacien

L'une des principales conséquences de « l'arrêté plantes » du 24 juin 2014 reste l'atteinte du monopole pharmaceutique. Cette constatation est à rapprocher de la baisse du nombre de spécialités pharmaceutiques à base de plantes, au profit des compléments alimentaires, statut moins contraignant et plus rentable pour les industriels.

Le marché des produits à base de plantes est porteur face à l'engouement des consommateurs pour le naturel. Cependant, nombre de plantes autorisées, qui peuvent être qualifiées de « nouveaux ingrédients », sont méconnues des équipes officinales. C'est, par exemple, le cas de végétaux issus de médecines traditionnelles non occidentales.

Si un pharmacien d'officine connaît bien tout ce qui touche au médicament, il peut se trouver en difficulté face à des produits ne répondant pas forcément à ses compétences d'autant qu'il a la pleine responsabilité de ce qu'il vend. Notons que les officinaux restent trop dépendants des sociétés commerciales pour leur formation continue, même si le nombre d'inscrits aux diplômes universitaires progresse constamment.

L'avenir du pharmacien passe par la réelle valeur ajoutée santé, savoir conseiller des produits à caractère nutraceutique en traitement de terrain des pathologies ou en adjuvant dans les maladies chroniques offre un potentiel important.

Il est également primordial d'être capable d'évaluer la valeur des produits proposés sur le marché car tous ne se valent pas.

Le pharmacien d'officine se doit de sélectionner minutieusement les compléments alimentaires qu'il choisit de commercialiser en privilégiant les laboratoires pouvant justifier de la mise en place de procédures qualité, proches de celles que l'on peut retrouver dans l'industrie pharmaceutique (Arkopharma®, Boiron®, Naturactive®...).

Avant de référencer des plantes ou des produits nouveaux apparus « dans l'air du temps », il est de son devoir de s'intéresser aux données cliniques et toxicologiques disponibles à leur sujet. Lorsqu'elles sont insuffisantes, c'est le rôle et l'honneur de la profession de ne pas vendre ces produits et d'expliquer au patient le manque de recul ou l'absence de preuves fiables justifiant un tel choix.

Un dialogue permet d'engager les patients à s'interroger sur leurs propres pratiques de santé et à opter pour des références dont la qualité et la sécurité sont mieux connues.

Dans la mesure du possible, et lorsqu'elles existent, il est préférable de privilégier des alternatives intégrant des plantes connues, des formulations simples et reconnues traditionnellement.

À défaut, si des produits « récents » et mal connus devaient se révéler risqués pour la santé, les pharmaciens les ayant commercialisés engageraient pleinement leur responsabilité.

Le pharmacien doit donc utiliser toutes ses compétences scientifiques et son savoir-faire pour choisir les produits qu'il référence.

Le pharmacien, traditionnel « gardien des poisons », s'est historiquement vu confier la détention et la dispensation des plantes médicinales et des médicaments qui en sont dérivés. Même si les contours de ce monopole ont évolué, le pharmacien dispose d'une expertise spécifique. Il peut poser les bonnes questions à ses patients pour assurer la sécurité de leur emploi. Il peut repérer les interactions médicamenteuses, les contre-indications et les effets indésirables liés à ces produits, aidé en cela par l'utilisation du Dossier Pharmaceutique (DP).

Dans le cadre de la délivrance, le professionnel doit sensibiliser le patient au fait que l'origine naturelle du produit ne le dispense pas d'un bon usage et qu'il est important de respecter les précautions d'emploi et les posologies préconisées.

Le conseil officinal doit apporter suffisamment d'informations pour que les utilisateurs de compléments alimentaires ne les confondent pas avec des médicaments. Leur place et leur présentation dans l'officine doivent clairement prendre en compte cette distinction.

Enfin, le déremboursement de certains médicaments et la pratique d'une automédication incontrôlée peuvent favoriser l'usage abusif de compléments alimentaires. Le pharmacien doit veiller à ce que ses patients gardent une consommation raisonnable et raisonnée. Il est important de les éclairer sur les dangers liés au mésusage.

Dans la suite de cette thèse, nous considérerons, par souci de simplification, comme produits à base de plantes au sens large l'ensemble des produits mentionnés dans la deuxième partie, c'est-à-dire les compléments alimentaires au sens réglementaire du terme, les médicaments et les dispositifs médicaux à base de plantes, sauf précision contraire. Les consommateurs, pour la plupart, ne font pas la différence entre ces statuts réglementaires.

III. Enquête réalisée chez des patientes atteintes de cancers gynécologiques et traitées par chimiothérapie à l'hôpital de la Croix-Rousse entre octobre 2014 et septembre 2015

1. Généralités sur le cancer du sein et autres cancers gynécologiques

Le cancer est une maladie caractérisée par la prolifération anarchique de cellules au sein d'un tissu de l'organisme. Ces cellules dérivent toutes d'un même clone qui a acquis certaines caractéristiques lui permettant de se diviser indéfiniment et de pouvoir former des métastases.

1.1. Épidémiologie

Depuis 2004, le cancer est devenu la première cause de mortalité en France. Il est la première cause chez l'homme (33%) et la deuxième chez la femme (24%) après les maladies cardiovasculaires. C'est aujourd'hui un problème majeur de santé publique. Le gouvernement en a fait une priorité sanitaire ; les plans Cancer de 2003-2007 et 2009-2013 marquent cette volonté de lutte contre le cancer en France et de prise en charge des malades. [22]

En 2017, on estime à 400 000 le nombre de nouveaux cas de cancers (incidence) en France soit environ 1100 diagnostics par jour.

On retrouve au premier rang le cancer du sein (58 968 cas), suivi du cancer du poumon (49 109), de la prostate (48 427) et du côlon-rectum (44 872). La femme est plus touchée par le cancer du sein puis du côlon-rectum et du poumon tandis qu'il s'agit du cancer de la prostate puis du poumon et du côlon-rectum pour l'homme.

Pour les autres cancers féminins, l'utérus représente 2,8% des nouveaux cas de cancers en 2017 (11 202 cas) et 1,2% pour le cancer des ovaires (4714 cas). [18]

Entre 1980 et 2012, on observe une augmentation de +110% de l'incidence du cancer. Cette augmentation résulte de l'accroissement de la population, de son vieillissement, de l'évolution de l'exposition aux facteurs de risque et du perfectionnement des méthodes de diagnostic et de dépistage. [21]

Les femmes atteintes d'un cancer du sein ont une probabilité élevée de guérir. En effet, à un an, le taux de survie est de 97%, à deux ans il est de 90% et à cinq ans il est de 85%. Ce

taux diminue avec l'âge et varie également en fonction du stade du cancer lors du diagnostic. [21] Les évolutions inverses de la mortalité et de l'incidence du cancer du sein peuvent en partie s'expliquer par les progrès thérapeutiques, une amélioration de la prise en charge thérapeutique et par les campagnes de dépistage.

En 2017, le nombre de décès par cancer est estimé à 150 000 en France soit environ 410 décès par jour. Le cancer le plus meurtrier est le cancer du poumon, suivi du cancer du côlon-rectum, du sein et de la prostate. Chez la femme, il s'agit du cancer du sein avec 11 883 décès en 2017, et chez l'homme du cancer du poumon avec 20 815 décès la même année. [18]

1.2. Les traitements

Les traitements du cancer ont pour but de :

- guérir le patient en enlevant la tumeur et en supprimant toutes les cellules cancéreuses ;
- diminuer le risque de récurrence ;
- allonger la durée de vie ;
- améliorer la qualité de vie.

Ces objectifs sont modulables selon le type de cancer et le stade d'évolution. Plusieurs traitements existent et peuvent être utilisés seuls ou en association pour renforcer leur efficacité et améliorer le pronostic du patient.

La décision thérapeutique dépend des caractéristiques du cancer et de ceux du malade. Elle est prise obligatoirement lors d'une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) entre un chirurgien, un radiologue et un oncologue. Elle s'appuie sur des référentiels de bonnes pratiques.

La prise en charge thérapeutique a pour but d'effectuer un contrôle locorégional qui est assuré par la chirurgie et la radiothérapie. Les traitements médicamenteux agissent sur la tumeur primaire mais ils préviennent et traitent les métastases également.

1.2.1. Chirurgie

Elle consiste à enlever toute la tumeur ou une partie de celle-ci en fonction de sa localisation. Cette exérèse large est la condition essentielle de la guérison.

Elle peut concerner la tumeur primitive, les ganglions lymphatiques satellites, une récurrence ou même des métastases.

Il existe plusieurs types de chirurgie :

- à visée curative : radicale lorsque la tumeur est extraite avec une exérèse totale de l'organe (on parle de mastectomie totale pour la glande mammaire), ou conservatrice (tumorectomie) si la résection de l'organe est limitée. L'objectif est la guérison. Le traitement conservateur est prédominant, mais certaines patientes ne peuvent pas en bénéficier car les tumeurs sont trop volumineuses ou de mauvais pronostic.
- à visée palliative : réduction au maximum du volume de la tumeur, des métastases résécables ou des complications de fin de vie.
- à visée préventive.
- chirurgie de reconstruction.
- chirurgie de la douleur : neurochirurgie d'interruption des voies de nociception.

La chirurgie est le traitement anticancéreux le plus efficace mais pour s'assurer d'une rémission complète, elle peut être associée à d'autres traitements. Son efficacité est proportionnelle à sa précocité, à la largeur de l'exérèse et au faible envahissement tumoral.

Les principales complications sont les œdèmes et lymphocèles (épanchements lymphatiques) et le préjudice esthétique. Le risque infectieux est accru en cas de curage ganglionnaire. Une raideur, faiblesse du bras ou une mobilité réduite peuvent survenir en cas de chirurgie mammaire et axillaire.

1.2.2. Radiothérapie

Elle consiste à irradier les cellules par des électrons, photons ou rayonnements Gamma afin d'induire des lésions du patrimoine génétique suffisamment importantes pour entraîner la mort cellulaire. Les rayons touchent aussi bien les cellules tumorales que les cellules saines.

La radiothérapie externe utilise une source d'irradiation à distance tandis que la curiethérapie (ou radiothérapie interne) place la source radioactive à l'intérieur de la tumeur ou dans une cavité corporelle proche. La radiothérapie métabolique consiste à injecter un isotope radioactif qui va se fixer de manière spécifique sur les cellules cancéreuses et diriger les rayons sur ces mêmes cellules.

Il existe plusieurs types de radiothérapie :

- à visée curative : seule ou en association à la chirurgie et/ ou la chimiothérapie. Après une chirurgie conservatrice seule, la radiothérapie permet de réduire le risque de rechute locale.
- à visée palliative : pour freiner l'évolution du cancer, notamment lors de localisations métastatiques osseuses et cérébrales. Les effets anti-tumoraux et antalgiques sont alors recherchés.
- à visée préventive.

L'irradiation des aires ganglionnaires assure l'éradication d'une éventuelle maladie microscopique ce qui réduit par conséquent le risque de rechute locale. De plus, elle évite la dissémination métastatique en empêchant le cheminement via les aires ganglionnaires.

Les effets indésirables sont aigus (érythème, brûlure, oedème, inflammation) ou retardés (fibrose, télangiectasies) et apparaissent niveau de la zone irradiée. Les réactions précoces sont fréquentes, bénignes et résolutes. Les réactions tardives apparaissent plusieurs mois ou années après l'irradiation et ont des conséquences lourdes et définitives (toxicités cardiaques, pulmonaires).

1.2.3. Chimiothérapie [453, 458]

Elle agit sur toutes les cellules cancéreuses, y compris celles qui n'ont pas été détectées par les examens d'imagerie. Ces médicaments, appelés cytotoxiques, bloquent la reproduction et la division des cellules et entraînent leur mort.

Depuis quelques années, on compte aussi la famille des thérapies ciblées. Ces molécules ciblent des voies intracellulaires propres au développement tumoral.

La chimiothérapie peut être à visée :

- curative de manière exclusive : elle constitue alors l'étape majeure du traitement, l'objectif est la guérison du malade avec une rémission complète et durable.
- curative en association à la chirurgie :
 - o adjuvante : réalisée en postopératoire, son but est d'éradiquer les éventuelles micro-métastases et de diminuer le risque de rechute.
 - o néo-adjuvante : elle vise à réduire la taille de la tumeur afin de réaliser une chirurgie moins étendue.
- curative en association à la radiothérapie :
 - o néo-adjuvante : elle vise à réduire la taille de la tumeur afin de limiter le volume d'irradiation.
 - o concomitante : l'objectif est de potentialiser l'effet de la radiothérapie.
- palliative : elle est mise en oeuvre chez des patients en situation métastatique, le but est de prolonger la vie et d'améliorer le confort du patient.

1.2.3.1. Chimiothérapie cytotoxique

Les cytotoxiques provoquent des lésions de l'ADN de la cellule, lorsque celle-ci entre en division ou mitose. Ces lésions déclenchent soit la mort immédiate ou la nécrose de la cellule, soit un arrêt du cycle cellulaire avec deux possibilités : la réparation de l'ADN lésé ou le suicide cellulaire par apoptose si la réparation de l'ADN est impossible.

Le processus de division existe pour toutes les cellules, tumorales ou saines, d'où la non spécificité des chimiothérapies. Cependant, les cellules tumorales perdent le contrôle du cycle cellulaire et se divisent plus rapidement que les cellules normales, elles sont donc sensiblement plus atteintes que ces dernières. Les tissus sains à renouvellement rapide (moelle osseuse, tube digestif, phanères) sont également touchés, ce qui entraînera des effets secondaires.

L'association de plusieurs molécules, appelée polychimiothérapie, est la règle la plus fréquente afin de majorer l'activité cytotoxique, en regroupant des drogues qui possèdent des mécanismes d'action différents, sans augmentation excessive de la toxicité.

Dans cette thèse, nous ne traiterons pas en détails les protocoles de chimiothérapie mais il est important de connaître les molécules indiquées dans les cancers gynécologiques et leurs

principaux effets indésirables afin de mieux appréhender les traitements complémentaires employés.

On classe les molécules cytotoxiques selon leur mode d'action. On citera les effets indésirables très fréquents survenant chez au moins 1 patient traité sur 10 et ceux caractéristiques de la classe d'anticancéreux :

a. interaction directe avec l'ADN :

- les agents alkylants : ils forment des adduits covalents avec les acides nucléiques de l'ADN, entraînant des troubles de la transcription et de la réplication de l'ADN, des substitutions ou des excisions de bases et des cassures des brins d'ADN.

- ✦ les dérivés de la moutarde à l'azote ou phosphamides :

- ❖ Cyclophosphamide (ENDOXAN®)

- Effets indésirables : leucopénie, thrombopénie, alopecie, toxicité vésicale (cystite, microhématurie, rétention hydrique)

- Métabolisme hépatique par les cytochromes P450 2B6 (métabolite actif) et 2C9, élimination urinaire

- ❖ Ifosfamide (HOLOXAN®)

- Effets indésirables : toxicité vésicale (cystite hémorragique), toxicité hématologique, nausées, vomissements, alopecie

- Métabolisme hépatique par les CYP 3A4, 3A5, 2B6 (métabolites actifs), élimination urinaire

- ❖ Melphalan (ALKERAN®)

- Effets indésirables : leucopénie, thrombopénie, nausées, vomissements, diarrhées, stomatites

- Élimination urinaire

- ✦ les sels de platine

- ❖ Cisplatine

- Effets indésirables : toxicité hématologique, néphrotoxicité, hyponatrémie

- Métabolisme hépatique par les CYP 3A4, 2D6, substrat de la P-gp, élimination urinaire

- ❖ Carboplatine
 - Effets indésirables : toxicité hématologique, néphrotoxicité, hépatotoxicité, nausées et vomissements, neurotoxicité périphérique (atteintes sensitives et motrices, paresthésies, hyperesthésies, douleurs, troubles de l'équilibre, dose-dépendante, cumulative, réversibilité lente et incomplète), hypotension artérielle
 - Élimination urinaire
 - ❖ la Mitomycine C (AMETYCINE®)
 - Effets indésirables : toxicité vésicale, réactions cutanées, thrombopénie
 - ❖ le Thiotépa (TEPADINA®)
 - Peu utilisé
- les agents intercalants ou antibiotiques cytotoxiques : ils s'insèrent entre deux brins d'ADN empêchant la réplication et la transcription par inhibition de l'ADN et l'ARN polymérase.
- ✦ les anthracyclines : elles inhibent des enzymes impliquées dans la synthèse d'ADN, les topoisomérases II qui assurent la spiralisation et la despiralisation de l'ADN.
 - ❖ Doxorubicine/ Adriamycine
 - (ADRIBALSTINE®, CAELYX®, MYOCET®)
 - Substrat du CYP 3A4, 2D6 et de la P-gp
 - ❖ Epirubicine (FARMORUBICINE®)
 - Substrat de UGT
 - Effets indésirables : toxicité sanguine, nausées, vomissements, stomatites, alopecie, syndrome mains-pieds, cardiotoxicité (aiguë : dans les 48h après administration, imprévisible et indépendante de la dose / chronique cumulative : corrélée à la dose administrée, irréversible)
 - Élimination hépato-biliaire
 - ✦ les camptothécines : elles inhibent l'ADN topoisomérases I ce qui induit des anomalies conformationnelles de l'ADN
 - ❖ Topotécan (HYCAMTIN®)

Effets indésirables : toxicité hématologique, nausées vomissements, alopecie, réaction d'hypersensibilité, rash, prurit, hyperbilirubinémie

Métabolisme par le CYP 3A4, UGT, substrat de la P-gp et OATP

✦ les anthracènediones :

❖ Mitoxantrone (NOVANTRONE®)

Effets indésirables : toxicité hématologique, cardiotoxicité, nausées, vomissements, alopecie

❖ Trabectedine (YONDELIS®)

Effets indésirables : toxicité hématologique, céphalées, vomissements, nausées, constipation, hépatotoxicité (hyperbilirubinémie, élévation des enzymes hépatiques), augmentation CPK et créatininémie, hypoalbuminémie

Métabolisme par les cytochromes P450, isoenzyme 3A4, 3A5, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1 et substrat de la P-gp, élimination fécale

– les agents scindants : ils provoquent une dégradation de l'ADN par cassure.

❖ Bléomycine

Effets indésirables : toxicité pulmonaire (cumulative, fibrose), lésions cutanéomuqueuses, artériopathie (syndrome de Raynaud), thrombose, néphrotoxicité

Élimination rénale

b. interaction indirecte avec l'ADN :

- les antimétabolites : les bases puriques et pyrimidiques sont essentielles à la synthèse de l'ADN, les folates participent à la synthèse de ces bases. Les antimétaboliques sont des analogues structuraux ou faux substrats des bases puriques, pyrimidiques et de l'acide folique. Par inhibition enzymatique du cycle des folates ou incorporation dans l'ADN à la place de ces bases, les antimétabolites enrayent la biosynthèse protéique et freinent la croissance tumorale.

- ❖ 5-Fluorouracile (analogue des bases pyrimidiques, Capécitabine XELODA® prodrogue du 5-FU)

Effets indésirables : toxicité digestive, stomatites, syndrome mains-pieds, toxicité hématologique, cardiotoxicité, neurotoxicités centrale (confusion, épilepsie, paraplégie, généralement transitoires) et périphérique, céphalées, larmoiements, oedèmes des membres inférieurs, hypertension, embolie et thrombose, angine, dysesthésie pharyngée, alopecie, troubles unguéaux, myalgies, arthralgies

Métabolisme hépatique (5-FU substrat du CYP 2A6, capécitabine substrat du CYP 2C9) et élimination urinaire

- ❖ Gemcitabine (GEMZAR®)

Effets indésirables : leucopénie, thrombopénie, dyspnée, vomissements, nausées, hépatotoxicité, éruption cutanée, prurit, hématurie, symptômes grippaux, œdème

Métabolisme hépatique, rénal, sanguin et autres tissus et élimination urinaire

- ❖ Méthotrexate (antagoniste des l'acide folique)

Effets indésirables : toxicité digestive, hépatotoxicité

Substrat de OATP, élimination rénale

- les antimitotiques : leur cible est la tubuline cytoplasmique dont la polymérisation/ dépolymérisation est indispensable à la formation du fuseau mitotique. La cellule sera donc bloquée en mitose.

- ✦ alcaloïdes de la pervenche/ vinca-alcaloïdes/ poisons du fuseau : ils inhibent la polymérisation de la tubuline.

- ❖ Vinblastine (VELBE®)

Effets indésirables : leucopénie, neurotoxicités centrale et périphérique, artériopathie

Métabolisme par les cytochromes P450, isoenzymes 3A4, 3A5, 2D6 et substrat de la P-gp, MRP-1 et 2, élimination biliaire

- ❖ Vincristine (ONCOVIN®)

Effets indésirables : alopecie, neurotoxicités (périphériques : paresthésies, douleurs névritiques, troubles moteurs ; atteinte du système neurovégétatif : constipation, rétention urinaire ; effets

neurologiques centraux : convulsions, hypertension, troubles auditifs, visuels) nausées, vomissements, mucites, artériopathie
Métabolisme par les cytochromes P450, isoenzymes 3A4, 3A5 et substrat de la P-gp, élimination biliaire

❖ Vindésine (ELDISINE®)

Effets indésirables : leucopénie, thrombopénie, toxicité digestive, stomatites, neurotoxicité (atteinte du système neurovégétatif, neuropathies périphériques (abolition des réflexes ostéo-tendineux, paresthésies), atteinte centrale), artériopathie
Métabolisme par le CYP 3A4, élimination biliaire

❖ Vinorelbine (NAVELBINE®)

Effets indésirables : toxicité hématologique (neutropénie), troubles neurosensitifs (abolition des réflexes ostéo-tendineux), nausées, vomissements, diarrhées, alopecie, toxicité pulmonaire (dyspnée, bronchospasmes), artériopathie
Métabolisme par les cytochromes P450, isoenzymes 3A4, 3A5 et les carboxylestérases, substrat de la P-gp, MRP-1 et 2, élimination biliaire

✦ taxanes/ stabilisants du fuseau : ils inhibent la dépolymérisation de la tubuline.

❖ Paclitaxel (TAXOL®)

Effets indésirables : toxicité hématologique, neuropathie périphérique (paresthésies), toxicité digestive, stomatites, alopecie, éruptions cutanées, arthralgies, myalgies, cardiotoxicité
Métabolisme par les cytochromes P450, 3A4, 3A5, 2C8, substrat de la P-gp et OATP, élimination biliaire

❖ Docétaxel (TAXOTÈRE®)

Effets indésirables : toxicité hématologique, neuropathie sensitive et motrice périphérique, dysgueusie, dyspnée, stomatites, nausées, diarrhées, vomissements, alopecie, réactions cutanées, altérations des ongles, myalgies, rétention hydrique, cardiotoxicité, syndrome mains-pieds

Métabolisme par les cytochromes P450, 3A4, 3A5 et substrat de OATP, élimination fécale

- ❖ Eribuline: inhibiteur de la phase de croissance des microtubules (HALAVEN®)

Effets indésirables : toxicité hématologique, neuropathie périphérique, céphalées, dyspnée, toux, toxicité digestive, arthralgies, myalgies

Élimination biliaire

1.2.3.2. *Thérapies ciblées*

Ces thérapies ont une spécificité importante pour les cellules cancéreuses et ciblent des protéines impliquées dans le contrôle de la prolifération et de la mort cellulaire.

Les multiples éléments participant au fonctionnement de la machinerie cellulaire ont été identifiés, mettant en valeur des molécules importantes pour la prolifération, la différenciation, la survie et l'invasion cellulaire. À partir de ces découvertes biologiques, il faut déterminer à chaque tumeur ses spécificités, à chaque cellule tumorale sa biologie singulière et ses cibles et à chaque patient sa thérapie individualisée.

La genèse d'une cellule tumorale résulte de l'altération quantitative et qualitative de protéines en réponse à l'altération des gènes qui les codent. Ces protéines, enzymes ou récepteurs dérégulés, ne pourront plus assurer le contrôle de la prolifération et de la mort cellulaire, ceci explique les six mécanismes fondamentaux de l'oncogenèse :

- l'indépendance vis-à-vis des signaux de prolifération,
- la perte du contrôle du cycle cellulaire,
- la perte des capacités de mort programmée,
- l'acquisition du phénotype d'immortalité,
- le développement des capacités d'invasion et de métastase,
- la mise en place de l'angiogenèse spécifique à la tumeur.

Les facteurs de croissance ont la propriété d'avoir des récepteurs dotés d'une activité enzymatique de phosphorylation, les Récepteurs à activité Tyrosine Kinase (RTK). Ces récepteurs transmembranaires sont impliqués dans de nombreux processus cellulaires.

Après fixation au domaine extracellulaire, les facteurs activent deux voies de signalisation intracellulaires par phosphorylation, la voie des MAP kinases et la voie de la PI3 kinase, responsables de la prolifération cellulaire.

De nombreuses altérations oncogéniques peuvent modifier la cascade de transmission de ces signaux. D'autres cascades de transmission de signaux peuvent également être mises en cause.

Les thérapies ciblées vont donc inhiber spécifiquement des voies oncogéniques directement impliquées dans la carcinogenèse et la progression des cellules tumorales ou bloquer des facteurs de croissance dont l'activité est augmentée dans certaines tumeurs.

Les thérapies disponibles sont des anticorps monoclonaux (suffixe -mab) ou des Inhibiteurs de Tyrosine-Kinase (ITK, suffixe -inib)

- Les anticorps monoclonaux humanisés :

Ce sont des protéines trop volumineuses pour pénétrer dans la cellule.

Les anticorps monoclonaux entrent en compétition avec le ligand naturel pour l'accès à la partie extracellulaire des récepteurs membranaires par antagonisme ou neutralisent les ligands circulants. Ils empêchent donc l'activation de ces récepteurs et provoquent ainsi une inhibition de la prolifération des cellules tumorales qui les surexpriment.

Les principaux ligands ciblés sont des facteurs de croissance : Epidermal Growth Factor (EGF), Fibroblastic Growth Factor (FGF) Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) ou Tumor Growth Factor (TGF).

- ❖ Trastuzumab (HERCEPTIN®) : cible récepteur HER2

Effets indésirables : toxicité hématologique, insomnies, tremblements, étourdissements, céphalées, paresthésies, dysgueusie, conjonctivite, larmoiements, cardiotoxicité, bouffées de chaleur, épistaxis, toxicité digestive, stomatites, réactions cutanées (rash, érythème, alopecie, troubles unguéaux, syndrome mains-pieds), oedèmes, arthralgies, myalgies, inflammations des muqueuses, hypersensibilité immédiate (fièvre, dyspnée, toux, hypotension, rougeurs)

- ❖ Pertuzumab (PERJETA®) : cible récepteur HER2

Effets indésirables : identique à ceux du Trastuzumab

- ❖ Bevacizumab (AVASTIN®) : inhibition de la liaison du facteur VEGF, produit par les cellules tumorales, permettant une réduction de la vascularisation des tumeurs.

Effets indésirables : toxicité hématologique, neuropathie périphérique (dysesthésie), arthralgies, céphalées, dysgueusie, affections oculaires, larmoiements, hypertension artérielle, thromboembolie veineuse, dyspnée, rhinite, rectorragie, stomatites, toxicité digestive, complication de la cicatrisation des plaies, dermatite exfoliante, sécheresse cutanée, décoloration de la peau, protéinurie, inflammation des muqueuses, cardiotoxicité.

- Les ITK :

Appelés communément « petites molécules », ils peuvent pénétrer dans la cellule tumorale.

Les ITK, en inhibant comme leur nom l'indique l'activité kinase du récepteur, empêchent la phosphorylation des différents effecteurs des voies de signalisation et bloquent ainsi la transduction des signaux de prolifération.

Leurs cibles peuvent être la partie intra-cytoplasmique de récepteurs transmembranaires : EGFR, HER-2 (Human Epidermal growth factor Receptor), ou des effecteurs intervenant dans les voies de signalisation (mTOR, BRAF).

Ce sont des médicaments administrés par voie orale de façon quotidienne.

- ❖ Lapatinib (TYVERB®): Inhibiteur des récepteurs HER1 (ErbB1) et HER2 (ErbB2)

Effets indésirables : insomnies, céphalées, épistaxis, toux, dyspnée, diarrhées, nausées, vomissements, rash, dermatite acnéiforme, sécheresse cutanée, alopecie, prurit, arthralgies, cardiotoxicité (diminution FEVG)

Absorption pH-dépendante, 1 prise journalière à distance des repas (1h)

Métabolisme important par le CYP 3A4 et 3A5 et faible par le 2C8 et 2C19, élimination fécale

- ❖ Evérolimus (AFINITOR®) : Inhibiteur du système mTOR

Effets indésirables : toxicité hématologique, hyperglycémie, hypercholestérolémie, dysgueusie, céphalées, pneumopathie, épistaxis, diarrhées, nausées, rash, oedème périphérique, hypertension artérielle

Absorption pH-dépendante, 1 prise journalière à jeun ou avec un repas pauvre en graisse

Substrat de la P-gp, métabolisme CYP 3A4, élimination fécale

- ❖ Palbociclib (IBRANCE®): inhibiteur des protéines kinases dépendantes des cyclines (CDK) 4 et 6

Effets indésirables : toxicité hématologique, stomatites, nausées, diarrhées, vomissements, rash, alopecie

Absorption pH-dépendante, 1 prise journalière avec de la nourriture

Métabolisme hépatique CYP 3A, élimination fécale

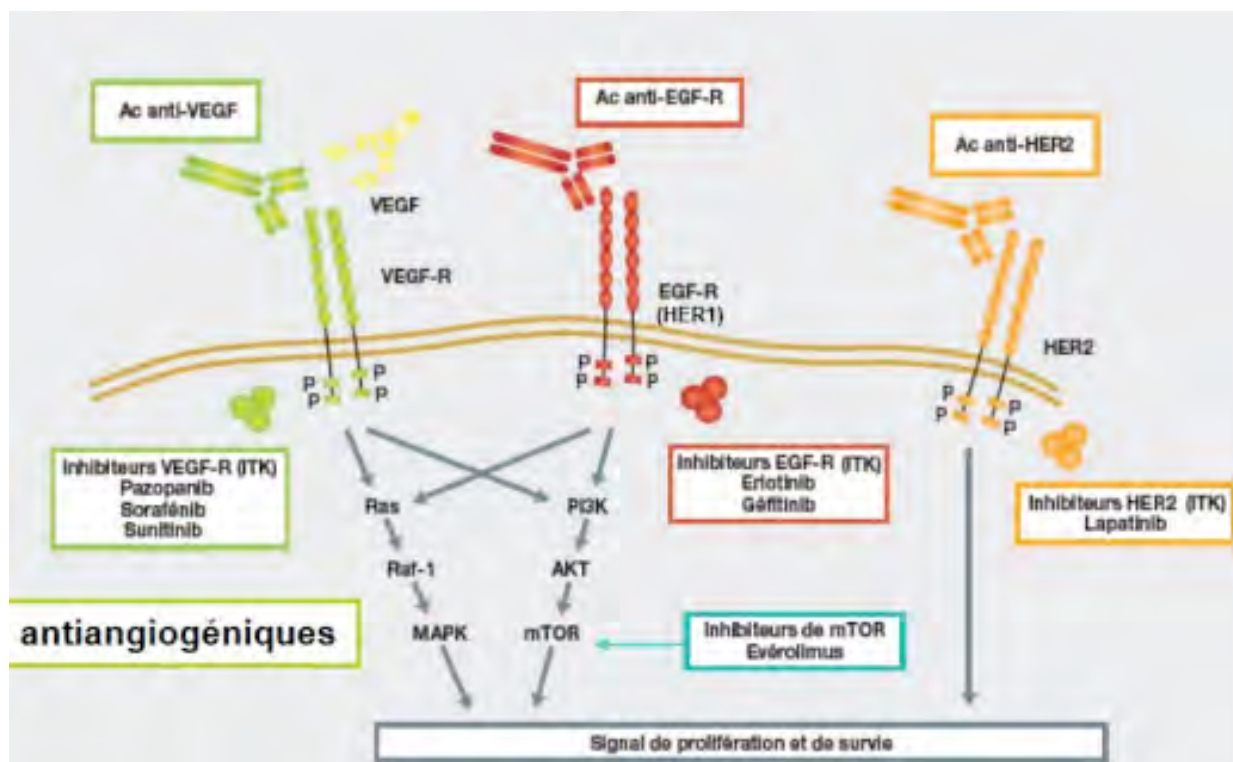
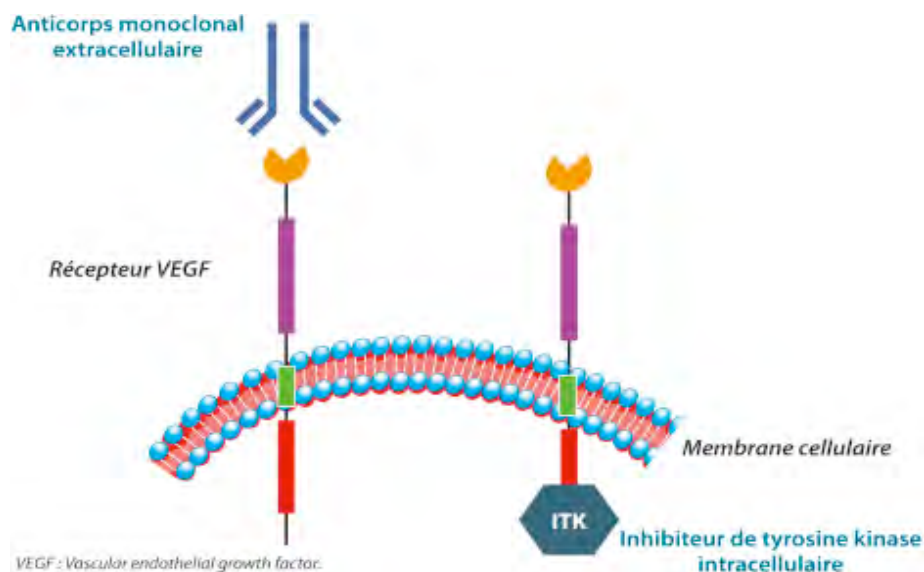


Figure 16 : Représentation des thérapies ciblées utilisées en cancérologie [224, 258]

1.2.4. Hormonothérapie

Elle est possible quand les cellules cancéreuses sont sensibles aux hormones et possèdent des récepteurs à une hormone donnée.

Chez une femme non ménopausée, les ovaires constituent la principale source de synthèse d'hormones sexuelles. À partir de la ménopause, ce sont les glandes surrénales qui produisent les androgènes. Ils sont convertis en oestrogènes par une enzyme (aromatase) qui se situe essentiellement au niveau du tissu graisseux.

Les principaux cancers hormono-dépendants sont ceux du sein, de l'endomètre et de la prostate.

Dans le cas des cancers gynécologiques, une tumeur est considérée comme hormonosensible s'il existe des récepteurs à l'oestradiol (RE) ou des récepteurs à la progestérone (RP) au niveau des noyaux des cellules tumorales. Le seuil de positivité est fixé à 10% de cellules marquées. 60 à 80% des cancers du sein possèdent des récepteurs positifs aux oestrogènes (RE+).

Les tumeurs qui présentent un taux élevé de RE+ et/ou de RP+ ont un meilleur pronostic que les tumeurs qui possèdent un faible taux de récepteurs hormonaux.

Le but de l'hormonothérapie sera alors de supprimer l'activité hormonale.

L'hormonothérapie additive bloque le signal hormonal grâce à un antagoniste hormonal qui agit par action compétitive sur le récepteur cellulaire de l'hormone.

L'hormonothérapie suppressive supprime la fonction hormonale à la source, soit par ablation chirurgicale des ovaires, soit par des traitements médicaux inhibant cette même synthèse (inhibiteurs de l'aromatase, analogues de la LH-RH).

L'hormonothérapie peut être à visée :

- adjuvante : pour éviter les récurrences après excision de la tumeur.
- néo-adjuvante : afin de réduire la taille de la tumeur avant la chirurgie ou la radiothérapie.
- palliative : pour freiner la dissémination métastatique de la tumeur.

On retrouve :

- Les anti-oestrogènes : ils sont prescrits chez les femmes non ménopausées en situation adjuvante pendant 5 à 10 ans (ou chez les femme ménopausées en cas de problèmes de tolérance aux inhibiteurs de l'aromatase). Ils entrent en compétition avec les oestrogènes physiologiques, se fixent sur les RE et bloquent l'action proliférative des oestrogènes sur les cellules cancéreuses.
 - ❖ Tamoxifène (NOLVADEX®)
 - Effets indésirables : rétention hydrosodée, bouffées de chaleur, nausées, éruption cutanée, méno-métrorragies, leucorrhées, sécheresse vaginale, thrombose
 - Métabolisme hépatique par le CYP3A4, 3A5, 2B6 (métabolite actif), 2C9, 2C19, 2D6 (métabolite actif) et substrat de UGT, élimination fécale
 - ❖ Fulvestrant (FASLODEX®)
 - Effets indésirables : réactions d'hypersensibilité, bouffées de chaleur, nausées, élévations des enzymes hépatiques, rash, douleurs articulaires et musculo-squelettiques, asthénie
 - Élimination fécale
 - ❖ Torémifène (FARESTON®)
 - Effets indésirables : bouffées de chaleur, sueur, thrombose
 - Métabolisme par les CYP 3A4 et 2D6, élimination fécale
 - ❖ Acétate de médroxyprogestérone (DEPO PRODASONE®): progestatif retard utilisé dans le cancer de l'endomètre
 - Effets indésirables : céphalées, nausées, troubles du cycle menstruel
 - Métabolisme hépatique par les CYP 3A4 et 3A5, élimination urinaire et fécale
- Les inhibiteurs de l'aromatase : ils sont prescrits chez les femmes ménopausées en situation adjuvante pendant 5 à 10 ans. Ils entraînent l'arrêt de la biosynthèse des oestrogènes au niveau des tissus périphériques et du tissu tumoral.
 - ❖ Létrozole (FEMARA®)
 - Effets indésirables : hypercholestérolémie, bouffées de chaleur, hyperhidrose, arthralgies
 - Métabolisme hépatique par les CYP 2A6, 3A4 et 3A5, élimination urinaire
 - ❖ Anastrozole (ARIMIDEX®)

Effets indésirables : céphalées, bouffées de chaleur, nausées, éruption cutanée, arthralgies, arthrite, ostéoporose, asthénie

Métabolisme hépatique, élimination urinaire

❖ Exémestane (AROMASINE®)

Effets indésirables : dépression, insomnies, céphalées, vertiges, bouffées de chaleur, nausées, élévation du cholestérol et des enzymes hépatiques, hyperbilirubinémie, sudation excessive, douleurs musculo-articulaires, ostéoporose, sécheresse vaginale

Métabolisme hépatique, en partie par le CYP 3A4

- Les analogues de la LH-RH : ils sont envisageables au cas par cas, chez des femmes non ménopausées atteintes d'un cancer du sein hormono-dépendant métastatique, pour une durée de 3 à 5 ans. Ils induisent une castration chimique provisoire.

❖ Goséréline (ZOLADEX®)

Effets indésirables : diminution de la libido, bouffées vasomotrices, acné, hyperhydrose, sécheresse vulvovaginale, augmentation du volume mammaire, réactions au site d'injection

❖ Leuproréline (ENANTONE®)

Effets indésirables: troubles de l'humeur, dépression, céphalées, nausées, sudation excessive, douleur osseuse, bouffées de chaleur, métrorragies, diminution de la libido, diminution de la densité minérale osseuse

1.2.5. Immunothérapie

Moins utilisée que les autres thérapeutiques, l'immunothérapie vise à induire une réponse immunitaire antitumorale efficace.

Il en existe plusieurs types :

- l'immunothérapie passive : elle consiste à apporter des anticorps dirigés contre des composants propres des cellules cancéreuses. Il s'agit en fait des thérapies ciblées.
- l'immunothérapie active : le but est de stimuler les défenses du patient grâce à des cytokines stimulant des lymphocytes ciblés. C'est un domaine actuellement en plein développement.

- l'immunothérapie adoptive : il s'agit d'apporter au patient, par greffe de moelle osseuse ou de cellules souches sanguines, des cellules immunologiques compétentes (lymphocytes T) dirigées contre les cellules tumorales du receveur.

1.3. Les effets indésirables des chimiothérapies

Les chimiothérapies cytotoxiques, de par leur mécanisme d'action, agissent sur toutes les cellules en cours de division. Les cellules cancéreuses, dont le système de division est dérégulé, sont les plus touchées, mais les cellules saines, à renouvellement rapide (tube digestif, phanères, moelle osseuse, peau), le sont également à cause de cette non spécificité, entraînant des effets indésirables.

Les thérapies ciblées sont, elles aussi, responsables de toxicités dont les mécanismes sont parfois mal connus.

On distingue deux types de toxicité : la toxicité aiguë et la toxicité retardée.

La toxicité aiguë apparaît quelques heures à quelques jours après l'administration du traitement. Elle est réversible et non dépendante de la dose cumulée, c'est-à-dire de la dose totale reçue par le patient au décours des administrations successives de l'anticancéreux. Cette toxicité réapparaît régulièrement à chaque cure.

La toxicité retardée est inconstante et incomplètement réversible, le plus souvent dose-dépendante.

Les effets indésirables d'une chimiothérapie sont directement liés au type de médicament administré, à sa dose, à son association avec d'autres médicaments, à la réaction individuelle de chaque patient ainsi qu'à son état général.

Le patient recevant une chimiothérapie à doses optimales est plus susceptible de guérir. Par une bonne prévention et gestion des effets indésirables, on évitera ainsi la réduction, le report ou l'arrêt des cures. De nombreux progrès ont été réalisés afin de limiter l'apparition de ces effets ou du moins d'en diminuer le retentissement sur la vie quotidienne. Cependant, les conseils hygiéno-diététiques et l'explication des soins de support qui doivent être communiqués aux patients par les professionnels de santé, notamment le pharmacien, ne font pas l'objet de cette thèse bien qu'ils soient essentiels à une bonne prise en charge du malade.

1.3.1. Les troubles psychiques

Le cancer s'impose au patient. Il est compréhensible d'éprouver des difficultés à faire face à une telle épreuve. Détresse psychologique, angoisse, solitude, dépression peuvent bouleverser la vie des patients. Mais chaque individu vivra les différentes étapes rencontrées à sa façon, en fonction de son histoire personnelle, de son caractère, de ses croyances... Il fait le deuil de son ancien état de santé.

Les troubles psychologiques peuvent se produire à des moments distincts (annonce du diagnostic, au cours ou à la fin du traitement), avec des symptômes différents d'intensité et de durée variables.

Tous les traitements anticancéreux, même les thérapies ciblées jugées moins perturbantes pour le patient, sont potentiellement anxiogène. Le ressenti du patient est subjectif.

1.3.2. La douleur

La douleur est difficile à définir car elle est subjective, chacun possède les mêmes mécanismes de déclenchement de la douleur mais le ressenti est personnel.

Il n'existe pas une douleur mais des douleurs causées par la tumeur elle-même, par les traitements ou par une autre maladie préexistante.

La chimiothérapie peut entraîner des douleurs aiguës (inflammation de la bouche, du vagin, brûlures d'estomac, douleurs abdominales, musculaires, articulaires...) qui apparaissent après deux à trois semaines de traitement et disparaissent à son arrêt. Les lésions des tissus provoquent un influx douloureux transmis par un système nerveux intact. Il s'agit de douleurs par excès de nociception.

La destruction des structures nerveuses entraîne quant à elle des douleurs neuropathiques à distance de l'administration des anticancéreux. Elles sont ressenties comme des décharges électriques, des élancements, des sensations de brûlures, des sensations de froid douloureux et des picotements dans le territoire de nerfs atteints.

Les douleurs peuvent aussi être mixtes (nociceptives et neuropathiques).

En théorie, la prise en charge de la douleur se fait dès l'instauration de la chimiothérapie.

La recherche de manifestations douloureuses doit être systématique chez tout patient atteint d'un cancer dès l'annonce du diagnostic et tout au long du suivi.

Cette prise en charge implique une évaluation globale de la personne, notamment de sa qualité de vie (fatigue, incapacités, anxiété, dépression, troubles du sommeil).

1.3.3. Les troubles digestifs

Les muqueuses de l'appareil digestif sont des tissus à renouvellement rapide donc touchées par les médicaments cytotoxiques mais également par les thérapies ciblées.

1.3.3.1. Les nausées et vomissements

Les Nausées et Vomissements Chimio-Induits (NVCI) représentent un effet indésirable très fréquemment rencontré et pouvant influencer la poursuite du traitement : refus du patient, fatigue, troubles hydro-électrolytiques, déshydratation, hospitalisation...

On définit trois catégories de NVCI :

- immédiats/ aigus : ils surviennent dans les 24 heures après l'administration de la chimiothérapie.
- retardés : ils surviennent entre le 2ème et le 5ème jour, parfois au-delà.
- anticipés : ils sont déclenchés par l'anxiété la veille de la chimiothérapie ou par des stimuli visuels ou olfactifs à l'arrivée à l'hôpital.

Le vomissement est déclenché par le centre du vomissement situé dans le mésencéphale. Les anticancéreux agissent sur différents sites, mais le mécanisme n'a pas été clairement identifié. Au niveau intestinal, la toxicité sur les cellules entérochromaffines entraîne la libération de la sérotonine, qui va alors activer des chémorécepteurs centraux et périphériques entraînant le réflexe de vomissement.

Les nausées sont classées du grade 1 au grade 3. Le 1 correspond à une perte d'appétit sans changement des habitudes alimentaires et le grade 3 à un apport calorique oral ou une hydratation insuffisants.

D'un point de vue individuel, le risque d'apparition de ces troubles concerne le plus souvent le sexe féminin, les personnes de moins de cinquante ans et les personnes anxieuses. Les femmes qui ont eu auparavant des vomissements pendant une grossesse, dans l'enfance, en post-opératoire, liés au mal des transports ou durant une chimiothérapie anticancéreuse précédente sont également prédisposées aux vomissements chimio-induits. Par ailleurs, le potentiel émétisant intrinsèque des médicaments anticancéreux doit être pris en compte.

Le cisplatine et le cyclophosphamide sont des molécules hautement émétisantes, les anthracyclines sont moyennement émétisantes et les taxanes ne le sont que faiblement. Le risque est globalement minimal avec les thérapies ciblées. (Tableau 2)

Tableau 2 : Risque de survenue des nausées et vomissements selon la chimiothérapie utilisée [294]

Risque de NVCI	Chimiothérapie	Produits de chimiothérapie
Haut (>90%)	Fortement émétisante	Carmustine, Cisplatine, Cyclophosphamide > 1,5g/m², Dacarbazine, Ifosfamide hautes doses, Méthotrexate hautes doses, Streptozocine.
Modéré (30 à 90%)	Moyennement émétisante	Carboplatine, Cyclophosphamide < 1,5g/m ² , Cytarabine >1g/m ² , Daunorubicine, Doxorubicine, Epirubicine, Folfox, Gemox, Idarubicine, Ifosfamide, Irinotécan, Irinotécan-Eloxatine, Méthotrexate, Oxaliplatine, Xelox.
Faible (10 à 30%)	Faiblement émétisante	Capécitabine, Cetuximab , Cytarabine <18g/m ² , Docétaxel, Etoposide, Fluorouracile, Fotémustine, Gemcitabine, LV5FU2, Mitomycine C, Mitoxantrone, Paclitaxel, Pemetrexed, Topotécan, Trastuzumab .
Minimal (<10%)	Risque émétisant minimal	Bevacizumab , Bléomycine, Busulfan, Fludarabine, Sorafenib, Rituximab, Sunitinib, Temsirolimus, Pazotinib, Lapatinib, Imatinib, Panitumumab , Vinblastine, Vincristine, Vinorelbine.
Note : Agents émétisants principaux et Thérapies ciblées		

Les anti-émétiques sont systématiques pendant et après le traitement de chimiothérapie. On peut associer diversement : sétrons (ZOPHREN®), apéritant (EMEND®), corticoïdes, anxiolytiques et anti-émétiques classiques type métoclopramide (PRIMPERAN®), dompéridone (MOTILIUM®) ou métopimazine (VOGALENE®).

1.3.3.2. Les diarrhées

Les diarrhées se définissent comme l'émission de selles trop fréquentes (supérieures à 3 par jour), trop abondantes et trop liquides. Elles sont la conséquence à la

fois de la réduction de l'absorption intestinale et de la sécrétion excessive d'eau et d'électrolytes.

Dans le cadre de la toxicité de la chimiothérapie, il s'agit principalement d'une diarrhée aiguë sécrétoire, apparaissant dans les 24 à 96 heures après la fin du traitement.

Les cellules de la muqueuse intestinale se divisent rapidement et sont donc très touchées par les anticancéreux. Les cellules immatures synthétisées en réponse sont sécrétoires. De plus, la destruction des villosités intestinales entraîne une diminution de l'absorption. Enfin, l'inflammation génère la sécrétion de facteurs tels les prostaglandines, leucotriènes et cytokines stimulant la sécrétion de fluide supplémentaire.

Chez le patient, inconfort et limitations des activités sociales peuvent conduire à une volonté d'arrêter le traitement.

Du point de vue du médecin, cette diarrhée est gênante car si elle persiste, elle peut entraîner une déshydratation, un déséquilibre électrolytique voire une insuffisance rénale. Le pronostic vital peut être mis en jeu, l'hospitalisation est alors impérative.

La toxicité de la diarrhée est classée du grade 1 (augmentation de 1 à 3 selles par jour) au grade 5 (décès).

Une diarrhée non liée à la toxicité digestive des anticancéreux mais due à une colite infectieuse à bactérie ou à champignon peut survenir lorsque le patient est immunodéprimé. Il est important de bien différencier les deux.

Certaines molécules ont été identifiées comme les plus à risque comme le 5-FU, la capécitabine, et le lapatinib. On peut noter aussi le paclitaxel et le bevacizumab.

1.3.3.3. La constipation

La constipation associe un ralentissement du transit et une déshydratation des selles. La personne constipée va à la selle moins de 3 fois par semaine. Elle peut, également, se plaindre d'une sensation de plénitude, de flatulences, de nausées et de douleur. Les résidus alimentaires progressent mal dans le gros intestin ou ne sont pas évacués dans l'intestin terminal.

Sa gravité est évaluée par la classification du National Institute of Health, avec une échelle allant du grade 1 (symptôme occasionnel ou intermittent, utilisation occasionnelle de laxatifs ou de lavements, modification du régime) au grade 4 (conséquences mettant en jeu le pronostic vital : occlusion, mégacôlon toxique...).

La constipation est un effet indésirable majeur entraînant une diminution de la nutrition du patient.

Les molécules responsables sont peu nombreuses, on retrouve les alcaloïdes de la Pervenche.

La diminution de l'activité physique, l'immobilisation, la déshydratation, les changements d'habitudes alimentaires favorisent la constipation, tout comme les traitements opioïdes pour la douleur, les antidiarrhéiques opiacés ralentisseurs du transit et les antagonistes des récepteurs 5-HT3 (sétrons) contre les NVCI.

Le traitement par opioïde reste la cause majeure de la constipation chez le patient recevant une chimiothérapie. La prescription concomitante d'un laxatif osmotique en prise quotidienne doit être systématique.

1.3.4. Les troubles cutané-muqueux et des phanères

La chimiothérapie détruit les cellules à division rapide notamment celles de la peau, des muqueuses et des phanères.

Au-delà de la douleur qu'ils peuvent provoquer, ces troubles ont un impact psychologique majeur car ils altèrent l'image de soi. Malheureusement, ils sont aussi difficiles à prendre en charge.

1.3.4.1. L'alopecie

L'alopecie est la chute des cheveux et des poils, y compris cils et sourcils. Elle peut être totale ou partielle. C'est un des effets indésirables les plus couramment rencontrés lors des chimiothérapies car elles exercent une toxicité au niveau des follicules pileux.

La chute des cheveux débute environ 10 à 20 jours après le début de la chimiothérapie et n'est maximale qu'au bout d'un à deux mois. Elle est souvent précédée ou accompagnée de picotements ou de douleurs locales pendant quelques jours au niveau du cuir chevelu.

Pour les autres poils, l'alopecie survient plus tardivement, 3 à 6 mois après le début du traitement, car ils possèdent moins de follicules en phase active de division.

Le degré d'alopecie est variable suivant la ou les molécules utilisées, la dose administrée, le nombre de cures réalisées ainsi que la qualité des cheveux et l'âge de la patiente.

L'OMS classe les grades de toxicité du grade 1 (perte minime) au grade 4 (alopecie irréversible).

La repousse des cheveux survient quelques semaines voire quelques mois après la fin du traitement à raison de 1 cm par mois. Le plus souvent, les cheveux repoussent avec un aspect différent de l'état initial en termes de couleur, texture, épaisseur mais retrouvent progressivement leur aspect d'origine.

Les taxanes, le cyclophosphamide et les anthracyclines font partie des molécules les plus alopeciantes (Tableau 3).

Tableau 3 : Risque de survenue d'alopecie selon la chimiothérapie utilisée [294]

Cotation OMS	Chimiothérapie	Produits de chimiothérapie
G3	Alopecie complète réversible	Cyclophosphamide, Daunorubicine, Docétaxel, Doxorubicine, Epirubicine, Etoposide, Ifosfamide, Irinotécan, Paclitaxel, Thiotépa, Topotécan, Vinorelbine.
G2	Alopecie modérée en plaque	Bléomycine, Capécitabine, Doxorubicine liposomale, 5-FU, Fotémustine, Méthotrexate, Mitoxantrone, Raltitrexed, Tégafur-Uracile, Témzolomide, Vincristine, Vindésine, Vinflunine.
G1	Perte de cheveux	Altrétamine, Carboplatine, Gemcitabine, Lomustine, Mitomycine C, Oxaliplatine, Pemetrexed, Procarbazine, Streptozocine, Trabectédine, Vinblastine.
G0	Sans changement	Cisplatine.
Note : Agents alopeciants principaux		

1.3.4.2. Les mucites et autres troubles buccaux

La mucite buccale ou gastro-intestinale est une inflammation douloureuse de l'épithélium, de la muqueuse et du tissu conjonctif sous-jacent évoluant vers l'ulcération. La muqueuse labiale, les surfaces buccales, la langue et le palais peuvent être touchés.

D'autres troubles buccaux peuvent survenir : les aphtoses, la sécheresse buccale (xérostomie), les gingivo-stomatites, les hémorragies et les infections.

Les conséquences sont la douleur en premier lieu, une modification du goût (dysgueusie), la perte d'appétit, la déshydratation et la dénutrition. Ils sont également la porte d'entrée aux infections et peuvent entraîner le report ou l'arrêt des cures.

Les manifestations cliniques sont classées en 4 grades par l'OMS débutant par un érythème avec des lésions aphtoïdes (grade 1) et pouvant aller jusqu'au stade d'ulcérations sévères où seule l'alimentation parentérale est envisageable (grade 4).

Une dysphagie, c'est-à-dire des difficultés à s'alimenter, et des douleurs de degrés variables sont toujours associées.

La plupart des traitements sont potentiellement toxiques pour la muqueuse buccale à des degrés variables.

1.3.4.3. Les troubles cutanés

1.3.4.3.1. Xérose

La sécheresse de la peau est très fréquente. Elle est sujette à des démangeaisons voire à des fissures. La xérose peut évoluer et aboutir à un eczéma.

Le lapatinib, l'évérolimus et la capécitabine entraînent fréquemment cet effet indésirable. Plus globalement, les cytotoxiques rendent la peau plus fine et plus sèche.

1.3.4.3.2. Prurit – Urticaire

Le prurit est une démangeaison désagréable qui peut être localisé ou diffus.

La xérose favorise le prurit.

Si le patient présente une hypersensibilité à un médicament, il peut évoluer en urticaire éventuellement associée à d'autres symptômes caractéristiques d'une réaction allergique (érythème, oedème, tachycardie...). Une prise en charge en urgence peut être nécessaire.

Toutes les classes utilisées en chimiothérapie sont susceptibles d'entraîner un prurit.

1.3.4.3.3. Éruptions acnéiformes

Il s'agit d'une éruption papulo-pustuleuse associée à un érythème sec, à un prurit et à une sensation d'inconfort cutané. Elle touche les zones séborrhéiques du visage, du haut du tronc et du cuir chevelu.

Le lapatinib présente cette toxicité cutanée.

1.3.4.3.4. Syndrome Main-Pied (SMP)

Il est également appelé érythrodysesthésie palmo-plantaire.

Il s'agit d'un érythème douloureux localisé sur la plante des pieds ou la paume des mains, souvent précédé de paresthésie, engourdissement ou fourmillements et évoluant en quelques jours en une douleur à type de brûlure. Le Syndrome Main-Pied (SMP) est symétrique et touche plus souvent les mains que les pieds. Une hyperkératose, des crevasses, des bulles et des décollements peuvent aussi survenir.

Le SMP est réversible mais il nécessite parfois la diminution des doses, l'espacement des cycles, voire l'arrêt des traitements. La ré-épithélialisation complète se fait en 4 à 8 semaines.

Plusieurs grades ont été décrits par le NCI allant du grade 1 : modifications légères de la peau ou dermatite légère (érythème, oedème ou hyperkératose) sans douleur ; au grade 3 : modifications cutanées sévères (exfoliations/ desquamations, bulles, saignements, oedèmes) avec douleur interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne. Ce dernier grade pouvant entraîner des complications infectieuses et une hospitalisation.

Les lésions peuvent donc être très douloureuses avec une chair à vif ou des plaies ulcérées.

Les médicaments les plus souvent concernés, parmi ceux utilisés pour traiter les cancers gynécologiques, sont le 5-FU, la capécitabine, les taxanes (surtout le docétaxel) et les anthracyclines (surtout la doxorubicine).

1.3.4.3.5. Hyperpigmentation

La couleur de la peau peut être modifiée de différentes façons en fonction du cytotoxique utilisé. L'hyperpigmentation reste localisée à la peau ou se généralise en touchant cheveux, muqueuses, dents et ongles.

Le 5-FU provoque une hyperpigmentation brune en macules due à une surcharge de mélanine dans les kératinocytes.

Les anthracyclines induisent de larges lignes blanches transversales sur les ongles (mélanonychie).

Le cyclophosphamide entraîne des hyperpigmentations diffuses : ongles, dents, muqueuses, paumes des mains et plantes des pieds.

La bléomycine entraîne une hyperpigmentation particulière formée sur les zones du corps soumises à des pressions.

Ces anomalies disparaissent lentement à l'arrêt du traitement.

1.3.4.3.6. Photosensibilisation

L'exposition au soleil pendant le traitement favorise l'hyperréactivité cutanée.

Les anticancéreux les plus photosensibilisants sont le méthotrexate, le 5-FU, et certains vinca-alcaloïdes.

1.3.4.4. Les troubles unguéaux

En général, les ongles sont souvent fragilisés et cassants pendant le traitement.

La toxicité unguéale peut se traduire par différents mécanismes : des troubles pigmentaires (hyperpigmentation à bandes longitudinales ou transversales ou noircissement complet, décoloration appelée leuconychie), un retard de croissance unguéal, des inflammations péri-unguéales (paronychies) ou une onycholyse (décollement d'une portion de l'ongle). Les formes sévères peuvent être à l'origine d'infections.

Les onycholyses sont surtout causées par les taxanes (docétaxel), le 5-FU et les anthracyclines.

1.3.5. Les troubles sanguins

La majeure partie des patients traités par chimiothérapie présente à un moment une perturbation de la fonction hématopoïétique.

La myélotoxicité correspond à l'atteinte des cellules souches hématopoïétiques en voie de différenciation vers les 3 lignées cellulaires : leucocytes, hématies et plaquettes. Les cellules souches auto-renouvelables sont épargnées.

Cet effet est le plus souvent réversible, non cumulatif et dose-dépendant.

1.3.5.1. La neutropénie

La lignée blanche des globules blancs ou leucocytes est composée des granulocytes (polynucléaires neutrophiles, éosinophiles et basophiles), des monocytes et des lymphocytes.

La diminution du nombre de polynucléaires neutrophiles (neutropénie) est la première manifestation de la toxicité sanguine. Elle s'accompagne d'infections lorsque le taux chute en-dessous de 1 G/L.

La numération des neutrophiles constitue un des paramètres majeurs dans la décision de débiter ou retarder une cure ou de modifier les doses.

L'OMS détermine 4 grades de neutropénie (grade 1 = 1,5 à 1,9 G/L ; grade 2 = 1 à 1,4 G/L ; grade 3 = 0,5 à 0,9 G/L ; grade 4 < 0,5 G/L).

La neutropénie survient la deuxième semaine qui suit le traitement, car la réserve médullaire en précurseurs de cellules matures circulants de la lignée leucocytaire peut compenser leur diminution pendant 8 à 10 jours, puis le taux de neutrophiles chute pour devenir minimal entre le 14ème et le 18ème (cette période la plus critique est appelée *nadir*) et enfin remonte spontanément à la 3ème semaine. Le taux des neutrophiles revient dans les normes le plus souvent lors de la cure suivante. Dans le cas contraire, cela peut aboutir à la reprogrammation de celle-ci ou à la diminution des posologies.

La principale complication est la neutropénie fébrile nécessitant une prise en charge médicale urgente car son évolution peut être fatale notamment en cas d'infection non contrôlée (choc septique). Il s'agit d'une fièvre > 38,5°C en une seule prise ou > 38°C en deux prises à un intervalle de deux heures, associée à un compte de neutrophiles < 0,5 G/L ou pouvant le devenir.

Toute fièvre survenant chez un patient neutropénique doit être considérée comme d'origine infectieuse jusqu'à preuve du contraire. Le risque infectieux dépend de la profondeur de la

neutropénie (*nadir*), de sa durée, de l'état de santé du patient, de ses activités, de ses contacts et des lieux qu'il fréquente.

Les bactéries sont les micro-organismes les plus souvent incriminés (90% des cas) et la flore endogène du patient est très souvent la source de l'infection. D'autres pathogènes peuvent également être impliqués (fongiques, viraux, parasitaires).

Attention, la fièvre n'est pas toujours présente ou peut être masquée par un traitement antipyrétique ou par les corticoïdes.

Toutes les molécules de chimiothérapie sont neutropéniantes.

En prévention, des facteurs de croissance hématopoïétiques peuvent être administrés en fonction du risque neutropéniant du protocole de chimiothérapie employé et des facteurs liés au malade : il s'agit du Granulocyte Colony-Stimulating Factor (G-CSF) recombinant. Il stimule la différenciation des cellules souches vers la synthèse de polynucléaires neutrophiles fonctionnels. Trois DCI sont commercialisées : le Filgrastim NEUPOGEN®, le Lénograstim GRANOCYTE® et le Pegfilgrastim NEULASTA®. Ils sont aussi utilisés en curatif en association à une antibiothérapie à large spectre.

Un syndrome pseudogrippal peut apparaître suite à l'injection sous-cutanée avec légère fièvre et douleurs musculaires ressemblant à des courbatures. Le patient peut souffrir également de douleurs osseuses et de céphalées.

1.3.5.2. La lymphopénie

Les lymphocytes sont des cellules intervenant dans tous les mécanismes immunitaires de l'organisme.

Une immunodépression induite par une lymphopénie peut intervenir parallèlement à la neutropénie mais elle reste moins sévère et plus brève. La récupération après l'arrêt du traitement est lente : 10 à 12 mois.

Ses répercussions cliniques sont des infections opportunistes fongiques, virales ou parasitaires nécessitant parfois des traitements préventifs.

1.3.5.3. L'anémie

L'anémie est la conséquence de la diminution du taux de globules rouges, appelés également érythrocytes ou hématies. Elle se définit par un taux d'hémoglobine plasmatique inférieur à 11 g/dL chez la femme et 12 g/dL chez l'homme.

Les globules rouges ont une demi-vie plus longue (120 jours) que les globules blancs. L'anémie n'apparaîtra, donc, qu'après le cumul de doses de plusieurs cures.

La chimiothérapie peut être responsable d'anémie mais d'autres causes peuvent en être à l'origine chez un patient cancéreux : syndrome hémorragique, envahissement médullaire métastatique, syndrome hémolytique, carence en fer,...

Les signes cliniques se caractérisent par une asthénie, des vertiges, une pâleur au niveau de la peau et des muqueuses, une dyspnée, une tachycardie.

L'anémie altère la qualité de vie et peut être la cause de report de cure ou de diminution des doses.

La majorité des médicaments anticancéreux exercent une toxicité médullaire directe sur les progéniteurs érythroïdes. Les sels de platine sont fortement anémiant.

Les médicaments à visée curative actuellement disponibles sont l'Époétine- α EPREX® et ses biosimilaires BINOCRIT® et RETACRIT®, l'Époétine- β NEORECORMON®, la Darbepoïétine- α ARANESP® et l'Epoétine- θ EPORATIO®.

L'agent stimulant l'érythropoïèse, également appelé EPO, est administré dès le début de la chimiothérapie si l'Hb est inférieure à 10 g/dL ou ultérieurement si l'Hb chute entre 9 et 11 g/dL avec des signes associés d'anémie.

Ces médicaments peuvent provoquer des céphalées, des arthralgies, des syndromes pseudo-grippaux, une hypertension artérielle, des thromboses veineuses profondes et des troubles digestifs.

La transfusion de concentrés de globules rouges est pratiquée en cas d'anémie plus sévère (< 8 g/dL).

1.3.5.4. La thrombopénie

La thrombopénie se définit par un taux de thrombocytes (ou plaquettes) inférieur à 150 G/L.

Elle est due principalement à la toxicité cumulative des anticancéreux sur la lignée mégacaryocytaire. Elle est donc plus tardive que la neutropénie : 2 à 4 semaines et la récupération des valeurs normales est plus lente : jusqu'à 6 semaines.

Le risque majeur de la thrombopénie est l'hémorragie, devenant important lorsque la thrombopénie chute sous 30 G/L. Des épistaxis, gingivorragies, ecchymoses, purpura, métrorragies, hématuries ou hémorragies digestives ou du fond de l'oeil peuvent être des signes cliniques observés par le patient.

L'OMS détermine 4 grades de thrombopénie (grade 1 = 75 à 99 G/L ; grade 2 = 50 à 75 G/L ; grade 3 = 25 à 50 G/L ; grade 4 < 25 G/L)

1.3.5.5. L'aplasie médullaire

En cas de diminution simultanée des globules blancs, des globules rouges et des plaquettes, le patient est atteint d'une aplasie médullaire. Il s'agit d'une urgence diagnostique et thérapeutique.

1.3.6. La fatigue

La fatigue est l'effet indésirable majeur de la chimiothérapie mais elle reste mal prise en charge car sous-estimée.

Le mal-être ressenti provient d'une grande fatigue sans effort particulier ou encore d'un affaiblissement général de l'organisme appelé « asthénie ».

Cette fatigue diminue la qualité de vie des malades : les activités quotidiennes comme le ménage, la cuisine, l'habillage, la lecture deviennent des épreuves pour le patient.

La fatigue varie en fonction du type de chimiothérapie et de la façon dont le patient vit son traitement.

Elle se fait sentir dans la semaine qui suit l'administration, puis elle décline progressivement avant la cure suivante (en 2 à 3 semaines). On appelle ceci l'effet « montagnes russes ». Cependant, la fatigue s'accumule au fil des cures car elle ne disparaît pas totalement entre chaque cure. Elle se chronicise et pourra mettre plusieurs mois à disparaître après la fin du traitement.

Les ressources de l'organisme sont utilisées au maximum afin de restaurer les cellules détruites par l'action cytotoxique des anticancéreux. Il s'agit d'un épuisement métabolique. L'anémie est la principale cause de fatigue physique. Neutropénie et lymphopénie rendent l'organisme plus faible et vulnérable aux infections, celui-ci devra lutter intensivement pour les combattre.

Les autres effets indésirables comme la douleur, les nausées, les vomissements, les diarrhées, la constipation ou encore les mucites sont également néfastes pour le patient aussi bien sur le plan physique que moral.

Les thérapies employées pour traiter les effets indésirables eux-mêmes peuvent entraîner une dépression du système nerveux et une sensation de fatigue. Il s'agit par exemple des antalgiques opioïdes, des antidépresseurs tricycliques, des anxiolytiques, des bêta-bloquants ou des antihistaminiques.

La polymédication est une des causes de fatigue chronique.

Le patient peut manifester diverses plaintes pouvant évoquer la fatigue : des difficultés à se concentrer, à se souvenir, un manque de motivation, des difficultés à entretenir ses relations sociales ou familiales, ou encore une baisse du désir sexuel.

L'asthénie ne doit pas être négligée puisqu'elle peut être à l'origine d'un syndrome de dépression.

1.3.7. La sexualité

Le cancer et ses traitements peuvent entraîner des troubles de la sexualité non sans conséquences pour le patient. Il est souvent difficile pour le patient d'aborder ce sujet qu'il peut trouver embarrassant.

Les androgènes chez la femme permettent de ressentir le désir sexuel, les oestrogènes interviennent dans les modifications anatomiques du vagin lors de l'excitation. Un traitement anti-hormonal diminuera cette sensation de désir.

La fatigue, le choc psychologique et les effets indésirables très éprouvants peuvent modifier la libido pendant et après la chimiothérapie.

La dégradation de l'image corporelle (alopécie, chambre pour cathéter implantable visible, mastectomie) peut empêcher le patient de se sentir désirable et entraîner un malaise devant le partenaire.

Certaines chimiothérapies peuvent réduire le fonctionnement des ovaires de façon temporaire ou définitive selon le type de traitement et l'âge de la patiente, induisant alors une stérilité.

Les symptômes d'une ménopause induite peuvent apparaître : bouffées de chaleur, cycles menstruels irréguliers ou aménorrhée (fréquente chez les femmes de plus de 40 ans), sécheresse ou atrophie vaginales, ostéoporose.

Certaines chimiothérapies irritent les muqueuses et donc le vagin, la mucite vaginale est douloureuse et peut être accompagnée de poussées d'infection comme des mycoses.

La douleur induite par la radiothérapie, la chirurgie ou le cancer lui-même, et l'hormonothérapie peuvent aggraver la toxicité chimio-induite.

1.3.8. L'atteinte des nerfs périphériques

Une neurotoxicité peut apparaître au cours du traitement anticancéreux. Elle peut être d'origine centrale (confusion, épilepsie, paraplégie, troubles auditifs, visuels...) ou périphérique.

Cette toxicité est dose-dépendante, cumulative et varie suivant les patients.

Elle peut persister malgré l'arrêt du traitement qui en est responsable. Sa réversibilité est lente voire incomplète.

Les fibres nerveuses sensitives, motrices et neurovégétatives peuvent être atteintes.

Les troubles sensitifs rencontrés sont : des paresthésies, des dysesthésies et des douleurs à prédominance nocturnes non soulagées par les antalgiques habituels.

Les troubles moteurs sont de type crampes musculaires au repos ou faiblesse des jambes et peuvent entraîner des troubles de l'équilibre.

Les troubles neurovégétatifs entraînent des problèmes de sudation, constipation, rétention urinaire et une hypotension orthostatique.

Cette atteinte est invalidante et compromet la qualité de vie de la patiente.

Les médicaments anticancéreux provoquant une atteinte périphérique sont : les taxanes, le 5-FU, la capécitabine ainsi que les vinca-alcaloïdes. On citera aussi le carboplatine, l'éribuline et le bevacizumab.

1.3.9. La cardiotoxicité

La toxicité cardiaque est spécifique de certaines molécules anticancéreuses.

Les troubles du rythme et l'insuffisance ventriculaire gauche sont les manifestations les plus fréquemment rencontrées au cours de cette toxicité. A leur stade ultime, ils se manifestent par une insuffisance cardiaque.

Le recours à des agents anticancéreux cardiotoxiques amène à réaliser au préalable une évaluation de la fonction cardiaque (électrocardiogramme, échographie cardiaque avec mesure de la fraction d'éjection du ventricule gauche).

Les médicaments anticancéreux les plus à risque sont : les anthracyclines, le 5-FU, la capécitabine, le docétaxel, le trastuzumab, le pertuzumab, le bevacizumab et le lapatinib.

1.3.10. La toxicité rénale / vésicale

La fonction rénale est parfois modifiée au cours d'un traitement par des médicaments anticancéreux. L'altération de cette fonction diminue l'élimination des médicaments et favorise le surdosage médicamenteux.

La fonction rénale du patient est évaluée avant chaque cure.

Les médicaments potentiellement néphrotoxiques les plus souvent rencontrés sont : les sels de platine et le méthotrexate. A forte dose, ce dernier peut précipiter sous forme de cristaux dans le rein et provoquer une nécrose tubulaire.

Les métabolismes du cyclophosphamide et de l'ifosfamide conduisent à la synthèse d'un dérivé urotoxique : l'acroléine. Éliminée par voie urinaire, cette molécule s'accumule au niveau vésical et induit une toxicité locale (cystite hémorragique). En cas de diurèse insuffisante, elle évolue vers une fibrose vésicale. La prévention de la toxicité vésicale est assurée par une hydratation abondante et l'administration systématique d'un antidote : le mesna (Uromitexan®), un chélateur d'acroléine.

2. Description de l'enquête (questionnaire, population ciblée, nombre de cas traités)

En cinquième année universitaire (2014-2015), j'ai eu la chance de réaliser mon stage hospitalier au sein de la pharmacie de l'hôpital de la Croix-Rousse sous la direction du Dr Gilles LÉBOUCHER. J'ai passé mon premier quadrimestre dans le service de jour de cancérologie. Celui-ci regroupe une quinzaine de lits. Les patients sont majoritairement des femmes atteintes de cancers gynécologiques (sein principalement, utérus, ovaires) et reçoivent, en ambulatoire, leur cure de chimiothérapie. Il y a aussi, mais dans une moindre mesure, quelques patients traités pour des cancers digestifs.

J'ai eu également l'opportunité de pouvoir assister à des réunions de concertation pluridisciplinaire regroupant chirurgiens, oncologues, radiothérapeutes, anatomopathologistes, pharmaciens, infirmière cadre, internes, où tous les sujets discutent sur le dossier d'un patient afin de faire le choix du meilleur traitement possible pour ce dernier dans le respect de ses convictions et de son état général (âge, poids, fonctions rénale, cardiaque...). Les protocoles étaient donc différents avec des traitements, des dosages et des fréquences de cure variables.

Mon rôle, au sein de ce service, était d'informer les patientes sur les effets indésirables les plus courants de leur chimiothérapie, leur donner des conseils pour les prévenir et de recueillir tous les traitements qu'elles prenaient en parallèle, soit prescrits par les médecins soit en automédication, les compléments alimentaires ou les régimes particuliers qu'elles suivaient (végétarien...). Ceci dans le but de faire une conciliation médicamenteuse afin d'aborder au mieux leur chimiothérapie en limitant les risques d'interactions et donc de sous-dosage/ inefficacité ou de sur-dosage/ toxicité des médicaments.

Même si la cancérologie est un domaine extrêmement intéressant et complexe, j'appréhendais de me retrouver sur le terrain face à des patientes souvent inquiètes, remplies de doutes et d'interrogations, et au milieu d'un personnel médical parfois submergé par le travail. Heureusement, j'avais déjà un contact avec le patient en travaillant le samedi en officine même si ce contact au lit du malade est bien différent de celui derrière le comptoir.

La pharmacienne hospitalière Emilie DUSSOSSOY m'a formée sur les protocoles de chimiothérapie, les effets secondaires, l'hormonothérapie, elle m'a apportée de précieux conseils en communication notamment savoir privilégier les questions ouvertes pour obtenir plus d'informations. J'avais accès au planning du service d'hospitalisation de jour afin d'obtenir la liste des patientes traitées quotidiennement par chimiothérapie. Je pouvais alors consulter le dossier informatisé de chacune d'entre elles afin de préparer les entretiens (âge, situation familiale, histoire de la maladie, stratégie thérapeutique employée).

Les patientes étaient toutes différentes, certaines très bavardes, d'autres, au contraire, avaient du mal à se livrer notamment lorsqu'un proche était présent. Cette expérience m'a permis d'acquérir des compétences en éducation thérapeutique et une certaine facilité à dialoguer avec des patients ayant des pathologies graves, en souffrance physique et morale. Mes premiers entretiens ont été supervisés par Emilie puis, très vite, je les ai réalisés seule. Il est certain qu'il n'était pas toujours évident de trouver sa place entre le médecin, les infirmières qui doivent réaliser de nombreux actes sur un temps très court, les rendez-vous à l'imagerie de la patiente qui étaient, bien entendu, prioritaires mais le personnel médical comptait vraiment sur nous et valorisait notre travail, ce qui nous apportait un sentiment de satisfaction et de bien-être au sein de l'équipe qui nous accueillait avec plaisir.

Les entretiens effectués lors des premières cures étaient les plus importants. En effet, le traitement et les effets secondaires avaient, pour la plupart, été abordés lors de la consultation d'annonce avec le médecin. Mais la quantité d'informations et la détresse des patientes à ce moment là ne permettaient pas une compréhension optimale des éléments essentiels. L'information du patient est essentielle car les effets indésirables apparaissent à domicile. À la différence du spécialiste, notre rôle était de cibler les effets indésirables pour lesquels la patiente est actrice de leur gestion. Certains effets indésirables nécessitent des mesures préventives et/ou curatives pour lesquelles le patient est le principal voire le seul intervenant. On citera pour exemple les mesures diététiques destinées à prévenir les nausées et vomissements. Il est important de rappeler régulièrement ces recommandations et de les fournir sous forme écrite. L'objectif étant que la patiente sache repérer les symptômes et adopte la bonne attitude face à ceux-ci : soit elle

se rassure « on m'avait prévenue que je pouvais observer cela » ou au contraire signale un problème réel. Le temps des entretiens n'était pas limité, variant de 5 min à 1h30.

Je revoyais également les patientes au fil des cures, pour échanger sur leur ressenti, répondre aux questions.

J'ai appris aussi à ne pas être mal à l'aise de ne pas savoir, à être humble vis à vis de mes connaissances et à pouvoir dire « je vais me renseigner, et je vous rappelle pour vous apporter une réponse plus complète ». De nombreuses patientes m'apportaient des documents plus ou moins fiables sur des produits que je ne connaissais pas donc il était important de prendre du recul, savoir trouver des informations dans la bibliographie scientifique et pouvoir en discuter avec mes collègues lorsque j'avais des doutes. Parfois les médecins ou les infirmières me contactaient directement pour me demander une recherche particulière. Au début, je trouvais ce travail fastidieux et on a tendance à vouloir dire non à tout, par principe de précaution. Mais la patiente qui souhaite prendre un complément alimentaire ou un médicament sans prescription, le fait aussi dans le but d'avoir une certaine maîtrise de sa prise en charge donc ne pas interdire sans raison valable est important.

Pendant quatre mois, j'ai vu 82 patientes différentes, réalisé 194 entretiens au total dont 40 entretiens lors de la première cure de chimiothérapie pour expliquer les effets indésirables et leur gestion.

Pour effectuer cette thèse, j'ai rassemblé les données des deux autres étudiantes qui ont travaillé dans ce service après moi Laurène GUIGON et Laure DAOULATIAN afin de regrouper l'équivalent d'une année d'entretiens thérapeutiques, soit 222 patientes.

Lors des premiers entretiens, je remplissais un questionnaire (figure 6) pour chacune des patientes afin d'en savoir un peu plus sur elles, leur pratique d'automédication, leur consommation de compléments alimentaires. Ce dossier me servait de fil conducteur tout au long des cures de chimiothérapie, me permettait de laisser une trace de chaque entretien, de notifier les questions nécessitant des recherches approfondies et de transmettre les informations à mes collègues qui m'ont, par la suite, remplacée sur ce poste.

Historique médicamenteux du patient

Service : Gynécologie Hôpital de la Croix-Rouge
Établi par : Marion DARNE Service pharmaceutique
Date :

Nom : _____ Profession : _____
Prénom : _____ Retraité(e) : oui
Âge : _____ non
Poids : _____ Activités (marche, jardinage...) : _____
Tel : _____ Lieu de séjour : domicile
structure d'accueil
autre : _____
Entourage : vit seul(e)
conjoint à domicile
autre : _____
Enfant(s) : oui combien : _____ âge : _____
non

• **Médicaments en cours :**

Y a-t-il des médicaments qui vous ont été prescrits par un médecin et que vous prenez au long cours ?

	oui		non
Connait sa maladie :	oui	partiellement	non
Cite ses médicaments :	oui	partiellement	non
Sait à quoi ils servent :	oui	partiellement	non

• **Gestion du traitement :**

Préparation des médicaments :	autonome	entourage	soignant	autre :
Utilisation d'un pitulier :	oui	non		
Difficultés à manipuler les médicaments :	oui	non		

• **Observance du traitement :**

Oubliez-vous parfois de prendre vos médicaments ? oui non

 Si oui : très fréquemment souvent rarement exceptionnellement

Que faites-vous en cas d'oubli ?

.....

.....

.....

1

Figure 6 : Fiche-patiente reprenant le bilan de médication et le compte-rendu de chaque entretien pharmaceutique

Historique médicamenteux du patient

Service : Gynécologie Hôpital de la Croix-Rouge
Établi par : Marion DARNE Service pharmaceutique
Date :

• Effets secondaires ressentis par le patient par rapport au traitement :

	oui	non	
Si oui :	nausées/vomissements	diarrhées/constipation	somnolence/fatigue
	autres :		

• Quels sont les médicaments que vous possédez dans votre armoire à pharmacie ?

.....
.....
.....
.....

• Allergies médicamenteuses et accidents iatrogéniques liés aux médicaments :

.....
.....
.....

• Habitudes alimentaires :

Boissons chaudes :	thé	café	tisane	autres :
Alcool :	occasionnellement		1/2 à 1 verre par jour	autres :
Tabac :	oui	non	si oui, quantité :	
Autres :				

Régime alimentaire particulier :	oui	non		
	hypocalorique	sans sel	sans graisse	
	végétarien	autres :		

• Coopération du patient :

	bonne	moyenne	insuffisante
remarques :			
durée de l'estretien :			

Figure 6 (suite)

3. Résultats obtenus et analyse

3.1. Fréquence d'utilisation des médecines complémentaires

Tout d'abord, il est important de préciser que notre enquête au sein du service de chimiothérapie de jour avait pour objectif de prévenir les éventuels interactions entre les médicaments anticancéreux et les produits naturels et autres substances prises en automédication par les patientes traitées pour un cancer gynécologique à l'hôpital de la Croix-Rousse. Les techniques classées en tant que CAM, telles que les massages, l'acupuncture ou encore la méditation n'ont pas été recherchées.

De plus, les patientes utilisant des médecines alternatives sont exclues de fait, car les entretiens se déroulaient sur le lieu d'administration de leur traitement conventionnel.

Parmi les 222 patientes vues au cours de l'année, 97 consommaient des produits complémentaires, soit 44% de la population interrogée. (figure 7)

Ce pourcentage est proche de ceux retrouvés dans les études françaises, même s'il varie en fonction de la définition attribuée aux CAM et de la population ciblée (cf I.3.2).

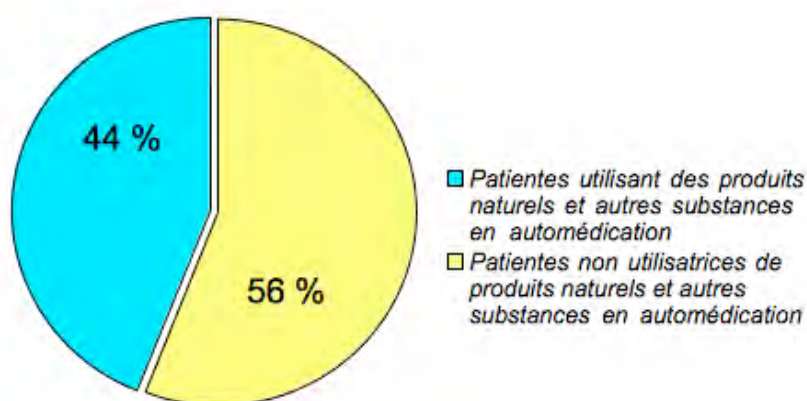


Figure 7: Répartition des patientes suivant l'utilisation de produits complémentaires

3.2. Ages des patientes utilisatrices de produits complémentaires

Les populations entre 40 et 69 ans consomment davantage de produits naturels en complément de leur chimiothérapie (figure 8). L'effectif, un peu plus faible, obtenu pour la tranche d'âge 30-39 ans s'explique par un nombre inférieur de patientes atteintes d'un cancer gynécologique traitées à l'hôpital de la Croix-Rousse. En revanche, les personnes de plus de 70 ans ne consomment quasiment pas de substances en parallèles de leur traitement. Ont-elles moins facilement accès aux informations par les nouveaux moyens de communication (Internet, blogs, émissions) ? Sont-elles moins sensibles à la publicité faite autour des médecines complémentaires et/ ou alternatives ?

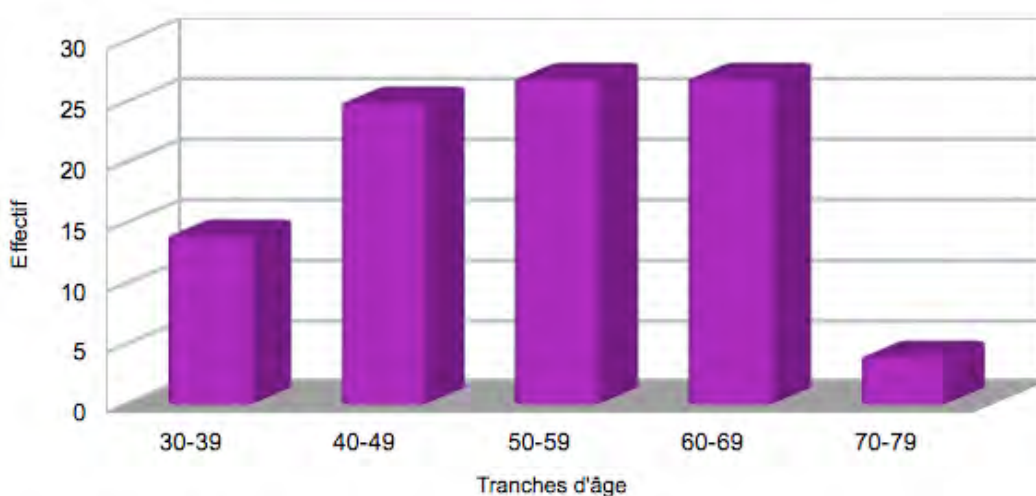


Figure 8: Répartition des patientes utilisatrices de produits complémentaires selon leur tranche d'âge

3.3. Effets indésirables ressentis chez les patientes utilisatrices de produits complémentaires (figure 9)

Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés par les patientes atteintes d'un cancer gynécologique et traitées par chimiothérapie sont : les troubles digestifs avec principalement des nausées pour 41% d'entre elles mais aussi des diarrhées (28%) et de la constipation (28%). La constipation est très souvent due à la prise de sétrons pour traiter les nausées ou des antalgiques opioïdes.

Les troubles buccaux (mucites, aphtes, dysgueusie, agueusie) détériorent la qualité de vie de 30% des patientes.

Les douleurs articulaires, musculaires et osseuses sont également très souvent citées, par 41% des femmes. La chimiothérapie peut entraîner des douleurs mais les facteurs de croissance granulocytaires en sont très souvent la cause.

La neurotoxicité périphérique avec paresthésie et fourmillements dans les membres ainsi que le syndrome main-pied sont retrouvés chez 30% des patientes.

Enfin, on notera que la fatigue n'est jamais citée, elle est considérée comme « banale », « normale ». Les patientes en parlent peu, ne la cite pas comme effet indésirable de leur traitement, en pensant qu'on ne peut rien n'y faire car elle est « inévitable ».

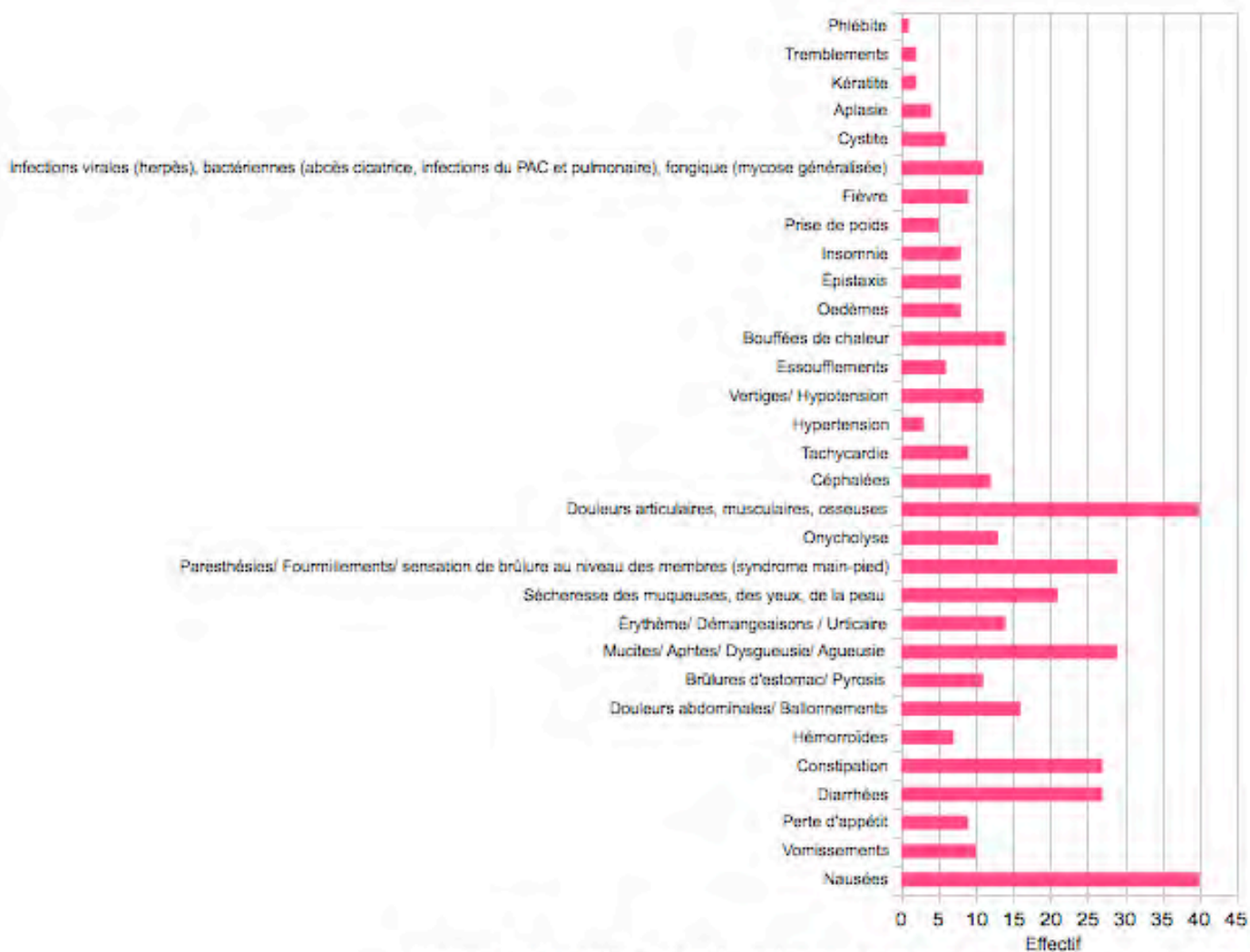


Figure 9: Répartition des effets indésirables ressentis par les patientes prenant des produits complémentaires et traitées par chimiothérapie

3.4. Substances naturelles et produits complémentaires employés (annexe 1)

3.4.1. L'homéopathie, les huiles essentielles, les vitamines et minéraux

Cette thèse porte essentiellement sur la consommation de produits issus de la phytothérapie.

L'homéopathie, les huiles essentielles et les vitamines/ minéraux ne seront pas abordés, bien qu'ils soient très souvent employés chez les patientes atteintes de cancer.

Sur les 97 patientes utilisant des produits en complément de leur chimiothérapie, 54 d'entre elles consommaient des vitamines, oligo-éléments et minéraux et 13 patientes avaient recours à l'aromathérapie.

Concernant l'homéopathie, 28 patientes plébiscitaient cette médecine douce. Cependant, ce chiffre n'est pas représentatif de la réalité car nous considérons l'homéopathie comme non à risque d'interactions médicamenteuses en raison du principe de dilution hahnemannienne commençant à 2 CH (soit une dilution au 1/10 000 ème). Très souvent, nous ne notions pas l'usage de l'homéopathie dans la fiche-patiente. Ce chiffre est donc largement sous-estimé.

3.4.2. La phytothérapie

Parmi les 97 patientes consommant des produits complémentaires, on a recensé 282 usages de plantes et substances naturelles. Les produits regroupant plusieurs plantes ont été recensés en tant que plante unitaire. Par exemple, l'Euphytose® contient 4 plantes (aubépine, ballote, passiflore, valériane), chacune comptant pour un usage distinct.

Cette consommation a été répartie en fonction de la principale indication de chacune de ces plantes (figure 10).

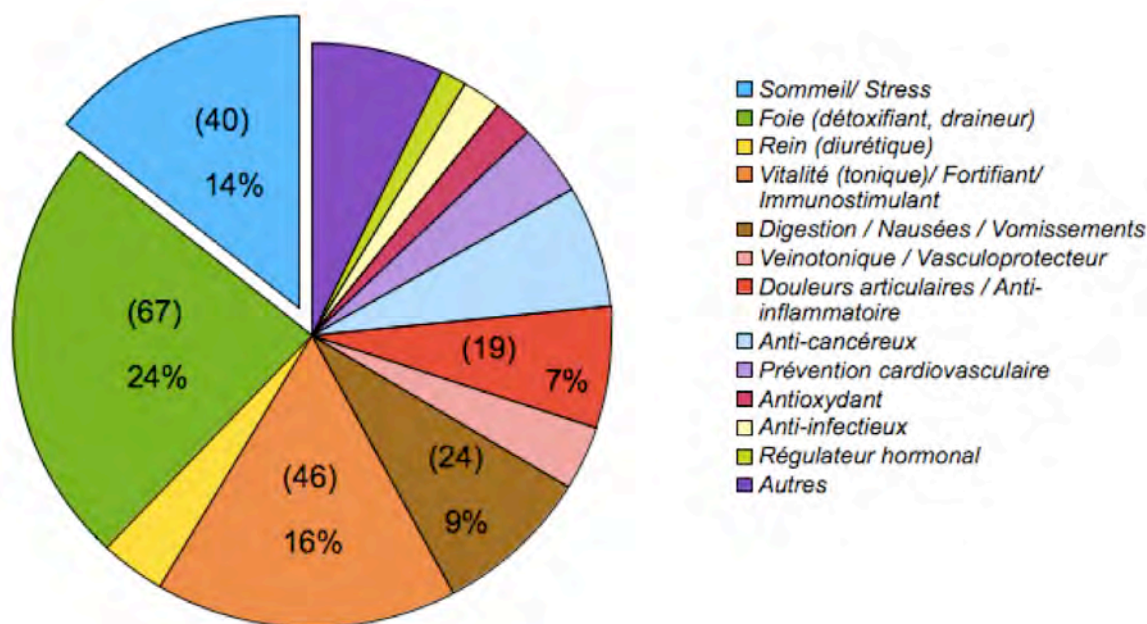


Figure 10: Répartition des produits à base de plantes pris en complément par les patientes traitées par chimiothérapie

répartition par indication principale

Les plantes à visée hépatique sont les plus souvent employées (figures 10 et 11). Le desmodium est la plante de prédilection, elle est consommée par 32 patientes. Elle est très connue dans le domaine du cancer et apparaît comme le protecteur hépatique de référence. L'artichaut, le radis noir et le chardon-marie sont également utilisés. L'idée d'éliminer les agents toxiques que sont les anticancéreux est très présente dans la pensée commune. La chimiothérapie est vécue à la fois comme salvatrice et comme un poison.

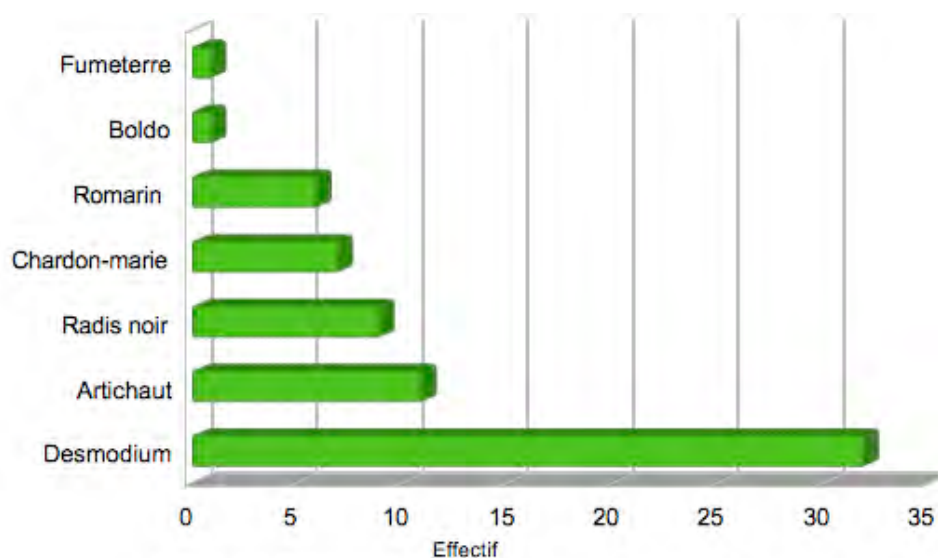


Figure 11: Répartition de la consommation de plantes du domaine hépatique (détoxifiant, draineur)

Le deuxième domaine le plus représenté est la « Vitalité » avec les substances tonifiantes, fortifiantes et immunostimulantes (soit 14% des plantes consommées, figure 10). La fatigue est l'effet indésirable majeur des traitements et aussi le plus difficile à supporter comme le rapporte plusieurs études. Renforcer l'organisme, stimuler les défenses immunitaires sont des raisons souvent mentionnées lors de la prise de CAM par les patients cancéreux. Le but étant d'aider l'organisme à lutter contre le cancer et à supporter les traitements lourds qu'il subit.

La levure de bière est le produit le plus utilisé dans cette catégorie, par 8 patientes interrogées, principalement pour réduire la chute des cheveux (figure 12). Elle peut être constituée de deux organismes vivants : *Saccharomyces cerevisiae* et *Saccharomyces boulardii*. La levure de bière est contre-indiquée chez les patients porteurs d'un cathéter veineux central (PAC ou chambre implantable) en raison d'un risque de fongémie systémique, ce qui était le cas des patientes consommatrices.

Le ginseng, la propolis et la spiruline sont consommés par 5 patientes traitées. (figure 12)

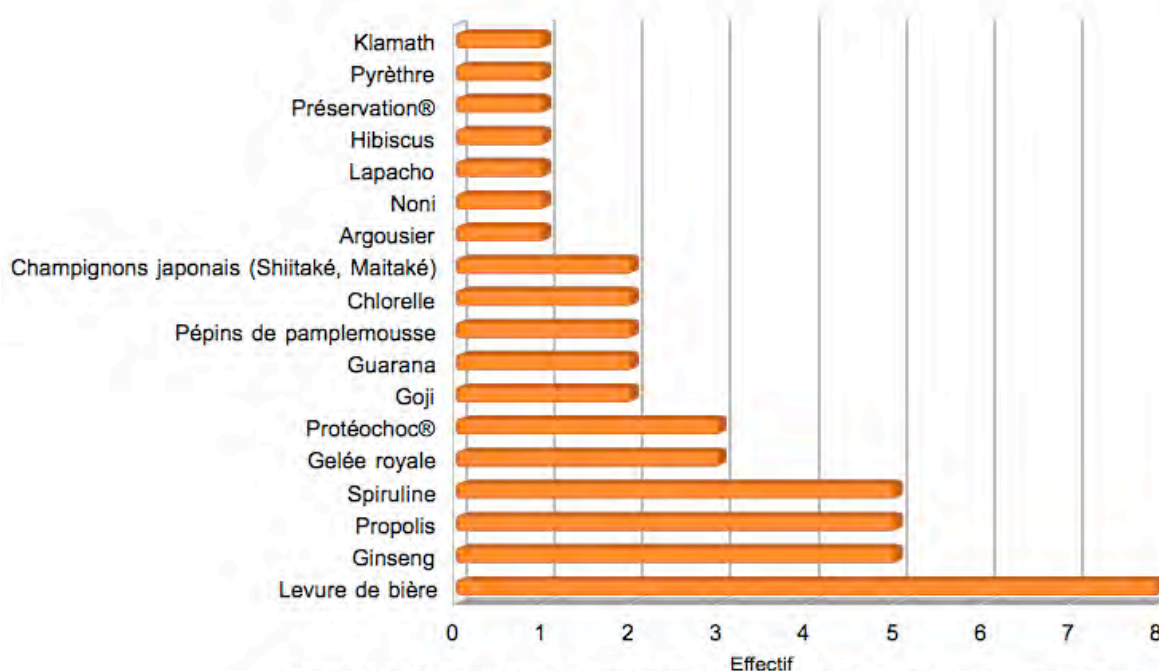


Figure 12: Répartition de la consommation des produits naturels appartenant au domaine "Vitalité" (toniques, fortifiantes, immunostimulantes)

Les patientes cherchent également à améliorer leur sommeil et la gestion de leur stress par la phytothérapie. Ce secteur regroupe 14% des usages de plantes (figure 10). La valériane et l'aubépine sont privilégiées par respectivement 11 et 7 patientes interrogées

(figure 13). Parmi les 11 patientes utilisant la valériane, une seule se plaignait d'insomnies, cette plante a donc été efficace contre les troubles du sommeil pour la plupart d'entre elles. Une patiente consommait du millepertuis, une plante traditionnellement utilisée dans les manifestations dépressives légères et transitoires, connue aussi pour son effet inducteur enzymatique. Cette patiente interrompait le traitement 72h avant et après l'administration de la chimiothérapie, comme lui avait demandé son médecin. Cependant, l'induction est progressive et atteint son maximum en 10 à 15 jours et de la même façon, cet effet disparaît progressivement à l'arrêt de l'inducteur. Il lui a donc été conseillé de stopper la prise de millepertuis pendant toute la durée des cures de chimiothérapie.

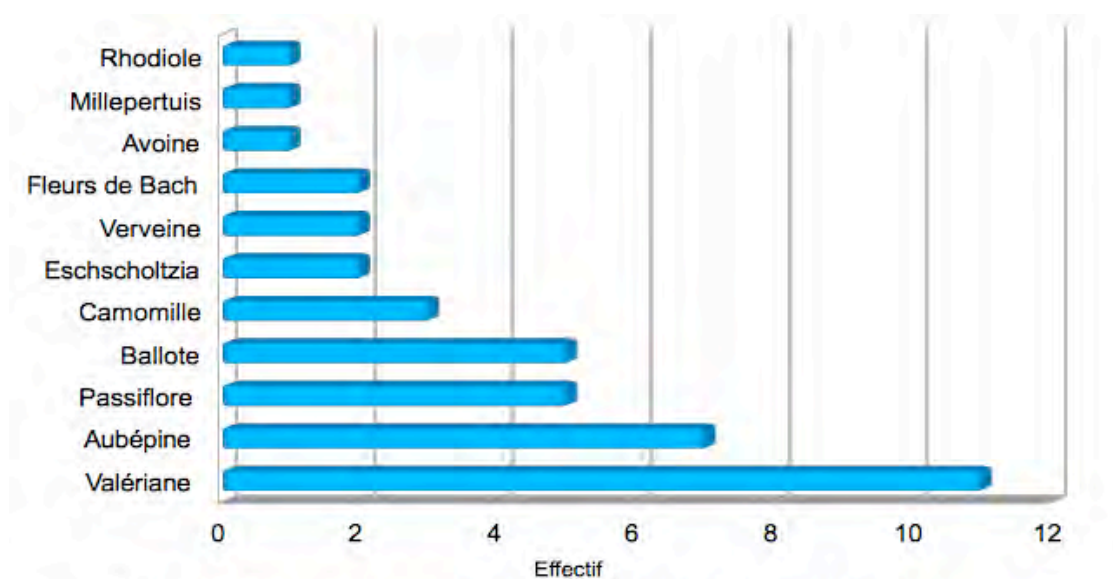


Figure 13: Répartition de la consommation des plantes appartenant au domaine "Sommeil/Stress"

Parmi les patientes prenant des produits complémentaires, 16,5 % utilisent des plantes pour améliorer leur moral et leur sommeil mais ne semblent pas être gênées par ces symptômes. L'usage des plantes de la sphère sommeil/ stress est essentiellement préventif. 5% signalent des troubles du sommeil et de l'anxiété mais n'utilisent pas de plantes médicinales pour réduire ces symptômes.

Enfin, 79% des patientes ne mentionnent pas l'anxiété et les problèmes de sommeil dans les effets indésirables des traitements et ne prennent pas de compléments à base de plantes dans cette indication. L'aspect psychologique, tout comme la fatigue, sont en réalité peu abordés car souvent considérés comme « banals » par les patients chez qui l'annonce du diagnostic de cancer, les traitements et l'issue incertaine bouleversent inévitablement le quotidien.

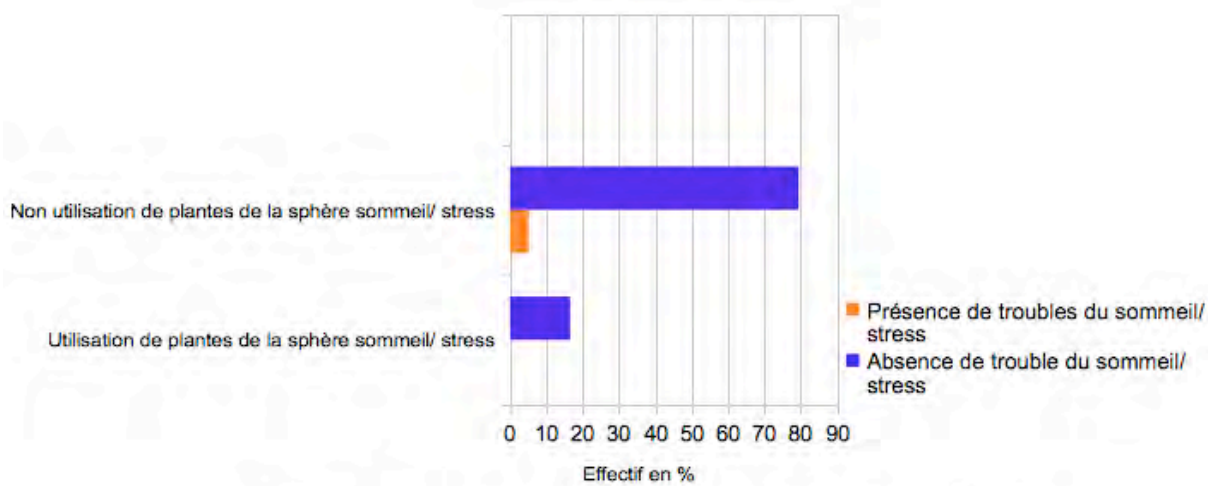


Figure 19 : Effets indésirables sur le sommeil/ stress et consommation de plantes parmi les patientes prenant des produits complémentaires

Enfin, les troubles digestifs qui représentent les effets indésirables qui surviennent le plus fréquemment sont parfois traités par des produits naturels à base de plantes. Le gingembre est le plus utilisé pour atténuer les nausées (figure 14).

Les probiotiques ne sont pas représentés ici, mais ils étaient utilisés par 9 patientes interrogées, afin de rétablir un transit normal et favoriser une immunité optimale. La chimiothérapie détruit une partie de la flore intestinale, la rétablir permet de mieux assimiler les micro-nutriments et de diminuer la perméabilité intestinale.

Globalement, la toxicité digestive des anticancéreux est majoritairement prise en charge par des médicaments classiques : antagonistes sérotoninergiques 5-HT3, antagoniste NK-1, corticoïdes, anti-dopaminergiques.

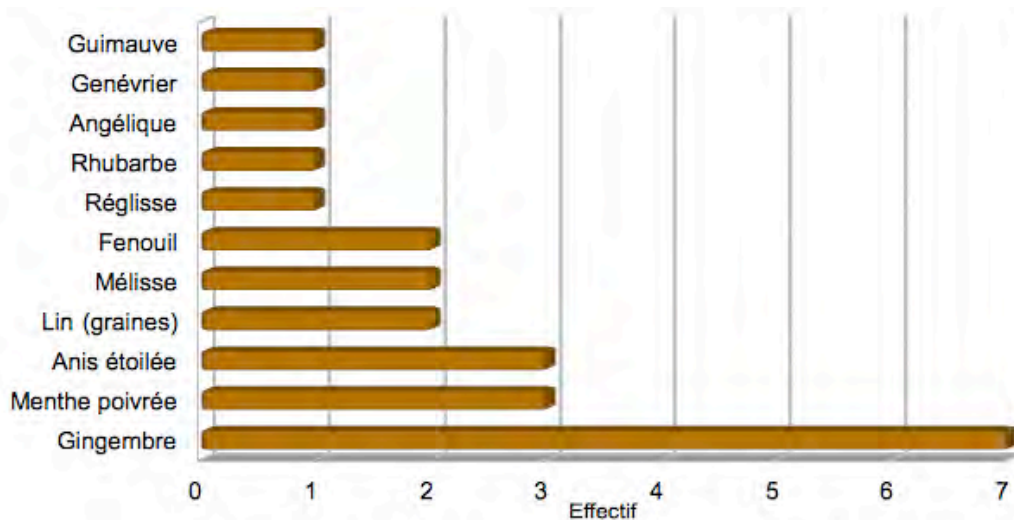


Figure 14: Répartition de la consommation des plantes appartenant au domaine "Digestion/Nausées/Vomissements"

Parmi les patientes prenant des produits complémentaires, 43 % utilisent des plantes pour atténuer leurs symptômes digestifs et troubles hépatiques. Les soins de support prescrits par les médecins sont-ils insuffisants pour limiter les effets indésirables des chimiothérapies ou est-ce une volonté de traiter les effets secondaires des traitements par des substances naturelles ?

11% des patientes prenant des produits complémentaires utilisent une ou plusieurs plantes de la sphère hépatique/ digestive mais ne ressentent pas de symptômes à ce niveau là. L'usage préventif est donc assez faible.

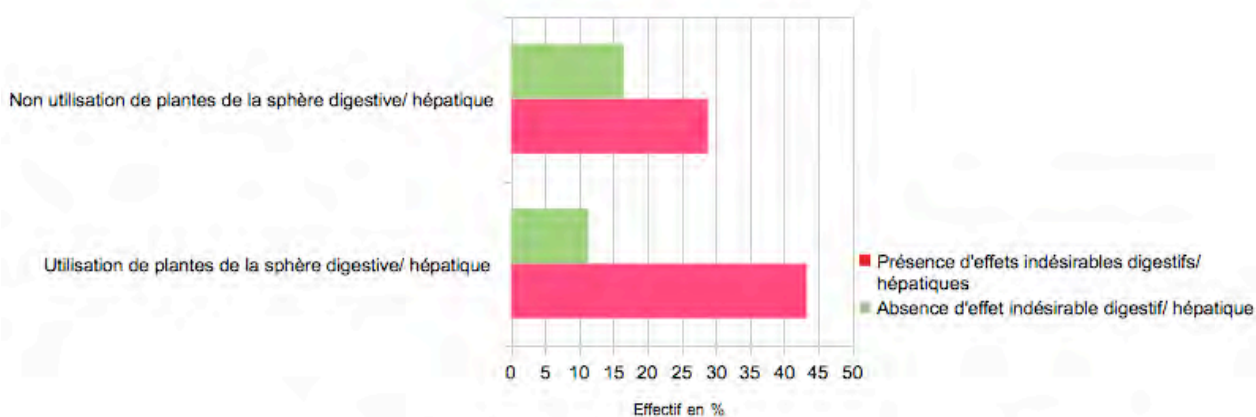


Figure 20 : Effets indésirables digestifs-hépatiques et consommation de plantes parmi les patientes prenant des produits complémentaires

3.4.3. La prise d'antioxydants et substances aux propriétés anticancéreuses

Ces deux secteurs sont finalement assez peu représentés, bien que certaines plantes, rangées en fonction de leur indication principale, peuvent appartenir à plusieurs catégories. On peut citer le cas du curcuma, employé pour ses propriétés anti-inflammatoires, cholagogues, cholérétiques mais aussi anti-oxydantes, ou encore les baies de goji qui sont à la fois riche en vitamine C pour la vitalité et anti-oxydantes.

Concernant les produits naturels vendus pour leurs activités anticancéreuses, tels que l'huile de foie de requin, les produits Beljanski® ou les injections sous-cutanées de gui, les cancérologues sont souvent réticents devant l'utilisation de ces produits qui n'ont pas montré de preuves suffisantes de leur efficacité. De plus, les risques d'interactions avec la

chimiothérapie classique ne sont pas connus et une réduction de l'efficacité ou, au contraire, une majoration de la toxicité n'est pas exclue.

Les injections de *Viscum album* ne sont pas très utilisées parmi les patientes interrogées, seulement 2 patientes y ont recours. Ces produits sont principalement fabriqués et commercialisés en France par le laboratoire Weleda®, les officinaux sont donc régulièrement sollicités par les patients pour les commander. Au cours de ma pratique officinale, j'ai donc été plusieurs fois confrontée à ces demandes, certaines patientes réalisant elles-mêmes les injections à domicile.

En revanche, les produits du Dr Beljanski, dont le succès est essentiellement lié aux témoignages de malades, sont commandés sur Internet. Ils sont consommés par 4 patientes. Les produits sont développés à partir de *Pao pereira* et *Rauwolfia vomitoria*, aux propriétés anti-cancéreuses, de *Ginkgo biloba* à feuilles dorées, radioprotecteur, et de fragments d'ARN, capables de stimuler la formation de globules blancs et de plaquettes. Aucune étude clinique n'a évalué le potentiel anti-cancéreux de ces substances ; seules des études *in vitro* et chez l'animal ont été menées. Ces produits agiraient en synergie avec la chimiothérapie (voire la radiothérapie) et sont vendus comme étant dénués de toxicité et actifs pour tous les types de cancers. La société américaine *Natural Source International* a obtenu la licence exclusive de commercialisation des extraits développés par Mirko Beljanski. Des contrefaçons sont, par ailleurs, proposées sur des sites Internet peu scrupuleux.

Pour les antioxydants, leur utilisation est très discutée en cancérologie. Si ces molécules ont largement prouvé leur intérêt dans la prévention du cancer, cela est beaucoup moins évident quand la pathologie est déclarée et évolutive. En effet, l'organisme lutte contre le cancer et détruit les cellules par des phénomènes oxydatifs et les traitements (chimiothérapie, radiothérapie) agissent également par des phénomènes oxydatifs. Inversement, en cas d'excès de radicaux libres, l'organisme souffre et se défend moins bien. L'utilisation d'antioxydants comme le bêta-carotène, la vitamine E ou le zinc à dose supra-nutritionnelle montre plutôt des résultats négatifs.

La consommation d'antioxydants devrait donc se limiter aux doses purement nutritionnelles. Sinon, il semble plus raisonnable de les utiliser à distance de l'administration du traitement anti-cancéreux afin de ne pas contrer l'action de celui-ci. Aucune recommandation n'était donnée aux patientes dans le service et la littérature scientifique n'apporte pas d'éléments pertinents à ce sujet. Par précaution, nous conseillons

d'éviter la prise d'antioxydants dans les 3 à 5 jours précédents la chimiothérapie et la semaine suivante. La consommation de vitamine C à forte dose pour obtenir une puissante action anti-oxydante est aussi l'objet de discours contradictoires.

3.4.4. Les plantes et champignons exotiques

Parmi les 97 patientes prenant des produits complémentaires et des substances naturelles, 5 consommaient des plantes et champignons exotiques, principalement utilisés dans la médecine chinoise. De manière générale, le recours aux plantes chinoises augmente lorsque les patients évaluent leur pronostic de survie comme étant inférieur à un an [145]. Il est difficile d'avoir des informations concernant leur efficacité réelle et leur toxicité.

Ces nombreuses substances seront simplement citées dans cette thèse :

- les rhizomes de livèche de Szechuan (*Ligusticum wallichii*),
- les écorces de la mandarine amère (*Citrus reticulata*),
- les racines de la scutellaire de Chine (*Scutellaria baicalensis*),
- les fleurs de la grande aunée (*Inula helenium*),
- les racines de cyathula (*Cyathula officinalis*),
- les rhizomes d'atractylode à grosse tête (*Atractylodis macrocephalae*),
- les racines de scrofulaire chinoise (*Scrophularia ningpoensis*),
- les racines d'astragale (*Astragalus membranaceus*)
- les racines de réglisse de l'Oural (*Glycyrhiza uralensis*),
- la gomphréna globuleuse ou l'amarantine (*Gomphrena globosa*),
- l'arbre à gomme (*Eucommia ulmoides*),
- les rhizomes de souchet rond (*Cyperus rotundi*),
- les racines de la grande pimprenelle (*Sanguisorba officinalis*),
- l'angélique chinoise (*Angelica sinensis*),
- le jujube rouge ou datte chinoise (*Ziziphus jujuba*),
- la rhémannia (*Rhemannia glutinosa*).
- la colle de bois de cerf (*colla conru cervi*),
- la gélatine de peau d'ânesse (*colla corii asini*).

Les champignons :

- maitaké (*Grifola frondosa*),
- shiitaké (*Lentinula edodes*),
- pachyme (*Poria cocos*).

3.5. Quelques exemples d'associations à risque - HEDRINE

Une patiente sous Préviscan® suite à une embolie pulmonaire consommait régulièrement un complément alimentaire à base d'artichaut, riche en vitamine K. Un déséquilibre de son INR et une réduction de l'efficacité de l'anti-vitamine K peuvent être attendus.

Une patiente de 77 ans sous furosémide (Lasilix®) et spironolactone (Aldactone®), deux diurétiques, consommait quotidiennement de l'artichaut favorisant également l'élimination rénale d'eau. On surveillera la survenue éventuelle d'une hypokaliémie.

Une patiente de 68 ans traitée pour une hypertension par amlodipine (Amlor®) prenait en complément du ginseng. Cette plante adaptogène n'est pas recommandée en cas d'hypertension. Deux autres patientes en consommaient en association avec du bromazépam (Lexomil®), prescrit contre l'anxiété, ce qui est à éviter en raison du risque d'augmentation de la nervosité du ginseng.

Une patiente traitée par clopidogrel (Plavix®) et flécaïnide (Flécaïne®) consommait du *Ginkgo biloba* et des pamplemousses. Le gingko peut majorer le risque de saignement, on l'évitera donc en cas de traitement par antiagrégant plaquettaire. De plus, le pamplemousse inhibe les cytochromes responsables du métabolisme de nombreux médicaments, il est donc préférable de l'écarter en cas de polymédication. Une autre patiente traitée par bevacizumab (Avastin®) pour un cancer du sein et présentant des épistaxis fréquentes utilisait également du *Ginkgo biloba*.

Une patiente se plaignant d'insomnies et de céphalées consommait tous les matins des ampoules contenant du guarana, riche en caféine. Une autre patiente employait également le guarana et se plaignait de maux de tête et de remontées acides. La caféine contenue en grande quantité dans le guarana stimule la synthèse d'acidité gastrique.

Enfin, une patiente associait le bromazépam et la valériane, qui peut potentialiser l'effet des benzodiazépines.

HEDRINE (HErb DRug Interaction databasE) est un site hébergé par l'Université Grenoble Alpes qui recense les études cliniques et cas rapportés d'interactions entre des plantes médicinales et des médicaments allopathiques. Il est possible d'avoir une connexion via le site Thériaque qui est une banque de donnée sur tous les médicaments disponibles en France, destinées aux professionnels de santé. Un code couleur est utilisé pour hiérarchiser l'intensité des interactions décrites (figure 17).



Figure 17 : Code couleur utilisé sur Hedrine pour hiérarchiser l'intensité des interactions décrites entre les plantes médicinales et les médicaments allopathiques

Hedrine est en cours de développement, les informations sont régulièrement contrôlées et validées. On compte, actuellement, 160 plantes référencées.

Grâce à cette plateforme de recherche, nous avons identifié d'autres associations à risques parmi celles employées par les patientes interrogées. Nous reprendrons les plus pertinentes, pouvant avoir des répercussions cliniques notables :

- le boldo présente un risque moyen d'hépatotoxicité et des effets anticoagulants. La patiente consommant cette plante était traitée par deux anticancéreux thrombopéniants et hépatotoxiques (docétaxel et cyclophosphamide) ainsi que par du Préviscan® suite à une embolie pulmonaire. L'association rajoute un risque de déséquilibre de son INR et d'hémorragie.
- le chardon-marie est un inhibiteur fort du CYP 2C9. Il peut augmenter la toxicité des anticancéreux substrats de ce CYP (cyclophosphamide, trabectedine, capécitabine, tamoxifène). Parmi les 7 patientes consommant cette plante, 5 étaient traitées par un médicament métabolisé par le CYP 2C9.
- le curcuma est un inhibiteur moyen du CYP 1A2, 2B6, 2C9, 2D6, 3A5 et un inducteur moyen du CYP 2A6. Il est également décrit comme antiagrégant

plaquettaire. Bien que, l'inhibition des enzymes ne soit pas majeure, la multitude des cytochromes touchés laisse présager une accumulation des interactions et un risque de toxicité des anticancéreux métabolisés par ces enzymes. On craindra également un risque hémorragique lors d'association avec des cytotoxiques pour la majorité thrombopéniants. Le 5-FU est, lui, un substrat du CYP 2A6, une baisse de l'efficacité du médicament peut être envisagée en cas de prise concomitante de curcuma.

- le *Ginkgo biloba* inhibe l'agrégation plaquettaire. Bien que les résultats des essais soient parfois contradictoires, plusieurs études pharmacodynamiques suggèrent cet effet et plusieurs rapports de cas ont également documenté des événements hémorragiques graves chez des patients prenant du ginkgo. La plupart des cytotoxiques sont thrombopéniants. Parmi les 5 patientes consommant du ginkgo, 2 patientes présentaient des saignements (épistaxis, cystite hémorragique). De plus, le ginkgo est un inhibiteur fort des transporteurs UGT. Il diminue l'élimination des composés liposolubles dans la bile ou l'urine et augmente leur toxicité. Certains anticancéreux sont des substrats des UGT (épirubicine, topotécan, tamoxifène). Une patiente était traitée par l'un de ces médicaments et présentait de nombreux effets indésirables (nausées, tachycardie, hématurie, thrombopénie, etc).
- l'harpagophytum inhibe les voies du métabolisme de l'acide arachidonique pour exercer son effet anti-inflammatoire. Il présente un effet antiagrégant d'intensité moyenne. Les deux patientes consommant cette plante étaient traitées par plusieurs anticancéreux thrombopéniants et du Kardégic®. L'association est à risque hémorragique.
- le soja est un inducteur fort du CYP 2C9. Il peut diminuer l'efficacité des anticancéreux substrats de ce CYP. Il est également riche en phyto-oestrogènes, les isoflavones, pouvant modifier les niveaux d'hormones dans l'organisme. Le soja peut stimuler la croissance de tumeurs oestrogènes-dépendantes. Une patiente consommait du soja et était traitée pour un cancer du sein non hormono-dépendant par un médicament substrat du CYP 2C9 (cyclophosphamide).

Parmi les autres plantes référencées sur Hedrine, certaines couramment consommées méritent d'être citées bien qu'elles ne soient pas consommées par notre panel de patientes :

- le houblon, comme le gattilier contiennent des phyto-oestrogènes étant susceptibles d'interagir avec l'hormonothérapie. On préférera les écarter en cas de cancers hormono-dépendants.
- le millepertuis est un inducteur fort du CYP 3A4, 2C19 et des transporteurs P-gp et MRP-1 (Multidrug Resistance-associated proteins). C'est aussi un inducteur moyen du CYP 3A5. Quelque soit le protocole de chimiothérapie employé, l'usage du millepertuis est à proscrire, le risque de perte d'efficacité est bien trop grand pour le bénéfice attendu. D'autres alternatives doivent être proposées pour réduire les symptômes de la dépression légère à modérée.
- le pamplemousse est un inhibiteur fort du CYP 3A4 et de la P-gp. Il doit lui aussi être banni de l'alimentation le temps de la chimiothérapie. Il majore la toxicité des anticancéreux au risque de devoir arrêter les cures initialement programmées. La question des agrumes revient souvent de la part des patients. Le citron, le citron vert et les oranges peuvent être consommés, en revanche le pomelo présente les mêmes propriétés que le pamplemousse, il inhibe également fortement le CYP 3A5. La naragénine et les furanocoumarines (bergamottine et dihydroxybergamottine) seraient les substances responsables.
- la réglisse est un inhibiteur fort du CYP 2B6 et 3A5. Il augmente la toxicité d'un grand nombre d'anticancéreux substrats de ces enzymes (cyclophosphamide, vincalcalcoïdes, taxanes, lapatinib, tamoxifène, létrozole, etc). Il présente également un effet antiagrégant plaquettaire, de rétention hydro-sodée, hypokaliémiant, hypertenseur, et néphrotoxique. De plus, la glabridine, isoflanonoïde majoritaire de la racine de réglisse, se lie, *in vitro*, aux récepteurs oestrogéniques. Théoriquement, la réglisse pourrait interférer avec un traitement anti-hormonal.
- la reine-des-prés contient de la salicine fortement antiagrégante plaquettaire, on l'évitera avec les cytotoxiques thrombopéniants.
- le thé est un inhibiteur fort de la P-gp augmentant ainsi la biodisponibilité des anticancéreux substrats de la P-gp (cisplatine, paclitaxel, topotécan, trabectedine, vinblastine, vincristine, vinorelbine, doxorubicine, évérolimus). Il inhibe de manière moins puissante les transporteurs OATP (substrats : méthotrexate, taxanes, topotécan), diminuant ainsi le métabolisme hépatique des médicaments, et les UGT (substrats : épirubicine, topotécan) responsables du métabolisme de phase II. La toxicité des cytotoxiques se trouve donc majorée.

3.6. Autres éléments d'étude possibles

Cette étude n'est pas une enquête clinique avec un protocole d'étude et des critères d'inclusion. Notre travail reposait essentiellement sur l'information des effets indésirables des chimiothérapie auprès des patientes afin qu'elle puissent les éviter ou les gérer de manière optimale, le suivi des malades au cours des cures et le recueil des produits complémentaires utilisés pouvant potentiellement interférer avec les anticancéreux.

Cependant, il aurait été intéressant :

- d'évaluer le budget consacré aux médecines complémentaires ;
- de savoir d'où provenait le conseil (entourage, médecin, pharmacien, Internet). Internet est souvent cité comme une source d'informations par les patients utilisateurs de médecines complémentaires. De par sa diversité et son accessibilité, il permet d'obtenir des produits et notamment des plantes du monde entier. Les gages d'identification, de pureté, de contrôle et de sécurité ne sont pas toujours garantis avec certains sites. De plus, l'absence d'évaluation de la qualité de l'information figurant sur les sites peut être à l'origine de données erronées ;
- de connaître le lieu d'approvisionnement de ces produits complémentaires (pharmacies, parapharmacies, magasins spécialisés ou non, Internet) ;
- de s'intéresser aux motifs d'achat (« réduire l'ensemble effets secondaires, lutter contre la fatigue, détoxifier l'organisme... »). Comprendre les motivations d'utilisation, constitue pour le professionnel de santé le premier pas vers une communication active avec sa patiente.
- de renseigner les techniques complémentaires pratiquées (massages, méditation, acupuncture...) ;
- de connaître le ressenti des patientes sur l'efficacité des produits ;
- de notifier la fréquence d'utilisation des produits complémentaires et leur schéma thérapeutique.

IV. Revue de 14 plantes et de 4 substances naturelles sortant du cadre de la phytothérapie

J'ai cherché, à travers ma thèse, à faire un tour d'horizon des modalités d'utilisation des principales plantes médicinales utilisées par des patientes atteintes de cancer gynécologiques et traitées à l'hôpital de la Croix-rousse entre octobre 2014 et septembre 2015. J'ai rassemblé les données scientifiques justifiant l'intérêt comme les effets délétères potentiels afin de fournir des éléments de réponses aux professionnels de santé confrontés à une demande de la part d'un patient.

La multitude d'ingrédients pharmacologiquement actifs contenus dans les plantes augmente inévitablement la probabilité d'interactions avec les traitements conventionnels. Par conséquent, la probabilité d'interactions plante-médicament est théoriquement plus élevée que les interactions médicamenteuses, parce que les drogues synthétiques contiennent généralement des entités chimiques simples.

Il est primordial de retenir que le caractère naturel des plantes médicinales n'est pas gage de leur innocuité.

Le choix des substances étudiées s'est fait en fonction des résultats de l'enquête et des demandes de patients que j'ai pu rencontrés au cours de mon travail officinal.

14 plantes médicinales et 4 substances naturelles ont été sélectionnées.

L'ensemble des informations obtenues permet de classifier les plantes selon trois catégories et un avis d'utilisation est donné en couleur :

- **En vert** : plantes qui ne présentent ni toxicité ni interaction avec les molécules anticancéreuses ;
- **En orange** : plantes qui doivent être employées avec précaution car l'un des constituants peut potentiellement entraîner des effets indésirables non négligeables ou parce que les données cliniques sont insuffisantes ;
- **En rouge** : plantes à écarter car les risques encourus sont supérieurs aux bénéfiques.

1. Un point sur les interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques [60]

En cancérologie, la polymédication est fréquente en raison de l'association des traitements anticancéreux, mais aussi des traitements de soins oncologiques de support et des traitements habituels des patients. Cette polymédication constitue un facteur de risques d'effets iatrogènes.

Le risque d'interactions médicamenteuses augmente également avec des posologies élevées, des traitements au long cours mais aussi avec certains facteurs tels que l'âge, la malnutrition, la présence d'une hépatopathie chronique ou d'une altération de la fonction rénale [182].

Il est communément admis que les associations médicamenteuses deviennent pharmacologiquement imprévisibles, voire incontrôlables, dès lors que le nombre de 3 à 5 médicaments associés est atteint. Il est très fréquent que les patients atteints de cancer reçoivent plus de 5 médicaments. Ces patients tout comme les patients âgés, polymédiqués, transplantés, dénutris et séropositifs pour le VIH sont particulièrement exposés à cette problématique. Dans une étude conduite auprès de 205 patients, la prévalence d'interactions médicamenteuses potentielles était de 13% chez ceux prenant deux médicaments au long cours et 82% chez ceux en prenant au moins 7 [183].

Ces interactions constituent un risque important de surdosage et de toxicité risquant parfois de menacer le pronostic vital des patients ou, à contrario, de sous-dosage et donc d'inefficacité thérapeutique. Une interaction médicamenteuse peut être également souhaitée, comme celle utilisée entre le ritonavir et les inhibiteurs de protéase du VIH (effet « booster ») [182].

En pharmacologie, nous distinguons 2 grandes catégories d'interactions médicamenteuses, les interactions pharmacodynamiques et les interactions pharmacocinétiques. Pour rappel, la pharmacodynamie est l'étude de l'effet du médicament sur l'organisme et la pharmacocinétique étudie l'effet de l'organisme sur le médicament.

1.1. Les interactions pharmacodynamiques

Les interactions pharmacodynamiques sont les plus simples à prévoir et à gérer car elles découlent du mécanisme d'action des médicaments concernés.

On peut les classer en 2 sous-catégories : les interactions par synergie ou par antagonisme.

La synergie se définit comme l'action concomitante de deux ou plusieurs médicaments se traduisant par des effets additifs, renforcés ou une majoration des toxicités. Par exemple, dans le cadre de la prise en charge de la douleur, il est courant d'associer des antalgiques de pallier I et de pallier II pour atteindre les objectifs de soulagement des symptômes douloureux.

L'antagonisme consiste, au contraire, en l'association de deux ou plusieurs médicaments dont les effets sont opposés et se contrent. Reprenons l'exemple des antalgiques, en cas d'intoxication morphinique (pallier III) avec somnolence et détresse respiratoire, les effets de la morphine vont être antagonisés avec la naloxone qui va provoquer le réveil du patient mais aussi de sa douleur.

Les interactions pharmacodynamiques ont lieu au niveau des récepteurs, des systèmes effecteurs ou des fonctions physiologiques. Aucune modification du métabolisme ou des concentrations plasmatiques des médicaments associés n'est observée.

1.2. Les interactions pharmacocinétiques

Les interactions pharmacocinétiques sont beaucoup plus insidieuses et difficilement prévisibles, notamment en raison des nombreuses variations interindividuelles.

Ces interactions peuvent survenir à toutes les étapes de la « vie » d'un médicament dans l'organisme : l'absorption, la distribution, la métabolisation, l'élimination et ainsi perturber sa biodisponibilité.

1.2.1. L'absorption

Pendant la phase d'absorption, il peut se produire un ralentissement de celle-ci, par co-administration de fer oral ou d'un topique gastrique par exemple, provoquant un retard

dans la survenue du pic plasmatique (Tmax) ou une diminution des concentrations plasmatiques attendues (Cmax).

L'alimentation peut également dérégler cette phase d'absorption. La capécitabine, par exemple, doit être prise en dehors des repas pour éviter une diminution des taux d'absorption digestive.

Les modifications du pH gastrique, par d'autres médicaments ou des perturbations hydro-électrolytiques liées à une insuffisance rénale par exemple, peuvent modifier la solubilité des médicaments. Le ralentissement de la vidange gastrique ou de la motilité intestinale peut aussi influencer cette absorption.

1.2.2. La distribution

L'étape de distribution est en relation avec la liaison aux protéines plasmatiques, notamment l'albumine, qui assurent le transport des médicaments. Les interactions de cette phase aboutissent à des modifications du rapport du médicament « forme libre/ forme liée » (ou « forme active/ forme inactive ») qui est conditionné par l'affinité des médicaments pour les protéines de transport. La compétition qui en résulte pour cette liaison aux protéines plasmatiques aboutit au déplacement d'un médicament par un autre et à l'augmentation de sa « forme libre » dite aussi « forme active ».

Citons l'exemple connu du déplacement des anti-vitamines K de leur site de liaison à l'albumine par les anti-inflammatoires non stéroïdiens conduisant à une augmentation du risque hémorragique.

Par ailleurs, la dénutrition fréquente en cancérologie, est marquée par une hypo-albuminémie, et peut être à l'origine d'effets délétères. Le docétaxel, par exemple, est fortement lié à l'albumine (de l'ordre de 90 à 95%) et peut rapidement s'avérer toxique en cas d'hypo-albuminémie, en particulier au niveau médullaire avec des neutropénies sévères.

1.2.3. L'élimination

La phase d'élimination, en particulier rénale, peut être affectée en cas d'altération de la fonction rénale.

La vitesse d'élimination a un impact direct sur la clairance et donc la demi-vie et les modalités d'administration d'un médicament.

Les dysfonctionnements rénaux peuvent avoir plusieurs origines, fonctionnelles avec notamment la baisse du débit de filtration glomérulaire (DFG) avec l'âge, ou organiques lorsqu'il y a un obstacle sur les voies urinaires ou lorsque le médicament administré est lui-même néphrotoxique. Cette élimination peut aussi être modifiée par les médicaments eux-mêmes, comme c'est le cas avec le furosémide, un diurétique de l'anse provoquant une fuite urinaire de potassium.

Les médicaments peuvent être éliminés en totalité sous forme inchangée par excrétion rénale et/ou biliaire, ou subir des biotransformations impliquant la formation de métabolites. L'élimination peut aussi être mixte.

1.2.4. La métabolisation

C'est dans la phase de métabolisme qu'ont lieu les interactions les plus complexes, en particulier, au cours des oxydations catalysées par les cytochromes P450 (enzymes de phase I) mais aussi par les enzymes de conjugaison ou de phase II (UDP-glucuronosyl-transférases, sulfotransférases, glutathion-S-transférase, N-acétyltransférase).

La richesse en cytochromes P450, enzymes de détoxification de l'organisme, constitue une première barrière, au niveau de l'intestin grêle, contre la pénétration des xénobiotiques vers la circulation systémique. Mais c'est au niveau hépatique que la majorité des CYP sont identifiés. On en retrouve également dans d'autres organes tels que les reins, les poumons ou le cerveau.

Les réactions chimiques impliquant les cytochromes P450 sont diverses et donnent naissance, le plus souvent, à des métabolites inactifs mais également actifs voire toxiques.

Chez l'Homme, on recense une cinquantaine d'isoformes de cytochromes P450 (en fonction de la structure protéique fixée à l'hème). Les plus abondants sont les CYP 3A (CYP 3A4 et CYP 3A5) et les CYP 2C (2C8, 2C9, 2C18, 2C19). Seule une quinzaine d'isoformes est clairement impliquées dans le métabolisme oxydatif des médicaments [137]. Les trois quarts des médicaments sont métabolisés par des cytochromes et 97% de ces réactions sont catalysées par les CYP 1A2, 3A4, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 et 2E1 [149].

De plus, leur répartition hépatique est extrêmement variable d'une isoforme à l'autre, allant d'environ 30% pour le CYP 3A4 à seulement 1 à 2% pour le CYP 2D6. Cependant, au niveau fonctionnel, ce premier est responsable d'environ 50% du métabolisme des médicaments utilisés en thérapeutique humaine et ce second d'environ 30%. Le CYP 2C9 participe lui au métabolisme à hauteur de 10% dont celui des AINS et de certains anticoagulants oraux. [138]

Un médicament peut être métabolisé par plusieurs cytochromes.

L'activité des isoformes du cytochrome P450 peut être modifiée par certains médicaments à l'origine d'interactions avec les autres médicaments qui leur sont associés, mais aussi par des aliments, des extraits de plantes ou des compléments alimentaires.

L'influence de la prise de nourriture sur l'absorption et la biodisponibilité des médicaments ne sera pas abordée dans cette thèse même si elle est bien réelle. En effet, la nourriture ralentit la vidange gastrique, élève le pH de l'intestin grêle proximal, augmente le débit sanguin hépatique et prolonge le temps de transit gastro-intestinal par rapport au jeûne [184].

Les interactions sont définies par des modifications de biodisponibilité entraînant des variations de concentrations, d'efficacité ou de toxicité du médicament associé. On distingue l'augmentation d'activité par les inducteurs enzymatiques de la diminution de celle-ci par les inhibiteurs enzymatiques.

L'inhibition enzymatique se produit, de manière générale, lorsque l'une des deux molécules associées est capable de diminuer le niveau d'activité normal d'une enzyme métabolique ou d'un transporteur de médicament par l'intermédiaire d'un mécanisme compétitif ou non. Il s'agit, le plus souvent, d'une compétition entre le substrat et l'inhibiteur pour un site de fixation identique sur l'isoenzyme du cytochrome P450. Il en résulte une accumulation du substrat qui ne peut alors subir la biotransformation attendue. Dans la plupart des cas, il en découle un surdosage et des effets indésirables (sauf si le médicament administré est une prodrogue, tel que le cyclophosphamide). Cela est d'autant plus important si le médicament dont le métabolisme est inhibé est à marge thérapeutique étroite. Lorsque le médicament et les métabolites sont actifs, l'activité thérapeutique reste inchangée.

Les inhibiteurs enzymatiques peuvent affecter une ou plusieurs isoformes du cytochrome P450 et à des degrés divers. L'inhibition dépendra de l'affinité du médicament inhibiteur pour l'isoenzyme par rapport au médicament substrat et de sa vitesse d'élimination.

L'effet inhibiteur est immédiat et rapidement réversible sauf si la substance inhibitrice a une demi-vie longue.

On peut citer des inhibiteurs puissants du CYP 3A4 tels que l'érythromycine, le kétoconazole, le ritonavir ou le jus de pamplemousse.

L'induction enzymatique est un mécanisme différent et ses effets sont inverses à ceux de l'inhibition. Les inducteurs enzymatiques provoquent une synthèse accrue des isoformes du cytochrome ou des transporteurs de médicaments par activation des récepteurs nucléaires.

Le délai de survenue des effets de l'induction est donc plus long que celui de l'inhibition, dans la mesure où elle nécessite la synthèse des isoenzymes par les cellules et ne consiste pas simplement en une liaison d'un médicament à un récepteur. L'effet est maximal 6 à 10 jours après la co-administration des deux substances et disparaîtra en fonction du turn-over du CYP induit.

L'induction enzymatique provoque la dégradation accélérée du médicament, un possible sous-dosage et donc une inefficacité. Comme l'échec thérapeutique, dans le traitement du cancer, est malheureusement courant, cet effet ne peut, très souvent, pas être reconnu comme la conséquence d'une interaction avec les produits complémentaires pris par le patient. En revanche, si les métabolites sont actifs, l'induction enzymatique peut être à l'origine d'une augmentation de la toxicité des médicaments. Ce processus est réversible et les taux d'enzymes sont réduits à la normale si l'utilisation de la molécule inductrice est interrompue.

La rifampicine, la carbamazépine ou le millepertuis sont des substances inductrices puissantes. Des facteurs environnementaux peuvent également agir, la consommation chronique d'alcool induit le CYP 2E1 (tandis que l'ingestion aiguë l'inhibe) et la fumée de cigarette induit le CYP 1A2.

Tableau 4 : Effets comparés des inducteurs et inhibiteurs enzymatiques [60]

Paramètre	Modification observée avec	
	Inducteur	Inhibiteur
● Mécanisme	Augmentation synthèse enzyme	Compétition (réversible) ou fixation irréversible
● Délai d'action	Maximal en 6-10 jours	Immédiat
● Conséquences pharmacocinétiques		
- Sur les concentrations plasmatiques	Diminution	Augmentation
- Sur la production de métabolites	Augmentée	Diminuée
- Sur la clairance	Augmentation	Diminution
● Conséquences thérapeutiques (s'il existe une relation concentration/effet)	Diminution de l'effet thérapeutique (sauf si métabolite actif)	Augmentation de l'effet thérapeutique et/ou effets indésirables

Même en l'absence d'inhibiteurs ou d'inducteurs, il existe une forte variabilité interindividuelle dans l'expression des isoformes du cytochrome P450. Ainsi, certains isoenzymes font l'objet d'un polymorphisme génétique expliquant les différences de biodisponibilité de certains médicaments observées entre les patients, et par conséquent leur efficacité et toxicité. C'est le cas du CYP2D6, des individus en sont naturellement déficients et métabolisent donc lentement les substrats de ces enzymes. Chez les « métaboliseurs lents », les concentrations sanguines du médicaments et la réponse pharmaco-toxicologiques sont augmentées. Ainsi 5 à 8 % de la population occidentale d'origine caucasienne n'exprime par le CYP 2D6, alors que la prévalence est de 1% chez les orientaux [60]. À l'inverse, d'autres individus sont qualifiés de « métaboliseurs ultrarapides » en raison d'une amplification génétique. Les premiers vont donc avoir tendance à accumuler le substrat de l'isoenzyme alors que les autres le dégraderont plus rapidement. Le polymorphisme génétique concerne deux autres isoenzymes le CYP 2A6 et le 2C19. Les conséquences cliniques dépendent de la marge thérapeutique du médicament, de l'activité du métabolite formé et de la participation d'autres isoformes du CYP au métabolisme.

Il existe des variations qualitatives et quantitatives des CYP au cours du développement. Cela est particulièrement net chez le fœtus humain, pour lequel certaines

isoenzymes sont absentes (CYP 2C9), alors que d'autres sont présentes, mais absentes chez l'adulte (CYP 3A7).

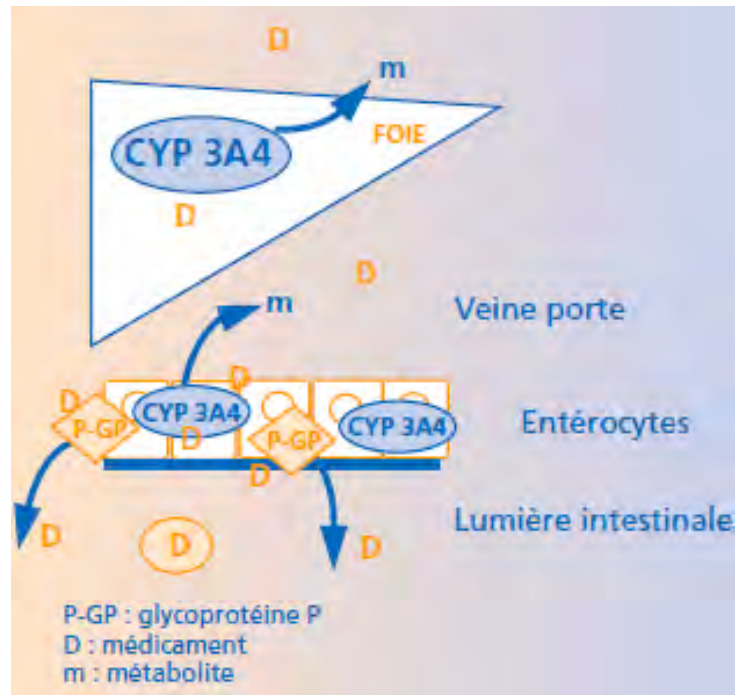
Les UDP-glucuronosyl-transférases (UGT), enzymes de phase II, responsables du processus de glucurono-conjugaison peuvent aussi être moduler par les médicaments et autres substances exogènes. L'ajout d'un composé d'acide glucuronique à des composés liposolubles permet d'augmenter leur solubilité et leur poids moléculaire empêchant la réabsorption dans les tissus et favorise donc l'élimination des composés dans la bile ou l'urine. Ces UGT sont exprimés dans tous les tissus et une modification de leur expression peut conduire à une accumulation du substrat dans l'organisme.

Les pathologies peuvent aussi, à des degrés divers, modifier le métabolisme des médicaments. C'est le cas des pathologies thyroïdiennes, du diabète, de l'insuffisance rénale et surtout de l'insuffisance hépatique (particulièrement les cirrhoses sévères et les hépatites).

Les compléments alimentaires et autres produits à base de plantes peuvent également moduler l'action des transporteurs d'influx (favorisant l'absorption des xénobiotiques) et d'efflux (empêchant l'entrée des xénobiotiques dans l'organisme) exprimés le long de la bordure en brosse des entérocytes de l'intestin grêle.

Parmi eux, la P-glycoprotéine (P-gp), pompe d'efflux ATP-dépendante, exprimée à différents endroits de l'organisme (intestin, foie, rein) peut jouer un rôle important au niveau de l'absorption, la distribution ou l'excrétion des médicaments. Elle joue un rôle de barrière à l'absorption de très nombreux médicaments en limitant le transport cellulaire de la lumière intestinale vers les entérocytes et augmente également l'excrétion des médicaments hors des hépatocytes et des tubules rénaux vers l'espace luminal adjacent (figure 15). Elle s'oppose aussi à la diffusion des substrats dans le cerveau au niveau de la barrière hémato-méningée.

D'autres transporteurs, moins connus, peuvent également faire l'objet d'une modulation de leur expression et de leur activité : les MRP (Multidrug Resistance associated Protein), les OATP (Organic Anion Transporter Polypeptide), les OTC (Organic Cation Transporter)...



Un transporteur, la P-gP, est associé au CYP 3A des entérocytes et participe à l'élimination présystémique en faisant sortir le médicament de la cellule qui, réabsorbé, peut à nouveau être métabolisé par le CYP 3A. Cette « recirculation » augmente le métabolisme intestinal puisqu'elle évite la saturation du CYP 3A.

Figure 15 : Schéma du rôle du CYP 3A4 et de la P-gP dans l'effet de premier passage

[60]

Les interactions pharmacocinétiques requièrent donc une attention toute particulière et le manque de données relatives à l'impact clinique réel mériteraient de conduire des études de cohorte prospectives.

2. Plantes de la sphère hépatique (protectrices, détoxifiantes, drainantes, cholagogues, cholérétiques)

2.1. L'artichaut (*Cynara scolymus*)

2.1.1. Composition et intérêt de son usage

L'artichaut, de la famille des Asteraceae, est une plante comestible très ancienne, originaire de la partie septentrionale de l'Afrique. Il dérive de *Cynara cardunculus* (cardon sauvage). Ce n'est qu'au XV^{ème} siècle que cette plante s'étend de la Sicile vers l'Europe continentale et commence à être cultivée en France, en Angleterre et dans les pays germaniques où son utilisation comme plante médicinale n'est pas répertoriée avant le début du XX^{ème} siècle. [293] Depuis l'après-guerre, l'Italie est de loin le premier producteur mondial d'artichauts.

L'artichaut est un draineur hépatique et rénal, augmentant la diurèse [286]. Il est indiqué dans les insuffisances biliaire et hépatique, la prévention des lithiases biliaires, les terrains athéromateux (hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie légères à modérées), l'obésité [293].

La drogue est constituée des feuilles de grande taille au bas de la tige.

Ses principaux constituants sont :

- des acides-phénols : esters de l'acide caféique comme les acides 5-caféoylquinique (= acide chorogénique), 1-3- dicaféoylquinique (= cynarine) et 1,5-dicaféoylquinique ;
- des lactones sesquiterpéniques : cynaropicrine, etc ;
- des acides-alcools : acide malique, fumarique, succinique, etc ;
- des flavonoïdes : hétérosides du lutéolol (=lutéoline) et hétérosides de l'apigénine ;
- des sucres (dont l'inuline) ;
- des minéraux (potassium, magnésium, phosphore). [293, 299]

La dose nécessaire se situe autour de 4 à 9 g de drogue par jour sous forme d'infusion et 600 à 1500 mg sous forme de poudre de feuilles séchées. [293]

2.1.1.1. Action hépato-biliaire

L'artichaut stimule la sécrétion biliaire (cholérétique) et interagit avec sa composition pour la fluidifier et provoque la contraction de la vésicule biliaire favorisant ainsi son élimination (cholagogue). Par conséquent, il évite la formation de lithiase biliaire. Des études, chez l'animal et chez l'Homme, ont montré que l'artichaut augmente le débit biliaire et l'excrétion des sels biliaires [299]. Il se montre efficace dans le traitement des troubles dyspeptiques fonctionnels non ulcéreux principalement dus à une insuffisance des sécrétions biliaires.

En stimulant la sécrétion biliaire, il agit également sur les états de constipation. En effet, la bile permet d'activer le péristaltisme intestinal contribuant à favoriser l'élimination des matières fécales.

L'artichaut présente aussi une action régénératrice des cellules hépatiques [293]. *In vitro*, il protège les hépatocytes du rat contre la toxicité du tétrachlorure de carbone. C'est, principalement, la cynarine qui exerce cet effet anti-oxydant et protecteur hépatique. La peroxydation des lipides est réduite en présence d'extraits d'artichaut. [299] En revanche, une étude clinique montre que l'artichaut ne semble pas très efficace pour améliorer les taux de transaminases chez les patients atteints d'hépatite C chronique. [301]

2.1.1.2. Action diurétique

Cette action est due aux sels de potassium et aux flavonoïdes [293]. Les pertes rénales de potassium peuvent conduire à une hypokaliémie. Attention !

2.1.1.3. Actions hypolipémiante et hypoglycémiant

Les hétérosides du lutéolol inhibent l'enzyme HMG-CoA réductase et donc la synthèse de cholestérol hépatique [299].

L'artichaut diminue l'oxydation du LDL-cholestérol et donc sa précipitation sur les parois vasculaires [293].

Chez l'Homme, plusieurs études cliniques font état de baisses de la cholestérolémie et de la triglycéridémie induites par l'administration d'extraits d'artichaut. [300]

Quelques composés trouvés dans l'artichaut ont montré une activité hypoglycémiant significative *in vitro*.

L'acide chlorogénique a été identifié comme un inhibiteur puissant et spécifique de la glucose-6-phosphate-translocase [305]. Cette enzyme est essentielle pour la formation de glucose endogène. Il semble également être capable de réduire l'absorption du glucose intestinal.

Certains dérivés de l'acide caféoylquinique sont impliqués dans l'activité inhibitrice de l' α -glucosidase, enzyme dégradant le glycogène en glucose [305].

L'inuline affecte aussi le métabolisme glucidique ; ce composé exerce des effets importants sur le transit intestinal, il module les concentrations de cholestérol et de triglycérides dans le sang et améliore la composition de la flore bactérienne intestinale.

Récemment, un essai clinique randomisé, à double insu et contrôlé par placebo a été réalisé chez 39 sujets en surpoids pendant 2 mois. La glycémie a été réduite significativement seulement dans le groupe d'intervention (administration orale d'un comprimé de 200 mg d'extrait de *Cynara scolymus* avant le petit-déjeuner, le déjeuner et le dîner). [305]

2.1.1.4. Autres actions

D'après les données d'U.S. Department of Agriculture (2010), l'activité antioxydante de l'artichaut, mesurée par le test ORAC (Oxygen Radical Absorbance Capacity) est excellente [148].

L'extrait d'artichaut a un effet bénéfique au niveau cardiovasculaire grâce à ses propriétés anti-oxydantes et hypolipémiantes mais aussi en augmentant la transcription du gène de la NO-synthase endothéliale. L'oxyde nitrique produit à un effet vasodilatateur. [299]

Une étude *in vivo* a montré que l'artichaut est efficace contre la gastrite aigüe notamment grâce à l'augmentation de mucus gastrique qu'il induit [302].

Les composés phénoliques de l'artichaut se sont révélés prometteurs dans la prévention ou le traitement du cancer comme adjuvant des anticancéreux conventionnels. Des doses élevées induisent l'apoptose et diminuent le potentiel invasif de la lignée cellulaire du cancer du sein humain, MDA-MB231. Cependant, le mécanisme moléculaire

sous-jacent n'est pas complètement compris. L'arrêt de la croissance cellulaire est en corrélation avec la production accrue d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) dans les cellules cancéreuses du sein traitées par des polyphénols de l'artichaut. [303]

Une autre étude sur des rats a évalué les effets protecteurs de l'artichaut sur la toxicité induite par la doxorubicine. Elle a montré que le prétraitement par un extrait d'artichaut (500 mg/kg) est associé à une amélioration significative des paramètres fonctionnels hépatiques et rénaux et une régulation du stress oxydatif. [304]

2.1.2. Effets indésirables et toxicité

Les effets secondaires éventuels sont des flatulences, nausées, diarrhées, une polyurie et une hypokaliémie. [296, 297]

Un cas d'atteinte hépatique aiguë secondaire à la prise d'extraits d'artichaut (Hepanéphrol®) a été recensé [298].

L'artichaut est contre-indiqué en cas d'obstruction des voies biliaires car il stimule la production de bile [293].

En l'absence de données sur l'utilisation pendant la grossesse, cette plante est déconseillée [299].

L'artichaut était consommé par 11 patientes interrogées.

La feuille d'artichaut dispose d'une monographie à la Pharmacopée européenne.

Sur la base des données scientifiques actuelles, l'artichaut ne présente pas d'interaction cliniquement significative avec les traitements anticancéreux.

Il est tout à fait possible de l'utiliser, lors d'une chimiothérapie, pour faciliter les fonctions d'élimination urinaire et digestive et lutter contre les dyspepsies.

2.2. Le chardon-marie (*Silybum marianum*)

2.2.1. Composition et intérêt de son usage

Le chardon-marie, de la famille des Asteraceae, est une plante herbacée du bassin méditerranéen et de l'Europe centrale. Elle est connue de la médecine populaire qui recommande les racines et les parties aériennes dans les maladies du foie et de la rate, la constipation chronique, les retards de règles et les métrorragies.

Ce sont les fruits que l'on utilise, ils contiennent des flavonoïdes (flavonolignanes) appelés silymarine qui correspond en fait à un mélange de silybine, silydianine et silicristine. Le nom silymarine a été utilisé à la fois pour identifier le mélange des principaux flavonoïdes, mais également la silybine seule.

Les fruits du chardon-marie sont à la Pharmacopée européenne et doivent renfermer 1,5% de silymarine au minimum. [4]

Légalon® est une spécialité pharmaceutique contenant un extrait de chardon-marie et titulaire d'une AMM. Elle est commercialisée dans le traitement des troubles digestifs provoqués par un mauvais fonctionnement du foie. Un comprimé contient 70 mg de silymarine. Avec une posologie de six comprimés par jour (soit 420 mg de silymarine), ce médicament est correctement formulé pour obtenir une action thérapeutique (la dose journalière traditionnellement recommandée est de 200 à 400 mg par jour). [235] Lors d'une cytolysé hépatique avec augmentation progressive des transaminases et des Gamma GT, il est même convenu d'augmenter les doses à raison de 12 comprimés par jour. [285]

2.2.1.1. Action hépatoprotectrice

De nombreux travaux ont mis en évidence les effets hépatoprotecteurs *in vitro* et *in vivo*.

La silymarine exerce un effet positif sur les hépatocytes intacts et sur les cellules hépatiques endommagées irréversiblement, régulant la perméabilité de la membrane cellulaire, prévenant l'entrée des substances toxiques et inhibant les effets du TNF- α (facteur de nécrose tumorale) qui exacerbent la peroxydation lipidique [246]. Elle agit

comme un antioxydant en favorisant la capture des radicaux libres produits par les substances hépatotoxiques [235].

La silymarine s'oppose aux hépatites induites par des agents exogènes (alcool, médicaments, aliments, virus). Elle augmente la quantité de glutathion qui est responsable de la détoxification hépatique avec une réduction en parallèle des transaminases. Elle favorise la reconstruction du foie en augmentant la synthèse protéique par stimulation de l'ADN polymérase. [9] Elle inhibe aussi la transformation des hépatocytes stellaires en myofibroblastes, processus responsable du dépôt de fibres de collagène menant à la cirrhose [246]. Le chardon-marie a montré son effet dans tous les types d'hépatopathies.

La silymarine présente un effet protecteur sur l'hépatotoxicité induite par le paracétamol chez des rats normotendus et hypertendus (plus sensibles aux effets hépatotoxiques de l'antalgique). [317]

Par conséquent, c'est aussi un excellent défatigant quand l'asthénie est liée à une surcharge de la fonction hépatique et en particulier chez un sujet hypercholestérolémié [244].

Selon la monographie (2002) de l'OMS :

- les utilisations appuyées par des données cliniques sont :
 - le traitement de soutien de l'hépatite aiguë ou chronique et de la cirrhose induite par l'alcool, des drogues ou des toxines ;
- les utilisations décrites dans les pharmacopées et dans les systèmes traditionnels de médecine sont :
 - le traitement de la dyspepsie et des calculs biliaires ;
- les utilisations décrites dans la médecine populaire, non appuyées par des données expérimentales ou cliniques sont :
 - le traitement de l'aménorrhée, de la constipation, du diabète, du rhume des foins, des hémorragies utérines et des varices. [237]

En 2005, l'American Association for the Study of Liver Diseases a publié sa prise de position sur l'utilisation de la silymarine lors d'intoxication aux amatoxines. Leurs recommandations mentionnent : « Chez les patients avec une insuffisance hépatique aiguë suite à une intoxication aux champignons connue ou suspectée, considérer l'administration de pénicilline G et de silymarine ». [246]

2.2.1.2. Action antioxydante

La silymarine piège les radicaux libres et peut prévenir la peroxydation des lipides. Un essai clinique, randomisé, en double aveugle et contrôlé par placebo a été mené chez 40 patients diabétiques de type 2 âgés de 25 à 50 ans. La supplémentation en silymarine (140mg d'extrait sec 3 fois par jour pendant 45 jours) a significativement augmenté l'activité de la superoxyde dismutase (SOD), la glutathion peroxydase (GPx) et la capacité antioxydante totale par rapport aux patients sous placebo. Les taux de hs-CRP (Protéine-C-Réactive haute sensibilité, marqueur d'une inflammation) ont également été réduits ainsi que la concentration de malondialdéhyde (MDA, composé oxydant). [319]

2.2.1.3. Action anticancéreuse

De nombreuses études précliniques montrent des effets anticancéreux de la silymarine ou de ses composés sur culture cellulaire ou chez l'animal, à différentes étapes des processus de cancérisation :

- inhibition de la carcinogénèse : sur l'apparition d'un cancer de la vessie induit par la nitrosamine chez la souris [37], mais aussi vis-à-vis de cancers de la peau [38], du côlon [39], du poumon [40] de la prostate [41], du foie [42] et de la langue [43] ;
- inhibition de la croissance tumorale : cancer de la prostate [44], du poumon non à petites cellules [45], de l'ovaire, du sein [46], de la vessie [47], du foie [48] et du côlon [39]. Le mécanisme évoqué est un blocage du cycle cellulaire et l'induction de l'apoptose ;
- inhibition de l'angiogénèse : une diminution de la formation de microvaisseaux est obtenue sur des lignées de cancers du sein [49], du côlon [50] et du poumon [51]. Cet effet est lié à la diminution de l'expression du VEGF ;
- inhibition des métastases : diminution de la mobilité et de l'invasion des cellules cancéreuses de la prostate, du sein, du poumon, de l'ostéosarcome et de la cavité buccale [52]. Cette action est liée à l'inhibition des métalloprotéases favorisant l'invasivité observée sur des modèles *in vivo* ;
- potentialisation des anticancéreux : elle a été mise en évidence avec la doxorubicine, le paclitaxel [53], le cisplatine et le carboplatine [54]. On observe une augmentation de la rétention des toxiques dans les cellules et l'induction de

l'apoptose. Des résultats contradictoires avec une réduction de l'action des médicaments ont aussi été observés avec le docétaxel et la mitomycine C [55,56] ;
- s'oppose aux résistances : sur des cellules résistantes à la doxorubicine.

En revanche, aucune étude clinique concernant le chardon-marie n'a été réalisée dans le domaine de la cancérologie.

Il n'y a pas d'étude épidémiologique non plus car il n'est pas consommé traditionnellement de manière régulière, mais utilisé uniquement à des fins thérapeutiques dans les affections hépatiques.

Quelques travaux récents témoignent de son intérêt pour la protection du foie et le traitement d'un foie atteint à la suite d'une chimiothérapie [57,58].

2.2.2. Effets indésirables et toxicité

Les données actuelles démontrent une très faible toxicité de la silymarine par voie orale ou intraveineuse. La dose maximale orale tolérée chez le chien serait de 300 mg/kg. [246]

Les effets secondaires observés sont des troubles gastro-intestinaux légers et un effet laxatif [235].

Cette plante ne doit pas être employée en cas d'obstruction des voies biliaires [239].

Le chardon-marie a un effet hypertenseur [242].

2.2.3. Interactions médicamenteuses connues

Pour le chardon-marie, l'inhibition modérée du CYP 3A4, CYP 2D6 et CYP 2C9 et de la P-gp ont été observées *in vitro* et pour de fortes concentrations mais ces résultats n'ont pas été reproductibles dans les études cliniques. *In vitro*, les isoformes CYP 1A2 et CYP 2E1 ne sont pas affectés. [152, 247]

L'exposition à l'extrait de chardon-marie, chez neuf volontaires sains pendant 14 jours, n'a eu aucune influence significative sur les activités du CYP 1A2, du CYP 2C9, du CYP 2D6 ou du CYP 3A4 / 5. [318] *In vivo*, la concentration de silymarine n'est pas suffisante pour provoquer une inhibition significative.

In vitro, la silymarine inhibe les UDP-glucuronosyl-transférase de type UGT1A (UGT1A1, 1A9 et 1A6). Cependant *in vivo*, cet effet n'a pas de conséquence significative. [248]

Chez l'Homme, aucune interaction pharmacocinétique significative ne semble donc à prévoir à doses pharmacologiques.

Le chardon-marie était utilisé par 7 patientes interrogées.

Les recherches bibliographiques ne mettent pas en évidence d'interaction cliniquement significative entre la silymarine et les molécules anticancéreuses.

À doses thérapeutiques, aucune toxicité n'a été notée.

Nous recommandons la consommation de chardon-marie chez les patientes atteintes de cancers gynécologiques pour soulager les troubles hépatiques. Par mesure de précaution, il est préférable d'éloigner les prises de chardon-marie de 3 à 4 jours de l'administration des chimiothérapies afin de ne pas interférer avec le traitement.

2.3. Le desmodium (*Desmodium adscendens*)

2.3.1. Composition et intérêt de son usage

Le desmodium, de la famille des Fabaceae, est la plante de référence la plus utilisée au cours des chimiothérapies.

Elle est connue, depuis longtemps, dans les zones équatoriales d'Afrique où elle est utilisée pour traiter les ictères, mais aussi en Amérique du sud et dans le Pacifique.

En 1965, le Dr P. Tubery a pu découvrir ses propriétés lors d'une mission au Cameroun et l'a étudié à son retour en France. Il a montré son rôle protecteur sur les hépatocytes, son utilité dans les hépatites ou lors de traitements hépatotoxiques comme la chimiothérapie.

[277]

On relève l'usage de 46 espèces de *Desmodium*, répertoriées comme plantes médicinales dans le monde [278].

Les usages traditionnels confèrent à *D. adscendens* de nombreuses propriétés, notamment pour les pathologies suivantes :

- les problèmes de foie et d'hépatites (Pérou, Brésil, Cameroun, Côte d'Ivoire) ;
- les gastrites, ulcères et brûlures d'estomac (Cameroun, Côte d'Ivoire, Sénégal, Pérou, Nicaragua) ;
- les diarrhées, la dysentérie (Pérou, Bolivie) ; antispasmodique pour soigner les coliques, les crampes intestinales ;
- les allergies, l'asthme, la toux (Pérou, île Maurice, Côte d'Ivoire, Sénégal, Sierra Leone, Ghana) ;
- les maladies infectieuses (virales, bactériennes, parasitaires) :
 - infections de la peau (abcès, furoncles, blessures ouvertes infectées) (Pérou)
 - hépès circiné (Sénégal)
 - infections vaginales (leucorrhées, brûlures) (Pérou, Bolivie, Nicaragua) ; maladies sexuellement transmissibles (blennorragies, gonorrhées) (Gabon, Congo, Sénégal)
 - infections urinaires (Pérou, île Maurice)
 - tuberculose (Centrafrique)
 - infections parasitaires (helminthes, gale, leishmaniose) (Guinée Equatoriale, Sierra Leone, Equateur, Pérou) ;
- les problèmes gynécologiques (Pérou, Bolivie, Nicaragua, Brésil, Equateur Cameroun, Côte d'Ivoire), méthode contraceptive en mélange avec d'autres espèces, en application locale sur les seins pour l'effet galactagogue ; traitement des ménorragies, dysménorrhées ;
- les traumatismes ostéo-articulaires, les douleurs (Gabon, Pérou, Nicaragua, Cameroun, Congo) : réduction d'une inflammation, lombalgies ;
- les convulsions, l'épilepsie (Pérou, Bolivie, Nouvelle Calédonie, Cameroun, Congo, Sénégal), « tranquilisant » pour les personnes souffrant de nervosité excessive, voire psychose ;
- la fièvre (Brésil, île Maurice) : en cas de pic palustre ;
- les morsures de serpent (Pérou, Colombie, Nicaragua, Cameroun) : antidote général, anti-hémorragique. [278]

La drogue est constituée par les feuilles et les tiges.

Les constituants chimiques identifiés dans les feuilles de *Desmodium adscendens* sont :

- des saponines triterpénoïdes (déhydrosoyasaponine I, soyasaponines I et III) ;
- des alcaloïdes (tétrahydroisoquinoléines, phényléthylamines, indol-3-alkylamines) ;
- des dérivés de la tryptamine ;
- des flavonoïdes (vitexine et isovitexine) ;
- des polyphénols ;
- des anthocyanes
- des acides gras. [278]

2.3.1.1. Action hépatoprotectrice

La protection de la cellule hépatique, de manière préventive ou curative, face aux agresseurs de nature virale ou chimique (médicaments, alcoolisme), est la principale indication du *Desmodium*, qu'il soit utilisé seul ou en association avec des molécules conventionnelles allopathiques.

L'activité hépato-protectrice de *Desmodium adscendens* a été évaluée sur un modèle d'hépatite toxique en utilisant du tétrachlorure de carbone (CCl₄) sur des rats. Cette étude a démontré une diminution significative des transaminases, témoins de la souffrance hépatique (ALAT et ASAT), après 4 jours d'administration d'un lyophilisat de décoction de *Desmodium*. [279]

Desmodium adscendens est une espèce très utilisée en France par le Dr Tubéry pour soigner les hépatites A, B et C en phase aiguë et ou chronique. Des études cliniques ont été mises en place, dont certaines dans des pays de forte prévalence, afin d'objectiver le bien-fondé de cette thérapeutique. Toutes les études concernent l'espèce *Desmodium adscendens*.

Un premier essai réalisé au Mali, sur 47 patients atteints d'hépatite B et traités par *D. adscendens* pendant 45 jours, a montré une normalisation du taux de transaminases chez 96% des patients, de bilirubine pour 76% d'entre eux, une disparition de l'ictère (97%), une négativation du test Hbs pour 1 cas sur 2 (47%) et une disparition des myalgies pour tous. [282]

Selon l'expérience du Dr Tubéry et d'autres médecins prescripteurs, il a été remarqué que le *Desmodium* donne de bons résultats sur les hépatites A, B et C quand il est administré en phase d'invasion virale qui s'accompagne de la symptomatologie franche (jaunisse, asthénie) et d'une modification des paramètres biologiques (transaminases, bilirubine). On note une régression de l'ictère en 1 semaine et une normalisation biologique en 2 à 4 semaines. En cas de fibrose, la plante ne doit pas être utilisée seule. [278] Un traitement précoce permet d'éviter le passage à la chronicité, même si les résultats sur le stade chronique restent toutefois intéressants.

Une mention particulière est à noter pour le cas de l'hépatite C, les résultats ne sont pas aussi bons que pour les hépatites A et B car la phase d'invasion passe souvent inaperçue et le diagnostic intervient plus tardivement. [283]

Une étude nous intéresse tout particulièrement. Elle a été menée entre 2003 et 2013, en République de San Marino, en Italie, afin de quantifier l'effet hépato-protecteur de *D. adscendens* lors des chimiothérapies. 153 patients ont été suivis pour des types de cancers fréquemment rencontrés (cancers de l'intestin avec métastases, cancers du sein avec métastases). Tous les patients suivaient le même régime alimentaire. L'étude a été centrée uniquement sur l'action du *Desmodium* sur la fonction hépatique et non sur le résultat obtenu sur le cancer.

En ne faisant pas de distinction entre les différents cancers et les traitements utilisés, l'effet de *D. adscendens* est nettement significatif sur les 3 paramètres étudiés (nausées, phosphatases et transaminases). Ces données confortent l'utilisation de cette plante dans l'accompagnement des chimiothérapies. Cependant cette étude mériterait d'être menée sur un échantillon de patients plus grand. [278]

Cette plante dépurative est considérée comme un antidote à n'importe quel empoisonnement (chimique, biologique, radioactif) et rentre dans les protocoles de détoxification (notamment par des métaux lourds) [278].

2.3.1.2. Actions anti-allergique, anti-asthmatique, antitussive [278]

Ces activités sont les premières à avoir été validées.

Le *Desmodium* s'oppose aux contractions induites par l'histamine, au niveau de la trachée

et du parenchyme pulmonaire, réduit la quantité de substances antigéniques libérées qui stimulent la contraction des muscles lisses, et réduit le choc anaphylactique.

Cette plante contient plusieurs substances qui agissent au niveau de la cascade de l'acide arachidonique, inhibant ainsi la libération de composés broncho-constricteurs.

La déhydrosoyasaponine I (DSH-I) présente une haute affinité et une haute spécificité sur les récepteurs des canaux calcium-dépendants maxi-K induisant une relaxation prolongée des muscles lisses (parois vasculaires, bronches, utérus, vessie, trachée, aorte...). Cette molécule induit donc une vasodilatation des artères et artérioles, au niveau de l'épithélium bronchique, et sur les muscles lisses.

En levant le spasme bronchique, le *Desmodium* peut être utilisé en continu pour prévenir les crises d'asthme. Son effet antiallergique pourrait, aussi, être mis à profit dans les cas d'eczéma en traitement de fond.

2.3.1.3. Action au niveau gynécologique

La DSH-I diminue et régularise la force des contractions, justifiant son usage traditionnel lors des accouchements.

L'effet relaxant des organes à musculature lisse (vagin, utérus) semble justifier son utilisation dans les pathologies gynécologiques. Cet effet se produit par activation des canaux K⁺ présents à l'intérieur des cellules en présence de Ca⁺ et d'ATP intracellulaire. [278]

La réputation contraceptive de cette espèce n'a pas été étudiée.

2.3.1.4. Autres actions

L'action de *D. adscensens* sur le système nerveux central serait en partie due à la DSH-I. Cette molécule se fixe de manière réversible sur les récepteurs BKCa (canaux potassiques de grande conductance dépendants du calcium) qui jouent un rôle important dans l'excitabilité neuronale. Des études ont montré son pouvoir anti-convulsivant. [278]

L'extrait éthanolique de *D. adscensens* produit des effets de sédation, de type cholinergique et sérotoninergique chez la souris [320].

Cette espèce semble agir comme un stimulant de la population leucocytaire et en particulier des monocytes. Cet accroissement de cellules impliquées dans la défense innée est un argument validant l'utilisation de *D. adscendens* dans des cas de pathologies infectieuses.

Le Desmodium est conseillé 2 jours avant, pendant, et les 8 jours qui suivent la chimiothérapie. La décoction est la forme la plus efficace à raison de 7 à 10 g de plante dans 1-1,5 litre d'eau portée à ébullition pendant 15 min. Le « sirop » est une décoction concentrée pour les personnes qui ne peuvent boire autant de liquide. Les comprimés sont à réserver pour les gens n'acceptant aucune autre forme. [277]

Les conditions de fabrication ne sont pas toujours optimales. Il a été retrouvé des gélules de desmodium contenant 50% de terre. Il faudrait s'assurer que la plante ait été contrôlée et titrée en principes actifs mais l'absence de monographie officielle pour le Desmodium empêche de réaliser des contrôles rigoureux. En effet, les modes d'extraction et les taux d'extrait dans les solutions varient d'une présentation à l'autre, en fonction des référentiels internes aux laboratoires fabricants. Certaines de ses formes ne respectent pas la formulation de décoction traditionnelle, garante d'une efficacité optimum de cette espèce. [277]

2.3.2. Effets indésirables et toxicité

Aucun effet mutagène n'a été retrouvé lors de test *in vitro* et *in vivo*. [278]

Aucune toxicité aiguë ou chronique n'a été relevée à la dose de 100 mg/kg. À la dose de 200mg/kg, un comportement anxiogène se manifeste chez les rats traités 1h après l'administration. À la dose de 1000mg/kg (d'extrait éthylique lyophilisé) en injection intrapéritonéale, il a été noté une réduction de la motricité, ce phénomène étant réversible au bout de 6h. Aucune morbidité ni mortalité n'a été révélée pour des doses allant jusqu'à 10 000 mg/kg par voie orale chez la souris. [278]

Desmodium adscendens apparaît, par manque de données cliniques, comme une plante d'usage sûr.

Le desmodium était consommé par 32 patientes interrogées.

Il est difficile de se positionner pour le cas du Desmodium.

En effet, il est particulièrement recommandé pour la prévention des effets secondaires hépatiques des chimiothérapies et permet une nette amélioration des paramètres cliniques et biologiques.

La recherche bibliographique réalisée sur le Desmodium et les molécules anticancéreuses n'a pas mis en évidence d'interactions cliniquement significatives pour la simple raison que les données pharmacologiques et cliniques sont rares.

Aucune étude sur les interactions pharmacocinétiques n'a été menée.

Nous soulignons que cette plante à la mode ne figure pas dans les monographies de l'HMPC de l'EMA, ni dans la liste A des plantes médicinales utilisées traditionnellement, ni dans la liste B des plantes médicinales dont le rapport bénéfice/risque est jugé défavorable.

Nous pouvons donc nous interroger sur l'intérêt thérapeutique de cette plante.

Dans l'attente de données complémentaires, la prudence reste l'attitude la plus adaptée.

Aucune donnée ne permet d'interdire la consommation de Desmodium adscendens chez les femmes atteintes de cancer du sein ou de cancer gynécologiques et traitées par chimiothérapie.

2.4. Le radis noir (*Raphanus sativus niger*)

2.4.1. Composition et intérêt de son usage

Le radis noir, de la famille des Brassicaceae, est traditionnellement conseillé comme draineur hépato-biliaire. Son origine n'est pas connue exactement. Dans de nombreuses régions asiatiques et africaines, il est utilisé pour traiter différents problèmes associés aux systèmes gastro-intestinal, hépatique et biliaire. [290]

Sa culture, très ancienne, remonterait à l’Egypte des Pharaons.

En Grèce, le radis noir était employé pour vaincre la toux et les hémorragies. [291]

La drogue, présente sur la liste A de la Pharmacopée française, est constituée par les racines séchées et contient des molécules soufrées. Les glucosinolates (glucoraphasatine, glucoraphanine, glucobrassicine...), principaux métabolites secondaires biologiquement actifs, peuvent s’hydrolyser en leurs isothiocyanates respectifs. [287, 290] Les légumes de la famille des Brassicacées sont réputés pour leur teneur élevée en glucosinolates (chou, chou-fleur, radis rouges, épinards, brocoli...). Le radis noir est celui qui en contient le plus. [284]

On retrouve aussi des oligo-éléments tels que le potassium, magnésium, calcium, fer et des vitamines (C, B1, B2, B3, B5, B6, B9, A). [291, 284]

2.4.1.1. Action hépato-biliaire

Le radis noir est cholérétique et cholagogue [287].

Il diminue les taux sériques et hépatiques de triglycérides et de cholestérol et dissout les calculs biliaires chez la souris [290].

Les dérivés soufrés agissent comme détoxifiants et sont protecteurs vis-à-vis des substances toxiques pour le foie en permettant le maintien du pool-glutathion intervenant dans le potentiel d’oxydo-réduction de la cellule [287].

La glucoraphasatine et son produit de dégradation, la raphasatine, possèdent des propriétés anti-oxydantes et peuvent donc empêcher la formation d’espèces réactives à l’oxygène. Or ces espèces endommagent l’épithélium de la vésicule biliaire et sa motilité et, en raison de la sécrétion constante de cholestérol, produisent un déséquilibre physiopathologique qui se termine par la formation d’une lithiase biliaire. [290]

La glucoraphanine et son dérivé, le sulforaphane, présentent aussi cette action anti-oxydante. Mais en plus, ils diminuent le taux de cholestérol hépatique en inhibant des enzymes et des facteurs de transcription associés au métabolisme du cholestérol. [290]

Enfin, le groupe des glucosinolates induit l’expression de l’ARN messager d’importantes enzymes de détoxification hépatique de phase II. [290]

2.4.1.2. Autres actions

Le radis est reconnu pour favoriser les contractions des intestins. L'eau et les fibres contenues dans cette racine, aident à activer le transit intestinal. [291]

Les propriétés antioxydantes des glucosinolates et leurs dérivés ont été associées à la prévention du cancer [290].

Dans une étude, *in vitro*, un extrait de radis noir a freiné la prolifération des cellules cancéreuses humaines et a favorisé leur apoptose [288].

Le radis noir est connu pour être un excellent tonique respiratoire et un bon expectorant.

2.4.2. Effets indésirables et toxicité

Il n'a pas été rapporté d'effet indésirable majeur lors de l'utilisation de radis noir à des doses thérapeutiques. Des troubles gastro-intestinaux peu graves, des diarrhées et de l'halitose ont été observés.

Le radis noir, par son action cholagogue, peut spasmer la vésicule biliaire de façon douloureuse, on commence donc par des doses faibles et on augmente les doses progressivement. [286]

Le radis noir est contre-indiqué en cas de lithiase biliaire et il faut l'employer avec précaution en cas d'ulcère à l'estomac [286].

On évitera son usage prolongé en cas d'affection thyroïdienne (les thiocyanates végétaux captent l'iode et empêchent sa fixation thyroïdienne) [292].

2.4.3. Interactions médicamenteuses connues

Le radis noir ne présente, à ce jour, aucune interaction médicamenteuse connue [287].

In vitro, cette racine induit l'expression des cytochromes P450 CYP 1A1 et 1B1. En les favorisant, le radis noir peut théoriquement diminuer la concentration de certaines

substances métabolisées par ces enzymes. Cependant, nous ne pouvons extrapoler ces données chez l'Homme. [247]

Le radis noir était consommé par 9 patientes interrogées.

Les recherches effectuées sur le radis noir ne montrent ni toxicité majeure, ni interaction cliniquement pertinente.

Il peut, tout à fait, être envisagé de l'utiliser en même temps qu'un traitement anticancéreux. Ses actions cholagogue et cholérétique peuvent être bénéfiques en cas de dyspepsie. Le radis noir peut limiter les effets hépatotoxiques de la chimiothérapie.

3. Plantes et substances de la sphère « vitalité » (toniques, fortifiantes, immunostimulantes)

3.1. La gelée royale

3.1.1. Composition et intérêt de son usage

La gelée royale, appelée aussi « lait des abeilles », est une substance fluide, blanchâtre, de texture gélatineuse et légèrement sucrée. Elle provient de la sécrétion des glandes hypopharyngiennes des abeilles ouvrières entre le 5ème et le 14ème jour de leur vie. Elle sert à l'alimentation de toutes les larves de la ruche (de la naissance au 3ème jour de vie), des larves choisies pour devenir reine (jusqu'au 5ème jour de vie inclus) et de la reine (pendant toute sa vie). Cette dernière vit 5 ans au lieu de 6 semaines en moyenne pour une ouvrière et pond jusqu'à 3000 oeufs par jour. Cette longévité et cette production incroyables lui sont conférées par la gelée royale. [347, 352]

La gelée royale a été consommée dans toutes les civilisations antiques mais ses vertus sont identifiées depuis quelques décennies seulement : augmentation de la vitalité, stimulation des défenses naturelles, accroissement de la résistance de l'organisme à la fatigue, à l'effort et aux conditions extrêmes comme le froid, action antivirale notamment sur la grippe et l'herpès et effet antidépresseur. [352]

La gelée royale contient environ 60 à 70% d'eau et son pH se situe entre 3 et 4. Elle est composée de :

- protéines et acides aminés libres : 9 à 18%. Les protéines les plus importantes appartiennent à la famille des MRJP (*Major Royal Jelly Protein*), ou apalbumines. Ces composants représentent 83 à 90% des protéines totales. Il y a aussi la royalisine, les jelleines, la royalactine et les apolipophorines ;
- glucides : 11 à 23%, avec du glucose, fructose... ;
- acides gras : 4 à 8%, dont l'acide 10-hydroxy-trans-2-décénoïque (10HDA), l'un des principaux composés bioactifs ;
- minéraux : calcium, fer, potassium, sodium, cuivre, zinc, manganèse... ;
- vitamines : en particulier du groupe B (B3, B5, B8, B9) ;

- acétylcholine (1mg/g) : un neurotransmetteur jouant un rôle aussi bien sur le système nerveux central que le système nerveux autonome ;
- hormones : estradiol, testostérone, et progestérone
- immunoglobulines ;
- grains de pollens. [170, 352]

La composition de la gelée royale varie selon les saisons, les régions, les espèces d'abeilles, et surtout, peut être modifiée par les conditions de stockage post-récolte [170].

Ses propriétés fortifiantes et ses qualités nutritives font de la gelée royale un complément utile au traitement de nombreuses maladies autant pour soutenir le moral que pour lutter contre les virus.

Elle est aussi recommandée comme stimulant sexuel et pour les troubles de la ménopause. [352]

La dose indiquée est de 200 à 500 mg/j pendant une durée de 3 semaines. Une dose trop forte et trop prolongée peut provoquer des troubles hormonaux. [352]

Les propriétés des produits de la ruche sont conditionnées par de bonnes pratiques de production. Des abeilles stressées, nourries au sirop de sucre ou aux sous-produits céréaliers ne pourront pas produire une gelée royale de qualité.

Une ruche permet de produire 300g de gelée royale par an. [347]

Elle est consommée fraîche, en capsules ou en ampoules. La gelée royale fraîche doit être conservée au congélateur, à l'abri de l'air, de l'humidité et de la lumière. Si elle est lyophilisée, ces précautions ne sont plus nécessaires. 100 mg de gelée lyophilisée correspondent à 300 mg de gelée fraîche.

La Chine est le plus gros producteur mondial de gelée royale.

La gelée royale peut être consommée par les enfants, les adultes, et les personnes âgées dans les cas de fatigue physique ou intellectuelle, de déprime ou pour améliorer la convalescence.

3.1.1.1. Actions stimulante et fortifiante

La gelée royale est utilisée depuis longtemps de façon traditionnelle pour réduire la fatigue physique et intellectuelle, le stress et renforcer l'immunité.

Une étude, randomisée, en double aveugle contre placebo, s'est intéressée, à l'effet de la gelée royale (3 g/j) pendant 6 mois sur des volontaires sains. Les résultats ont montré une amélioration de l'érythropoïèse (globule rouge, hémocrite), de la tolérance au glucose et de la santé mentale. L'accélération de la conversion de la DHEA en testostérone a aussi été observée. [445]

Un essai clinique randomisé, en double aveugle, mené pendant 4 semaines chez 52 patients cancéreux bénéficiant d'un traitement contre leur cancer, a montré que le miel associé à la gelée royale réduisait significativement la fatigue par rapport au groupe témoin recevant seulement du miel pur [160].

3.1.1.2. Action hormonale et effets sur la fertilité

La gelée royale est un complément alimentaire prescrit en médecine traditionnelle pour le traitement de l'infertilité.

Elle a montré des effets œstrogéniques *in vitro* et *in vivo*. Certaines substances isolées présentaient un effet de liaison des récepteurs aux œstrogènes β (RE β) et inhibaient la liaison du 17 β -œstradiol (E2) au RE β *in vivo*. [169]

Elle favorise la croissance des follicules ovariens chez des rats femelles immatures (augmentation significative du poids utérin, ovarien, du nombre de follicules matures et de corps jaunes par rapport au groupe témoin), et augmente les concentrations des hormones stéroïdiennes (progestérone et œstradiol) [340].

La gelée royale protège des dommages causés par l'oxymétholone, un puissant stéroïde anabolisant et androgène, sur les paramètres du sperme (numération et motilité des spermatozoïdes), le niveau de testostérone et la peroxydation lipidique (concentration en malondialdéhyde MDA) de souris adulte [329].

Enfin, dans un essai clinique randomisé en double aveugle contrôlé contre placebo, la gelée royale, à la dose de 1000 mg par jour sur une durée de 2 mois, réduit efficacement le syndrome prémenstruel [328].

3.1.1.3. Actions hypocholestérolémiantes et hypoglycémiantes

Les résultats de 8 semaines d'administration de gelée royale (1000 mg/j) chez des patients diabétiques de type 2 ont montré une diminution significative de la glycémie à jeun et de la résistance à l'insuline [169].

Dans une étude randomisée contrôlée contre placebo chez 40 sujets présentant une hypercholestérolémie légère, l'administration de gelée royale (9 capsules/j dosées à 350 mg) pendant 3 mois réduit, de manière significative, les taux sériques de cholestérol total et de LDL-cholestérol. De plus, 3 mois de supplémentation en gelée royale ont également significativement amélioré la concentration d'hormones sexuelles comme la DHEA sans aucun dommage hépatique ou rénal. [316]

Des résultats similaires ont été obtenus avec des doses de gelée royale bien moins importantes (150 mg/j pendant 3 mois) chez des femmes ménopausées [169].

L'acide gras 10HDA se lie aux acides biliaires et induit une tendance à augmenter l'excrétion du cholestérol fécal et augmente le catabolisme du cholestérol dans le foie.

La gelée royale améliore l'obésité, l'hyperglycémie et la stéatose hépatique en favorisant la thermogénèse métabolique dans les mitochondries chez la souris (réduction des tissus adipeux brun et blanc) [315].

Ainsi, la gelée royale pourrait diminuer le risque de maladie cardiovasculaire.

3.1.1.4. Action anti-oxydante

Par ses effets antioxydants, la gelée royale exerce une protection contre plusieurs toxicités induites par différents médicaments et agents anticancéreux.

L'administration de gelée royale (200 mg/kg) 7 jours avant celle de paracétamol (400 mg/kg) protège des lésions hépatiques induites par l'antalgique. La gelée royale, par cet effet hépatoprotecteur, réduit significativement les taux sériques des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT, PAL, MDA) et rétablit l'activité de la GPx. [444]

La gelée royale exerce un effet néphroprotecteur contre la toxicité subchronique du cisplatine chez le rat (normalisation des biomarqueurs de lésion rénale (urée, créatinine, et acide urique), amélioration des changements histopathologiques) [212].

La gelée royale exerce, également, un effet cardioprotecteur contre la toxicité induite par le paclitaxel chez le rat. Elle piège les radicaux libres et abaisse les taux de MDA et d'oxyde nitrique (NO), deux biomarqueurs du stress oxydatif. Elle diminue aussi le niveau de créatine kinase et les lésions pathologiques telles que l'oedème diffus, l'hémorragie, la congestion et la nécrose. [162]

La gelée royale module le stress oxydatif dans le foie et les reins des rats traités au cisplatine (diminution significative de la peroxydation lipidique et augmentation des

principales enzymes antioxydantes, glutathion (GSH), glutathion S-transférase (GST), glutathion peroxydase (GSH-Px), catalase (CAT) et superoxyde dismutase (SOD)). La consommation de gelée royale a également entraîné une amélioration significative des paramètres urinaires tels que la créatinine, l'urée, l'albumine et l'acide urique. Enfin, elle favorise l'activité anti-apoptotique des hépatocytes et des cellules de l'épithélium tubulaire au niveau du rein. [162, 169]

3.1.1.5. Actions antimicrobiennes

Des activités antibactériennes ont été rapportées. La gelée royale présente, en particulier, une activité plus élevée, contre les bactéries Gram positives. De plus, plusieurs études ont montré que ce produit est également efficace contre de nombreuses bactéries multirésistantes, telles que le SARM (*S. aureus* résistant à la méthicilline). [170]

La gelée royale possède aussi un large spectre d'activités antifongiques notamment contre *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger* et *Candida albicans* [169]

3.1.1.6. Autres actions

L'administration de gelée royale pendant 2 mois, chez des rats mâles naturellement âgés, améliore la mémoire spatiale et influe sur la concentration de neurotransmetteurs cérébraux [161].

Il a été rapporté que certaines protéines de la gelée royale empêchent la prolifération de cellules cancéreuses du sein humaines (MCF-7) induites par le bisphénol A [169].

De plus, l'acide gras 10HDA inhibe, *in vitro*, l'angiogenèse [169].

La royalisine, peptide antimicrobien, joue un rôle important dans la protection des plaies contre l'infection.

Une étude clinique a montré que la gelée royale améliore la cicatrisation chez les patients atteints d'ulcères diabétiques de la jambe.

Chez le hamster, son application topique a une action cicatrisante sur la mucosité buccale sévère induite par la chimiothérapie. [169]

La gelée royale a montré un effet stimulant sur la formation osseuse et peut prévenir l'ostéoporose induite chez les rats atteints d'ovariectomie en augmentant l'absorption intestinale du calcium. Elle améliore la production de collagène en supprimant l'activité des métalloprotéinases matricielles (MMP). [169]

3.1.2. Effets indésirables et toxicité

Les produits de la ruche comportent un très grand nombre d'allergènes provenant du corps des abeilles et surtout des produits qu'elles récoltent (pollens, nectar, propolis) ou fabriquent (miel, gelée royale). Les deux isoformes de la famille des apalbumines, MRJP1 et MRJP2, sont les composés les plus allergisants. [169]

Plusieurs cas d'allergie à la gelée royale sont recensés dans la littérature : asthme aigu sévère, angio-oedème, chocs anaphylactiques, voire décès. Ces réactions sont, pour la plupart, survenues chez des patients allergiques au venin d'abeille et surtout des atopiques (eczéma, asthme). [347] Il est donc important de commencer par un faible dosage et de l'augmenter progressivement afin de détecter une possible allergie.

L'usage de la gelée royale n'est pas recommandé chez les femmes enceintes par absence d'étude et en raison de ses effets oestrogéniques.

3.1.3. Interactions médicamenteuses connues

Chez les souris, la consommation de gelée royale n'a pas eu d'impact sur les enzymes hépatiques du métabolisme des médicaments. [222]

La gelée royale était consommée par 3 patientes interrogées.

La gelée royale présente des propriétés thérapeutiques intéressantes (fortifiantes, hypocholestérolémiantes, hypoglycémiantes, anti-oxydantes, antimicrobiennes, anti-inflammatoires, cicatricantes...).

Très peu d'études scientifiques rigoureuses chez l'humain ont été publiées. On dispose surtout d'essais in vitro et sur des animaux.

Aucune interaction médicamenteuse ni toxicité majeure n'a été recensée dans la littérature scientifique.

En revanche, ses actions oestrogéniques contre-indiquent son emploi chez les patientes atteintes de cancers gynécologiques hormono-dépendants. Dans le cadre de tumeurs insensibles aux hormones, il est possible d'envisager son utilisation en veillant toutefois à vérifier une éventuelle allergie au venin d'abeilles et produits de la ruche.

3.2. Le ginseng asiatique (*Panax ginseng*)

3.2.1. Composition et intérêt de son usage

Le ginseng, de la famille des Araliaceae, est la plante médicinale qui bénéficie de la plus grande renommée en Asie. Il fait partie de la Pharmacopée chinoise depuis plus de 2000 ans. Les chinois lui attribuent de merveilleuses vertus, d'où son appellation de *panax*, panacée, c'est à dire remède universel. [260] Ginseng signifie en chinois « homme-racine » en raison de la forme de sa racine qui rappelle la silhouette humaine.

Il a été utilisé par le peuple asiatique comme tonique et pour aider les patients affaiblis. Les plus riches, l'utilisaient pour son action rajeunissante et revitalisante. D'après la médecine traditionnelle chinoise, le ginseng exerce une action complexe sur l'énergie de l'organisme, qui vise davantage à renforcer les facteurs santé qu'à soigner, aussi bien chez les malades que chez les biens portants. Pour simplifier, il aurait le pouvoir d'accroître la vitalité. [260]

Aujourd'hui, le marché de cette plante est considérable, la Corée et la Chine en sont les principaux fournisseurs. En culture, la plante produit une racine commercialisable au bout de trois à cinq ans. [260]

En 1998, l'Agence du médicament attribue, à la racine de ginseng, l'indication thérapeutique de traitement des asthénies fonctionnelles [265]. C'est un allié pour aider à stimuler le système immunitaire, combattre la fatigue physique et intellectuelle, ou encore pour aider les convalescents à reprendre des forces.

On ne doit pas le confondre avec le ginseng américain à cinq feuilles (*Panax quinquefolius*) ; ni avec le ginseng sibérien, qui est en réalité l'éléuthérocoque (*Eleutherococcus senticosus*) et dont la racine est connue pour avoir des effets similaires à ceux du ginseng coréen mais avec une efficacité moindre. Le ginseng coréen est le plus prisé, c'est le plus connu et celui utilisé par la médecine traditionnelle chinoise. [62]

La partie utilisée est constituée par la racine séchée, désignée sous le nom de ginseng blanc ou ginseng rouge. Le ginseng est dit « blanc » lorsque la racine a simplement été nettoyée et séchée au soleil. On le dit « rouge » lorsque la racine a été traitée à la vapeur avant d'être séchée. Cette opération lui donne sa couleur, mais surtout impacte sa composition en actifs dans le but de renforcer son action énergisante et tonique. Au niveau de sa composition, le ginseng asiatique renferme de nombreux composés :

- des polysaccharides (40%) ;
- des acides aminés et glycopeptides (panaxanes) ;
- des vitamines ;
- des minéraux et oligo-éléments ;
- des stérols et acides gras ;
- des polyines : composés non solubles de l'huile essentielle dont les principaux sont le panaxynol et le panaxtriol ;
- et surtout des saponosides à génine triterpénique (1-3%) : auxquels on attribue l'essentiel de l'activité pharmacologique. Bien qu'il en existe 40 types différents, les ginsénosides Ro, Rb1, Rb2, et Rg1 sont généralement les plus abondants dans le ginseng de Corée. Tous les ginsengs n'ont pas la même composition en raison de plusieurs facteurs : l'espèce, l'âge, la partie de la plante, la méthode de culture, la saison de la récolte, la technique de

préservation. En règle générale, plus le ginseng est âgé, plus ses concentrations en ginsénosides sont élevées.

Attention à la qualité des ginsengs proposés à la vente ! La Pharmacopée française exige une teneur en ginsénosides (Rg1 et Rb1) de la plante séchée d'au moins 0,40%. [260, 265]

3.2.1.1. Le concept de plante adaptogène

Le ginseng asiatique (racines de *Panax ginseng*) est utilisé pour un large éventail d'indications. Il est proposé pour prévenir et traiter des états de fatigue dus à un stress physique ou psychique, il est qualifié de plante adaptogène (comme la rhodiola, *Rhodiola rosea*, et l'éléuthérocoque, *Eleutherococcus senticosus*).

Le concept d'adaptogène a été élaboré en 1947 par un scientifique russe, le Docteur Lazarev, qui cherchait à définir l'action de plantes comme le ginseng.

Il s'agit d'une substance qui augmente les capacités d'adaptation de l'organisme humain de façon non spécifique.

Le Docteur Lazarev a élaboré trois critères pour classer une substance comme adaptogène.

Elle doit :

- causer un minimum de variations dans les fonctions biologiques ;
- augmenter la résistance du corps de manière non spécifique contre divers agresseurs ;
- avoir un effet normalisateur sur plusieurs organes ou fonctions physiologiques et n'en aggravant aucun. [118]

Les plantes adaptogènes jouent donc un rôle dans le rétablissement de l'homéostasie de l'organisme, quelque soit la nature du désordre : chimique, physique ou biologique.

Contrairement aux autres stimulants qui produisent parfois une hyperactivité anxieuse, le ginseng ne provoque ni excitation, ni insomnie. [260]

Les substances adaptogènes se différencient également de plantes qui modèrent le système nerveux en situation de stress (valériane, aubépine...) ou qui sont spécifiquement immunostimulantes (échinacées...).

Elles confèrent les avantages suivants : plus grande résistance au froid, à l'effort, au besoin d'oxygène, temps de récupération à l'effort plus court, augmentation de l'activité motrice,

augmentation des performances psychiques, adaptation émotionnelle, résistance aux infections, effet immunostimulant. [263]

Les substances adaptogènes possèdent donc de nombreux domaines d'utilisation. Elles vont, par des effets non spécifiques, prévenir des complications possibles d'une maladie existante et renforcer l'état général, en normalisant les différentes fonctions de l'organisme.

Par exemple, le ginseng peut, selon les besoins de l'organisme, élever ou abaisser la température corporelle et la tension artérielle, faire perdre ou gagner du poids, stimuler ou calmer le système nerveux central. [118]

Ce concept, bien que fort intéressant, s'insère mal dans le contexte de la recherche médicale moderne et se prête plus ou moins bien aux protocoles habituels des essais cliniques classiques.

Les résultats des études expérimentales ne sont donc pas toujours convaincants pour établir une corrélation directe entre la prise de ginseng et l'amélioration de la vitalité des patients. Les preuves scientifiques sont insuffisantes pour conclure que le ginseng améliore les performances physiques et cognitives et la résistance au stress et à la fatigue. [260]

Le mécanisme d'action le plus probable des plantes adaptogènes est une stimulation de l'axe surrénalo-hypophyso-hypothalamique. En situation de stress, le cerveau envoie des informations à l'hypothalamus qui alerte l'hypophyse, qui à son tour entraîne la sécrétion des corticoïdes par les glandes surrénales. Le ginseng semble rendre la réponse hormonale au stress plus efficace. Les ginsénosides ayant une structure proche des stéroïdes, il se peut qu'ils agissent par liaison au récepteurs des stéroïdes entraînant des effets similaires aux effets physiologiques de ces composés. [260]

Le ginseng facilite également le métabolisme de certains neuromédiateurs : dopamine, noradrénaline et sérotonine. Il est GABA-ergique et a une action sur les peptides opioïdes du cerveau. Ceci pourrait justifier que cette substance soit prescrite comme stimulant des fonctions psychiques mais aussi comme « tranquilisant ». [264]

3.2.1.2. Action sur la fatigue

Une méta-analyse incluant 12 essais cliniques randomisés, contrôlés versus placebo et impliquant 630 participants a conclu a une efficacité statistiquement significative du ginseng sur la réduction de la fatigue sans amélioration des performances physiques [117].

Un essai à double insu, randomisé, contrôlé par placebo a étudié les effets du *Panax ginseng* pour le traitement de la fatigue liée au cancer chez les patients atteints d'un cancer à un stade avancé. 112 patients étaient éligibles pour recevoir soit 400 mg de ginseng deux fois par jour, soit un placebo pendant 28 jours. L'amélioration de la fatigue, de la qualité de vie, de l'anxiété et de la dépression, n'était pas significativement différente dans le groupe témoin par rapport au groupe placebo. [115]

Une étude randomisée multicentrique en double aveugle, menée sur sur une population de 364 patients qui avaient suivi ou suivaient un traitement curatif pour un cancer, a montré un effet clinique positif mais limité du ginseng sur la fatigue. Ce bénéfice était significatif après 8 semaines, à raison d'une consommation journalière de 2000 mg de ginseng, et uniquement chez les patients sous traitement anticancéreux au moment de l'étude. Le traitement n'était pas associé à des effets indésirables supplémentaires par rapport au groupe placebo. [262]

Une étude avec des doses plus élevées de ginseng rouge (3 g/j), sur une durée plus longue (3 mois) et portant sur un effectif réduit (30 patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire et traitées par chimiothérapie) a rapporté une amélioration du fonctionnement émotionnel, une diminution des symptômes de fatigue, des nausées et vomissements, de la dyspnée, une réduction de l'anxiété et une amélioration de la somnolence diurne dans le groupe ginseng par rapport au groupe contrôle [110].

Enfin, une étude récente, multicentrique, a analysé l'impact de la complémentation en ginseng rouge sur la fatigue, l'humeur, la qualité relationnelle, la marche et la « joie de vivre » au travers d'une série de questionnaires. Les résultats montrent une amélioration significative de l'ensemble des critères dans le groupe « ginseng rouge » et une absence de toxicités versus le groupe placebo, sauf sur le critère des neutropénies, dont la survenue a doublé, et des céphalées. Les résultats sont supérieurs chez les femmes et les sujets de plus de 60 ans. [221]

3.2.1.3. Actions immunomodulatrice, anti-virale et anti-bactérienne

La racine de ginseng agit au niveau immunitaire par une action immunomodulatrice assez complète grâce, notamment, au groupe des polysaccharides [261]. Ceux-ci sont connus pour agir en augmentant ou en diminuant la production de médiateurs inflammatoires par les macrophages [265].

Il a été démontré que le ginseng permet une modulation de la production de cytokines, en diminuant la quantité de cytokines pro-inflammatoires (IL-6, IL-8, TNF- α) et en augmentant la production de cytokines activant les macrophages (IFN- γ) [273].

Beaucoup d'études ont été réalisées et ont montré une efficacité antivirale du ginseng.

Un article publié en 2012 montre notamment son intérêt dans la prévention et le traitement de la grippe. Dans cette étude, *in vivo*, les souris initialement saines et pré-traitées par du ginseng pendant 14 jours survivent à 80% au virus H1N1 qui leur a été administré contre 20% chez les souris sans pré-traitement. Un second test a permis de montrer que la prise de ginseng en post-infection, donc chez des individus malades, était d'un intérêt limité. Cette même étude montre que le ginseng apporte aux souris vaccinées contre le virus H1N1 une protection croisée contre d'autres sérotypes de la grippe. [101]

L'extrait de ginseng rouge améliore la survie des cellules épithéliales du poumon contre l'infection par le virus respiratoire syncytial et inhibe, *in vivo*, la charge virale chez la souris. L'analyse des liquides de lavage bronchoalvéolaire a montré que le ginseng augmentait les populations de cellules immunitaires (lymphocytes T et cellules dendritiques). [109]

Un pré-traitement par ginseng semble donc intéressant chez un individu sain en prévention des infections virales, ou pour potentialiser l'effet d'un vaccin [265].

L'effet antibactérien des ginsénosides de *P. ginseng* a, également, été étudié et une inhibition de l'agent pathogène basée sur la perturbation de la membrane cellulaire a été observée. De plus, un effet synergique entre ginsénosides et antibiotiques a été observé contre les souches de *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline. [273]

Dans une étude, les auteurs montrent que le pré-traitement par *Panax ginseng* à la dose de 100 mg/kg chez des souris infectées par une souche de pneumocoque permet de les protéger de l'infection et de prévenir l'apparition d'une septicémie (100% de survie contre 50% sans pré-traitement). Le pré-traitement par ginseng permet d'augmenter la clairance

bactérienne avec une diminution significative de la population bactérienne 24h post-infection. [100]

Administré en post-infection, le ginsénoside Rg1 améliore significativement la survie dans un modèle murin de sepsie polymicrobienne en supprimant la réponse inflammatoire (diminution de la production de certaines cytokines TNF-alpha, IL-1 β , NO) et l'apoptose des lymphocytes dans le thymus et la rate et en augmentant le nombre de neutrophiles dans la cavité péritonéale. [107]

Enfin, un extrait aqueux de ginseng à des concentrations de 0,5 à 2,0% de ginsénosides n'a pas inhibé la croissance de *Pseudomonas aeruginosa*, mais a empêché de manière significative la formation de biofilm de *P. aeruginosa*, responsable d'infections chroniques [106].

De manière plus générale, le ginseng peut avoir son intérêt dans la prévention des infections hivernales, pour limiter leur durée et le risque de récurrences.

3.2.1.4. Action anti-inflammatoire

Le ginseng a montré dans plusieurs études sa capacité à réduire la production de cytokines pro-inflammatoires et donc son bénéfice dans les maladies inflammatoires, comme l'arthrite rhumatoïde. Les ginsénosides régulent les activités des voies de signalisation inflammatoire, telle que le facteur nucléaire-KB et suppriment la production d'enzymes inflammatoires telles que iNOS (Oxyde Nitrique Synthase inductible) et COX-2 (Cyclo-oxygénase-2).

Des résultats intéressants ont été obtenus dans des modèles animaux d'asthme et de dermatite atopique. Chez 30 patients, une étude a rapporté que l'ingestion de ginseng rouge coréen par voie orale pendant 16 semaines diminuait le taux sérique d'IgE et la sévérité de la notation de l'indice de dermatite atopique. [269]

L'immunomodulation du ginseng permet donc de stimuler les différents paramètres de l'immunité dans des conditions normales et d'assurer une bonne réponse contre une molécule étrangère tout en limitant cette réaction en cas d'inflammation afin d'éviter que cette réponse soit délétère pour l'organisme. En fonction des conditions, son mécanisme d'action varie d'où son appellation de plante adaptogène.

3.2.1.5. *Actions sur la libido, les dysfonctions érectiles et les symptômes de la ménopause*

Le ginseng peut avoir un effet bénéfique sur les dysfonctions érectiles. Il apporterait des bénéfices significatifs dans les problèmes de détumescence précoce du pénis, les troubles de la rigidité et la libido. La perfusion vasculaire du pénis est également améliorée. [260, 266, 273]

L'injection intra-veineuse de ginsénoside Rb1 à des rats mâles entraîne une augmentation de leur activité sexuelle par stimulation du relargage de la LH [263]. Le ginseng agit sur les gonades et l'axe-hypothalamo-hypophysaire, il engendre une augmentation du nombre de spermatozoïdes avec une meilleure motilité, une augmentation du taux de testostérone, de DHT (dihydrotestostérone), de FSH et de LH [266].

Ce même ginsénoside Rb1 est un phyto-oestrogène faible qui agit, *in vitro*, sur les récepteurs aux oestrogènes mais pas *in vivo*. Le ginsénoside Rh1 se lie, également, aux récepteurs des œstrogènes mais l'active dans une proportion de 5 000 à 10 000 fois plus faible que celle du 17 β -estradiol. [274, 268]

L'activité oestrogénique du ginseng n'est donc pas assez forte pour susciter des réponses physiologiques. Il est pourtant indiqué pour soulager les symptômes liés à la ménopause (fatigue, troubles du sommeil, de l'humeur). Dans les bouffées de chaleur, le ginseng n'a jamais été validé. [263, 264, 266]

Une étude clinique, à double insu, contrôlée par placebo menée chez 28 femmes ménopausées a montré que le ginseng rouge coréen (3 g/jour) améliore l'excitation sexuelle [103].

Une revue systématique de la littérature a recensé 10 essais cliniques randomisés et contrôlés par placebo répondant aux critères d'inclusion. Parmi ces études, l'une a mis en évidence des effets bénéfiques du ginseng sur la dépression et le bien-être en général mais aucune n'a montré une réduction de la fréquence des bouffées de chaleur. Quatre essais n'ont pas montré de différence significative pour les concentrations de diverses hormones entre les groupes supplémentés et les témoins placebo, à l'exception de la déhydroépiandrostérone (DHEA). Aucun effet sur l'épaisseur de l'endomètre n'a été observé. [102]

3.2.1.6. Actions métaboliques

Les activités hypoglycémiantes et hypolipémiantes du ginseng ont été démontrées dans plusieurs essais [264, 265].

Chez des rats nourris avec un régime riche en graisses pendant 8 semaines, les ginsénosides améliorent significativement l'hyperlipidémie, l'obésité et la stéatose hépatique, ils diminuent le tissu adipeux et augmentent la sécrétion de GLP-1, une hormone satiétogène qui favorise la sécrétion d'insuline, et l'activité de la lipoprotéine lipase. [98, 276]

L'administration de ginseng fermenté réduit significativement les taux sériques d'ALAT, d'ASAT et de MDA hépatique. Elle inhibe aussi la peroxydation lipidique. [275]

Une méta-analyse récente a retenu 8 essais cliniques, randomisés, contrôlés versus placebo sur 141 études identifiées. Les résultats ne révèlent aucune différence significative des taux d'HbA1c entre la supplémentation en ginseng et les groupes témoins. Le ginseng a amélioré la glycémie à jeun, l'insuline postprandiale et la sensibilité à l'insuline. De même, les taux de triglycérides, de cholestérol total et de LDL-c ont montré une différence significative entre les groupes de traitement, mais aucune différence en HDL-c n'a été observée. [97]

Mais ces effets sont à nuancer en raison de la qualité adaptogène du ginseng.

Dans les états de maigreur et d'inappétence, il inhibe la lipolyse, au niveau du tissu adipeux, induite par l'adrénaline et stimule la lipogénèse des adipocytes. Il n'est donc pas judicieux d'utiliser le ginseng chez la personne obèse. [242, 264, 266]

Par précaution, il faut limiter la prise de ginseng à un maximum de 6 mois car il est probable que l'utilisation au long cours renverse les premiers effets et que d'un organisme capable de lutter contre le stress, nous obtenions, par la suite, un organisme qui développe ses réserves graisseuses [266].

3.2.1.7. Action cardiovasculaire

Le ginseng est parfois défini comme hypertenseur et cardiotonique [264]. Cependant, une revue systématique et une méta-analyse d'essais cliniques contrôlés, randomisés et réalisés sur une durée minimale de 4 semaines (soit un total de 17 études et

1381 sujets répondant aux critères d'inclusion) n'a montré aucun effet significatif du ginseng sur la pression artérielle systolique, diastolique et la pression artérielle moyenne. Le ginseng semble avoir des effets vasculaires neutres. [96]

L'extrait de ginseng rouge inhibe l'activation des plaquettes et la formation de thrombus *in vivo* [266].

Des méta-analyses regroupant 10 études portant sur 211 animaux ont montré que le ginsénoside Rb1 peut réduire de manière significative la taille de l'infarctus du myocarde et les enzymes cardiaques (y compris la lactate déshydrogénase et la créatine kinase). Une diminution significative de la troponine T cardiaque et une amélioration du degré de dépression du segment ST ont été rapportées dans une étude. Par ses effets antioxydant, anti-inflammatoire, anti-apoptose, favorisant l'angiogenèse et améliorant la circulation, le ginseng peut apporter un bénéfice dans l'infarctus du myocarde. [95]

3.2.1.8. Action neuroprotectrice

Le ginseng a montré un potentiel protecteur dans plusieurs maladies neurologiques dégénératives, notamment la maladie de Parkinson et la maladie d'Alzheimer.

Les principaux ginsénosides étudiés en tant qu'agents neuroprotecteurs sont Rb1, Rg1, Rg5, Rd et Re.

Ces composés exercent leur activité par différents mécanismes, notamment l'inhibition du stress oxydatif et de la neuro-inflammation, la diminution de l'apoptose (réduction des caspases et augmentation des protéines anti-apoptotiques Bcl-2) et la régulation de l'activité du canal du récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA) [94].

Le composé Rg1 réduit l'accumulation de plaques β -amyloïde chez les souris âgées [273].

L'expression du facteur neurotrophique issu du cerveau (Brain-Derived Neurotrophic Factor), un modulateur clé de la survie neuronale, de l'activité et de la transmission synaptique, ainsi qu'un acteur clé de l'apprentissage et de la mémoire dépendants de l'hippocampe, a été augmentée chez les souris traitées au ginsénoside Rh1.

Les ginsénosides Rg5 et Rh3 ont inversé les déficits de la mémoire induits par la scopolamine chez les souris en inhibant l'activité de l'acétylcholinestérase (AChE) [267].

L'efficacité potentielle du ginseng sur la fonction cognitive et les symptômes comportementaux a récemment été rapportée dans une étude clinique sur des patients atteints de la maladie d'Alzheimer modérément sévère. En effet, les patients traités au ginseng (4,5 g / j) ont présenté une amélioration significative des examens d'état mental et de l'évaluation de la maladie d'Alzheimer dès 12 semaines de supplémentation. [267]

Toutefois, les résultats d'études cliniques menées sur le ginseng pour le traitement de maladies neurodégénératives ont montré que les effets du ginseng n'étaient toujours pas concluants. Les principales limites des études disponibles sont la petite taille des échantillons, des qualités méthodologiques médiocres et l'absence de contrôle placebo.

Le ginseng peut également prévenir la mort neuronale à la suite d'un AVC, réduisant ainsi les dommages anatomiques et fonctionnels de l'AVC.

Le pré-traitement par extrait de ginseng réduit le volume de l'ischémie cérébrale chez la souris. [273]

Le ginsénoside Rd favorise la clairance du glutamate extracellulaire et réduit la synthèse post-ischémique de deux enzymes nuisibles, COX-2 et iNOS.

Le ginsénoside Rb1 et son métabolite, le composé K, administrés pendant 14 jours chez des souris ovariectomisées ont montré des effets antidépresseurs en faisant intervenir les récepteurs 5-HT_{2A} [93].

3.2.1.9. Action anticancéreuse

Les ginsénosides peuvent inhiber la prolifération des cellules cancéreuses par une anti-oxydation lors de l'initiation de la tumeur et induire l'apoptose via la génération d'espèces réactives à l'oxygène lors de la progression tumorale et l'invasion métastatique par diverses voies de signalisation [84].

Dans les lignées cellulaires de cancers gynécologiques :

Les ginsénosides inhibent la prolifération des cellules du cancer du sein triple négatives (MDA-MB-231). Le PPD (20(S)-protopanaxadiol) était l'inhibiteur le plus puissant, présentant une efficacité comparable à celle du paclitaxel. [91]

Ce même composé a fortement inhibé la prolifération des cellules MCF-7 stimulées par les œstrogènes et a augmenté de manière synergique la cytotoxicité du tamoxifène sur les cellules du cancer du sein [90].

Le ginsénoside Rg3 favorise la cytotoxicité du paclitaxel sur le cancer du sein triple négatif en inhibant le signal de NF- κ B et en améliorant le rapport Bax / Bcl-2 par rapport à l'agent anticancéreux seul [89].

Le ginseng rouge a une concentration plus élevée en ginsénosides de la classe des protopanaxadiol. Sa cytotoxicité contre les cellules cancéreuses du sein est plus puissante que celle du ginseng blanc. [88]

Le composé K du ginseng a arrêté la prolifération de la lignée cellulaire MCF-7 mais ne présentait aucune cytotoxicité sur la lignée cellulaire du cancer du sein humain normal [272].

In vivo, chez l'animal :

Dans une étude chez des souris présentant un cancer du poumon par xénogreffe, le ginseng a significativement réduit le volume et le poids de la tumeur par rapport au groupe témoin [272].

La croissance de tumeur du sein oestrogéno-dépendante a été complètement inhibée chez des souris traitées avec le 20(S)-protopanaxadiol, le tamoxifène ou avec la thérapie combinée [105].

Le ginseng peut donc contrôler de nombreux types de cancer, par exemple le foie, la peau, le sein, le côlon et le poumon, en induisant l'apoptose par différents mécanismes, en réduisant la prolifération de cellules cancéreuses et en arrêtant le processus d'angiogenèse qui stoppe la formation de métastases [272].

Plusieurs études récentes ont montré que les ginsénosides pouvaient renforcer les effets thérapeutiques des agents chimiothérapeutiques conventionnels et protéger les tissus normaux des dommages induits par la chimiothérapie.

Par exemple, le ginsénoside Rg3 agit de manière synergique avec une gamme d'anticancéreux, dont le docétaxel, le cisplatine et la doxorubicine, pour supprimer la croissance des cellules cancéreuses du côlon.

Le traitement combiné de Rg3 avec le cyclophosphamide, la gemcitabine, la mitomycine C ou le paclitaxel ont considérablement diminué la croissance tumorale et prolongeait la vie des souris dans des modèles de cancer de l'ovaire et du poumon.

Le co-traitement de Rg3 avec la capécitabine augmentait l'activité anti-angiogénique dans le cancer du sein.

Outre le Rg3, d'autres ginsénosides auraient des effets synergiques lorsqu'ils seraient combinés à des agents anticancéreux.

Le ginseng rouge potentialise la cytotoxicité du paclitaxel et du cisplatine sur la lignée MCF-7 du cancer du sein.

Enfin, le ginsénoside Rg5 améliore la néphrotoxicité induite par le cisplatine chez la souris par l'inhibition de l'inflammation, du stress oxydant et de l'apoptose. [87, 270]

Chez l'Homme, très peu d'études, rapportant les effets de *Panax ginseng* sur le cancer, existent dans la littérature :

Une étude épidémiologique menée sur 1000 sujets en Corée a montré une réduction du risque de cancers chez les sujets traités au ginseng asiatique par rapport à ceux qui n'en consommaient pas [271].

Dans une seconde étude épidémiologique menée en Chine, des chercheurs ont suivi durant 3 à 4 ans 1455 femmes souffrant d'un cancer du sein. Ils ont établi 2 corrélations intéressantes : le taux de survie était supérieur chez les femmes qui prenaient régulièrement du ginseng avant le diagnostic du cancer, et celles qui ont consommé du ginseng après avoir reçu leur diagnostic ont eu une meilleure qualité de vie principalement au niveau du bien-être psychique. [270]

Un essai clinique, randomisé, multicentrique, mené chez 414 patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules avancé, a montré une amélioration de la durée de survie médiane dans le groupe traité par chimiothérapie et ginsénoside Rg3 par rapport au groupe traité par thérapie conventionnelle seule (12 mois vs 8,5 mois). La thérapie combinée a, également, amélioré les symptômes des patients et réduit la myélosuppression induite par la chimiothérapie. [92]

Pour finir, dans une étude clinique, randomisée et contrôlée contre placebo menée auprès de 49 patients atteints d'adénocarcinome gastrique de stade III, une capsule de poudre de ginseng rouge (4,5 g) ou un placebo a été prescrit quotidiennement, en association avec une chimiothérapie à base de 5-FU et de cisplatine pendant six mois après une chirurgie. Les patients prenant du ginseng présentaient une survie globale à 5 ans significativement plus élevée et une meilleure immunité. [270]

Le ginseng est une plante qui permet de traiter le terrain. Son action est lente à se manifester car les bénéfices de la cure ne sont ressentis qu'au bout de 2 à 3 semaines. Le traitement doit être limité à 3 mois au maximum. La posologie préconisée est 2 g de racine par jour ou 400 mg d'extrait sec contenant 4 à 7% de ginsénosides. [260] Des dosages plus élevés peuvent être indiqués sous avis médical.

3.2.2. Effets indésirables et toxicité

Chez l'Homme, aucun effet indésirable connu n'a été observé à la dose recommandée de 1 à 2 g de ginseng brut ou de 200 à 600 mg d'extraits standardisés contenant 4 à 7% de ginsénosides [270].

Les effets secondaires se manifestent essentiellement en cas d'utilisation prolongée ou à posologie élevée, dépassant les doses recommandées. On note des nausées, diarrhées, insomnies, de la nervosité, des maux de tête, de l'hypertension, des hypoglycémies, des éruptions cutanées, des saignements vaginaux, des gynécomasties et mastodynies. [260]

Selon une étude sur un modèle de rat, la limite de sécurité pour l'ingestion d'extrait de ginseng rouge de Corée est de 2 000 mg / kg / jour [273].

On contre-indiquera donc, par sécurité, le ginseng chez le sujet nerveux ou insomniaque, hypertendu non équilibré, et chez l'enfant non-pubère.

Un effet tératogène sur un embryon de rat a été rapporté dans une étude sur le ginsénoside Rb1, ceci de manière dose-dépendante [260]. D'autres études n'ont pas retrouvé cette toxicité [266].

Par sécurité, les femmes enceintes et allaitantes ne doivent pas utiliser de ginseng.

3.2.3. Interactions médicamenteuses connues

D'après plusieurs études cliniques, le ginseng n'a aucun effet sur les principaux isoformes du cytochrome responsables de la métabolisation des médicaments, c'est-à-dire les CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4 [70,71, 86]. À noter, une légère inhibition du CYP 2D6 a été décrite chez les personnes âgées [70]. Les ginsénosides inhibent l'activité

de la P-gp [86]. L'utilisation du ginseng requiert une attention particulière en raison du risque d'exposition systémique accrue lorsqu'il est utilisé en association avec des médicaments à substrat de la P-gp.

L'association du ginseng et de la caféine peut augmenter le risque de nervosité [260].

En raison du risque de l'augmentation de l'état nerveux ou de la survenue d'insomnie, il n'est pas recommandé d'associer le ginseng aux neurotropes. Le ginseng n'est pas le traitement de l'asthénie si celle-ci est liée à une dépression [266].

Le ginseng peut également potentialiser l'effet des anticoagulants, par diminution de l'agrégation plaquettaire. Cependant, une recherche dans la base de données Hedrine a montré que les études cliniques chez l'Homme suggèrent que le ginseng ne modifie pas l'agrégation plaquettaire [458].

Il peut augmenter aussi l'effet des insulines ou des antidiabétiques oraux, majorant ainsi les risques d'hypoglycémies [1].

Un cas de digoxinémie élevée a été associé à une prise concomitante de ginseng et de digoxine [260].

L'effet analgésique des opioïdes peut être inhibé par le ginseng par inhibition de la morphine-6-déshydrogénase qui catalyse la synthèse de morphinone à partir de la morphine et en augmentant le glutathion hépatique qui participe à la désintoxication de la morphine [182, 266].

3.2.4. Interactions potentielles avec les chimiothérapies

La potentialisation des effets de certains anticancéreux par le ginseng a déjà été évoqué. On citera un exemple d'interaction plante-médicament chez l'animal impliquant la protéine P-gp.

Chez les rats femelles atteintes d'une tumeur mammaire, l'association du paclitaxel et du ginseng rouge a entraîné une réduction plus importante des volumes tumoraux, une expression plus faible de la protéine P-gp et une distribution plus élevée du paclitaxel dans les tumeurs par rapport à l'anticancéreux seul. L'efflux de médicaments provoqué par la P-gp est un mécanisme de résistance courant des cellules cancéreuses du sein. En clinique, une augmentation de la toxicité du paclitaxel et d'autres anticancéreux substrats de la P-gp

(doxorubicine, topotécan, trabectedine, vinblastine, vincristine, vinorelbine, évérolimus), n'est pas exclue. [85]

Le ginseng était utilisé par 5 patientes interrogées.

Actuellement, les données scientifiques sur le ginseng ne sont pas suffisamment concluantes. L'ensemble des travaux est beaucoup trop hétérogène pour en dégager des conclusions sérieuses. La variation dans la qualité et la teneur en ingrédients actifs des différents ginsengs utilisés au cours des essais cliniques pourrait expliquer leurs résultats contradictoires.

Il est vrai que l'intérêt de l'utilisation du ginseng en complément de traitements anti-cancéreux est de plus en plus recherché, afin de potentialiser leur efficacité et de diminuer leurs effets secondaires, mais cette utilisation nécessiterait d'être mieux évaluée afin de le conseiller dans cette indication.

Le concept adaptogène de la plante peut également poser des interrogations dans le contexte du cancer.

Les préparations de ginseng vendues dans le commerce ne sont également pas équivalentes en terme de propriétés, de teneur ginsénosides et d'efficacité.

Je ne recommande donc pas l'utilisation de ginseng chez les patientes ayant un cancer du sein ou un cancer gynécologique et traitées par chimiothérapie.

3.3. La propolis

3.3.1. Composition et intérêt de son usage

La propolis est une substance naturelle, jaune-brun, élaborée par des abeilles ouvrières spécialisées. Le produit de base est recueilli sur les bourgeons d'arbres (à 95%

sur les bourgeons de peupliers pour la propolis d'Europe), mais aussi sur les jeunes branches et les pétioles des feuilles. À partir de la substance récoltée, l'abeille fabrique, à l'aide de ses sécrétions digestives, le « ciment de la ruche ». La propolis est omniprésente dans la ruche, c'est un matériel indispensable qui assure son étanchéité et sa protection vis-à-vis de germes (bactéries, champignons). Un corps étranger (insectes, lézard....) introduit dans la ruche est immédiatement neutralisé, tué par le venin et enduit de propolis. La propolis retarde la putréfaction et la décomposition du corps. [443]

La propolis servait autrefois comme anti-infectieux et anti-oedémateux externe. Aristote la cite comme un remède des affections de la peau, des plaies et des suppurations. Elle servait aussi dans le traitement des douleurs de dos, de hanches, des traumatismes des muscles et des tendons. En Egypte, la propolis rentre dans la composition de préparations ophtalmologiques. [443]

La composition de la propolis est variable selon le lieu géographique de la ruche, le climat, les espèces d'abeilles ainsi que des végétaux se trouvant dans leur écosystème. C'est un produit difficile et coûteux à récolter, présent en petite quantité dans le miel. Elle contient :

- une résine : 50 à 55% ;
- de la cire : 30% ;
- des pollens : 5% ;
- une huile essentielle : 10% ;
- d'autres substances : flavonoïdes dont l'artepilline et la chrysin à qui on attribue des effets immunomodulateurs et anticancéreux ; acides phénols et parmi eux, l'ester phényléthylique de l'acide caféique (CAPE) qui a fait l'objet de nombreuses publications et souvent considéré comme l'ingrédient majeur actif de la propolis ; vitamines, minéraux.

La teneur en flavonoïdes est l'élément principal de la standardisation. [443]

Ses propriétés reposent principalement sur la défense de l'organisme contre les agressions multiples (bactériennes, fongiques, virales) et sont largement mises à profit pour lutter contre les infections des voies respiratoires (bronchites, pharyngites, angines, rhinites...) et, de façon plus générale, pour stimuler l'immunité.

En application externe, la propolis est cicatrisante et anesthésiante. [443]

Il existe, à l'heure actuelle de nombreuses publications scientifiques concernant l'efficacité de la propolis dans différents domaines, mais ses mécanismes d'action ne sont pas clairement établis et son applicabilité à la santé humaine reste donc peu étendue.

3.3.1.1. Activités anti-infectieuses

La propolis est connue pour avoir des propriétés biologiques contre de nombreux microorganismes d'intérêt clinique.

Elle est bactéricide contre des germes comme *Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia faecalis*, *Listeria monocytogenes*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* et *Streptococcus mutans*. La propolis de Bulgarie s'est montrée active contre *Clostridium*, *Bacteroides*, *Propionibacterium* et *Helicobacter pylori*.

Elle est fongicide contre les germes appartenant au genre *Candida*, contre *Trichophyton rubrum* et contre les levures. La propolis brésilienne agit en synergie avec le fluconazole contre *Candida* spp et réduit la résistance à l'antifongique. [440, 443]

Elle est antiparasitaire et s'est montrée aussi efficace que le métronidazole dans l'infection à *Giardia lamblia* (oxyurose). Elle a également une activité inhibitrice sur *Trypanosoma brucei*.

Elle est antivirale. La propolis du Brésil est active contre le virus de la grippe et améliore les symptômes grippaux chez la souris. La propolis est également antiherpétique. [443] Elle supprime significativement la réplication de HSV-1 et HSV-2 même à faible concentration (25 µg/ml). Pour HSV-1, l'inhibition commence après 24h d'incubation contre 48h pour HSV-2. L'association aciclovir-propolis présente une activité anti-virale plus puissante que l'aciclovir seul. [437] De plus, grâce à ses propriétés anti-oxydantes et anti-inflammatoire, la propolis est capable de réduire les lésions vaginales causées par HSV-2 chez la souris [436].

3.3.1.2. Actions immunomodulatrices et anti-inflammatoires

La compréhension de la relation entre la propolis et le système immunitaire a progressé ces dernières années. Cet effet complexe est multifactoriel.

La propolis inhibe l'histaminosécrétion des mastocytes.

La chrysin et le kaempférol, deux flavonoïdes, ont été identifiés comme les principaux anti-allergiques. La chrysin supprime la réponse d'hypersensibilité de contact au chlorure de picryle chez la souris et, comme l'apigénine, régule à la baisse les récepteurs à haute affinité des IgE.

Le CAPE atténue, également, la réponse allergique médiée par les IgE chez le rat et réduit la perméabilité vasculaire induite par l'histamine et la sérotonine. [73]

La propolis a des effets anti-inflammatoires, impliquant notamment le CAPE.

Elle inhibe certaines activités enzymatiques, telles que celles de la xanthine oxydase, la COX-2, l'iNOS. [72]

Le CAPE est un inhibiteur puissant de NF- κ B (qui est associé à la pathogenèse des maladies inflammatoires chroniques et des cancers), de la peroxydation lipidique et de la lipoxygénase [72].

La production de cytokines pro- et anti-inflammatoires est également impactée par la propolis mais en fonction de son origine géographique et de la concentration de ses composants, l'effet modulateur peut varier dans le sens de l'inhibition ou de la stimulation [442]. Le CAPE présente des effets inhibiteurs sur la production de cytokines pro-inflammatoires (IL-1 β , IL-10, TNF- α) [73].

Une revue de la littérature a rapporté que l'activité anti-inflammatoire du CAPE pouvait améliorer le processus de cicatrisation des brûlures. Les rats traités présentaient une plaie réduite et une ré-épithélialisation améliorée. La quantité de myofibroblastes et de macrophages étaient diminuée et la quantité d'hydroxyproline, qui rend les fibres de collagène plus résistantes, augmentée dans la zone de brûlure des rats traités. [73]

Le CAPE a montré une efficacité comparable à celle des corticostéroïdes dans l'inhibition des réactions inflammatoires oculaires induites chez le lapin [73].

Dans une étude rétrospective, ouverte, contrôlée, portant sur des enfants ayant un diagnostic d'otite moyenne aiguë (OMA) ou de pharyngite, et négatifs pour *Streptococcus pyogenes*, les résultats montrent que l'utilisation d'un supplément de propolis pendant 72 heures diminue la gravité de l'OMA et de la pharyngite virale, réduit l'utilisation d'antipyrétiques et d'anti-inflammatoires et diminue le taux d'évolution en trachéite, bronchite et rhinosinusite [74].

3.3.1.3. Actions anti-oxydante et anti-cancéreuse

De nombreuses études, portant principalement sur la propolis brésilienne, montrent une importante activité antioxydante et cytotoxique sur de nombreuses lignées cellulaires cancéreuses.

Une étude a rapporté une action antioxydante de la propolis sur les poumons de souris exposés à la fumée de cigarette. La propolis a diminué l'inflammation pulmonaire en réduisant le nombre de macrophages alvéolaires et des neutrophiles et en normalisant les paramètres biologiques (nitrite, myéloperoxydase, activités antioxydantes (SOD, CAT, GPx), rapport glutathion/glutathion oxydé, MDA). [435]

La propolis (à la dose de 100 mg/kg pendant 7 jours) préserve de la toxicité induite par le cyclophosphamide chez la souris. Elle améliore les taux d'ALAT, d'ASAT, d'urée, et de créatinine augmentés suite à l'injection de cyclophosphamide (200 mg/kg) ainsi que les taux de globules blancs et de plaquettes diminués par l'agent anticancéreux. De plus, l'architecture histologique du foie et des reins est significativement améliorée par rapport au groupe témoin recevant une injection de cyclophosphamide seule. [441]

Enfin, l'extrait éthanolique de propolis algérienne, à 100 mg/kg, protège le tissu hépatique du stress oxydatif induit chez des rats par la doxorubicine [434].

La propolis, et notamment le CAPE, l'artepiline et la chrysine, possèdent des propriétés antitumorales par différents mécanismes postulés tels que la suppression de la prolifération des cellules cancéreuses via ses effets anti-inflammatoires, l'arrêt du cycle cellulaire, l'induction de l'apoptose, le blocage des voies de signalisation spécifiques de l'oncogénèse, ou encore des effets antiangiogéniques.

La propolis semble être efficace contre différents types de cellules tumorales à la fois *in vitro* et *in vivo*, ce qui suggère son potentiel dans le développement de nouveaux médicaments anticancéreux.

Des chercheurs français, se sont intéressés au CAPE et 18 de ses dérivés pour leurs activités anticancéreuses notamment dans les lignées cellulaires du cancer du sein. Le CAPE induit la mort cellulaire en inhibant le NF- κ B et en induisant des voies pro-apoptotiques (notamment p53), et c'est un puissant inducteur de l'apoptose dépendant des caspases. Certains des dérivés de synthèse se sont avérés avoir une activité de mort cellulaire supérieure à celle de la structure CAPE principale. [430]

La propolis et en particulier le CAPE ont une activité cytotoxique sur deux lignées cellulaires du cancer du sein humain triple négatives (MDA-MB-231 et Hs578T). Cette inhibition de la croissance des lignées cancéreuses est dépendante de la dose et du temps d'exposition. [433] La chrysine est également intéressante dans le cancer du sein métastatique puisqu'elle agit en synergie avec d'autres agents anticancéreux pour contrôler la progression métastatique sur un modèle murin [431].

L'extrait éthanolique de propolis est également capable de réduire sélectivement la prolifération des cellules du cancer du poumon humain (A549) en bloquant le cycle cellulaire en phase G1 et en favorisant l'apoptose [432].

Enfin, des rats soumis à un protocole cancérogène (par N-diéthylnitrosamine) ont présenté un nombre réduit de nodules pré-néoplasiques et une incidence réduite de tumeurs du foie lors du traitement préalable par CAPE, suggérant son utilité potentielle comme agent chimiopréventif [73].

3.3.1.4. Autres actions

Le CAPE présente une activité anti-arythmique, bradycardisantes et hypotensives. De plus, par ses effets antioxydants, il possède une action cardioprotectrice dans l'ischémie myocardique chez le rat. Un effet curatif a, également, été mis en évidence par une réduction marquée des dimensions de la zone d'infarctus et des paramètres de lésion des cardiomyocytes (LDH, CK-MB et troponine I). [73]

3.3.2. Effets indésirables et toxicité

Les effets indésirables de la propolis sont rares, ils se manifestent surtout par des gastralgies, dermatite de contact et eczéma [443]. Les individus atopiques et asthmatiques sont plus à risques [347].

3.3.3. Interactions médicamenteuses connues

Les flavonoïdes de la propolis (galangine et apigénine) inhibent fortement les monoamines oxydases A et B (MAO-A et MAO-B). Cette inhibition est compétitive et réversible dans le temps. La présence de constituants inhibiteurs de MAO dans les produits à base de propolis suggère leur potentiel pour induire des effets pharmacologiques qui pourraient être utiles dans la dépression ou d'autres troubles neurologiques. Les résultats peuvent également avoir des implications importantes dans les interactions médicament-complément alimentaire. [439]

Une étude, *in vitro*, a déterminé les effets de la propolis sur l'activité des CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4. Seul le CYP 1A2 a été impacté de manière significative. Ces résultats soulèvent la possibilité d'interactions entre la propolis et les médicaments métabolisés par le CYP1A2. [438]

La propolis était utilisée par 5 patientes interrogées.

Bien qu'il y ait un manque de recherches cliniques sur les effets de la propolis, les données actuelles de la littérature scientifique ne rapportent pas de toxicité majeure ou d'interaction médicamenteuse avec les agents anticancéreux. L'utilisation de propolis chez des patientes atteintes de cancers gynécologiques et traitées par chimiothérapie peut être envisagée. Il conviendra de rester vigilant en cas de terrain atopique et d'écartier son emploi en cas d'allergie aux produits de la ruche.

3.4. La spiruline (*Arthrospira platensis* ou *A. maxima*, anciennement *Spirulina platensis*)

3.4.1. Composition et intérêt de son usage

La spiruline fait partie des plus anciennes formes de vie terrestre, apparue il y a 3 milliards d'années. C'est une algue bleu-vert microscopique (0,3 à 1 mm de long), planctonique et d'aspect spiralé qui vit aujourd'hui naturellement dans certains lacs chauds et alcalins du Tchad et du Mexique. On la retrouve aussi, ponctuellement, dans des lacs ou étangs offrant les conditions de développement adaptées à ce micro-organisme (pH et température élevés, substances nutritives azotées et gaz carbonique).

Ses caractéristiques biologiques font qu'elle se situe à la frontière du monde bactérien et du monde végétal. Bactérie parce qu'elle appartient au groupe des cyanobactéries filamenteuses du genre *Arthrospira* (procaryote vraie unicellulaire) et végétal parce que c'est une microalgue qui puise son énergie de la photosynthèse (présence de chlorophylle). Consommée depuis des siècles par certains peuples primitifs d'Afrique et d'Amérique, elle intéresse les scientifiques depuis plusieurs décennies par sa richesse nutritionnelle et ses multiples intérêts thérapeutiques. [153]

Riche en protéines, vitamines, oligoéléments, la spiruline permet de couvrir de nombreuses carences nutritives. La recherche scientifique a mis en évidence son intérêt dans la lutte contre le cancer, le vieillissement cellulaire, les maladies infectieuses, les baisses du système immunitaire, ainsi que dans le fonctionnement de la moelle osseuse avec stimulation de l'érythropoïèse. [153]

La spiruline est composée de :

- protéines : 70% du poids sec, avec tous les acides aminés représentés ;
- glucides : 15 à 25% du poids sec, ce sont surtout des glucides complexes, des polysaccharides membranaires ;
- lipides : jusqu'à 11% du poids sec, on note la présence d'acide gamma-linolénique, un acide gras essentiel du groupe des oméga 6 ;
- fibres ;
- bêta-carotène : jusqu'à 1800 mg par kilo ;
- vitamines du groupe B ;

- vitamine E ;
- vitamine K ;
- oligoéléments : fer, calcium, phosphore, magnésium, cuivre, zinc, sélénium ;
- chlorophylle ;
- phycocyanine: pigment respiratoire bleu de nature polypeptidique propre à la spiruline et contenu dans des granules exerçant la photosynthèse. Ce pigment naturel est utilisé notamment comme additif alimentaire et cosmétique. [153, 319]

La spiruline est commercialisée uniquement sous forme de complément alimentaire, en tant que revitalisant général contre la fatigue, d'aide à l'équilibre nutritionnel, d'arme dans la lutte contre le vieillissement cellulaire et les radicaux libres, en tant que stimulant du système sanguin et du système immunitaire, et d'adjuvant aux thérapies anticancéreuses. Elle est très appréciée des sportifs pour ses vertus énergisantes, tonifiantes et son faible apport calorique. [153]

Elle est consommée fraîche ou sèche, en poudre ou en granulés. Les doses préconisées vont de 5 à 10 g/j mais des consommations bien plus élevées peuvent parfois être proposées. [448]

En raison de sa culture facile, elle est utilisée dans le domaine animal comme complément protéique. En médecine humaine, elle a été proposée comme additif alimentaire dans les pays où la malnutrition continue de faire des ravages. [448]

3.4.1.1. Intérêt nutritionnel

Par sa composition riche en protéines, en lipides totaux, en glucides, en vitamines, en minéraux et oligoéléments, la spiruline a démontré, dans plusieurs études, ses possibilités pour lutter contre la famine et la malnutrition chez l'Homme.

Trois études cliniques rapportées dans une revue de la littérature, dont deux contrôlées et randomisées, ont montré son intérêt dans la récupération nutritionnelle chez des enfants (de 0 à 5 ans) issus de pays en développement, avec une amélioration significative ou non significative des données anthropométriques (taille, poids, périmètre

brachial), cliniques (oedèmes, diarrhées) et biologiques (hémoglobine, albumine). Elles ont toutes utilisé des doses allant de 5 à 10 g de spiruline pendant 1 à 3 mois. [452]

Cependant, ces données ont fait l'objet de résultats contradictoires dans d'autres études.

Une enquête a été menée au Burkina-Faso pour évaluer l'efficacité de la spiruline à la dose de 5 g/j auprès de 165 enfants malnutris âgés de 3 mois à 3 ans pendant une durée de 3 mois. Au terme de l'étude, la spiruline n'a apporté aucun bénéfice par rapport à la renutrition traditionnelle sur 90 jours. [448]

Une autre étude randomisée en double aveugle réalisée en République Centrale d'Afrique, chez 160 personnes infectées par le VIH a évalué l'impact d'une prise quotidienne de spiruline (10 g/j) sur le plan clinique et biologique pendant une durée de 6 mois. Les deux groupes recevaient des produits alimentaires fournis par la Programme Alimentaire Mondial. Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre le groupe spiruline et le groupe placebo (poids, périmètre brachial, nombre d'épisodes infectieux, compte des CD4, nombre de décès). Seules la protidémie et la créatinémie étaient plus élevées dans le groupe spiruline. [450]

Même si, globalement, les résultats des études sont prometteurs, d'autres recherches scientifiques sur l'effet potentiel de la spiruline sur la malnutrition, avec de bonnes qualités méthodologiques (essais cliniques randomisés contrôlés et en double insu) et de larges effectifs, s'imposent.

3.4.1.2. Action sur le système sanguin

La phycocyanine est une molécule complexe qui agit sur la moelle osseuse en stimulant l'évolution et la différenciation des cellules souches des lignées sanguines rouges et blanches [154].

Elle stimule principalement l'érythropoïèse en induisant la libération de l'hormone érythropoïétine [451].

Une étude menée en 1994, chez 270 enfants ayant subi de façon chronique les radiations de Tchernobyl et traités pendant 6 semaines par 5 g de spiruline, a montré un rétablissement total de la fonction médullaire chez la majorité des enfants [446].

Les polysaccharides de la spiruline ont un effet chimio- et radioprotecteurs sur le système hématopoïétique de souris et de chiens dont la moelle osseuse a été endommagée par des

irradiations et des injections de cyclophosphamide. La spiruline peut être un complément potentiel à la thérapie contre le cancer. [416]

3.4.1.3. Action sur le système immunitaire

La spiruline est riche de multiples substances capables de stimuler le système immunitaire.

Les PSM ou polysaccharides membranaires de la spiruline ont été découverts au début des années 1990, les études se sont succédées et ont mis en évidence leur capacité à stimuler le système immunitaire tant humoral (anticorps, cytokines) que cellulaire (lymphocytes T, macrophages, cellules NK) entre autre par la stimulation des nombreux organes impliqués : foie, rate, thymus, système lymphatique et moelle osseuse. [153, 451]

3.4.1.4. Action anti-cancéreuse

Les PSM ont aussi révélés des propriétés anticancéreuses par différents mécanismes :

- une accélération de l'élimination des substances mutagènes radioactives ou chimiotoxiques, ce qui peut expliquer une action anticancéreuse préventive.
- une action anti-radicalaire par sa richesse en anti-oxydants (bêta-carotène, vitamine E, zinc et sélénium).
- la stimulation des endonucléases. Les endonucléases sont des enzymes ayant la fonction de réparer les altérations subies par le matériel génétique nucléaire au fur et à mesure qu'elles se produisent, à la suite par exemple de l'action de substances délétères radio- ou chimiotoxiques. Les PSM de la spiruline agiraient donc sélectivement sur ces enzymes réparatrices dans le sens d'une stimulation, ce qui faciliterait la réparation de l'ADN endommagé et donc empêcherait un éventuel processus de cancérisation cellulaire. [155]
- la stimulation des cellules NK, cytokines et interférons [156].

La spiruline diminue significativement, *in vitro* et chez des souris natives xénotransplantées, la prolifération des cellules du cancer du pancréas humain de façon dose-dépendante [323].

La spiruline réduit l'incidence des tumeurs mammaires, induites par le DMBA, un agent carcinogène, chez le rat, de 87 à 13% [418].

Elle prévient des lésions hépatiques induites chez le rat par le DBN (dibutyl-nitrosamine), un agent carcinogène. Elle réduit l'incidence des tumeurs hépatiques de 80 à 20%. [374]

La C-phycoyanine de la spiruline induit l'apoptose des cellules HCC (carcinome hépatocellulaire) sensibles et résistantes à la doxorubicine (S- et R-HepG2) et améliore la sensibilité des cellules résistantes à l'agent anticancéreux. Ce pigment bleu régule positivement les protéines pro-apoptotiques (caspases 3, 8, 9, Bax, Fas, p53) et négativement les protéines anti-apoptose (Bcl-2). [319, 373]

Ces données confirment le rôle chimiopréventif de cette algue comestible.

3.4.1.5. Actions sur les paramètres lipidiques et glycémiques

La spiruline aide à augmenter le taux de cholestérol-HDL, et à diminuer les autres paramètres lipidiques (cholestérol total, LDL- et VLDL-cholestérol, triglycérides) chez l'Homme. Elle diminue aussi la glycémie et l'hémoglobine glyquée chez les patients diabétiques de type 2. Ces modifications sont observées dans plusieurs études pour des doses allant de 1 à 8 g/j pendant 2 à 12 semaines. [451]

Les effets hypolipémiants et antioxydants de la spiruline suggèrent ses rôles dans la prévention des maladies cardio-vasculaires et la formation de l'athérosclérose [319].

3.4.1.6. Autres actions

La spiruline est une algue riche en phycoyanine, un antioxydant puissant. Son administration quotidienne chez des rats réduit l'effet délétère du stress oxydatif induit par un régime riche en huile végétale hautement oxydée. [379]

Ce pigment est capable d'inhiber de manière dose-dépendante la toxicité rénale et le stress oxydatif induits par le cisplatine [319].

La spiruline prévient le dysfonctionnement de la mémoire chez la souris avec diminution significative du dépôt de la protéine bêta-amyloïde au niveau de l'hippocampe et du cerveau entier. Elle réduit les dommages liés au stress oxydatif et augmente l'activité des enzymes antioxydantes. [319, 378]

La spiruline, et notamment la phycocyanine-C qu'elle contient, est un agent neuroprotecteur potentiel pouvant être utilisé pour traiter les lésions neuronales induites par le stress oxydatif dans les maladies neurodégénératives telles que les accidents ischémiques, la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson.

Enfin, la C-phycocyanine est un inhibiteur sélectif de COX-2, qui s'est avéré plus puissant que le celecoxib. Elle présente des propriétés anti-inflammatoires en réduisant certaines cytokines pro-inflammatoires notamment le TNF- α et l'IL-6. Elle diminue l'infiltration des neutrophiles dans les sites inflammatoires et la libération d'histamine par les mastocytes. [319]

3.4.2. Effets indésirables et toxicité

Très peu d'études se sont intéressées à l'innocuité de la spiruline et aux éventuelles interactions avec les médicaments.

Cependant, une revue systématique des effets indésirables de la spiruline a été réalisée par une équipe de chercheurs en 2013. Ils ont recensés les effets secondaires mentionnés dans les études cliniques et les cas de pharmacovigilance liés à la consommation de spiruline entre 1996 et 2009. [449]

Dans les études cliniques, il a été rapporté un cas de rhabdomyolyse chez un homme de 28 ans, de dermatose chez une femme de 82 ans, d'hépatotoxicité chez un homme de 52 ans avec des transaminases à plus de 30 fois la normale après 45 jours de prise de spiruline, et un cas de tuberculose pulmonaire chez un patient infecté par le VIH.

Les centres de pharmacovigilance rapportent 31 cas à travers le monde d'effets indésirables de la spiruline. Ceux en rapport avec le foie arrivent en première position (anomalies du bilan hépatique, cirrhoses) et les effets dermatologiques en seconde place (éruptions cutanées, oedèmes, photosensibilité). Des diarrhées, vomissements, insomnies, une hémorragie, un syndrome parkinsonien sévère, une réaction anaphylactique, et même un décès (par hypercalcémie sévère et déshydratation) ont été mentionnés. [449]

En France, un cas d'allergie avec crise d'asthme et urticaire a été recensé chez un enfant de 13 ans [447]

Il est difficile de généraliser les effets indésirables de la spiruline mais une attention doit être observée lors de son utilisation.

3.4.3. Interactions médicamenteuses connues

Une étude s'est intéressée aux effets de la spiruline sur les principales isoenzymes du cytochrome. *In vivo*, la spiruline diminue significativement les niveaux d'expression hépatique des CYP 1A2 et 2E1 et inhibe leur activité enzymatique. Une diminution de l'activité du CYP 2C6 a également été observée sans modification de son expression. Enfin, les expressions des CYP 2B1 et 3A1 ont été augmentées mais sans modification significative de leur activité enzymatique. [398]

La spiruline était consommée par 5 patientes interrogées.

La spiruline est souvent définie comme un aliment-fonctionnel et ses propriétés semblent prometteuses. Les recherches scientifiques sont relativement fournies à son sujet mais des études cliniques pourraient être menées pour établir ses bénéfices lorsqu'elle est associée à un traitement anticancéreux.

Les données existantes à l'heure actuelle permettent donc d'envisager la prise de spiruline, en cas d'asthénie et comme une source de nutriments indispensables lors de carence d'apport, dans le cadre d'une chimiothérapie destinée à traiter un cancer gynécologique.

4. Plantes pour lutter contre l'insomnie et le stress

4.1. L'aubépine (*Crataegus sp.*)

4.1.1. Composition et intérêt de son usage

L'aubépine est un arbuste épineux de l'hémisphère nord appartenant à la famille des Rosaceae. On la surnomme également « épine blanche ». Le nombre d'espèces appartenant au genre *Crataegus* est difficile à déterminer compte tenu de la facilité avec laquelle les différentes espèces d'aubépines s'hybrident entre elles.

Plusieurs de ces espèces sont autorisées pour leur utilisation en thérapeutique par la Pharmacopée européenne. On s'intéressera aux 2 espèces les plus couramment utilisées : *Crataegus oxyacantha* (également appelée *Crataegus laevigata*) et *Crataegus monogyna*. [306]

Ses propriétés médicales ont d'abord été décrites par Dioscoride dans *De Materia Medica*. En médecine traditionnelle, l'aubépine a été utilisée pour le traitement des maladies cardiaques, de l'hypertension, de l'hyperlipidémie, comme agent anti-athérosclérotique, pour améliorer le système de circulation sanguine, ainsi que l'élimination de la stase sanguine. Elle a également été utilisée pour le traitement des maladies gastro-intestinales, la stimulation de la digestion, les douleurs abdominales et la diarrhée. [336]

L'aubépine est principalement un sédatif cardiaque. Elle réduit le sentiment global de nervosité en réduisant la perception exagérée des battements cardiaques chez l'adulte sain (éréthisme cardiaque). Elle est indiquée chez le patient anxieux manifestant des tachycardies/ palpitations sans atteinte organique. [306]

Elle est aussi consommée parfois en cas d'hypertension artérielle, de troubles du rythme et de dystonie neurovégétative [326].

Les sommités fleuries (feuilles et fleurs) de l'aubépine représentent la drogue végétale. On la retrouve dans les Pharmacopées européenne et française. Les baies sont rarement utilisées en phytothérapie. Parmi les constituants chimiques, on recense :

- des flavonoïdes (1 à 2%) : proche de ceux de la passiflore, hyperoside, spiréoside, rutoside, vitexine, 2-O-rhamnosylvitexine, orientine, vicénine, shaftoside, et des dérivés du lutéolol et du kaempférol ;

- des proanthocyanidines (2,5 à 4,5%) : l'unité monomère étant surtout constituée par la catéchine ou l'épicatéchine ;
- des acides phénoliques : acide caféique et chlorogénique ;
- des acides triterpéniques pentacycliques (acides ursolique, oléanolique, crataegolique), amines aromatiques, traces d'huile essentielle.

La composition des différentes espèces est relativement proche. [306]

4.1.1.1. Action cardiovasculaire

L'aubépine est un tonique du système cardio-vasculaire, ses effets ne sont pas immédiats mais elle effectue des changements durables.

En Allemagne, l'une des indications essentielles de l'aubépine est l'insuffisance cardiaque. Elle est aussi donnée pour les tachycardies, extrasystoles.

En France, elle est utilisée dans les troubles de l'érythisme cardiaque et les états anxieux de l'adulte et de l'enfant, accompagnés de troubles du sommeil.

Cette action sur le myocarde semble résulter d'une synergie impliquant plusieurs composants de la drogue.

Les expérimentations *in vitro* et *in vivo* montrent que les extraits hydro-alcooliques augmentent le débit coronarien, ce qui permet d'augmenter l'apport de sang oxygéné au cœur (prévention des crises d'angor) [325]. Cette activité a été attribuée à de nombreux composés, parmi lesquels les proanthocyanidines semblent les plus actives [333].

La Commission Européenne reconnaît ses actions inotrope (contractilité) et dromotrope (conduction) positives et son action bathmotrope (excitabilité) négative ainsi que sa capacité à augmenter la circulation coronarienne et myocardique.

In vitro, l'aubépine a aussi montré une action chronotrope (fréquence) négative [336].

L'aubépine est cardiotonique et légèrement bradycardisante, elle ralentit le rythme cardiaque et améliore l'éjection systolique [325].

Des études cliniques chez l'Homme ont prouvé qu'une administration quotidienne d'extrait hydro-alcoolique d'aubépine améliorait l'insuffisance cardiaque de stade II (de la New-York Heart Association) : accroissement de la tolérance à l'effort, diminution de la pression interne, augmentation du volume d'éjection [325].

Une méta-analyse a récemment été consacrée aux essais cliniques des extraits d'aubépine dans l'insuffisance cardiaque chronique et a conclu à une amélioration significative du contrôle des symptômes et de l'effet physiologique [215].

L'aubépine bloque la repolarisation des myocytes ventriculaires comme le ferait un antiarythmique de classe III (blocage des canaux potassiques) [325].

Récemment, l'hypothèse qu'une activité muscarinique pourrait jouer un rôle a été émise [333].

Une étude *in vivo* a montré qu'un extrait alcoolique de *Crataegus oxyacantha* a produit un effet antiarythmique chez des rats ayant reçu de la digoxine avec une réduction des durées des arythmies auriculaires et ventriculaires, une bradycardie significative, et un allongement de l'espérance de vie dans le groupe témoin [334].

L'aubépine présente une action hypotensive (vasodilatation périphérique, augmentation de la perfusion musculaire) [325, 334].

Les acides triterpéniques auraient une activité inhibitrice sur l'enzyme de conversion de l'angiotensine II. Ce résultat est retrouvé dans deux études distinctes. L'affinité des terpènes est supérieure à celle enregistrée pour le captopril, l'énalapril et le lisinopril. [337, 338].

Une étude a évalué les effets anti-inflammatoires et anti-apoptotiques de l'extrait alcoolique de *Crataegus oxyacantha* sur l'infarctus du myocarde induit par l'isoprotérénol, chez le rat. L'isoprotérénol est un agoniste des récepteurs adrénergiques, il est principalement utilisé dans les chocs pour ses propriétés inotrope, chronotrope et dromotrope positives. L'isoprotérénol a significativement augmenté la libération de lactate déshydrogénase (LDH), de créatine kinase (CK) dans le sérum, diminué l'état antioxydant dans le coeur avec une augmentation de la peroxydation lipidique. Un pré-traitement avec l'extrait alcoolique de *Crataegus oxyacantha* pendant 60 jours a eu un effet positif significatif sur tous les facteurs cités qui se sont maintenus près de la normale. *Crataegus oxyacantha* présente donc un effet protecteur contre l'inflammation et l'apoptose des cellules myocardiques induites par l'isoprotérénol. [335]

La thrombose est un autre mécanisme important de développement des maladies cardiovasculaires. L'extrait éthanolique obtenu à partir de *C. monogyna* a montré un effet anti-thrombotique dans un modèle animal dans lequel la thrombose de la queue était

induite par le carraghénane. À la dose de 200 mg/kg, l'extrait s'est avéré capable de réduire la longueur de la thrombose de la queue par rapport à l'héparine, utilisée comme témoin positif. [339]

4.1.1.2. Actions sédative et anxiolytique

En dépit d'une utilisation intensive de l'aubépine dans des spécialités à visée sédative, les données sont rares.

Chez la souris, l'administration d'un extrait éthanolique de *Crataegus oxyacantha* entraîne un effet dépresseur modéré [325].

Crataegus monogyna n'a pas d'effet direct sur le système nerveux central en dehors de faciliter la circulation sanguine. Son effet bradycardisant induit chez l'individu une sensation de diminution des palpitations, ce qui au niveau mental engendre une sensation de quiétude. [327]

L'effet sédatif de l'aubépine est principalement un effet réflexe du soma sur le psyché [327]. Elle peut être consommée à tout moment de la journée car elle n'entraîne pas de somnolence [332].

À notre connaissance, aucun essai clinique n'a été consacré à démontrer l'effet sédatif ou hypnotique de l'aubépine chez l'Homme.

4.1.1.3. Autres actions

L'aubépine a une action antioxydante puissante liée à sa forte teneur en flavonoïdes [330].

L'hyperoside et le rutoside sont capables de réduire partiellement l'hyperthermie liée au stress chez la souris [306].

L'aubépine présente une action myorelaxante/ antispasmodique sur les muscles lisses [325]. Ce qui est intéressant lorsque l'anxiété est associée à des troubles digestifs (dyspepsie, spasmes abdominaux).

C. monogyna réduit la toxicité testiculaire induite par le cyclophosphamide et la ciclosporine. Elle améliore le poids des testicules et de l'épididyme, augmente le nombre de spermatozoïdes et diminue les dommages de l'ADN dans les spermatozoïdes. [341]

C. monogyna a également montré des résultats prometteurs contre la toxicité de la doxorubicine, y compris la toxicité pour la reproduction, le dénombrement des spermatozoïdes et leur motilité [343].

4.1.2. Effets indésirables et toxicité

L'aubépine est une plante bien tolérée (DL50 de l'extrait hydro-alcoolique = 18,5 ml/kg chez la souris) [336]. Elle ne présente pas de réel danger si elle est utilisée au long cours, d'autant plus que les effets peuvent être longs à se manifester, il faut parfois attendre 6 semaines pour ressentir les effets calmants [332].

Quelques effets indésirables mineurs peuvent être rencontrés : vertiges, nausées, céphalées. De rares effets graves ont été rapportés : hémorragie gastro-intestinale, rash érythémateux, choc circulatoire. [306]

Attention toutefois, l'aubépine a une action sur la fonction cardiaque, et de trop fortes doses provoquent des troubles cardiovasculaires (bradycardie et hypotension).

Il est préférable d'exclure l'automédication pour les indications cardiovasculaires (hypertension, insuffisance cardiaque). [333]

Par absence de données, l'aubépine est déconseillée en cas de grossesse ou d'allaitement [332].

4.1.3. Interactions médicamenteuses connues

On évitera la consommation d'aubépine chez le patient traité par digitalique, elle pourrait en exagérer les effets [331].

Le risque d'hypotension, parfois évoqué, avec des médicaments antihypertenseurs conventionnels apparaît faible cliniquement [333].

Dans tous les cas, l'association de l'aubépine avec des médicaments utilisés pour l'hypertension, l'angor, l'insuffisance cardiaque, et les arythmies doit se faire sous contrôle médical.

L'aubépine ne modifie pas l'activité de la P-gp. Ceci a été démontré lors de l'administration concomitante de cette plante avec de la digoxine. [334]

L'aubépine était consommée par 7 patientes interrogées.

Les recherches effectuées sur l'aubépine ne montrent ni toxicité ni interaction avec les médicaments anticancéreux utilisés contre les cancers gynécologiques.

Il est tout à fait possible d'envisager son utilisation en même temps qu'une chimiothérapie pour lutter contre les palpitations cardiaques chez les patientes anxieuses et nerveuses.

4.2. La passiflore (*Passiflora incarnata*)

4.2.1. Composition et intérêt de son usage

La passiflore, appelée aussi « fleur de la passion » ou « grenadille », est une plante de la famille des Passifloraceae et originaire du Mexique et du sud des États-Unis. C'est une plante vivace qui apprécie les climats tropicaux.

Elle fut découverte par les missionnaires espagnols en 1569. Son nom, *Passiflora incarnata*, a été attribué par les Jésuites à cause de l'aspect particulier de ses fleurs. Celles-ci ont évoqué la Passion du Christ à l'Espagnol Monardus, notamment en raison de la forme du pistil, dont les trois styles ressemblent à des clous. Il fut le premier à recommander son usage médicinal au XVI^{ème} siècle. [306]

Les espèces de passiflores sont nombreuses (plus de 400) mais seule *Passiflora incarnata* est officinale.

Traditionnellement, en Amérique du Nord et au Brésil, la passiflore est employée comme spasmolytique. Elle est aussi utilisée contre l'épilepsie. L'infusion chaude est instillée dans l'oreille en cas d'otalgie. La poudre de racine est appliquée sur des plaies pour faire cesser l'inflammation. Les Aztèques l'utilisaient déjà pour ses vertus calmantes et sédatives.

Son utilisation européenne date de la deuxième moitié du XIX^{ème} siècle. Elle est alors préconisée comme antispasmodique et hypnotique. [309]

En 1937, elle fait son entrée à la Pharmacopée française.

Actuellement, elle est indiquée dans les états anxieux et anxiodépressifs légers avec somatisation cardiovasculaire (éréthisme cardiaque, hypertension artérielle d'origine émotive, oppression thoracique...) ou avec somatisation digestive (crampe d'estomac, colite spasmodique...), les troubles du sommeil chez l'adulte et l'enfant, les troubles du comportement chez l'enfant de plus de 6 ans (agitation psychomotrice, trouble déficitaire de l'attention) ou en complément des traitements de sevrage (alcool, tabac, psychotropes, cannabis, morphine) [309, 311, 312].

La drogue est constituée des parties aériennes de la plante (les feuilles et dans une moindre mesure les fleurs). Ses constituants supposés actifs sont :

- des alcaloïdes indoliques : moins de 0,1%, ce sont les dérivés harmaniques, connus comme hallucinogènes, mais présents en trop faible quantité pour que cet effet psychique se fasse sentir ;
- des flavonoïdes : la teneur minimale doit être de 1,5%, il y a l'apigénine, la lutéoline, le quercétol, le kaempférol et leur hétérosides (vitexine, isovitexine, orientine, isoorientine...) ;
- du maltol et éthylmaltol : des polysaccharides [306] ;
- des glucosides cyanogénétiques (gynocardine) : présents dans les feuilles en petite quantité et pouvant libérer de l'acide cyanhydrique. Ces substances toxiques sont plus concentrées dans la racine ce qui explique l'habitude des populations traditionnelles d'éloigner les pieds de passiflore des réservoirs d'eau souterrains ou des citernes. [312]

4.2.1.1. Action sédatrice

La passiflore est un sédatif sans effet neurodépressif.

Un extrait aqueux de passiflore a montré des propriétés sédatrices (diminution des déplacements et des comportements exploratoires) et hypnotiques (avec prolongation significative du sommeil) chez la souris. Tandis que, la même équipe a mis en évidence des propriétés anxiolytiques sur l'extrait hydro-alcoolique. Le solvant d'extraction a, donc, son rôle sur les propriétés pharmacologiques de la plante. [307]

4.2.1.2. Action anxiolytique

La passiflore est indiquée chez le sujet anxieux. Elle a une action sur le système nerveux central et le système neurovégétatif.

Les alcaloïdes harminiques de *P. incarnata* sont des bêta-carbolines (dérivés de la sérotonine et du tryptophane) naturellement présents dans l'organisme animal. À faibles doses, ils ont une activité biphasique, excitatrice puis inhibitrice, et à fortes doses, ils sont excitateurs du système nerveux central avec hallucinations et tremblements. Ils ont des actions complémentaires : une stimulation de la production de sérotonine, un effet agoniste au niveau des récepteurs GABA, et une inhibition des MAO. Il en résulte, donc, une augmentation de ces neurotransmetteurs dans la fente synaptique.

Les flavonoïdes interfèrent avec les récepteurs centraux des benzodiazépines. [306, 309]

La diminution de l'anxiété permet une augmentation de la motilité et de l'activité exploratrice du sujet pendant les 3 premières heures après sa prise. Elle est suivie dans un deuxième temps par un ralentissement net de son activité générale avec une composante sédatrice puis hypnotique, augmentant la durée du sommeil et potentialisant l'effet des somnifères. [311]

Par ailleurs, la passiflore diminue la température corporelle, condition favorable à l'entrée dans le sommeil.

Un essai randomisé en double-aveugle réalisé pendant 4 semaines sur 36 patients a comparé l'effet d'un extrait de passiflore avec celui de l'oxazépam dans le traitement des troubles anxieux généralisés. Au niveau de l'efficacité, aucune différence statistiquement significative n'a été constatée. En revanche, le groupe passiflore était moins impacté par une diminution de la performance au travail que le groupe oxazépam. [308]

Enfin, une étude prospective, randomisée, contrôlée *versus* placebo a été menée pour évaluer l'efficacité d'un extrait aqueux de passiflore chez 60 patients. Elle montre que l'administration par voie orale en pré-opératoire diminue l'anxiété en cas d'anesthésie. [313]

4.2.1.3. Autres actions

La passiflore présente une action antispasmodique musculaire et analgésique. Elle agirait par un effet GABA-ergique et opioïde.

On lui attribue une activité anticonvulsivante [309].

Elle possède également une action « sédatrice » cardiaque. Plusieurs expériences chez l'animal démontrent une activité bradycardisante, dromotrope (conductibilité) négative et hypotensive par vasodilatation périphérique. [311]

Le mode d'utilisation le plus courant est la prise de teinture mère à raison de 30 à 50 gouttes 3 à 4 fois par jour ou uniquement le soir au coucher, mais on retrouve un excellent effet avec l'extrait sec (0,5 à 2g de drogue, une à quatre fois par jour), l'extrait fluide ou l'infusion. [235]

4.2.2. Effets indésirables et toxicité

La passiflore a une tolérance excellente et ne provoque pas d'accoutumance. Des effets indésirables ont été rapportés, mais restent rares : troubles de la conscience, urticaires, troubles du rythme cardiaque, vomissements. Des doses supérieures à 3 g d'extrait par jour peuvent éventuellement provoquer des céphalées et des troubles de la vision. [311]

4.2.3. Interactions médicamenteuses connues

Il n'y a pas d'interaction connue à ce jour [287]

La passiflore pourrait augmenter l'effet sédatif des anxiolytiques et des antidépresseurs. Une recherche dans la base de données Hedrine a montré qu'il existe un risque de majoration de troubles cardiaques en cas d'association entre la passiflore et des médicaments induisant un allongement du QT. Un cas a été décrit d'une patiente de 34 ans qui a développé de sévères nausées, diarrhées, une somnolence, un allongement du QT et des épisodes de tachycardie ventriculaire après la prise de passiflore à des doses thérapeutiques. [458]

La passiflore était consommée par 5 patientes interrogées.

La passiflore, inscrite sur la liste à la Pharmacopée française, est une plante qui ne présente pas de toxicité ni d'interaction cliniquement pertinente dans la littérature scientifique.

Il est tout à fait envisageable de l'employer en même temps qu'un traitement anticancéreux pour réduire l'anxiété et favoriser un sommeil de qualité.

4.3. La valériane (*Valeriana officinalis*)

4.3.1. Composition et intérêt de son usage

La valériane, porteuse de nombreux synonymes « herbe aux chats », « herbe à la femme battue », « guérit tout », « herbe de Saint-Georges » ou encore « valium végétal », est une plante herbacée appartenant à la famille des Valerianaceae. Elle est originaire d'Europe et d'Asie du nord, mais s'est très bien acclimatée dans le Nord-est de l'Amérique. Environ 200 espèces de valériane existent dans le monde. Connue dès l'Antiquité, Hippocrate, médecin et philosophe grec, recommandait la racine de cette plante pour traiter l'insomnie et les spasmes. [344] Tandis que les Romains l'employaient pour combattre les palpitations et les arythmies.

Au Moyen Âge, la plante fut très utilisée comme agent thérapeutique, mais non lié à ses propriétés sédatives, comme un remède pour de nombreuses maladies : la tuberculose pulmonaire, la pleurésie et la goutte. [355]

Ce n'est qu'à la fin du XVIème siècle que ses propriétés neurologiques sont redécouvertes, les Européens et les Amérindiens l'utilisent alors contre l'épilepsie et pour soigner les blessures [345]. Durant le Premier Empire, les soldats de Napoléon manquèrent de quinine à cause des blocus maritimes imposés par les guerres, celle-ci fut remplacée par la valériane comme fébrifuge [355].

Plus récemment, pendant la Première Guerre mondiale, l'utilisation de la valériane s'est développée pour traiter les chocs nerveux causés par les combats et les bombardements [351].

Enfin, de tous les temps, les plantes très odorantes, dont la valériane, ont toujours et partout joué un grand rôle pour éloigner les démons, sorcières et autres mauvais esprits.

Ces vertus sont à l'origine de son nom, qui viendrait du latin « valere » signifiant « bien se porter ». [345]

Certaines autres espèces du genre *Valeriana* sont utilisées de par le monde, souvent dans les mêmes indications. On notera par exemple la valériane des Indes, *Valeriana wallichii*, issue de la médecine ayurvédique et parfois rencontrée en France hors du circuit pharmaceutique. [354]

Les indications actuelles découlent évidemment de l'usage traditionnel et des expérimentations en phytothérapie moderne. On l'utilise principalement en neurologie/psychiatrie pour les états nerveux légers de l'enfant et de l'adulte (nervosité, agitation, surmenage, émotivité...), les angoisses légères, l'insomnie, le sevrage tabagique et aux benzodiazépines, les troubles de la ménopause (nervosité, bouffées de chaleur) ; mais aussi en complément du traitement de l'érythisme cardiaque, l'hypertension artérielle à composante nerveuse, et les états spasmodiques [344].

La drogue est constituée des organes souterrains séchés, racines, rhizomes et stolons.

Elle est connue pour son odeur très agréable et euphorisante pour les chats, mais nauséabonde pour l'Homme. Cette odeur n'existe pas dans la plante fraîche et vient de l'oxydation de l'acide isovalérique.

Elle contient :

- des acides sesquiterpéniques : non volatils, acide valérénique, acide isovalérénique, acide hydroxy-valérénique, acide acétoxy-valérénique... ;
- des valépotriates (iridoïdes, 0,5 à 2%) : dont la quantité varie en fonction des espèces, *V. officinalis* en contient peu : valtrate, isovaltrate, dihydrovaltrate. Ces derniers ont longtemps été tenus pour responsables de l'activité de la plante, sur la base d'essais pharmacologiques, cependant, à cause de leur grande instabilité et de leurs caractéristiques de solubilité particulières (ils sont insolubles dans l'eau et s'hydrolysent et se décomposent très rapidement), les valépotriates sont absents d'une grande partie des préparations commerciales à base de valériane. [306] Les propriétés de la valériane sembleraient donc dues aux sesquiterpènes plutôt qu'aux iridoïdes, qui se dégradent rapidement après la récolte [355].
- une huile essentielle (0,5 à 1%) : fraction volatile, monoterpènes : hydrocarbures (camphène, alpha-pinène), alcools (bornéol), esters (acétate de bornyle, isovalérate de bornyle) ; sesquiterpènes : hydrocarbures (acide valérénique), cétones (valéranone), aldéhydes (valéranal) ;
- des flavonoïdes : 6-méthylapigénine, hespéridine, linarine ;
- l'acide gamma aminobutyrique (GABA) ;
- des lignanes : en faible quantité, 8-hydroxypinorésinol ;
- des alcaloïdes: en très faible quantité. [344]

V. officinalis a sa monographie à la Pharmacopée européenne et française. Un dosage des acides sesquiterpéniques et de l'huile essentielle sont exigés pour quantifier la qualité des préparations. [306, 355]

La composition des extraits de valériane dépend étroitement du mode de préparation, en particulier de la teneur en alcool du mélange hydro-alcoolique utilisé pour l'extraction. Les extraits hydro-alcooliques de racine titrant au minimum à 70% d'éthanol contiennent des valépotriates (mais ils se dégradent vite), alors que les extraits aqueux ou hydro-alcooliques de titre alcoolique faible renferment de l'acide valérénique. [351]

4.3.1.1. Action anxiolytique

La valériane est, depuis longtemps, utilisée pour ses propriétés calmantes. D'un point de vue biochimique, l'anxiété s'accompagne d'un déséquilibre de certains neurotransmetteurs, le GABA, la sérotonine et la dopamine.

Les acides sesquiterpéniques auraient une action sur le métabolisme du GABA, un neuromédiateur inhibiteur, en inhibant sa recapture et en stimulant sa libération, ce qui conduit à augmenter sa concentration dans la fente synaptique [345]. L'acide valérénique est un ligand pour les récepteurs ionotropiques GABA-A, en effet, l'action de la bicuculline, qui est un antagoniste compétitif des récepteurs du GABA-A inhibe très fortement l'action de l'acide valérénique. L'activation de ce type de récepteur permet une entrée des ions chlore dans la cellule, entraînant une hyperpolarisation. L'acide valérénique additionne ses effets à ceux des benzodiazépines. [335] Mais, il n'interagit pas avec le site de fixation de celles-ci, car le flumanézil, un antagoniste compétitif du site des benzodiazépines, ne perturbe pas l'effet de l'acide valérénique. Au contraire, il favorise la fixation des benzodiazépines sur leur site. [361] L'acide valérénique inhiberait aussi la GABA-transaminase, une enzyme dégradant le GABA [351].

Le flavonoïde, 6-méthylapigénine, est également un ligand des sites de liaison des benzodiazépines du récepteur GABA-A et présente des propriétés anxiolytiques *in vivo* [345].

Des extraits hydro-alcoolique et aqueux de racines de valériane ont montré une interaction avec les récepteurs glutamatergiques ionotropiques (le glutamate étant un neuromédiateur excitateur du système nerveux central). Ils entraînent une diminution de la fixation du NMDA (acide N-méthyl-D-aspartique), de l'AMPA, et du kaïnate sur les récepteurs glutamatergiques. [456]

L'effet anxiolytique d'un extrait hydro-éthanolique 50 % de racine de valériane a été prouvé chez des rats de laboratoire à hauteur de 3 ml/kg injectés en intra-péritonéal. L'effet était similaire à celui observé avec 1 ml/kg de diazépam. [455]

Chez l'Homme, les données manquent pour confirmer l'effet réel de la valériane sur l'anxiété.

Une étude, sur 918 patients, a permis de démontrer l'efficacité de l'association de mélisse et valériane dans le traitement de l'hyperactivité associée à des troubles du sommeil chez l'enfant de moins de 12 ans [454].

4.3.1.2. Action hypnotique/ sédatif

La valériane est la plante la plus utilisée dans les troubles du sommeil et celle qui a fait l'objet du plus grand nombre d'études cliniques.

L'acide valérénique et ses dérivés provoquent un effet sédatif léger lors d'une administration par voie orale chez la souris, avec un raccourcissement significatif du délai d'endormissement. Cet effet serait renforcé par un lignane (l'hydroxypinorésinol), qui se fixe sur les récepteurs aux benzodiazépines. [345]

Un extrait hydro-méthanolique de valériane s'est révélé capable d'occuper le site de la mélatonine et de déplacer celle-ci de son site, les récepteurs ML1 et ML2. Ceci est intéressant étant donné le rôle bien connu de la mélatonine, hormone sécrétée principalement par la glande pinéale durant la nuit, dans la régulation du rythme circadien. [306]

L'extrait de valériane et l'acide valérénique sont des agonistes partiels du récepteur 5-HT_{5a}, la sérotonine joue un rôle dans la régulation du cycle veille-sommeil puisqu'un de ses métabolites est la mélatonine [344].

Les flavonoïdes, hespéridine et linarine, ont des propriétés sédatives sans qu'une cible pharmacologique n'ait pu être identifiée [306].

De nombreuses synergies sont suspectées entre les différents constituants chimiques de la valériane [351].

En revanche, une quelconque activité de la molécule GABA présente dans les racines de valériane semble improbable car celui-ci ne passe pas la barrière hémato-encéphalique [306].

L'action hypnotique est progressive, l'effet peut apparaître seulement au bout de 14 jours.

Plusieurs essais cliniques ont démontré que la valériane améliore la qualité du sommeil et diminue le temps d'endormissement. [345]

On peut citer une étude de qualité correcte montrant un effet positif d'un extrait éthanolique de valériane utilisé pendant 28 jours sur le sommeil de personnes souffrant d'insomnie non-organique nécessitant une médication : 66% des patients ayant reçu la valériane ont évalué l'effet thérapeutique comme « bon » ou « très bon », contre 26% pour le groupe placebo [346].

Plusieurs essais concordent sur l'inactivité d'une prise unique de valériane, alors qu'un traitement prolongé (environ 2 semaines) aboutit à des résultats positifs [306]

Une étude chez 202 patients souffrant d'insomnie non organique, randomisée, et conduite en double aveugle versus une benzodiazépine (oxazépam) montre des effets similaires de la valériane sur la qualité du sommeil (durée du suivi 6 semaines) [350].

Enfin, une méta-analyse récente a conclu aussi à un effet significatif sur l'amélioration de la qualité du sommeil. En revanche, la valériane n'augmenterait pas la durée du sommeil et n'améliorerait pas le temps d'endormissement. [195]

4.3.1.3. Actions spasmolytique, musculotrope, neurotrophe

Un extrait hydro-alcoolique de valériane possède un effet myorelaxant dose-dépendant sur l'iléon de cochon d'Inde stimulé par 0,1 Hz qui est un modèle *in vitro* des mouvements intestinaux [360].

La valériane présente un effet relaxant, décontractant, elle réduit les tensions musculaires d'origine nerveuse.

Elle facilite également la digestion et les perturbations gastro-intestinales émanant de troubles nerveux.

4.3.1.4. Autres actions

La valériane exerce un effet anticonvulsivant chez la souris, expliquée par son activité GABA-ergique [306]. L'effet antiépileptique observé serait, également, en partie dû à l'activation du système adénosine. Les récepteurs à l'adénosine A1 sont principalement pré-synaptiques. Leur activation induit une baisse de la libération de neurotransmetteurs.

Une étude réalisée en Corée du Sud sur des souris, dont le vieillissement a été forcé par du D-galactose, montre que l'extrait de racine de valériane et l'acide valérénique améliorent la fonction cognitive, favorisent la prolifération cellulaire et la différenciation des neuroblastes, et réduisent la peroxydation lipidique chez les souris âgées [356].

Un prétraitement par des extraits de racine de *Valeriana officinalis* exerce des effets neuroprotecteurs après une ischémie transitoire induite dans l'hippocampe de gerbilles. [357]

Le HMPC recommande une posologie de 2 à 3 g d'extraits secs sous la forme d'un extrait hydro-alcoolique (40% < EtOH < 70%) jusqu'à 4 fois par jour (usage bien établi pour la tension nerveuse et les troubles légers du sommeil). Les extraits aqueux ou les tisanes n'ont pas démontré d'efficacité. [348]

La durée du traitement doit être au minimum de 2 à 4 semaines afin d'obtenir une efficacité de la plante.

4.3.2. Effets indésirables et toxicité

La valériane est une plante très bien tolérée. Les effets indésirables liés à une utilisation normale sont souvent rares et sans gravité, ce sont en général des nausées, des troubles intestinaux ou des crampes.

Quelques cas de maux de tête, asthénie, hypotension ont été rapportés suite à des surdosages. [354]

Une baisse de vigilance dans les deux heures suivant la prise n'a été évoquée qu'une seule fois. [306]

Un cas de syndrome de sevrage, résolu par l'administration de benzodiazépines, après une forte consommation de valériane a été recensé. [306]

Enfin, un cas d'hépatite aigüe imputable à la valériane a également été décrit. Cette hépatotoxicité a été attribuée à la présence de valépotriates. Cependant les contrôles effectués selon la Pharmacopée européenne assurent de leur absence dans les préparations commerciales. [306]

Les caractères mutagène et cytotoxique des valépotriates ont été confirmés par des tests *in vitro* (aucun effet carcinogène n'a été découvert *in vivo*) [354]. L'instabilité des valépotriates conduit à leur absence de la plupart des préparations. Les valépotriates étant absents des extraits aqueux et hydro-alcooliques de titre faible (< 70°), certains estiment logique de leur accorder la préférence. [351]

La valériane est à éviter chez la femme enceinte et allaitante et chez l'enfant de moins de 12 ans [344].

4.3.3. Interactions médicamenteuses connues

La valériane peut potentialiser l'effet des benzodiazépines et autres sédatifs [349], mais aussi celui d'autres compléments alimentaires présentant des propriétés analogues (par exemple le millepertuis), de l'alcool, et des antidépresseurs classiques. Elle peut également interagir avec les produits utilisés en anesthésie [353].

Dans de récentes publications de vulgarisation ainsi que dans des sites Web d'informations largement utilisés destinés aux patients atteints de cancer, la valériane aurait un potentiel d'interactions avec des médicaments anticancéreux. [192]

Des auteurs ont évalué les différentes publications existantes concernant les interactions médicamenteuses avec la valériane, notamment pharmacocinétiques.

Les études cliniques sur diverses préparations de valériane n'ont révélé aucune interaction pertinente concernant les CYP 1A2, 2D6, 2E1 et 3A4.

Les études pharmacodynamiques disponibles sur les animaux et les humains donnent aussi des conclusions rassurantes.

Il n'y a aucune preuve spécifique mettant en doute l'innocuité de la valériane, même chez les patients cancéreux. [358]

Une étude, réalisée chez 12 volontaires sains recevant de la valériane pendant 28 jours, n'a observé aucun changement significatif des ratios phénotypiques pré- et post-supplémentation concernant les CYP 3A4/5, CYP 1A2, CYP 2E1 et CYP 2D6 [359].

Une recherche dans la base de données Hedrine a montré que la valériane réduit *in vitro* l'activité d'UGT1A6/9. Une interférence avec la glucuronidation des substrats de cette enzyme peut donc survenir (paracétamol, oestradiol, morphine). [458].

La valériane était consommée par 11 patientes interrogées.

La valériane constitue la plante de référence dans le traitement des troubles du sommeil. Elle est l'une des rares plantes à avoir fait l'objet de nombreuses recherches in vitro et in vivo, ainsi que d'études cliniques. Aux doses recommandées, elle ne présente ni interaction médicamenteuse ni toxicité. Son utilisation est possible et sûre en cas de traitement anticancéreux afin de lutter contre les troubles du sommeil et la tension nerveuse.

5. Plante utilisée contre les nausées et les vomissements

5.1. Le gingembre (*Zingiber officinale*)

5.1.1. Composition et intérêt de son usage

Le gingembre, de la famille des Zingiberaceae, est une plante originaire de l'Inde, condimentaire, alimentaire et médicinale depuis plus de 3000 ans. C'est l'une des premières épices orientales à faire son entrée en Europe, le gingembre y fut amené par des marchands arabes environ un siècle avant notre ère.

Il y a 2 000 ans, la médecine chinoise le recommandait dans le traitement de la toux et des affections respiratoires. Aujourd'hui, la Pharmacopée chinoise lui reconnaît une action contre les vomissements, les refroidissements, les gastralgies et la toux grasse. En médecine indienne, il est utilisé comme fortifiant de la mémoire et digestif mais aussi dans le traitement préventif de la migraine. La médecine arabe lui attribue la propriété aphrodisiaque et des vertus dans le traitement de troubles sexuels. [249]

La médecine et la tradition culinaire emploient le rhizome, la partie souterraine.

Le rhizome, très riche en amidon (60%), renferme des protéines, des graisses de types acides oléique et linoléique (10%), de l'huile essentielle (1 à 2,5%), un complexe oléorésineux (4 à 7,5%), des minéraux, des vitamines et une enzyme, la zingibaïne.

L'oléorésine, responsable de la saveur chaude et piquante, contient des diarylheptanoïdes non volatils :

- les gingérols : constituants majoritaires, dont les principaux sont le (6)- et le (10)-gingérol, ils sont instables et présents uniquement dans le gingembre frais ;
- les shogaols, zingérones, gingérones : ils sont issus des gingérols lors de la déshydratation du gingembre et sont donc uniquement présents dans la drogue séchée.

Dans l'huile essentielle, dont la composition varie beaucoup en fonction de l'origine géographique, on retrouve majoritairement des sesquiterpènes dont le zingibérène, le β -sesquiphellandrène, le ar-curcumène et le bisabolène ainsi que des monoterpènes (camphène, cinéole et linalol) et des aldéhydes (géranial, néral). [249, 254]

Le rhizome de gingembre fait l'objet d'une monographie à la Pharmacopée européenne et française. Il peut entrer dans la composition de médicaments à base de plantes et bénéficier de la procédure d'autorisation de mise sur le marché (AMM) « allégée » mais avec pour seule indication : « Traditionnellement utilisé dans le mal des transports ». [249]

5.1.1.1. Action anti-émétique

L'action anti-émétique serait consécutive à des effets directs sur le système digestif (par accélération de la vidange gastrique et stimulation des contractions antrales gastriques), action attribuée aux gingérols et shogaols. [249]

Ce sont les 6-, 8-, et 10-gingérols et le 6-shogaol, composants de l'oléorésine, qui agissent, non pas au niveau central mais au niveau périphérique, sur les nausées par l'intermédiaire des récepteurs 5-HT₃ à la sérotonine et des récepteurs cholinergiques muscariniques M₃ [254]. Ce sont des antagonistes de la sérotonine et de l'acétylcholine, des neurotransmetteurs responsables du déclenchement des vomissements.

Des essais cliniques randomisés et en double insu, menés sur des femmes enceintes, ont démontré que le gingembre était significativement plus efficace que la vitamine B₆ et aussi efficace qu'un traitement de référence comme le dimenhydratate sur les nausées et les vomissements [254], à raison d'un gramme de poudre par jour [113]. Cette propriété antiémétique est confirmée pour la prévention des nausées post-opératoires et du mal des transports [114, 254].

Plus récemment, on s'intéresse à l'intérêt du gingembre en plus des sétrons, pour atténuer les nausées et vomissements induits par les chimiothérapies. En effet, jusqu'à 70% des patients cancéreux, recevant des agents chimiothérapeutiques hautement émétogènes, subissent des nausées et des vomissements post-chimiothérapie malgré les traitements de support classiques (antagonistes sérotoninergiques 5-HT₃, antagoniste NK-1, corticoïdes, anti-dopaminergiques).

Dans un de ces essais, 60 patients ont reçu des médicaments antiémétiques standard, 30 d'entre eux ont en plus reçu du gingembre par voie orale pendant les trois premiers jours du cycle de chimiothérapie. La gravité des nausées et le nombre d'épisodes de

vomissements étaient significativement plus faibles dans le groupe d'intervention gingembre que dans le groupe témoin. Cependant, le nombre d'épisodes de nausées était sensiblement identique dans les deux groupes. [133]

Dans un essai multicentrique, en double aveugle, 576 patients ont reçu un antiémétique antagoniste des récepteurs 5-HT₃ au jour 1 de tous les cycles. Les patients ont pris trois capsules de gingembre (250 mg) ou d'un placebo deux fois par jour pendant six jours, en commençant trois jours avant la première administration de chimiothérapie. La supplémentation en gingembre à une dose quotidienne de 0,5 g à 1,0 g a réduit significativement la gravité des nausées aiguës induites par la chimiothérapie [116].

Une autre étude de phase II, contrôlée versus placebo, auprès de patients traités par sétron ou aprépitant n'a pas montré d'impact du gingembre sur les nausées et vomissements, qu'ils soient aigus ou retardés. Une majoration significative des nausées retardées des patients traités par l'association aprépitant/ gingembre a même été mise en évidence. Cet effet peut être expliqué par l'augmentation de la motilité gastrique et, de fait, par une moins bonne absorption de l'aprépitant conduisant à limiter son efficacité. [191]

5.1.1.2. Actions au niveau gastrique, intestinale et hépatobiliaire

Le gingembre est utilisé dans le traitement de diverses affections gastriques (constipation, dyspepsie, éructations, ballonnements, ulcérations gastriques).

Il exerce une action stomachique, et augmente le flux salivaire.

Le zingibérène réduit les lésions de la muqueuse gastrique induites par différents agents ulcérogènes en inhibant la pompe à protons. Son activité anti-ulcéreuse est équivalente à celle du misoprostol [256].

Il semble aussi que la présence des gingérols permet de lutter contre l'infection à *Helicobacter pylori* [260].

Le gingembre est aussi un excellent orexigène par stimulation de la sécrétion du suc gastrique. Il peut être indiqué dans les cas d'anorexie. [242]

Au niveau intestinal, le gingembre stimule le péristaltisme et est antispasmodique [256].

Enfin, le gingembre est aussi cholagogue et hépatoprotecteur. Le 6-gingérol a un effet biliosécréteur et le zingibérène est protecteur cellulaire hépatique. [255, 285]

5.1.1.3. Actions antioxydante et anticancéreuse

Il a été démontré que le gingembre possède des propriétés anti-radicalaires, antioxydantes et inhibitrices de la peroxydation lipidique. Les gingérols, par leurs effets antioxydants, protègent de la néphrotoxicité induite par la gentamicine ainsi que de la cardiotoxicité provoquée par la doxorubicine chez le rat. [142, 147]

Des études *in vitro* ont montré que le gingembre présente des effets antiprolifératifs sur diverses lignées cellulaires cancéreuses humaines (cancer du sein MCF-7 et MDA-MB-231, cancer du col de l'utérus HeLa, cancer de l'endomètre, adénocarcinome du côlon, cancer de l'ovaire). [134, 139, 140, 141, 143]

Plusieurs mécanismes ont été mis en évidence : l'induction de l'apoptose, la condensation chromatinienne, la fragmentation de l'ADN, l'inhibition de l'angiogénèse.

À un niveau moléculaire, la mort cellulaire induite par le gingembre pourrait être attribuée en partie à la régulation positive des protéines pro-apoptotiques Bax et à la régulation négative des protéines anti-apoptotiques Bcl-2. Il inhibe également l'expression des deux cibles moléculaires importantes du cancer, le proto-oncogène c-Myc et la télomérase à transcriptase inverse. [139, 140, 141, 143]

Le (6)-gingérol, le (10)-gingérol et le (6)-shogaol seraient les composés les plus actifs.

Des études précliniques ont également montré que le gingembre possède des propriétés antinéoplasiques.

Z. officinale a réduit la formation de tumeurs du foie chez des rats traités par l'éthionine en absorbant la formation de radicaux libres et en réduisant la peroxydation des lipides. L'activité de la catalase, enzyme antioxydante, a augmenté tandis que le taux de MDA, marqueur d'oxydation, a diminué. [136]

Le (10)-gingérol induit l'apoptose en activant la caspase-3 et inhibe la dissémination métastatique du cancer du sein triple négatif *in vitro* et *in vivo* [135].

Enfin, le gingembre renforce également l'effet antiprolifératif des rayonnements et du cisplatine [140].

Les activités antimutagène et antitumorale du gingembre n'ont, cependant, jamais été confirmées chez l'Homme.

5.1.1.4. Autres actions

Le gingembre possède, *in vitro*, une activité anti-agrégante plaquettaire [182]. La zingérone a montré des effets antithrombotiques avec une activité inhibitrice du facteur de coagulation Xa [150]. Mais, *in vivo*, cet effet est obtenu pour des doses importantes, au delà de 12 g par jour [257].

La poudre de racine de gingembre séché a aussi démontré son intérêt lors de dysménorrhées primaires avec une baisse de la durée et de l'intensité des douleurs comparable à celle obtenue avec des AINS [257]. Dans plusieurs études, le gingembre s'est révélé meilleur ou comparable aux anti-inflammatoires classiques pour réduire les douleurs aiguës et chroniques [259].

Les gingérols et les shogaols inhibent la synthèse des prostaglandines et des leucotriènes, par inhibition de la COX-2 et de la lipoxigénase [132].

Le gingembre présente des effets bénéfiques sur le profil lipidique et glucidique. Dans un essai clinique, randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, mené chez 64 patients atteints de diabète de type 2, la supplémentation en gingembre (2 g / j pendant 2 mois) a significativement réduit les taux d'insuline, le LDL-C, les triglycérides et a augmenté l'indice de sensibilité à l'insuline par rapport au groupe témoin. Les taux de hs-CRP, marqueur de l'inflammation, ont été significativement réduits dans le groupe supplémenté. Le gingembre pourrait, donc, diminuer le risque de certaines complications du diabète. [144]

5.1.2. Effets indésirables et toxicité

La littérature scientifique abondante sur le gingembre ne met pas en évidence de toxicité particulière le concernant [254]. Néanmoins, il a été rapporté des troubles gastro-intestinaux mineurs tels que des maux d'estomac, des éructations, de la dyspepsie et des nausées [235]. Des irritations de l'estomac apparaissent seulement à partir de doses supérieures à 4 à 6 g par jour, ce qui est bien au delà des doses quotidiennes recommandées entre 1 et 3 g par jour. [255]

On évitera le gingembre chez les patients présentant une obstruction des voies biliaires.

Cette plante est considérée par l’OMS et l’EMA comme sûre pour la femme enceinte et son fœtus [255].

5.1.3. Interactions médicamenteuses connues

Le gingembre a significativement diminué la biodisponibilité orale de la ciclosporine, un immunosuppresseur à marge thérapeutique étroite [204].

D’après Hedrine, aucune interaction avec les cytochromes P450 et la P-gp n’a été retrouvée *in vivo*. [458]

En théorie, des quantités excessives de gingembre pourraient augmenter le risque de saignement. Le gingembre est censé inhiber la thromboxane synthétase et diminuer l’agrégation plaquettaire. Mais les résultats d’études pharmacologiques suggèrent que le gingembre n’augmente pas l’effet anticoagulant de la warfarine, ni ne modifie la coagulation ou l’agrégation plaquettaire. Cependant, deux *case report* décrivent des INR augmentés lors d’association avec du gingembre séché ou des thés au gingembre. Une étude prospective, longitudinale, signale également une augmentation du risque de saignement auto-déclaré. [458]

Par précaution, il est préférable que les personnes prenant des médicaments pour fluidifier le sang évitent de consommer de grandes quantités de gingembre afin de diminuer les risques de saignements.

Le gingembre était utilisé par 7 patientes interrogées.

Les recherches effectuées sur le rhizome de gingembre ne révèlent pas de toxicité ni d’interaction clinique pertinente.

Son utilisation dans la prévention des troubles digestifs chez les femmes atteintes de cancers du sein ou de cancers gynécologiques et traitées par chimiothérapie est envisageable.

Cependant, le gingembre stimule la motilité gastro-intestinale, il faut l’employer avec vigilance chez les patientes présentant déjà des diarrhées liées au traitement et par précaution à distance des autres médicaments.

6. Plantes anti-inflammatoires

6.1. Le curcuma (*Curcuma longa* = *Curcuma domestica*)

6.1.1. Composition et intérêt de son usage

Le curcuma, originaire de l'Inde, est une plante vivace, qui pousse sous les climats tropicaux, appartenant à la famille Zingiberaceae. Il est parfois qualifié de « safran indien » ou « safran des pauvres », bien qu'il soit très éloigné sur le plan botanique et organoleptique du « vrai » safran issu de *Crocus sativus*.

Le rhizome, charnu, ramifié, est la partie utilisée en tant qu'épice alimentaire, conservateur, et colorant des aliments et des textiles. Il est connu de toutes les médecines savantes et est considéré comme une plante exceptionnelle en regard de ces multiples propriétés.

La médecine ayurvédique le reconnaît comme anti-inflammatoire et dans le traitement des maladies de peau. La pâte de curcuma en application locale traite les infections oculaires, les brûlures, les blessures et les morsures de serpents.

La médecine arabo-persane le recommande pour traiter les ulcères, les troubles digestifs, la gale et comme stimulant.

Dans la médecine chinoise, il est indiqué pour réduire la stase sanguine, stimuler les règles et soulager la douleur. [4]

En France, il est inscrit à la Pharmacopée comme cholérétique et cholagogue, et est traditionnellement utilisé dans les troubles fonctionnels digestifs d'origine hépatique, et pour stimuler l'appétit. La Commission européenne et l'OMS reconnaissent son efficacité dans cette indication. [130]

Le rhizome renferme :

- des polyphénols appelés curcuminoïdes qui donnent la coloration jaune : la curcumine, la desméthoxycurcumine et la bisdéméthoxycurcumine. Ce sont les actifs principaux. Parmi ces curcuminoïdes, la curcumine, isolée pour la première fois en 1815, est la molécule la plus abondante et la plus étudiée ;
- des polysaccharides hydrosolubles : ukonannes A, B, C, D ;

- une huile essentielle constituée de sesquiterpènes : atlantone, β - et δ -curcumènes, curcuménol, curlone, curzérénone, β -élémane, germacrone, turmérone, zingibérène... [130, 235].

Il existe plusieurs espèces de curcuma qui ne sont pas égaux en ce qui concerne le taux de curcumine, celle qui est la plus couramment utilisée et citée dans la littérature est *Curcuma longa*, il en contient de 3 à 5%. [217]

1,5 g à 3 g de rhizome séché en poudre par jour correspond à environ 60 mg à 200 mg de curcuminoïdes.

6.1.1.1. Actions anti-inflammatoire et antalgique

La recherche montre que la curcumine est une molécule hautement pléiotropique, capable d'interagir avec de nombreuses cibles moléculaires impliquées dans l'inflammation.

L'action anti-inflammatoire s'exerce grâce à l'inhibition de la lipoxigénase, de COX-2 et de iNOS. Les leucotriènes, thromboxane, prostaglandines sont ainsi réduits. Elle inhibe également la production de cytokines pro-inflammatoires (IL-1, -2, -6, -8, -12 et TNF- α) et des protéines chimioattractives des monocytes (MCP) impliquées dans l'infiltration des neutrophiles.

L'inhibition de COX-2 et de iNOS est probablement réalisée par la suppression par la curcumine de l'activation de NF- κ B. Le NF- κ B, un facteur de transcription eucaryote omniprésent, est impliqué dans la régulation de l'inflammation, de la prolifération cellulaire et de la tumorigenèse. [32, 130, 217, 218, 235]

La supplémentation en curcuminoïdes abaisse les taux de CRP circulants. [129]

Les pathologies de l'appareil locomoteur telles que l'arthrite, les douleurs musculaires, les tendinites ou encore la polyarthrite rhumatoïde sont des indications à l'utilisation du curcuma.

Des études *in vitro* ont démontré que la curcumine pouvait prévenir l'apoptose des chondrocytes, supprimer la libération de protéoglycanes et de métalloprotéases matricielles dans les chondrocytes. [128]

Chez l'Homme, de nombreux essais cliniques ont été menés pour déterminer l'efficacité de la curcumine chez les patients souffrant d'arthrose.

La curcumine se révèle être très efficace en cas d'inflammation aiguë, avec une activité aussi importante que la phénylbutazone (1200 mg/j de curcumine vs 300 mg/j de phénylbutazone). Cependant, son efficacité sur les inflammations chroniques reste moindre. [217]

Ces patients ont montré une amélioration de la douleur, de la fonction physique et de la qualité de vie après la prise de curcumine. Ils ont également signalé une réduction de l'utilisation concomitante d'analgésiques et d'effets secondaires pendant le traitement. [128]

Dans une étude multicentrique, 367 patients atteints d'arthrose du genou primaire présentant un score de douleur de 5 ou plus ont été randomisés pour recevoir 1200 mg/j d'ibuprofène ou 1500 mg/jour d'extraits de curcuma pendant 4 semaines. Le curcuma s'est avéré être aussi efficace que l'ibuprofène pour le traitement de l'arthrose du genou mais présente moins de réactions indésirables gastro-intestinales. [127]

Une étude chez 80 patients souffrant d'arthrose du genou a montré que l'extrait de rhizome (90 mg/j de curcuminoïdes) n'était pas significativement différent du diclofénac sodique (75 mg/j) en ce qui concerne la suppression de la sécrétion de COX-2 par les monocytes du liquide synovial [126].

Enfin, une revue systématique et une méta-analyse ont fourni des preuves scientifiques étayant l'efficacité de l'extrait de curcuma (environ 1 000 mg/j de curcumine) dans le traitement de l'arthrite (réduction de l'index de WOMAC, évaluant la douleur du patient souffrant d'ostéoarthrite du genou ou de la hanche, et suppression de la douleur identique aux médicaments classiques) [125].

6.1.1.2. Actions cholagogue, cholérétique et anti-ulcéreuse

Les propriétés anti-inflammatoires et les bienfaits thérapeutiques de la curcumine ont été démontrés pour diverses affections gastro-intestinales, notamment la dyspepsie, l'infection à *Helicobacter pylori*, l'ulcère gastro-duodéal, le syndrome du côlon irritable, la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse [31].

La curcumine augmente de plus de 100% la sécrétion d'acides biliaires ainsi que leur solubilité. Les sesquiterpènes (bisacurone B et ar-turmerone) sont les ingrédients cholérétiques les plus puissants. [223]

Un essai contrôlé randomisé a été mené chez 116 patients présentant des troubles dyspeptiques (malaises épigastriques, douleurs abdominales, flatulences, éructations). Les résultats de l'étude indiquent qu'après 7 jours, 87% des patients du groupe curcuma ont présenté un soulagement des symptômes de la dyspepsie, contre 53% du groupe placebo. [25]

La curcumine empêche les ulcérations antrales gastriques induites par le naproxène par l'inhibition de la peroxydation lipidique et l'activation des enzymes anti-radicalaires chez le rat. Des effets similaires ont été obtenus avec le diclofénac. La curcumine semble prévenir efficacement les dommages gastro-intestinaux provoqués par les AINS. [124]

Des chercheurs ont observé une régression complète des ulcères gastriques et duodénaux chez 75% des sujets (24 hommes et 21 femmes âgés de 16 à 60 ans) à qui ont été administrés 3g de curcuma par jour pendant 4 à 12 semaines. Cette propriété anti-ulcéreuse est probablement due à l'activité antibactérienne contre *Helicobacter pylori* et à une activité anti-histaminique. [218]

Enfin, un autre essai clinique a été mené pour évaluer l'efficacité de la curcumine en tant que traitement d'entretien chez 82 patients atteints de colite ulcéreuse. Les sujets ont été randomisés pour recevoir 1 g de curcumine deux fois par jour, plus de la Sulfasalazine/Mésalamine, ou un placebo plus le traitement conventionnel pendant six mois. Les auteurs ont conclu que la curcumine en complément de la Mésalamine ou Sulfasalazine était plus efficace pour maintenir la rémission clinique et endoscopique que le traitement standard seul. [104]

6.1.1.3. Action anti-oxydante

Une des propriétés majeures de la curcumine est sa capacité à neutraliser les espèces réactives de l'oxygène, protégeant donc les lipides et l'ADN des dommages radicalaires. Elle inhibe aussi l'activité de iNOS [234]. Cette propriété est comparable aux antioxydants de référence que sont la vitamine C et la vitamine E [130].

Le curcuma est le plus puissant inducteur des heat shock proteins (notamment celles de la famille des HSP-70) impliquées dans les mécanismes de défense de l'organisme en réponse à un stress (température, infections, exposition à des métaux lourds...) [130].

L'extrait de curcuma protège des toxicités cardiaques, hépatiques et rénales induites par la doxorubicine chez le rat [123]. Il en est de même pour les altérations rénales causées par le cisplatine [122].

Curcuma longa a également un effet hépatoprotecteur sur le stress oxydatif induit par le tétrachlorure de carbone chez le rat. Le pré-traitement par l'extrait de rhizome a considérablement réduit les activités des ASAT, ALAT, LDH sériques et la nécrose hépatique induite par le CCl₄. Les rats supplémentés présentaient un taux réduit de MDA et une amélioration des capacités antioxydantes avec des activités plus élevées de la CAT, GST, GPx et de la glutathion réductase. [121]

De plus, la curcumine exerce un effet hépatoprotecteur contre l'action dommageable du paracétamol chez le rat et montre une activité synergique avec la N-acétylcystéine [236].

6.1.1.4. Action anticancéreuse

Dans ce domaine, la recherche est très active. Cependant, les mécanismes moléculaires à la base de l'activité antitumorale de la curcumine n'ont pas été très clairs jusqu'à présent.

La recherche s'est orientée vers l'étude d'effets anticancéreux chez l'animal ou sur culture cellulaire. Les études chez l'Homme sont encore rares. Mais, les nombreuses publications existantes montrent des résultats encourageants aux trois stades du processus de cancérisation, initiation, promotion, progression.

Le curcuma joue un rôle dans la prévention du cancer. En effet, les indiens, qui en consomment en moyenne 1,5 à 2 g par jour, ont huit fois de cancers du poumons que les occidentaux, neuf fois moins de cancers du côlon, cinq fois moins de cancers du sein et dix fois moins de cancers du rein [232]. Le curcuma a la capacité de combattre les mutagènes et de protéger les cellules des carcinogènes chimiques [130].

L'inhibition de la cancérogenèse a été démontrée sur de nombreuses lignées de cellules cancéreuses du côlon, de l'estomac, du poumon, du foie, de la peau ou encore du sang [10,11]; chez l'Homme, on a observé une amélioration histologique de lésions précancéreuses chez 15 à 50% des patients [233].

Le curcuma inhibe la prolifération des cellules cancéreuses, sur des modèles *in vitro* (lymphome, leucémie myéloïde chronique, cancers du côlon, du foie, du pancréas, du

sein, de la prostate, de la vessie, mélanome ou encore de carcinomes des voies aérodigestives supérieures (VADS)) et *in vivo* (cancers de la peau, du côlon, du poumon, du duodénum, de l'estomac, de l'oesophage, des VADS, du foie, de la prostate ou des ovaires) [11].

Concernant son action sur les cancers gynécologiques, la curcumine neutralise l'effet prolifératif de l'estradiol et induit l'apoptose dans les cellules cancéreuses du col utérin [120].

L'apoptose médiée par la curcumine semble être due à la régulation positive de protéines pro-apoptotiques (Bax), à la régulation à la baisse de protéines anti-apoptotiques (Bcl-2) et à la libération du cytochrome c activant la voie apoptotique mitochondriale. Cela s'accompagne d'une augmentation de l'activité des caspases-3 et -9. [130]

Elle présente des activités anticancéreuses et restaure la sensibilité au tamoxifène dans les lignées cellulaires de cancer du sein résistantes aux anti-œstrogènes MCF-7 / LCC2 et MCF-7 / LCC9 [119].

La curcumine induit la mort des cellules cancéreuses du sein triple négatives (RE-, RP-, HER2-) par inhibition de l'expression de l'EGFR. Ce phénotype est particulièrement agressif et de mauvais pronostic. Le niveau d'apoptose du groupe traité à la curcumine (26,34%) était significativement plus élevé de celui du groupe témoin (2,76%). [243]

Jusqu'à présent, on ne dispose que de peu de résultats cliniques. Les études sur des patients atteints de cancer dénombrent des effectifs réduits et ne permettent pas de conclure à un résultat significatif avec un apport journalier de curcumine [27, 28].

De plus, les concentrations utilisées sur les lignées cellulaires lors des études *in vitro* sont très supérieures à celles trouvées *in vivo*.

Citons un essai clinique où les chercheurs ont utilisé une préparation de curcuminoïdes, chaque capsule contenant 450 mg de curcumine, 40 mg de déméthoxycurcumine et 10 mg de bisdéméthoxycurcumine. Quinze patients atteints d'un cancer colorectal avancé ont reçu des doses de curcuminoïdes de 450 à 3 600 mg par jour pendant quatre mois au maximum. Chez six patients recevant la dose de 3 600 mg, les taux moyens de prostaglandine E2 (PGE2) mesurés après 29 jours de traitement ont diminué de 46% par rapport au début de la période de traitement, les états inflammatoires favorisant la promotion des tumeurs. De plus, deux patients (l'un prenant 900 mg, l'autre prenant 1 800 mg) ont présenté une maladie stable (déterminée par scanner ou IRM) après deux mois. [99]

Le curcuma réduit la progression des tumeurs en inhibant l'angiogenèse et la formation de métastases.

Une diminution de la formation de microvaisseaux a été observée dans le cancer de la prostate [12], de l'ovaire [13] et du pancréas [14]. Le mécanisme d'action évoqué est une inhibition de l'expression du VEGF.

L'inhibition des métastases a été démontrée sur un hépatocarcinome de souris [11], des cellules métastatiques de la prostate [15], du sein [16] et du poumon [17].

Pour terminer, une étude clinique a montré que le curcuma (4 g/j) pouvait être intéressant pour la prévention du syndrome main-pied induit par la capécitabine. Cet essai a inclus 40 patients. La plupart étaient des femmes (80%), 52% avaient un cancer du sein et 47,5% avaient des tumeurs gastro-intestinales. [231]

6.1.1.5. Actions sur le profil lipidique, glucidique et cardiovasculaire

Le curcuma a un effet anti-obésité, il régule l'adipogenèse, induit la lipolyse dans les cellules adipocytaires de rats nourris avec un régime riche en graisses. Il régule positivement l'expression de lipases telles que la triglycéride lipase adipeuse, la lipase hormono-sensible et l'adiponectine. Le curcuma réduit les niveaux de cholestérol en interférant sur son absorption intestinale et en augmentant l'excrétion des sels biliaires. [230]

Ces effets hypocholestérolémiantes ont été démontrés dans un essai randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, chez 117 patients atteints du syndrome métabolique. L'association curcuminoïdes-pipérine (1000 mg/j) pendant 8 semaines a été plus efficace que le placebo pour réduire le LDL-C sérique, le cholestérol total, les triglycérides et la lipoprotéine(a) et pour augmenter les concentrations de HDL-C. [228]

Dans un essai randomisé, à double insu et contrôlé par placebo, réalisé chez des patients présentant une stéatose hépatique non-alcoolique pendant 8 semaines, la curcumine était associée à une réduction significative de la teneur en graisse du foie, de l'indice de masse corporelle, des enzymes hépatiques sériques (ALAT, ASAT), de glucose et d'hémoglobine glyquée par rapport au groupe placebo. La curcumine stimule la sécrétion d'insuline par les tissus pancréatiques et améliore la sensibilité à l'insuline. [225]

Une étude randomisée, en double aveugle, a été menée chez 240 sujets pré-diabétiques. Les participants ont été répartis en deux groupes : le premier recevait un placebo alors que le second prenait trois capsules de curcuma (750 mg) deux fois par jour pendant 9 mois. Après neuf mois de traitement, 16% des participants du groupe placebo ont développé un diabète, alors qu'aucun de ceux traités avec le curcuma n'a présenté cette pathologie. De plus, les individus traités avec le curcuma ont vu leur poids diminué, ainsi que leur tour de taille et leur glycémie plasmatique à jeun. [30]

Enfin, la curcumine présente un effet protecteur contre les maladies cardiaques grâce à l'atténuation du stress oxydatif, de l'apoptose et de l'inflammation. Elle a montré des bénéfices sur l'ischémie myocardique, la cardiomyopathie hypertrophique, ou encore l'arythmie.

Dans une étude chez 121 patients subissant un pontage aortocoronarien, les curcuminoïdes (4 g/j) ont diminué le risque d'infarctus du myocarde. [29]

6.1.1.6. Actions neurologique, antidépressive, anxiolytique

L'extrait de *Curcuma longa* présente une action neuroprotectrice, il améliore la connectivité neurale corticale au cours du processus de vieillissement.

De nombreuses études ont été entreprises pour évaluer le potentiel du curcuma dans la prévention et le traitement de la maladie d'Alzheimer. La curcumine présente des actions inhibitrices sur l'acétylcholinestérase et la bêta-sécrétase et réduit la formation de plaques amyloïdes dans le cerveau d'animaux de laboratoire [232].

L'association de la curcumine et du donépézil améliore la mémoire de rats dont la démence a été induite par la scopolamine. La combinaison des traitements a inhibé plus efficacement les activités de l'acétylcholinestérase, la butylcholinestérase et de l'adénosine désaminase par rapport au contrôle. La peroxydation lipidique a été réduite et le statut antioxydant renforcé. [220]

Le recours au curcuma est également souvent recommandé pour accompagner de façon naturelle la dépression.

En effet, plusieurs études chez l'animal montre que la curcumine affecte les comportements liés à l'anxiété et au désespoir. Ce pigment active le système sérotoninergique, augmente l'expression du BDNF et inhibe COX-2 chez des animaux stressés. L'inhibition de la

libération de glutamate, principal neuromédiateur excitateur sécrété en excès en cas de stress, explique également le rôle antidépresseur du curcuma. *In vivo*, l'association de curcumine et de divers antidépresseurs (fluoxétine, venlafaxine, bupropion) a entraîné une augmentation synergique des niveaux de sérotonine par rapport à leur utilisation seule. [3, 23]

La turmérone est également impliquée, elle abaisse les taux de corticostéroïdes dans le sang tout en augmentant ceux des monoamines (5-HT, noradrénaline, dopamine). L'activité des monoamines oxydases A et B, dégradant les neurotransmetteurs, est aussi réduite. [20] Une méta-analyse regroupant 6 essais cliniques portant sur le rôle de la curcumine chez les patients atteints de troubles dépressifs majeurs a montré une réduction significative des symptômes de la dépression [5].

6.1.1.7. Autres actions

La curcumine a montré des activités anti-microbiennes intéressantes sur de nombreux pathogènes (bactéries, virus, champignons). On citera son action antibactérienne sur *Helicobacter pylori* et son action anti-fongique sur les espèces du genre *Candida*. [24]

Les propriétés antalgiques, anti-inflammatoires, antitumorales, bactéricides et fongicides du curcuma peuvent être exploitées en application externe sur la peau pour des indications telles que l'irritation cutanée, le prurit, le traitement d'une plaie, l'entorse, les douleurs arthritiques, le psoriasis, le pityriasis versicolor, la gale [218].

Une étude a examiné si l'ingestion de 6 g / jour de curcuma avait un impact sur la radiodermite chez 30 sujets atteints d'un cancer du sein âgés de 50 à 70 ans. Il y avait une diminution statistiquement significative de la dermatite et une diminution de la desquamation humide dans le groupe curcumine par rapport au placebo. [26]

6.1.1.8. Intérêt de la pipérine

Du point de vue de la pharmacocinétique, la biodisponibilité de la curcumine est extrêmement faible, moins de 1%, ce qui implique que son absorption est faible par voie

gastro-intestinale. La fraction absorbée est rapidement métabolisée, conjuguée dans le foie puis éliminée dans les fèces. La demi-vie de la curcumine est inférieure à 5 minutes. [31] Ce polyphénol lipophile est presque insoluble dans l'eau donc son utilisation sous forme d'infusion est limitée. Le rhizome de curcuma est le plus souvent consommé sous forme de teinture ou de poudre dans des capsules [235].

Les chercheurs ont étudié les avantages de la complexation de la curcumine avec d'autres substances pour augmenter la biodisponibilité systémique.

La pipérine, un alcaloïde naturel du poivre noir (*Piper nigrum*), présente une absorption entre 44 et 63%. Associée à la pipérine, la curcumine voit son absorption nettement augmenter et fluctuer entre 49 et 56%. [229]

L'association à des corps gras permet aussi d'optimiser l'assimilation du curcuma et d'augmenter sa biodisponibilité. Les suppléments à base de curcuma doivent être préférentiellement consommés en mangeant. [229]

La bromélaïne, enzyme anti-oedémateuse et anti-inflammatoire issue de l'ananas, améliore également l'absorption de la curcumine.

6.1.2. Effets indésirables et toxicité

Plusieurs études ont conclu à une bonne tolérance du curcuma lors de prises au long cours (au moins douze semaines) et pour des doses élevées pouvant aller jusqu'à 12 g par jour [218, 226]. On note simplement quelques troubles gastro-intestinaux de type diarrhées et nausées.

Le curcuma ne doit pas être utilisé en cas d'obstruction biliaire ou de troubles hépatobiliaires [236].

Bien qu'on ne signale aucun cas d'effet indésirable lié à la consommation de curcuma durant la grossesse, certains auteurs estiment qu'en raison de son emploi traditionnel pour traiter l'aménorrhée, les femmes enceintes devraient éviter de consommer de fortes doses.

6.1.3. Interactions médicamenteuses connues

In vitro, la curcumine inhibe les cytochromes P450 1A1, 1A2, 3A4, 3A5, 2D6, 2C9, 2B6 ainsi que la P-gp [238, 247, 458].

In vivo, elle inhibe le CYP 1A2 et 2D6. Ces effets sont d'intensité moyenne [35, 219, 458]. Un essai clinique chez 8 volontaires sains n'a rapporté aucune interaction cliniquement significative impliquant le CYP3A4 et 2C9. L'inhibition de la P-gP *in vitro* n'a également pas d'impact clinique. [458]

Une autre étude chez 16 volontaires sains chinois a démontré une induction moyenne du CYP 2A6 et une inhibition du CYP 1A2 [458].

Un cas d'interaction probable entre un antagoniste de la vitamine K, la fluindione, et le curcuma a été notifié chez une femme de 56 ans traitée par anticoagulant depuis plus de 20 ans. La prise d'une infusion de curcuma (2,5g de rhizome) pendant 5 jours a entraîné une élévation de l'INR, jusque là stable, à une valeur de 6,5 sans signe clinique de saignement. Quinze jours après le retrait du curcuma, l'INR était à nouveau dans la fourchette cible (2-3).

La curcumine et la bis-déméthoxycurcumine, peuvent prolonger les temps de prothrombine et de thromboplastine partielle activée et inhiber la synthèse du facteur X et de la thrombine. Des études chez l'animal ont décrit un effet anti-plaquettaire de la curcumine, ainsi qu'un temps de saignement prolongé. [36]

6.1.4. Interactions potentielles avec les chimiothérapies

Au travers des données expérimentales, on suspecte une interaction entre le curcuma et certains agents anti-cancéreux.

En effet, chez des souris atteintes d'un cancer du sein, il apparaît que la curcumine empêche la régression tumorale induite par le cyclophosphamide. Cette inhibition a également été décrite dans une étude *ex vivo* sur un modèle de cancer du sein humain.

Des recherches ont révélé que la curcumine entraînait une diminution de la mort de cellules de cancer du sein en culture par la camptothécine.

De plus, *in vitro* et *in vivo*, il a été montré que la consommation de curcuma peut diminuer l'activité apoptotique de la doxorubicine sur le cancer du sein.

Enfin, la curcumine a réduit *in vitro* l'action de l'irinotécan. [31, 238, 240]

Au contraire, la curcumine a montré sa capacité à améliorer les effets de certains agents anticancéreux.

Dans un modèle de xénogreffe de souris de cancer du sein humain, on remarque que l'association de cette substance avec du paclitaxel permet d'inhiber significativement et de manière plus importante l'apparition de métastases au niveau pulmonaire que lorsque que le paclitaxel est utilisé seul [241]. Cette observation a également été faite avec le docétaxel chez des souris présentant un cancer du poumon [34].

La curcumine administrée en association avec des agents chimiothérapeutiques à base de platine et de taxane a démontré des effets synergiques, sensibilise les cellules du cancer épithélial primitif de l'ovaire résistantes aux médicaments et diminue leurs doses biologiquement efficaces [33].

Elle réduit la résistance à la mitomycine C dans les cellules souches du cancer du sein. Le taux d'apoptose a augmenté de 15% dans les cellules traitées avec la curcumine et la mitomycine C. [32]

Au delà des cancers féminins, la curcumine potentialise l'effet du cisplatine et de la doxorubicine sur le cancer du foie. Ce pigment semble donc avoir des effets opposés en fonction du type de cancer.

Elle augmente aussi l'action de la vincristine et du méphalan sur des cellules de myélome multiple.

La curcumine potentialise aussi l'effet paclitaxel, de la doxorubicine et du 5-FU sur des cellules du cancer de la prostate. [18, 19]

L'association Curcuma-Folfox (5-FU et oxaliplatine) est plus efficace sur les cancers du côlon [227].

Enfin, la curcumine rend à nouveau sensible les cellules cancéreuses du poumon résistantes au paclitaxel ou à la doxorubicine [25].

Le curcuma était utilisé par 10 patientes interrogées.

Les propriétés anticancéreuses du curcuma sont de plus en plus étudiées. Il peut être intéressant de le consommer en prévention primaire en raison de ses propriétés anti-oxydantes et anti-inflammatoires ainsi qu'en prévention secondaire pour éviter les récurrences de cancers.

En revanche, au vu des données actuelles et des potentielles interactions avec certains agents anticancéreux, nous recommandons uniquement un usage alimentaire de curcuma chez les patientes atteintes de cancers gynécologiques en période de traitement par chimiothérapie. Une consommation à distance de l'administration du traitement est également préférable pour éviter toute interférence avec celui-ci.

7. Substances utilisées contre le cancer

7.1. Le gui européen (*Viscum album*)

7.1.1. Composition et intérêt de son usage

Le gui européen est une plante hémiparasite de la famille des Santalaceae. Elle se fixe sur un arbre hôte dont elle absorbe l'eau et les sels minéraux à travers des suçoirs. Elle est dite hémiparasite car elle conserve son pouvoir de photosynthèse et peut fabriquer ses propres sucres, protéines... Le gui doit son existence aux oiseaux qui assurent sa dissémination. On le retrouve dans des régions tempérées et rattaché à différentes espèces d'arbres comme les pommiers et les peupliers mais il peut être présent sur la majorité des essences forestières européennes. Sa présence affaiblit l'hôte (diminution de sa croissance) et réduit la qualité du bois par les traces des suçoirs. Chez le pommier, il diminue la production fruitière.

Son nom provient du fait que cette plante possède des baies blanches (*album*) qui baignent dans une substance gluante, la viscine (*Viscum*). [428]

Il existe environ 1400 espèces de gui dans le monde mais le gui à baies blanches (*Viscum album*) est le plus répandu en Europe.

Durant l'Antiquité, le gui avait déjà une solide réputation de panacée auprès des Grecs et des Celtes qui l'utilisaient pour traiter de nombreux maux : douleur, abcès, ulcère, infertilité, épilepsie...

Au cours des siècles, le gui perdit peu à peu de son importance en tant que plante médicinale. Au XIX^{ème} siècle, la médecine académique, avec les sciences qui sont alors en plein essor, se désintéressa de cette plante qui disparut progressivement des Pharmacopées.

En 1916, le scientifique et philosophe autrichien Rudolf Steiner émit l'hypothèse que la plante pouvait être utile pour le traitement du cancer. L'année suivante, les premiers patients furent traités avec la préparation à base de gui appelée « Iscar ». L'état de santé des patients fut fortement amélioré (réduction de l'insomnie et de la fatigue, prise de poids, récupération des capacités de travail).

La phytothérapie traditionnelle a surtout conservé l'usage de la plante pour traiter l'hypertension artérielle et pour prévenir l'athérosclérose.

La composition du gui est influencée par l'arbre hôte. Il contient :

- des flavonoïdes ;
- des amines biogènes : acétylcholine, choline, tyramine, histamine ;
- des acides phénols ;
- des lignanes ;
- des lectines/ agglutinines : elles sont définies comme des glycoprotéines, constituées de deux chaînes polypeptidiques A et B, et possédant au moins un domaine non-catalytique qui lie spécifiquement et irréversiblement un mono- ou un oligosaccharide. A l'intérieur des plantes, elles jouent deux rôles majeurs. Lorsqu'elles sont présentes en grande quantité, elles sont utilisées pour emmagasiner des protéines pouvant être mobilisées pour la croissance et le développement. Leur second rôle permet à la plante de se protéger contre les attaques des herbivores, insectes, humains, ou autres pathogènes en retardant leur croissance ou en étant toxiques pour les prédateurs. On distingue trois classes de lectines dont la plus importante est la ML-I (*Mistletoe Lectin 1*). Elle est également appelée viscumine ou *Viscum album* agglutinine-I (VVA-I). Les teneurs en lectines varient en fonction de l'espèce végétale hôte ;
- des viscotoxines : protéines riches en soufre appartenant au groupe des thionines, spécifiques, cytolytiques et hypotensives, présentes seulement dans les feuilles et les fleurs. Ce sont des substances proches du venin de serpent ;
- des polysaccharides et oligosaccharides ;
- des alcaloïdes ;
- des triterpènes. [428]

Les feuilles de gui figurent sur la liste B de la Pharmacopée française pour leurs propriétés hypotensives [426].

Les parties aériennes (tiges, feuilles, fruits), fraîches, récoltées sur le pommier *Malus domestica*, font également l'objet d'une monographie à la Pharmacopée française.

Les formes galéniques disponibles sont essentiellement des teinture-mères et des macérats glycélinés.

L'Iscador®, qui succéda à l'Iscar® en Allemagne, ou « *Viscum album* fermenté » en France est composé d'extraits fermentés de gui (feuilles, fruits, suçoirs) et traités par un procédé mécanique spécial. Cette fermentation permet l'apparition de lectines à effet cytotoxique sélectif *in vitro* et de diverses substances polysaccharidiques à effet immunomodulateur. [426] Son utilisation en solutions injectables comme traitement adjuvant contre le cancer repose sur des bases anthroposophiques.

La médecine anthroposophique, considérée comme une médecine alternative et complémentaire, est « une démarche d'observation de l'Homme qui englobe, par méthode, les niveaux d'organisation corporel, physiologique, psychologique et individuel-spirituel ». C'est donc une approche médicale holistique comportant une grande part de spiritualité. Elle est née en 1921 de la collaboration du Dr Ita Wegman avec Rudolf Steiner. Ils fondèrent l'Association anthroposophique pour l'Étude et la Thérapeutique du Cancer. Il existe, aujourd'hui, plusieurs structures hospitalières anthroposophiques, notamment en Allemagne et en Suisse où cette médecine intégrative bénéficie d'un véritable statut, d'un cursus universitaire spécifique et où ses soins sont remboursés. Dans leur démarche thérapeutique, les médecins voient leur patient au delà du corps physique, le considèrent comme un tout complexe dont il faut impérativement tenir compte de ses multiples dimensions : émotions, esprit, caractère, passé, éducation, milieu de vie... En France, on compte environ 350 praticiens.

Bien qu'ils ne rejettent pas les médicaments classiques, les médecins anthroposophes évitent, autant que possible, les médicaments de synthèse et les utilisent en dernier recours, utilisent moins les antibiotiques, ne sont pas fervents de la vaccination systématique des enfants contre les maladies contagieuses... Les remèdes anthroposophiques sont préparés avec des substances naturelles provenant de minéraux, de plantes ou d'organes d'animaux. Ils sont conçus dans le but de ramener l'harmonie au sein de la personne. Les préparations de base, teintures mères ou souches, sont généralement dynamisées à la manière des remèdes homéopathiques. Ce sont souvent des préparations liquides. En plus de ces remèdes, le médecin peut conseiller des ateliers d'arts plastiques, des séances de massages, des changements du mode de vie, de l'alimentation...

En cancérologie, les traitements anthroposophiques et en particulier le traitement par le *Viscum album*, sont utilisés en soins de support et permettent d'améliorer la tolérance aux traitements conventionnels ainsi que l'état général et la qualité de vie du patient. Un effet sur la survie est suggéré dans plusieurs études.

En 2000, dans le rapport MILS (Mission Interministérielle de Lutte contre les Sectes en France), l'anthroposophie a d'abord été désignée comme une secte puis retirée du document. Cette pratique reste surveillée dans l'Hexagone, sujette à controverses et rudement critiquée dans la communauté scientifique.

L'Iscador®, le remède le plus connu et le plus ancien de cette approche, a démontré une activité immunomodulatrice et est très utilisé en médecine oncologique en Allemagne et en Suisse [427]. Il a fait l'objet de nombreuses études mais les résultats dans le traitement du cancer sont contradictoires.

Il existe aujourd'hui une multitude de préparations à base d'extraits de gui sous forme de solutions injectables : Plenesol® (1939), Iscucin® (1957), Abnobaviscum® (1960), Helixor® (1972)... Celles-ci peuvent différer considérablement en fonction de la méthode de fermentation, de l'hôte sur lequel le gui a été cueilli, de la teneur en lectines qui n'est pas toujours normalisée...

Ces extraits de gui ne sont pas autorisés à la vente au Canada et aux Etats-Unis. Les autorités médicales ne reconnaissent pas le gui comme un médicament contre le cancer. La FDA interdit les injections de gui sauf à des fins de recherches.

7.1.1.1. Action sur la pression artérielle

Le gui est un régulateur de la pression artérielle. Il agirait par un effet cholinergique en inhibant l'excitabilité du centre médullaire qui agit par un phénomène réflexe.

L'extrait aqueux de feuilles de *Viscum album* a montré un effet significatif sur la vasodilatation des coronaires sur un modèle de coeur isolé et perfusé. [429]

Les laboratoires homéopathiques français préparent une teinture mère à visée hypotensive avec les rameaux feuillés mais en raison de certains de ses constituants (viscotoxines et lectines), la dose journalière reste limitée, et la prescription doit être faite par un médecin [429].

7.1.1.2. Action anticancéreuse

En Europe, de nombreux essais *in vitro*, pré-cliniques et cliniques ont été menés visant à évaluer l'efficacité du gui administré par injection sous-cutanée, pour réduire les

tumeurs cancéreuses ou en ralentir la progression. Bien que la majorité de ces études ait fourni des résultats positifs, des faiblesses méthodologiques ont souvent été soulevées et certains résultats ont même été contradictoires.

Son utilisation complémentaire aux traitements conventionnels vise à induire des effets stimulants et antitumoraux ainsi qu'à atténuer les effets secondaires des chimiothérapies.

Les viscotoxines et les lectines, les deux substances toxiques du gui, sont considérées comme les principales responsables de ses propriétés antiprolifératives, immunomodulatrices et antitumorales. Elles peuvent freiner la croissance de tumeurs cultivées, en déclenchant l'apoptose.

La VAA-I présente une activité cytotoxique de type RIP, c'est-à-dire que c'est une protéine qui inhibe les ribosomes, bloque la synthèse protéique de manière irréversible et déclenche la mort cellulaire par apoptose. Cette activité est attribuée à la chaîne polypeptidique A. La chaîne B est la partie qui peut se lier aux glucides de la surface cellulaire permettant ensuite l'absorption des lectines au sein de la cellule.

Les viscotoxines agissent en perméabilisant la membrane cellulaire et en induisant la nécrose de la cellule.

Il a été démontré que le gui induit l'apoptose des cellules K562 de la leucémie myéloïde via l'inhibition de la protéine AKT, une sérine/thréonine kinase fréquemment surexprimée dans différents cancers. [342]

Viscum album régule également positivement les protéines pro-apoptotiques (Bax, caspases 3 et 9) et négativement les protéines anti-apoptotiques (Bcl-2) [342].

En présence d'extraits de gui, les monocytes et les macrophages réagissent en stimulant leur activité phagocytaire ainsi que par la formation et la libération de cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-1, IL-6).

Les viscotoxines stimulent l'activité des cellules NK.

A faible dose (1 à 100 ng/ml), la VAA-I a des effets immunostimulateurs. Elle provoque une inflammation témoignée par une augmentation des polynucléaires neutrophiles.

A plus forte concentration, à partir de 100 ng/ml, la VAA-I induit l'apoptose de plusieurs types cellulaires, sans réponse pro-inflammatoire. Mais les voies d'activation ne sont pas encore clairement définies. [342, 428]

Lors d'expériences avec tumeurs implantées chez des rongeurs, l'effet toxique du gui a amené à la réduction de la tumeur [342].

Dans le cadre d'une étude clinique, prospective, randomisée, non contrôlée contre placebo, 220 patients atteints d'un cancer du pancréas localement avancé ou métastatique et pour lesquels une thérapie antinéoplasique conventionnelle n'était pas ou plus applicable furent inclus dans l'expérience. Les chercheurs ont montré que des injections sous-cutanées d'un extrait de gui de chêne prolongeaient significativement la survie globale par rapport au groupe témoin : la durée de survie médiane des patients dans le groupe *Viscum album* fut de 4,8 mois contre 2,7 mois dans le groupe contrôle sans gui. Les doses de gui ont été augmentées progressivement de 0,01 mg jusqu'à 10 mg trois fois par semaine. [425]

Une étude randomisée a été menée chez des patients atteints d'ostéosarcome lors d'une deuxième rechute, afin d'évaluer la survie sans récurrence avec l'étoposide par voie orale ou le gui en injections sous-cutanées. Les résultats ont révélé que cette survie médiane était de 39 mois dans le groupe *Viscum* et de 4 mois dans le groupe traité par l'étoposide. Les patients traités par *Viscum* ont signalé une qualité de vie supérieure. [189]

Un étude évaluant l'innocuité et l'efficacité d'un extrait de gui normalisé chez des patients atteints d'un cancer gastrique (stade Ib ou II) a montré une augmentation de l'état de santé globale et du nombre de leucocytes par rapport au groupe témoin traité par chimiothérapie orale seule [393].

Un traitement supplémentaire à la chimiothérapie conventionnelle par un extrait de *Viscum album* chez des patientes atteintes d'un cancer du sein au stade précoce ne semble pas influencer la fréquence des rechutes ou des métastases à 5 ans [421].

Une revue systématique des études cliniques et pré-cliniques sur l'efficacité thérapeutique du gui sur le cancer du sein et les cancers gynécologiques a été établie. Certaines études concernant la survie et le comportement de la tumeur ont présenté des effets bénéfiques mais les échantillons étaient souvent très petits. Plusieurs études ont rapporté des résultats mitigés. A propos de la qualité de vie, les études sont souvent menées sur des échantillons plus conséquents mais non contrôlées contre placebo et, là aussi, les résultats sont contradictoires. [422]

Actuellement les injections d'extraits de gui se font par voie sous-cutanée mais il a été démontré que des injections intra- ou péritumorales pourraient avoir un meilleur bénéfice [342].

Les propriétés immunomodulatrices, comme la production de cytokines pro-inflammatoires, se sont avérées être plus ou moins favorables dans certains cas de cancer.

Des études, *in vitro* et *in vivo* effectuées sur des modèles animaux, ont démontré une stimulation significative de la croissance des tumeurs.

Il est donc difficile de tirer une conclusion claire quant à l'efficacité du gui pour traiter le cancer. Son utilisation massive, en Allemagne principalement, est surtout le fruit d'un concept dogmatique et spirituel, suivant les idées des docteurs Rudolf Steiner et Ita Wegman, qui n'est pas toujours bien accepté dans la communauté scientifique mais qui est très populaire chez les patients.

Plusieurs rapports de cas existent dans la littérature montrant l'efficacité spectaculaire des extraits de gui. On peut citer le cas d'une rémission complète d'un patient atteint de mélanome métastatique traité uniquement avec un extrait de *Viscum album* [392]. Mais le mécanisme d'action de cette plante n'est pas bien établi, d'autant plus que les lectines, les principaux principes actifs, varient d'un type de gui à l'autre en fonction de l'hôte sur lequel il pousse.

Malgré ces observations et les risques éventuels, l'Isador est grandement utilisé pour traiter le cancer à une dose d'environ 1 ng de VAA-I par kg de masse corporelle, administrée deux fois par semaine [428].

Concernant la qualité de vie, deux auteurs publièrent en 2010 une revue systématique des études cliniques portant sur l'influence de la thérapie par le gui chez les patients atteints par le cancer. Sur les 36 essais inclus, 32 révélèrent une augmentation de la qualité de vie lors d'un traitement à base d'extrait de gui. Cette amélioration touchait les aspects suivants : nausées/ vomissements, appétit, fatigue/ épuisement, dépression, irritabilité, douleur, diarrhée, insomnie et capacité de concentration. [151]

7.1.2. Effets indésirables et toxicité

Le gui est une plante toxique mais n'est jamais consommé tel quel.

Les baies peuvent être sources d'intoxication surtout chez les enfants. L'ingestion de 3 à 5 baies provoque : des vomissements et diarrhées sanglantes, une soif intense, une dilatation pupillaire, une hypotension et des paralysies allant jusqu'à l'arrêt cardiaque et/ ou l'asphyxie, parfois une atteinte hépatique et des signes neurologiques. La toxicité varie en fonction de l'arbre parasité [426].

L'utilisation de gui à des fins thérapeutiques doit se faire sous la supervision d'un médecin.

Au cours du traitement par *Viscum album*, il est possible qu'apparaissent des réactions locales ou générales, comme une zone inflammatoire au point d'injection, surtout pour les concentrations les plus élevées, quelquefois même une sensation de chaleur générale, voire une poussée de fièvre et des maux de têtes. Cette élévation de la température et cette réaction inflammatoire locale sont même souhaitables.

7.1.3. Interactions médicamenteuses connues

En théorie, les effets du gui peuvent s'ajouter à ceux des médicaments hypotenseurs et contrer ceux des immunosuppresseurs mais aucune publication ne mentionne d'interaction avec des médicaments.

Une étude, *in vitro*, a observé la capacité de modulation de l'activité de certaines isoenzymes du CYP par trois produits européens de gui (Helixor A, Helixor M et Helixor P provenant de gui cultivé sur des sapins, des pommiers et des pins respectivement). Aucune capacité d'induction n'a été retrouvée et une inhibition mineure a pu être observée pour les CYP 2A6, 2C8, 2C9 et 2D6 sans relation dose-effet. [391]

7.1.4. Interactions potentielles avec les chimiothérapies

Une étude *in vitro* sur plusieurs lignées cancéreuses traitées par des agents chimiothérapeutiques conventionnels (doxorubicine, gemcitabine, docétaxel, et cisplatine) a montré que le gui n'inhibait pas la cytotoxicité induite par les médicaments classiques. À des concentrations plus élevées, l'extrait de gui a eu un effet additionnel. [424]

In vitro, les lectines du gui exercent un effet synergique avec la doxorubicine sur des cellules cancéreuses du sein humain hormono-dépendantes et non hormono-dépendantes. L'inhibition de la croissance cellulaire a été plus importante avec les deux agents combinés que lors de leur utilisation séparée. [423]

Viscum album n'interfère pas avec les effets cytostatiques du Trastuzumab sur les cellules de carcinome mammaire humain Her-2 positives SK-BR-3.

Le traitement combiné du Trastuzumab et du gui semble présenter des effets anticancéreux complémentaires *in vitro* (arrêt du cycle cellulaire à 2 phases au lieu d'une avec le Trastuzumab seul et effets inhibiteurs additifs sur la sécrétion de VEGF). [394]

Les injections de gui étaient utilisées par 2 patientes interrogées. Les demandes en officine sont également régulières, les patients s'orientent vers les pharmaciens pour commander les produits au laboratoire suisse Weleda® fondé par le Dr Ita Wegman.

Même si le gui présente des résultats intéressants, les connaissances scientifiques actuelles ne permettent pas de recommander ce produit. En raison de l'hétérogénéité de essais (préparations utilisées, posologies, durées de traitement, type de tumeurs...), aucune méta-analyse n'est disponible dans les bases de données.

Des études de plus haute qualité sont requises pour pouvoir confirmer l'efficacité et la sécurité du gui, et principalement de la VAA-I, comme médicament anti-tumoral.

7.2. L'huile de foie de requin

7.2.1. Composition et intérêt de son usage

Du Japon au Groenland, en passant par la Suède et la Norvège, les pêcheurs ont utilisé depuis des siècles l'huile de foie de requin à laquelle ils prêtaient des vertus cicatrisantes, fortifiantes et anti-grippales. Les requins sont en effet des espèces marines très anciennes (plus de 450 millions d'années), qui montrent une grande résistance aux maladies (infections, cancers).

En Europe, l'huile de foie de requin est populaire comme adjuvant aux traitements anticancéreux classiques.

L'huile peut-être extraite du foie de plusieurs espèces de requins. Elle contient :

- des alkylglycérols (AKG) : lipides présents en grande quantité dans le foie des requins des mers froides. Ce sont des composés qui joueraient un rôle important dans la stimulation du système immunitaire. Ces substances sont également naturellement présentes, en concentration nettement moins importante, dans différentes parties de l'organisme humain (moelle osseuse, foie, rate, lait maternel) ;
- de la squalamine : c'est un conjugué stéroïde-polyamine, appelé aussi aminostérol. Il a d'abord été isolé, en 1993, du foie des requins du genre *Squalus* mais des méthodes pour le synthétiser ont été développées par la suite.
- du squalène : triterpène intermédiaire dans la biosynthèse du cholestérol. Le squalène est un composant majeur du film hydrolipidique de la peau et du sébum humain. On le trouve également dans l'huile d'olive ou l'huile de palme. Cette substance est utilisée comme excipient dans les industries cosmétiques et pharmaceutiques ;
- des acides gras oméga-3.

De nombreux produits contenant de l'huile de foie de requin existent sur le marché, mais tous n'ont pas la même rigueur de fabrication et la même composition. Il est important de sélectionner des laboratoires éco-responsables qui utilisent des espèces de requins non menacées et qui peuvent garantir que les foies employés ne sont que des sous-produits de la pêche. L'huile de foie de requin doit être garantie sans métaux lourds ni produits toxiques, débarrassée des quantités trop élevées de vitamines A et D, des résidus oxydés, des graisses indésirables et du cholestérol du requin.

Le Dr Brohult est le premier à avoir étudié les propriétés thérapeutiques des alkylglycérols au début des années 1950 et à déposer un brevet pour leur extraction et leur purification. La propriété de ce brevet est toujours entre les mains de la société suédoise Natumin Pharma AB® qui commercialise son produit en France sous le nom Ecomer® dont la teneur en AKG est standardisée (minimum 25% d'AKG ultra-purs par 500 mg d'huile). Ils utilisent une espèce de requin non menacée et abondante dans l'Atlantique nord : le *Squalus acanthias* ou Aiguillat commun.

7.2.1.1. Actions immunostimulante et anti-cancéreuse

Les vertus anticancéreuses et immunostimulantes de l'huile de foie de requin sont dues principalement aux alkyglycérols et à la squalamine, et reposent principalement sur des études *in vitro* ou *in vivo* chez des animaux.

Les AKG activent de manière significative les macrophages cytotoxiques, entraînant une augmentation de la phagocytose à médiation par les récepteurs Fc et une augmentation de la réponse immunitaire humorale (taux plasmatique d'immunoglobulines). On a également observé l'augmentation de la production de cytokines IFN- γ , TNF- α et IL-12. [157]

L'huile de foie de requin présente des effets antitumoraux significatifs chez des rats porteurs de tumeurs (Walker 256). Après 14 jours de traitement, elle a restauré les paramètres de la cachexie, diminué le poids tumoral (40%) et a favorisé l'apoptose par rapport au groupe de rats recevant une nourriture basique. [387]

Les alkyglycérols diminuent la croissance des tumeurs de carcinome pulmonaire de Lewis chez la souris. Ils réduisent également la vascularisation (diminution du facteur Von Willebrand synthétisé en majeure partie par les cellules endothéliales vasculaires) et la dissémination de métastases par rapport au groupe témoin. [386]

La squalamine présente un effet anti-angiogénique sur des xénogreffes de cellules cancéreuses de l'ovaire humain avec ou sans surexpression Her-2 chez des souris nues (diminution de la densité des microvaisseaux et augmentation de l'apoptose). La squalamine bloque significativement l'activation induite par le VEGF de la MAP kinase et la prolifération cellulaire dans les cellules endothéliales vasculaires. Elle augmente aussi les effets cytotoxiques du cisplatine. [381]

Dans les années 1960 à 1980, des chercheurs scandinaves ont mené des essais cliniques chez des patientes atteintes de cancers du col de l'utérus. La prise à hautes doses d'alkylglycérols (600 mg/j) a été associée à une diminution de la croissance du cancer, des lésions induites par la radiothérapie (réduction des fistules vésicales de 47%) et une légère réduction de la mortalité après 5 ans. La diminution des globules blancs et des thrombocytes, qui survient généralement au cours de la radiothérapie, était moins prononcée lorsque les AKG étaient administrés avant l'irradiation. Il a été démontré, chez l'animal, que les AKG stimulent l'hématopoïèse. [157, 389, 390]

Une étude, réalisée chez 40 patients âgés devant subir une chirurgie, a évalué les effets d'une supplémentation en alkyglycérols (500 mg deux fois par jour pendant 4 semaines avant l'opération). Il a été observé dans le groupe traité une augmentation significative des IgG, des lymphocytes, une diminution des polynucléaires neutrophiles et de la CRP montrant un léger effet anti-inflammatoire. [388]

Une étude de phase I / IIA a été conçue pour évaluer l'innocuité, la réponse clinique et la pharmacocinétique de la squalamine administrée en perfusion continue de 5 jours en association avec une chimiothérapie standard toutes les 3 semaines chez des patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules au stade IIIB. Au total, 45 patients ont été inclus et traités avec des doses croissantes de squalamine en association avec des doses standard de paclitaxel et de carboplatine. Sur la base de l'innocuité et de la toxicité, la dose de 300 mg/m²/jour a été sélectionnée en tant que dose de phase II. Les données concernant la survie des patients et le profil d'innocuité de cette association suggèrent un potentiel thérapeutique intéressant pour les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules de stade IIIB ou IV. [380]

7.2.1.2. Actions anti-infectieuses

La squalamine, en plus de son action anti-angiogénique, présente des propriétés antimicrobiennes remarquables.

Elle a une activité antivirale à large spectre contre les agents pathogènes humains, étudiée *in vitro* et *in vivo*. Les virus à enveloppe à ARN et à ADN sont tous deux sensibles. [384]

Les aminostéroïls sont actifs contre les souches bactériennes de référence et les bactéries multi-résistantes, car ils perturbent l'intégrité de la membrane et augmentent sa perméabilité [383].

Une étude a d'ailleurs évalué l'effet de la squalamine sur l'activité de diverses classes d'antibiotiques contre différentes bactéries résistantes. Une activité chimiosensibilisante a été retrouvée pour *E. coli*, *E. aerogenes*, *K. pneumoniae* et *P. aeruginosa*, ce qui permettrait de développer des combinaisons avec des antibiotiques afin de contourner les mécanismes de résistance de nombreux pathogènes. [377]

Les aminostérols sont fongicides en raison de la perturbation des membranes externes des levures qu'ils provoquent et de leur activité significative *in vitro* contre diverses espèces de moisissures. Ils sont également actifs sur divers dermatophytes des genres *Trichophyton* et *Microsporum*. [382]

7.2.1.3. Autres actions

L'administration orale à forte dose (200 mg/kg) d'alkylglycérols diminue le poids corporel, les triglycérides sériques, le cholestérol, le taux de glycémie à jeun, le taux d'insuline et le taux sérique de leptines chez des souris nourries avec un régime riche en graisses [385].

Les allégations concernant l'effet bénéfique de l'huile de foie de requin dans les pathologies inflammatoires (rhumatismes, arthrite), les maladies de peau (psoriasis, eczéma), l'asthme ou les allergies de saison ne sont qu'hypothétiques bien qu'elles fleurissent sur les sites destinés au grand public, elles sont issues de l'expérience populaire sans qu'on trouve à l'heure actuelle des explications claires. L'huile de foie de requin contient en effet des acides gras oméga-3 qui ont des propriétés anti-inflammatoires, mais elle n'est pas la source la plus adéquate et économique.

7.2.2. Effets indésirables et toxicité

Très peu d'effets indésirables ont été associés à la prise d'huile de foie de requin. Une étude clinique de phase I, chez 73 patients atteints de cancers, évaluant l'innocuité des alkylglycérols a rapporté une dose limite à 700 mg/m²/j (pendant 5 jours tous les 21 jours) en injection intra-veineuse, au delà de cette dose les patients présentaient une élévation des transaminases et une hyperbilirubinémie [375].

Cependant, un cas d'hépatite toxique aiguë a également été rapporté chez une patiente de 31 ans, sans antécédent de maladie hépatique ou d'alcoolisme, ayant consommé des capsules d'huile de foie de requin, à raison de 2 capsules pendant 15 jours. Elle s'est présentée avec une jaunisse, un prurit, une sensation de malaise et des douleurs

abdominales, son bilan hépatique a révélé une forte augmentation des enzymes hépatiques et une hyperbilirubinémie. [376]

Une étude chez le hamster a également montré que le squalène et, plus généralement, l'huile de foie de requin sont hypercholestérolémiants, la prudence est donc recommandée en cas de consommation régulière [157].

L'huile de foie de requin était utilisée par 8 patientes interrogées.

Bien que les études rapportées encouragent l'utilisation clinique de l'huile de foie de requin, d'autres essais cliniques randomisés, impliquant des cohortes plus nombreuses de patients, sont nécessaires pour confirmer ses propriétés anticancéreuses et exclure définitivement les effets secondaires possibles.

En l'état actuel des connaissances scientifiques, l'huile de foie de requin ne semble pas interférer avec les anticancéreux classiques. Son usage peut donc être envisagé chez les patientes traitées par chimiothérapie en surveillant, toutefois, les bilans lipidique et hépatique.

8. Plante veinotonique, vasculoprotectrice

8.1. Le Ginkgo biloba

8.1.1. Composition et intérêt de son usage

Le *Ginkgo biloba*, dernier survivant de la famille des Ginkgoaceae, est connu depuis très longtemps en Chine, où ses feuilles infusées portent le nom de « thé de l'éternelle jeunesse ». C'est un des arbres les plus anciens et il a été importé dans nos régions comme arbre d'ornementation. Les premiers fossiles ont été retrouvés dans des roches de l'ère primaire, datant de 300 millions d'années.

Surnommé « l'arbre aux quarante écus » d'après la couleur jaune d'or de ses feuilles en automne, le *Ginkgo biloba* est également célèbre pour être l'un des rares êtres vivants à avoir survécu à l'explosion des bombes atomiques larguées sur le Japon lors de la Seconde Guerre mondiale. C'est un arbre résistant à toutes sortes d'agressions : froid, sécheresse, pollution, bactéries, virus, champignons, parasites, insectes.

Ce sont les graines qui furent utilisées en premier en thérapeutique chinoise pour leurs effets bénéfiques sur l'asthme, la toux et les leucorrhées. Elles seraient aussi vermifuges et digestives. L'usage des feuilles est mentionné bien plus tardivement. Le ginkgo fut importé en Europe et en Amérique au XVIII^{ème} siècle. Aujourd'hui, la seule partie utilisée est la feuille qui est inscrite à la Pharmacopée française et européenne. [251]

L'extrait des feuilles est connu pour favoriser la régénération cellulaire et contient de nombreuses molécules aux activités variées [250].

Ses constituants sont représentés majoritairement par les flavonoïdes et les terpènes (des diterpènes, les ginkgolides et des sesquiterpènes dont le bilobalide). D'après la monographie, les feuilles doivent contenir au minimum 0,5% d'hétérosides flavonoïques. [251]

Actuellement, les feuilles de ginkgo sont principalement utilisées dans le traitement des troubles liés à une diminution des performances intellectuelles (difficulté de concentration, déficits de la mémoire) et motrices, en vue de l'amélioration de l'irrigation

cérébrale et périphérique. Elles sont aussi consommées chez les personnes souffrant de troubles de l'humeur, d'étourdissements ou de céphalées.

Le ginkgo présente également un intérêt dans les insuffisances veino-lymphatiques, les troubles visuels (il freine l'évolution d'une DMLA débutante où l'on retrouve des facteurs vasculaires et des dommages oxydatifs à l'origine de la pathologie) et olfactifs de cause vasculaire, et les troubles auditifs (acouphènes, vertiges, baisse d'acuité). [251]

C'est une plante centrale dans la prévention du vieillissement cérébral par ses actions sur la circulation et ses propriétés anti-oxydantes.

Le Tanakan®, est un médicament à base d'extrait de *Ginkgo biloba* standardisé EGb 761® titré à 24% de flavonoïdes et à 6% de ginkgolides-bilobalide.

8.1.1.1. Action sur la circulation sanguine et action antiagrégante plaquettaire

Les flavonoïdes du ginkgo ont une action vasodilatatrice, augmentent l'irrigation cérébrale et tissulaire et, par conséquent, l'apport en oxygène et en nutriments essentiels. Ils sont des agents protecteurs de la membrane vasculaire, assurent le tonus des vaisseaux et la stabilité de la perméabilité vasculaire. [251]

Les ginkgolides, principalement le B, sont des inhibiteurs spécifiques du récepteur du facteur activateur des plaquettes « PAF » (Platelet Activating Factor), impliqué dans divers processus : agrégation plaquettaire, thromboformation, réaction inflammatoire, allergie et bronchoconstriction [251]

Une méta-analyse a recensé 42 études portant sur l'intérêt du *Ginkgo biloba* sur l'ischémie cérébrale expérimentale. Les résultats ont révélé que l'extrait standardisé de ginkgo réduisait la taille de l'ischémie, en moyenne, de 34% par rapport au groupe témoin. La dose optimale était de 50 mg / kg. Au delà de 100 mg / kg, un risque accru d'hémorragie intracérébrale était mentionné. [203]

En revanche, une étude clinique portant sur les AVC ischémiques aigus et menée chez 3069 patients, n'a apporté aucune preuve convaincante que le ginkgo soit efficace dans cette indication [202].

8.1.1.2. Action anti-oxydante

Le ginkgo empêche la formation de radicaux libres.

Chez le rat, l'extrait de *Ginkgo biloba* EGb761® présente des effets cardioprotecteurs contre les lésions induites par la doxorubicine, par le biais de mécanismes antioxydants (augmentation du glutathion réduit, diminution de la peroxydation lipidique et du MDA), anti-inflammatoires et anti-apoptotiques (diminution des taux de TNF- α et de caspase-3). La réduction des enzymes LDH, ASAT et de la créatine phosphokinase (CK-MB) dans le sang témoigne également d'une protection cardiaque. [201]

L'extrait normalisé protège également les reins contre la toxicité induite par le cisplatine. Il rétablit les taux de créatinine, de MDA, de NO, de SOD, de CAT, de GPx et de GSSG / GSH augmentés par le cisplatine. [200]

Enfin, le ginkgo protège du stress oxydatif induit par le plomb dans différentes régions du cerveau de rat. [197]

8.1.1.3. Action de protection des fonctions neurales

Les extraits de ginkgo possèdent une action sur le métabolisme neuronal, en améliorant la captation de glucose et d'oxygène [251]. Cela améliore la plasticité et l'excitabilité des synapses.

Le ginkgo possède également un effet anxiolytique et neuroprotecteur par le blocage des récepteurs sérotoninergiques. La sérotonine augmente alors dans les synapses, ce qui accroît l'activité de l'hippocampe, structure d'intégration de la mémoire. [251] De plus, il inhiberait les MAO A et B responsables de l'inactivation de neurotransmetteurs (noradrénaline, sérotonine, dopamine). Le ginkgo pourrait donc être utilisé dans les cas de dépression légère. [251, 252]

Le bilobalide est responsable d'une augmentation de l'activité de décarboxylation de l'acide glutamique, ce qui favorise les concentrations du GABA, un neuromédiateur qui joue un rôle important chez l'adulte en empêchant l'excitation prolongée des neurones et en exerçant une action neurotrophique, c'est-à-dire qu'il favorise la croissance de certains neurones. [252]

On retrouve aussi, en présence de ginkgo, une diminution de la mort cellulaire neuronale induite par la substance bêta-amyloïde [252].

In vivo, le *Ginkgo biloba* protège l'hippocampe de rat contre les altérations de la mémoire induites par l'hypoxie intermittente et les lésions de l'ADN par le biais de multiples mécanismes impliquant son potentiel anti-oxydant [196].

Une revue Cochrane a recensé les essais cliniques sur les effets du *Ginkgo biloba* sur la déficience cognitive et la démence [194]. La littérature est contrastée à ce sujet. Onze essais ont duré six mois (pour un total de 5203 patients). La plupart des essais ont testé la même préparation standardisée de *Ginkgo biloba*, EGb 761, à différentes doses. Sur les six essais les plus récents visant à rapporter des résultats sur la cognition, les activités de la vie quotidienne, l'humeur et la dépression, cinq n'ont trouvé aucune différence entre le *Ginkgo biloba* et le placebo, et l'un a révélé des effets thérapeutiques très importants en faveur du *Ginkgo biloba*. Une analyse des sous-groupes incluant uniquement les patients diagnostiqués avec la maladie d'Alzheimer (925 patients sur les onze essais) n'a également montré aucun bénéfice associé à la prise de *Ginkgo biloba*. [194, 202]

Un essai clinique randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo, a été mené chez 2854 adultes âgés de 70 ans ou plus qui ont spontanément signalé des problèmes de mémoire à leur médecin traitant. Les participants ont été suivis pendant 5 ans. L'utilisation à long terme d'extrait standardisé de *Ginkgo biloba* n'a pas réduit significativement le risque d'évolution vers la maladie d'Alzheimer par rapport au placebo. [193]

Les extraits de ginkgo sont principalement utilisés pour retarder l'évolution des maladies neuro-dégénératives, cependant ses effets sur les troubles cognitifs restent contestés. Son action, bien que modeste, repose principalement sur une amélioration de la mémoire spatiale et de la mémoire à court terme. Une importance particulière est accordée aux personnes qui observent un début de dégradation des fonctions cognitives, afin de retarder le plus tôt possible la détérioration. [250, 251]

8.1.1.4. Autres actions

Le ginkgo exerce une activité anti-inflammatoire. Le ginkgétol, un flavonoïde, inhibe la phospholipase A2, supprime l'expression de COX-2 et de iNOS, inhibe la production de prostaglandine E2 ainsi que l'expression de l'interleukine 1 β [251].

L'extrait de ginkgo EGb-761 aurait aussi un effet sur la douleur neuropathique chez la souris via l'augmentation de l'expression des récepteurs opioïdes mu [190]

Deux essais cliniques, randomisant un total de 119 personnes, ont rapporté des effets positifs du *Ginkgo biloba* sur la vision et notamment pour la dégénérescence maculaire liée à l'âge. La durée du traitement dans les deux études était de six mois. [188]

Trois flavonoïdes (kaempférol, quercétine et isorhamnétine), présents dans le ginkgo, inhibent de manière synergique la biosynthèse des œstrogènes par inhibition de l'aromatase. Le kaempférol a montré les effets inhibiteurs les plus forts.

L'exposition à l'EGb 761 a réduit l'expression de l'ARNm de l'aromatase (CYP19). Ces effets inhibiteurs étaient accompagnés d'une réduction des taux de 17 β -estradiol dans les cellules cancéreuses MCF-7 surexprimant l'aromatase. Chez la souris, EGb 761 a réduit la taille de la tumeur. Ces résultats suggèrent que l'extrait de ginkgo pourrait être utile dans le traitement du cancer du sein sensible aux œstrogènes. [187]

Le *Ginkgo biloba* (500 mg/kg) présente des effets bénéfiques sur la sensibilité à l'insuline, la glycémie, la dyslipidémie et l'adiposité corporelle de rats obèses nourris avec un régime riche en graisses [186].

8.1.2. Effets indésirables et toxicité

À ce jour, aucune toxicité aigüe ou chronique n'a été mise en évidence. Quelques cas d'hémorragies sous traitement à base de ginkgo ont été rapportés. Les rares effets indésirables mentionnés sont des troubles gastro-intestinaux, des maux de tête, des rougeurs, des bouffées de chaleur et une augmentation de la sudation [251, 252].

Le ginkgo peut être responsable de saignements postopératoires en raison de son action antiagrégante plaquettaire, il est donc à éviter à proximité d'une intervention chirurgicale non urgente (une semaine avant) [252].

8.1.3. Interactions médicamenteuses connues

Même si les études sont parfois contradictoires, plusieurs rapports de cas ont documenté des événements hémorragiques graves chez des patients après administration de ginkgo aux doses usuelles. Il s'agissait de patients prenant des médicaments ayant des effets sur la fonction plaquettaire et/ ou la coagulation, comme la warfarine, l'aspirine, l'ibuprofène. [75,76]

D'après Hedrine, deux essais randomisés, en double aveugle, ont montré que le ginkgo n'affectait pas la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de la warfarine, et n'ont mis en évidence aucune modification de l'INR. Il en serait de même avec la ticlopidine, aucun allongement du temps de saignement ni d'addition d'effet antiagrégant n'a été observé en comparaison avec la ticlopidine seule. [458]

L'effet du *Ginkgo biloba* sur les cytochromes et la P-gp a été évalué dans plusieurs essais cliniques. Aucun effet inhibiteur ou inducteur pertinent n'a été mis en évidence sur les CYP 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4 lorsque le ginkgo est administré à doses thérapeutiques. [70, 71, 77, 78, 79, 80, 81]

Cependant, une exception est possible pour l'isoforme CYP 2C19. Un traitement de 12 jours par du ginkgo chez 18 volontaires sains a induit l'hydroxylation de l'oméprazole, un substrat du CYP 2C19. [81]

In vitro, le ginkgo induit également, de manière significative, la conversion du clopidogrel en son métabolite actif ; cet antiagrégant plaquettaire étant lui aussi un substrat du CYP 2C19 [185].

Un cas de convulsions mortelles chez un homme de 55 ans prenant des antiépileptiques, l'acide valproïque et la phénytoïne, métabolisés en partie par le CYP 2C19 suggère également un effet inducteur du ginkgo sur cette enzyme [82]. La prudence est donc de mise avec les médicaments à marge thérapeutique étroite.

Une recherche dans la base de données Hedrine a montré que le ginkgo serait un inhibiteur de UGT. Une augmentation des concentrations en acide mycophénolique par inhibition de la glucuronidation a été observée. On évitera donc sa consommation avec les anticancéreux substrats de UGT (épirubicine, topotécan, tamoxifène). [458]

Deux cas de modification de la concentration d'éfavirenz, un antirétroviral utilisé dans le traitement du VIH, ont été recensés mais le mécanisme d'interaction reste flou [458].

Un cas possible de priapisme dû à l'utilisation concomitante de rispéridone et du ginkgo a été rapporté [83]. Ces deux traitements ont des propriétés vasodilatatrices, un effet synergique peut expliquer une telle interaction.

Pour résumé, en raison de son action inhibitrice du PAF, la prudence est recommandée lors d'association du ginkgo avec des médicaments antiplaquettaires, anticoagulants ou ayant une action vasodilatatrice, même si le risque est fondé sur des rapports de cas et non des essais cliniques. Son administration doit aussi être évitée avec des substrats du CYP2C19 (tamoxifène) et de UGT (épirubicine, topotécan, tamoxifène). Globalement le risque d'interaction est faible à condition de consommer des doses quotidiennes inférieures à 250mg d'extrait sec standardisé [199].

Le *Ginkgo biloba* était utilisé par 5 patientes interrogées.

Même si le Ginkgo biloba est doté de certaines propriétés bénéfiques, la prise de cette plante entraîne un risque hémorragique non négligeable chez des patientes atteintes de cancers du sein ou de cancers gynécologiques et traitées par des anticancéreux qui présentent pour la plupart une toxicité hématologique (neutropénie, leucopénie, thrombopénie).

Peu d'interactions pharmacocinétiques sont à prévoir avec les anticancéreux, excepté avec le tamoxifène souvent employé pour éviter les risques de récives.

La consommation de Ginkgo biloba doit donc se faire avec prudence chez ces patientes.

9. Plante de la sphère rénale/ vésicale (diurétique, anti-infectieuse)

9.1. La cranberry (*Vaccinium macrocarpon*)

9.1.1. Composition et intérêt de son usage

La cranberry, appelée aussi communément canneberge américaine ou airelle à gros fruits, est un petit fruit rouge foncé arrondi, de 1 à 2 cm de diamètre, à chair ferme ayant une saveur légèrement acide et astringente du fait de sa haute teneur en tanins. Comme son nom l'indique, elle est originaire de l'est de l'Amérique du Nord et fait partie de la famille des Ericaceae. Il existe plusieurs variétés de canneberges.

La cranberry contient plus de 80% d'eau, son pH est acide (environ 2,5) et sa composition varie en fonctions des conditions de cultures, de récolte et des traitements subis. Mais on retrouve :

- des sucres ;
- des acides organiques : acide benzoïque... ;
- des flavonoïdes (hétérosides de flavonols) : kaempférol, quercétine, myricétine ;
- des anthocyanosides : responsables de la coloration rouge des baies ;
- des proanthocyanidols (PAC) : dérivés de l'épicatéchine. Il en existe 2 types (A et B).

La canneberge est riche en nombreux nutriments, vitamines (C surtout) et minéraux (dont le potassium, le phosphore, le calcium et le magnésium). [401]

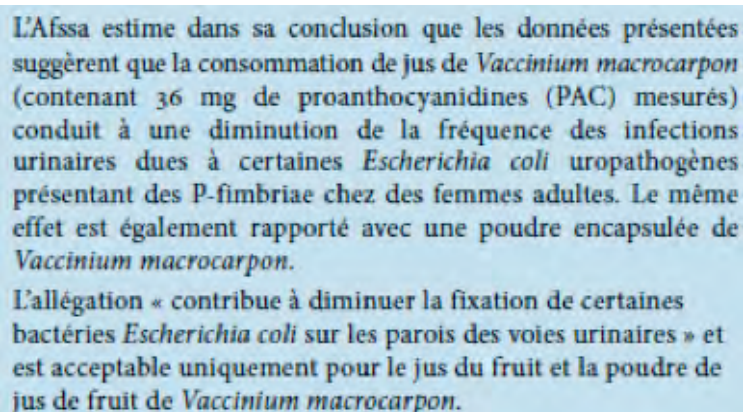
L'utilisation traditionnelle du jus de cranberry est établie depuis des siècles en Amérique du Nord pour prévenir et traiter les infections urinaires ou encore le scorbut. Les baies sont rapidement adoptées par les colons européens, tant pour leurs propriétés médicinales que pour leurs usages culinaires. Avec l'apparition des antibiotiques de synthèse, leur utilisation dans les infections des voies urinaires fut délaissée pour n'être remise au goût du jour que dans les années 1970.

Actuellement, la canneberge est peu consommée à l'état frais (5% de la production mondiale).

On la consomme surtout en jus à boire ou sous forme de jus déshydraté conditionné dans des gélules en tant que complément alimentaires [407].

Parmi les composants de la cranberry, ce sont les proanthocyanidines de type A (PAC-A) qui sont à l'origine de l'activité d'anti-adhérence des souches de bactéries *Escherichia coli* uropathogènes sur les cellules urothéliales [395]. En 2004, l'AFSSA a publié un avis positif concernant cette activité (figure 16). C'est la première fois qu'une autorité nationale accorde une allégation à un produit alimentaire à base de fruit. [108]

La dose efficace validée est de 36mg de PAC /j selon la méthode de dosage DMA/ PAC 003 (ou méthode colorimétrique diméthylaminocinnamaldéhyde, développée par la société américaine Ocean Spray® qui représente 65% de la production mondiale de cranberries). Cette standardisation est nécessaire pour garantir des produits bien dosés, comparables et efficaces pour le consommateur. [395]



L'afssa estime dans sa conclusion que les données présentées suggèrent que la consommation de jus de *Vaccinium macrocarpon* (contenant 36 mg de proanthocyanidines (PAC) mesurés) conduit à une diminution de la fréquence des infections urinaires dues à certaines *Escherichia coli* uropathogènes présentant des P-fimbriae chez des femmes adultes. Le même effet est également rapporté avec une poudre encapsulée de *Vaccinium macrocarpon*.

L'allégation « contribue à diminuer la fixation de certaines bactéries *Escherichia coli* sur les parois des voies urinaires » et est acceptable uniquement pour le jus du fruit et la poudre de jus de fruit de *Vaccinium macrocarpon*.

Figure 18 : Avis AFSSA sur la cranberry du 6 avril 2004 [108]

En 2008, l'AFSSAPS a repris les conclusions validées par l'AFSSA dans ses recommandations de bonne pratique : « Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires communautaires de l'adulte ». La canneberge d'Amérique, prise au long cours, représente un traitement non pas de la crise, mais préventif des cystites à *Escherichia coli* récidivantes. Cependant, l'agence pointe du doigt la qualité et la composition des préparations disponibles qui sont très variables. Les experts de l'agence ont constaté que très peu de produits contiennent 36 mg de PAC type A mesurés par la méthode DMAC, la seule validée (ou BL-DMAC pour la version simplifiée et encore mieux standardisée). En effet, selon la méthode d'analyse utilisée pour quantifier les PAC, la concentration peut varier d'un facteur entre 1 et 10. Les teneurs annoncées sur les emballages des

compléments alimentaires sont ainsi difficilement comparables. Il est fort possible que cette inhomogénéité des quantités de PAC soit à l'origine des disparités de résultats obtenus dans les études scientifiques. [395, 400]

Vaccinium macrocarpon n'est inscrit ni à la Pharmacopée française ni à la Pharmacopée européenne. Ainsi, il n'existe pas actuellement, en France, de médicaments contenant des préparations à base de cranberry. [407]

9.1.1.1. Action sur l'adhésion bactérienne au niveau de l'appareil urinaire

L'adhérence des bactéries à l'urothélium est la première étape dans la pathogénicité des infections urinaires suivie par la multiplication bactérienne et la colonisation du tractus urinaire. Cette adhérence permet aux bactéries de remonter dans la vessie via l'urètre en évitant d'être éliminées par le flux urinaire (une hydratation insuffisante sera d'ailleurs la première chose à modifier). Elle est possible grâce aux prolongements que possèdent de nombreux pathogènes, appelés fimbriae ou pili. L'extrémité du fimbria est constituée de protéines adhésives, les adhésines, capables de reconnaître certaines molécules, dont les oligosaccharides tels que le mannose de leur cellule-cible sur la paroi de voies urinaires. Chez *E. coli*, entérobactérie la plus souvent en cause dans les cystites (80-85% des cas), deux types de fimbriae sont principalement identifiés : le type 1 qui adhère au récepteur D-mannose et qui est présent chez toutes les souches d'*E.coli*, pathogènes ou non ; et le P-fimbria dit mannose-résistant, présent uniquement chez les souches responsables de cystites ou de pyélonéphrites et principalement responsable de l'adhérence bactérienne. [397, 401]

Pour la cranberry, l'effet antibactérien provient de son activité anti-adhésive sur les pili type P d'*E. coli*. Les tanins qui constituent la structure des PAC de type A exercent une forte interaction avec les adhésines des P-fimbriae des bactéries. [404] La synthèse de ces protéines d'adhérence au niveau des pili est alors inhibée et le corps cellulaire du pathogène se déforme. La cranberry est ainsi active sur tous les *E. coli*, que les souches soient sensibles ou résistantes à un ou plusieurs antibiotiques. [395, 397]

Les infections urinaires ont tendance à récidiver, même après un traitement antibiotique, car les bactéries pathogènes sont capables de former un biofilm grâce à une sorte de colle,

le glycocalyx, afin de résister. En jouant sur leur adhérence, les PAC-A de la cannerberge attaquent ce biofilm et réduisent les récurrences d'infections. [401]

Il existe des PAC de type B (plus largement distribués, contenus également dans le jus de raisin) mais ils ne montrent pas d'anti-adhérence. Il est donc important d'avoir notion de cette différence pour savoir lire correctement la composition des emballages. La consommation des autres composants de la cranberry n'influe pas sur l'anti-adhésion bactérienne. [395]

L'effet anti-adhérent débute 2h après l'ingestion des PAC et persiste plus de dix heures, le pic d'activité se situe entre 4 et 6h [395, 397].

La dose de 36mg de PAC retenue par l'AFSSA provient de l'étude clinique d'Avorn publiée en 1994 [396]. Chez les participantes ayant bu 300ml de boisson de cranberry (soit 36mg de PAC), la diminution de la bactériurie et de la pyurie (présence de pus dans les urines) a été significative.

Mais les recherches sont plus anciennes puisque dix ans plus tôt, en 1984, Sobota a été le premier à suggérer que les bénéfices apportés par la consommation de jus de cranberry pouvaient être dus à sa capacité à inhiber l'adhérence des bactéries [289].

Concernant les études cliniques, elles sont relativement nombreuses pour la cranberry. La plupart ont confirmé les effets bénéfiques du fruit sur la prévention des infections urinaires quel que soit l'âge des patients (sujets âgés, sujets hospitalisés avec cathétérisme urinaire, femmes ménopausées...) à l'exception des enfants [397, 401]. Cette stratégie permet une réduction du recours aux antibiotiques, qui, on le sait, utilisés de manière excessive, sont responsables du développement de souches bactériennes multirésistantes. Chaque année en France, les cystites récurrentes génèrent plus de 3,5 millions de prescriptions d'antibiothérapie. [401]

Une étude, contrôlée versus placebo, a analysé les urines de 8 volontaires sains afin d'évaluer l'efficacité des PAC. Chaque individu a suivi 3 régimes de façon randomisée (soit 3 gélules de placebo, soit 3 gélules dosées à 36 mg de PAC selon la méthode DMAC, soit 2 gélules de placebo et 1 gélule contenant les 36 mg de PAC) avec une période de 6 jours entre chaque régime. Quatre souches d'*E.coli*, isolées de patients ayant eu une infection urinaire, ont été mises en culture dans les différentes urines des volontaires. La capacité des bactéries à adhérer, *in vitro*, à des lignées urothéliales T24 a été mesurée grâce à un indice d'adhérence (nombre moyen de bactéries adhérentes par cellule pour 100

cellules des lignées T24 épithéliales). Ce travail a permis d'observer une inhibition de la croissance des *E. coli* très significative à partir de 36 mg de PAC et une diminution significative de l'adhérence bactérienne dépendante de la dose absorbée de PAC. Cette action dose-dépendante s'exerce quelles que soient les capacités d'adhésion de la bactérie (présence ou non de P-fimbriae et/ ou de fimbriae de type 1) et quelle que soit leur résistance aux antibiotiques. [397]

De par son pH (2,5), la canneberge acidifie les urines, ce qui perturbe également la prolifération du colibacille qui préfère un pH neutre. L'odeur forte des urines est ainsi moins marquée, ce qui peut être intéressant chez les personnes atteintes d'incontinence urinaire. [401]

La question de l'utilisation de la cranberry dans le traitement curatif des infections urinaires reste en suspens puisque très peu d'études ont été réalisées à ce jour, la littérature scientifique concerne uniquement la prophylaxie.

En France, la seule indication officielle est la prévention des infections urinaires à *Escherichia coli* récidivantes. En Amérique du Nord, elle est également utilisée pour le traitement de la crise.

La posologie recommandée pour un traitement préventif des récurrences est de 36mg de PAC-A en une prise journalière, préférable à deux doses partielles de 18mg prises avec 12h d'intervalle (le niveau efficace d'anti-adhérence n'étant pas atteint). Ceci correspond à environ 300 mL de jus de cranberry par jour et permet d'éviter la récurrence d'infection dans plus d'un cas sur deux. [399]

On peut conseiller la cranberry tous les jours pendant 3 semaines pour éviter une éventuelle récurrence lors d'un premier épisode de cystite isolé, mais aussi tous les jours pendant 6 à 12 mois en cas de cystites récidivantes (plus de 3 épisodes par an), une prise systématique en post-coïtal, pendant une semaine en cas de sondage urinaire ou encore pendant toute la durée de la grossesse. Aucune limite de durée n'est définie. [401]

Les PAC sont totalement éliminés dans les urines en 12 heures. De ce fait, les compléments alimentaires destinés à lutter contre la gêne urinaire doivent être pris toutes les 12 heures et ceci pendant 10 jours. Dans la pratique officinale, les demandes de cranberry concernant « la gêne urinaire » (brûlure urinaire, pollakiurie, urines parfois troubles et malodorantes) sont nombreuses, pourtant on se place, ici, dans le cadre du

traitement et non de la prophylaxie. Les études scientifiques et les agences de santé françaises ne valident pas cette utilisation. [403]

9.1.1.2. Action anti-cancéreuse

Les scientifiques ont étudié les effets bénéfiques des canneberges sur la santé des voies urinaires depuis le XXème siècle. Au XXIème siècle, la protection apportée par ses composés contre le cancer et les maladies vasculaires a attiré davantage l'attention des chercheurs.

Une revue ciblant le cancer a révélé des effets positifs *in vitro* de la canneberge ou de ses composants dérivés contre 17 cancers différents, tandis que des études *in vivo* ont confirmé son action inhibitrice contre les cancers de l'œsophage, de l'estomac, du côlon, de la vessie, de la prostate, le glioblastome et le lymphome.

Cependant, l'identification des constituants de la canneberge ayant le plus fort potentiel inhibiteur de cancer et le mécanisme associé à cette inhibition restent encore à élucider. [420]

Les flavonoïdes de la canneberge possèdent des activités cytotoxiques et antiprolifératives *in vitro* contre plusieurs cancers.

Une étude a isolé les flavonoïdes de la canneberge par une méthode chromatographique. Ces flavonoïdes (en particulier le PAC DP-9 et la quercétine aglycone) ont réduit la viabilité des cellules cancéreuses de l'ovaire (modèles SKOV-3 et OVCAR-8), induit l'apoptose, entraîné l'activation de la caspase-3, la désactivation de la PARP (poly ADP-ribose polymérase) et de la voie MAPK-ERK, l'arrêt du cycle cellulaire ainsi qu'une augmentation de la sensibilité au cisplatine. L'expression et l'activation du récepteur de l'EGF ont également été réduites. [413]

Une autre étude rapporte les propriétés anticancéreuses et anti-angiogéniques des proanthocyanidines sur des cellules cancéreuses de l'ovaire résistantes à la chimiothérapie (blocage du cycle cellulaire, augmentation de la production des espèces réactives à l'oxygène et de l'apoptose, blocage du facteur de survie pro-AKT). Cette action est dose-dépendante. [414]

Certains flavonoïdes de la canneberge (quercétine 3-O-glucoside, isorhamnétine (3'-O-méthylquercétine), myricétine, quercétine) ont montré une forte activité inhibitrice

sur la croissance des cellules cancéreuses de la vessie. Cette cytotoxicité est sélective pour les cellules cancéreuses. [415]

Une étude a montré que la canneberge américaine stimule, *in vitro*, les voies apoptotiques (notamment les caspases) des cellules humaines de l'adénocarcinome de la prostate DU145 [417].

Enfin, une étude a montré l'effet protecteur potentiel de l'extrait de canneberge contre la cardiotoxicité induite par la doxorubicine chez le rat. La doxorubicine génère des radicaux libres qui entraînent une sérieuse cardiotoxicité limitant la dose. L'activité antioxydante puissante de la cranberry serait, en partie, responsable de cet effet protecteur. [419]

9.1.1.3. Autres actions

L'effet anti-adhésion a aussi des implications sur la formation de la plaque dentaire et l'inflammation des gencives en empêchant la formation du biofilm dentaire par *Streptococcus mutans* [408].

La canneberge pourrait également intervenir dans la prévention des ulcères gastriques. Des travaux ont montré que les PAC empêcheraient *H. pylori* d'adhérer à la membrane stomacale. [409]

Une étude en double aveugle, contrôlée contre placebo, sur 56 personnes a montré qu'une consommation journalière de jus de canneberge hypocalorique (240 mL deux fois par jour pendant 8 semaines) abaissait les marqueurs de risque cardiométabolique c'est-à-dire la protéine C-réactive, les triglycérides circulants, la glycémie à jeun et la pression artérielle diastolique [412].

9.1.2. Effets indésirables et toxicité

Peu d'effets indésirables ont été rapportés, seulement un effet laxatif, des épisodes de nausées et de reflux-gastro-oesophagiens en cas de consommation excessive [397].

Une équipe de recherche a rapporté la constitution de calculs oxaliques après absorption pendant de longues périodes en raison de l'excrétion accrue d'oxalates et une légère

acidification des urines. Il serait donc important de boire beaucoup lorsqu'on prend de la canneberge. [405] En revanche, l'ingestion de jus de cranberry semble diminuer le risque de lithiase phosphocalcique.

Il n'y a pas de contre-indication connue, la canneberge peut être prise pendant la grossesse, l'allaitement et chez l'enfant [401].

9.1.3. Interactions médicamenteuses connues

Un certain nombre de cas rapportés suggèrent que la canneberge peut augmenter l'INR chez les patients sous warfarine. La majorité des études pharmacodynamiques et pharmacocinétiques n'ont pas trouvé d'interaction significative entre les deux. Mais le contrôle renforcé de l'INR reste indispensable, en cas de consommation de canneberge, pour éviter tout risque hémorragique. [402, 458]

Administrée sous forme de jus, la cranberry est susceptible de modifier le pH gastrique et d'avoir un impact sur l'action des anti-acides [406].

Un cas d'interaction avec le tacrolimus a été rapporté avec une diminution asymptomatique de la concentration plasmatique de l'immunosuppresseur et un retour aux valeurs normales à l'arrêt de la cranberry [410].

Aucune interaction avec les principales enzymes métabolisant les médicaments (CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 3A4) n'est attendue. Les études *in vitro* et *in vivo* n'ont pas relevé de risque pharmacocinétique particulier. [411, 458]

La cranberry était consommée par 4 patientes interrogées.

Les anticancéreux peuvent induire une toxicité rénale et vésicale, la déshydratation qu'ils peuvent induire secondairement aux troubles digestifs sont des facteurs pouvant être à l'origine d'infections des voies urinaires chez les patientes atteintes de cancers gynécologiques et traitées par chimiothérapie.

6 patientes interrogées se sont plaintes de cystite.

Les recherches sur la cranberry montrent une sécurité d'emploi et aucune interaction médicamenteuse n'a été mise en évidence avec les antinéoplasiques.

Le pouvoir antioxydant est aussi cité comme motif d'utilisation par les patientes.

Les données actuelles permettent de conclure à un usage sûr de la cranberry. Par précaution, en raison de son fort pouvoir antioxydant, il serait toutefois favorable de conseiller sa consommation à distance de l'administration de la chimiothérapie.

10. Plante utilisée dans les troubles climatériques

10.1. La sauge officinale (*Salvia officinalis*)

10.1.1. Composition et intérêt de son usage

La sauge officinale, appelée aussi « herbe sacrée » ou « thé d'Europe » est un petit arbrisseau vivace, très aromatique, appartenant à la famille des Lamiaceae. On la retrouve sur les sols calcaires en région méditerranéenne.

C'est une plante médicinale utilisée depuis l'Antiquité, elle tient d'ailleurs son nom scientifique, *Salvia*, du latin *salvare*, qui signifie « guérir ».

La drogue est composée des feuilles qui contiennent :

- de l'huile essentielle (1 à 2,5%) : elle contient du camphre et 35 à 60% de thuyone (cétones) ;
- des tanins et composés phénoliques : dont l'acide caféique, l'acide rosmarinique, l'acide ellagique et l'acide chlorogénique ;
- des flavonoïdes : dont le lutéoline-7-glucoside, la rutine et la quercétine ;
- des diterpènes : acide carnosique et carnosol, rosmanol, salviol ;
- des triterpènes : riche en acide oléanique, acide ursolique. [310]

Les feuilles disposent d'une monographie à la Pharmacopée française (liste A).

L'huile essentielle est à proscrire en raison de la présence de thuyone qui est convulsivante et abortive. L'utilisation de sauge sclérée est préférable sous cette forme là. Elle fait l'objet de restriction de délivrance et autorisation de vente et est réservée au monopole pharmaceutique (décret N°2007-1221 du 3 août 2007).

Je n'aborderai donc pas les activités thérapeutiques de l'huile essentielle de sauge officinale.

La sauge est indiquée en cas de règles irrégulières, peu abondantes ou douloureuses ; pour atténuer les troubles de la ménopause, notamment les bouffées de chaleur ; pour traiter la transpiration excessive ; et lors de troubles digestifs fonctionnels (ballonnements, spasmes gastro-intestinaux, éructations, lenteur à la digestion). Ces deux dernières indications sont reconnues par la Commission européenne.

L'ESCOP reconnaît une indication spécifique pour les inflammations du pharynx, des gencives et des muqueuses de la bouche. La sauge est utilisée en gargarisme en cas de maux de gorge ou pour le traitement des aphtes.

10.1.1.1. Actions sur les symptômes de la ménopause et antisudorale

La sauge limite les bouffées de chaleur au moment de la ménopause ainsi que d'autres troubles liés à cette période. Elle est également efficace pour réguler une transpiration excessive. Elle a une action *oestrogen-like* décrite partout mais très peu documentée.

Dans un essai clinique ouvert et multicentrique mené dans huit cabinets en Suisse, 71 patientes ménopausées depuis 12 mois minimum et présentant au moins 5 bouffées de chaleur par jour ont été recrutées et traitées avec une préparation de sauge fraîche pendant 8 semaines. Les bouffées de chaleur ont été réduites de 64% après 2 mois de supplémentation (intensité, fréquence). D'autres paramètres psychologiques et gynécologiques liés à la ménopause ont également été significativement réduits. [370]

10.1.1.2. Actions anti-oxydante et anticancéreuse

Plusieurs études *in vitro* indiquent que les feuilles de sauge ont une activité anti-oxydante puissante grâce, principalement, à l'acide rosmarinique, le carnosol et l'acide carnosique [310].

La sauge augmente la résistance des cellules hépatiques de rats au stress oxydatif (augmentation de l'activité de GPx et diminution des dommages induits à l'ADN par les oxydants) [363].

Chez les rats diabétiques induits par la streptozotocine, l'acide rosmarinique augmente les activités de la CAT pancréatique, GPx, GST et de la SOD [310].

Des effets antioxydants et inhibiteurs de la peroxydation lipidique induite par des agents pro-oxydants dans des tissus cérébraux de rats ont également été rapportés (inhibition de la production de MDA) [362].

Les effets antiprolifératifs et cytotoxiques de la sauge officinale ont été décrits dans plusieurs études *in vitro*, notamment sur des cellules de carcinome hépatocellulaire (Hep G2) [365], de cancers colorectaux [364], de lymphomes et de leucémies [365]. Cette cytotoxicité est sélective vis-à-vis des lignées cancéreuses et n'affecte pas ou peu les cellules normales.

Des extraits de cette plante ont également montré des effets pro-apoptotiques et inhibiteurs de croissance sur les lignées cellulaires du cancer du sein (MCF-7), le carcinome du col de l'utérus (HeLa) et le carcinome du poumon (A549) [310].

Les activités anticancéreuses sont partiellement médiées par la suppression de l'activation de NF-κB. Des activités antiangiogénique et anti-migratoire ont également été mises en évidence.

10.1.1.3. Actions analgésique et anti-inflammatoire notamment dans les affections bucco-pharyngées

Des études pharmacologiques ont montré que *S. officinalis* avait des effets anti-inflammatoires et antinociceptifs. Les flavonoïdes et les terpènes sont les composés qui contribuent le plus probablement à ces actions. L'action anti-inflammatoire de l'acide ursolique est deux fois plus puissante que celle de l'indométhacine. [310]

Au cours d'un essai à double insu avec placebo, mené chez 286 patients, la sauge a soulagé efficacement la douleur causée par une pharyngite d'origine virale. Les chercheurs ont utilisé un extrait liquide aqueux (15 %) appliqué à l'aide d'un vaporisateur. [371]

D'autres études chez la souris ont montré des effets analgésique, impliquant un mécanisme opioïde, et anti-inflammatoire d'extraits hydro-alcooliques de feuilles de sauge officinale. [369]

Il a également été démontré que cette plante aide à contrôler la douleur neuropathique dans la neuropathie périphérique induite par la chimiothérapie [310].

10.1.1.4. Action neuroprotectrice

La sauge, comme d'autres plantes de la famille des Lamiacées, inhibe l'acétylcholinestérase de manière dose-dépendante. L'acide rosmarinique, constituant prédominant dans la plupart de ces plantes, influencerait fortement cet effet. [324]

Dans une étude clinique, en double aveugle, contrôlée contre placebo, menée auprès de 49 sujets souffrant de déficit cognitif léger à modéré, un extrait de sauge (teinture) équivalent à 1 g de sauge par jour pendant 4 mois a légèrement amélioré les performances cognitives des patients atteints de la maladie d'Alzheimer [372].

L'amélioration de la mémoire et de l'attention est aussi décrite chez les sujets âgés en bonne santé [310].

10.1.1.5. Actions hypoglycémiantes et hypolipémiantes

Des études pharmacologiques récentes ont montré que différents extraits de *S. officinalis* pouvaient diminuer la glycémie et les lipides sériques dans des conditions normales et diabétiques. L'acide rosmarinique et les flavonoïdes seraient impliqués dans ces actions. [310]

Un essai clinique, randomisé et contrôlé contre placebo a étudié l'efficacité et la tolérance d'un extrait de feuilles de sauge officinale (une capsule de 500 mg trois fois par jour) chez 40 patients diabétiques et hyperlipidémiques de type 2. La sauge a diminué significativement la glycémie à jeun, l'HbA1c, le cholestérol total, le taux de triglycérides et le LDL-cholestérol et, au contraire, a augmenté le HDL-cholestérol. Aucun effet indésirable n'a été signalé. [367]

Les feuilles de sauge diminuent également le poids corporel, la masse graisseuse abdominale, la résistance à l'insuline, la lipogenèse dans les adipocytes et l'inflammation dans un modèle d'obésité induite par un régime riche en graisses chez des souris [366].

10.1.1.6. Autres actions

La sauge officinale, comme d'autres espèces de la famille des Lamiacées (menthe poivrée, romarin, thym) présente, *in vitro*, une activité antivirale contre HSV-1 et -2 [368] et une activité antibactérienne contre les bactéries Gram positive (dont *E. faecalis*, *L. monocytogenes*, *S. epidermidis*) et Gram négative [310, 322].

Elle présente aussi des effets antifongiques, notamment sur le genre *Candida* [310].

Des concentrations élevées (500 µg/ml) d'extraits hydro-alcooliques de *Salvia officinalis* inhibent, *in vitro*, la maturation des ovocytes de souris ainsi que la prolifération et la sécrétion des cellules de la granulosa (couche cellulaire folliculaire granuleuse entourant l'ovocyte et responsable de la sécrétion de progestérone durant la 2ème moitié du cycle ovarien ou pendant les quatre premiers mois de la grossesse) [321].

10.1.2. Effets indésirables et toxicité

En respectant les doses, la sauge ne provoque que très rarement des effets indésirables, qui se traduisent dans ce cas par des nausées ou des vomissements. En revanche, au-delà de 15 g de feuilles par jour, elle est susceptible de causer une hypersalivation, des palpitations, des bouffées de chaleur, des vertiges et des convulsions. [310]

Des effets oestrogéniques (tensions mammaires, irritabilité...) peuvent être obtenus surtout en cas de surdosage et d'usage prolongé.

Le camphre, la thuyone et autres cétones terpéniques, contenus dans l'huile essentielle, sont considérés comme les composés les plus toxiques chez *S. officinalis*.

La sauge est contre-indiquée en cas de cancer hormono-dépendant et chez la femme enceinte ou qui allaite.

10.1.3. Interactions médicamenteuses connues

En raison de sa quantité en vitamine K, la sauge doit être utilisée avec précaution chez les personnes sous traitement anticoagulant.

Une recherche dans la base de données Hedrine a montré qu'une inhibition du CYP 2C9 et 2C19 et une induction du CYP 1A2, 3A4 et 2D6 ont été observées seulement *in vitro* [458].

La sauge était utilisée par 2 patientes interrogées.

Les bouffées de chaleur et plus généralement les troubles ménopausiques sont des symptômes que l'on retrouve fréquemment chez des patientes traitées pour un cancer gynécologique.

Cependant, la sauge et les autres plantes à actions oestrogéniques ne doivent pas être employées lorsque la tumeur surexprime des récepteurs hormonaux. Leur usage risque de favoriser la croissance de la tumeur et de réduire les chances de survie de la patiente. En cas de cancer non hormono-dépendant, il est tout à fait envisageable de les employer pour limiter les effets de la ménopause.

V. Discussion

1. Le biais

1.1. Manque de données sur certaines plantes

Certaines plantes, en provenance du monde entier, arrivées récemment sur le marché occidental des substances naturelles, mériteraient de faire l'objet d'études plus approfondies. On peut citer le cas du desmodium, parmi les plantes étudiées dans cette thèse, mais il en existe de nombreuses pour lesquelles nous avons peu de recul, notamment les plantes issues des médecines traditionnelles chinoises.

1.2. Manque d'études cliniques

Les études *in vitro* sont nombreuses, notamment sur des lignées cellulaires cancéreuses. Il existe également beaucoup de données chez l'animal. Mais, les études concernant les bénéfices thérapeutiques des plantes et leurs risques d'interactions avec les médicaments conventionnels chez l'Homme sont encore assez rares et regroupent souvent de faibles effectifs.

De plus, les études d'interactions sont pour la plupart menées sur des volontaires sains, mais les différentes populations de malades peuvent présenter des profils pharmacocinétiques particuliers, et des interactions, absentes chez le volontaire sain, peuvent se manifester chez des malades, notamment les insuffisants hépatiques et rénaux.
[149]

Quelques études *in vitro* traitant des interactions entre les plantes médicinales et les médicaments anticancéreux existent actuellement. Mais ces résultats ne sont pas confirmés chez l'Homme. Ces expérimentations permettent toutefois d'émettre des recommandations d'utilisation pour les patients traités par chimiothérapie, dans l'attente d'investigations supplémentaires validant ou non ces données.

1.3. L'intérêt des résultats « négatifs »

Il est coutumier de faire le constat que les résultats scientifiques « négatifs » peuvent se révéler fort utiles mais ils ne sont malheureusement que très rarement publiés. Cela est particulièrement le cas dans le domaine des interactions entre produits à base de plantes et médicaments. Si les résultats négatifs d'études réalisées *in vitro* ou *in vivo* chez l'animal sont d'intérêt moindre, les résultats cliniques obtenus chez l'Homme sont particulièrement importants pour la pratique quotidienne surtout lorsqu'ils viennent infirmer des études *in vitro* préalables qui ont entraîné inutilement l'alerte. En effet, il n'est pas rare de constater une absence de corrélation entre des études pharmacocinétiques chez le rat ou d'autres espèces de laboratoire et l'Homme, la prédictibilité des modèles animaux étant limitée dans ce domaine. [149]

1.4. Reproductibilité des études

Les études citées au cours de cette thèse utilisent des plantes sous diverses formes (poudre, extraits aqueux, hydro-alcoolique ou alcoolique). Suivant la forme employée, la composition en métabolites secondaires varie. Ces variations posent le problème du manque de reproductibilité des études et de la difficulté de l'interprétation des résultats. Pour ne rien arranger, les préparations à base de plantes médicinales ne sont généralement pas normalisées. Différents extraits de millepertuis, par exemple, pourraient donc avoir un profil différent en fonction de la nature et des taux de constituants qu'ils renferment. La comparaison des résultats entre les préparations est alors problématique. De plus, les plantes sont des mélanges complexes de dizaines voire centaines de principes potentiellement actifs, il est alors difficile de connaître quelle substance est à l'origine de l'effet observé. Les mécanismes d'action ne sont souvent pas clairement identifiés. Enfin, les expériences *in vitro* et *in vivo* sont pour la plupart réalisées avec des concentrations élevées, ce qui est peu comparable avec celles habituellement atteintes avec les doses usuelles.

2. Les substances « anti-cancer » et les anti-oxydants

Les connaissances scientifiques actuelles ne permettent pas de conclure sur l'efficacité des plantes médicinales et substances naturelles pour limiter la progression de cancers. Le terme d'aliment ou de plante « anti cancer » est abusif et trompeur. Cette carence de preuve d'efficacité thérapeutique n'empêche pourtant pas l'hypothèse ou la croyance en leurs bienfaits.

Ces substances peuvent être utilisées, en l'absence de données contradictoires, en évitant toutefois les doses importantes pendant l'administration des traitements anticancéreux classiques, par des patients qui cherchent, dans les produits naturels, des moyens d'augmenter leurs chances de guérison ou leur espérance de vie.

Ces plantes peuvent aussi combler et rassurer le malade pendant les phases de « vide thérapeutique » notamment la période entre l'annonce du diagnostic et le début du traitement, les semaines entre les cures de chimiothérapie ou même en prévention secondaire.

De plus, certains patients sont dans l'obligation d'arrêter leur traitement du fait d'une trop grande toxicité, d'une altération de leur état général trop importante ou car aucune thérapeutique à balance bénéfique/risque favorable ne peut être proposée. Cette alternative peut avoir son intérêt pour combler un vide pouvant être vécu comme un abandon par les malades.

De manière générale, on évitera cependant la prise de ces substances le jour de l'administration de la chimiothérapie, les 3-4 jours qui précèdent et la semaine suivante car elles pourraient potentiellement interférer avec le traitement.

Concernant le rôle des antioxydants chez des malades atteints de cancer, il apparaît comme ambivalent.

Il est vraisemblable que des antioxydants puissent avoir un effet bénéfique sur l'incidence des effets indésirables et il est possible qu'ils améliorent les taux de réponse et la survie dans certains cas. Mais des doses importantes exposent à un risque mal connu de diminution de l'efficacité des traitements anticancéreux et à des effets, au contraire, pro-oxydants néfastes. Il s'agit des fortes doses qui font craindre une interférence alors que les apports journaliers physiologiques provenant d'une alimentation équilibrée ne peuvent être déconseillés.

En revanche, en dehors des périodes d'administration des anticancéreux classiques, oxydants par définition, la supplémentation en plantes antioxydantes peut apporter des bénéfices dans la prise en charge globale du patient.

3. La prise de conscience des professionnels de santé, la place privilégiée du pharmacien

Il est du devoir du professionnel de santé d'amorcer une discussion avec leurs patients sur le sujet des médecines complémentaires, et notamment de la phytothérapie. En développant une relation de confiance, les professionnels pourront comprendre les raisons d'utilisation des plantes médicinales et personnaliser les conseils prodigués.

De par sa proximité et grâce à ses connaissances sur le médicament en général, le pharmacien d'officine joue un rôle clé dans la prise en charge des patients souhaitant ou consommant des plantes médicinales. Mais, il se doit aussi d'acquérir et de renouveler son savoir grâce à la formation continue.

Par ailleurs, la sortie de la réserve hospitalière de certains médicaments anticancéreux et leur dispensation à l'officine amènent de plus en plus de patients atteints d'un cancer au contact de leur pharmacien. La fréquence de ces contacts et la bonne connaissance des patients par le pharmacien d'officine lui procure une place privilégiée pour accompagner ces patients tout au long de leur traitement.

La prise de produits complémentaires chez les patients traités par chimiothérapie est importante, pour les bénéfices physiques et psychiques ressentis et leur implication dans la maladie et les traitements. C'est pourquoi, il est nécessaire d'évaluer au cas par cas l'utilisation des thérapies complémentaires chez ces patients, en fonction de :

- état physiopathologique (âge, comorbidités...);
- stade du cancer (localisé, métastasé) et de l'objectif de traitements (visée curative, palliative);
- niveau de risque d'interactions médicamenteuses avec les chimiothérapies, traitements associés, traitements chroniques;
- motif du recours aux produits complémentaires;
- bénéfice ressenti par le patient.

Ce travail permet d'aider le professionnel de santé à répondre à la demande de conseils des patients sur l'utilisation correcte et en toute sécurité de certaines plantes de phytothérapie. Un tableau des plantes et substances naturelles étudiées résume les avis d'utilisation que nous avons formulés (tableau 5).

Dans l'attente de données supplémentaires, il est recommandé que tout professionnel de santé adopte une attitude de prudence avec son patient et si besoin, l'oriente vers d'autres professionnels quand ses compétences ne permettent pas de répondre aux interrogations de celui-ci.

Tableau 5 : Résumé des avis formulés sur les 18 plantes et substances naturelles étudiées dans cette thèse

Plantes/ Substances naturelles	Avis sur l'utilisation concomitante avec les anticancéreux	Commentaires
Artichaut	Favorable	/
Aubépine	Favorable	- Exclure l'automédication chez les patients ayant des problèmes cardiovasculaires
Chardon-marie	Favorable	- Prise à distance de 3-4 jours de l'administration de la chimiothérapie
Cranberry	Favorable	- Surveillance INR si patient sous anticoagulant - Fort pouvoir antioxydant, prise à distance de l'administration de la chimiothérapie
Curcuma	Prudence Usage alimentaire	- <i>In vivo</i> , inhibition du CYP 1A2 et 2D6, induction CYP 2A6 - Prudence chez les patients prenant des médicaments fluidifiant le sang - Potentialisation ou diminution de l'efficacité de certains anticancéreux
Desmodium	Prudence	- Manque de données pharmacologiques et cliniques
Gelée royale	Défavorable	- Manque de données cliniques - Effets oestrogéniques
Gingembre	Favorable	- Prudence chez les patients prenant des médicaments fluidifiant le sang
<i>Ginkgo biloba</i>	Prudence	- Augmentation du risque de saignement chez les patients prenant des médicaments ayant des effets sur la fonction plaquettaire et/ou la coagulation - <i>In vivo</i> , induction du CYP 2C19 - Inhibition de UGT
Ginseng asiatique	Défavorable	- Résultats des études contradictoires - <i>In vivo</i> , inhibition de la P-gp
Gui	Prudence	- Inflammation au point d'injection, fièvre, maux de tête - Manque d'essais cliniques de bonne qualité méthodologique - Résultats <i>in vivo</i> contradictoires
Huile de foie de requin	Favorable	- Surveillance bilans hépatique et lipidique
Passiflore	Favorable	/
Propolis	Favorable	/
Radis noir	Favorable	/
Sauge	Défavorable	- Effets oestrogéniques
Spiruline	Favorable	- <i>In vivo</i> , inhibition du CYP 1A2 et 2E1
Valériane	Favorable	/

CONCLUSIONS

Le recours aux médecines alternatives et complémentaires parmi les malades atteints de cancers est une réalité dont l'ampleur est mal connue. Face à un cancer, dont l'évolution est toujours marquée par l'incertitude, cette utilisation s'inscrit dans une diversité de logiques comme le soulagement des souffrances physiques ou morales, l'amélioration de la qualité de vie, la lutte contre le cancer ou les récives ou encore la quête de sens. Certains malades souhaitent avoir un rôle actif, s'impliquer dans leur prise en charge médicale. Les femmes sont les plus consommatrices.

Les plantes médicinales occupent une place certaine dans ce paysage et on estime qu'entre 10 et 20% des malades les utilisent [131].

Leur légitimité repose sur des aspects scientifiques, la chimie et la pharmacologie, mais aussi sur leurs usages traditionnels et populaires dans différentes parties du globe qui sont bien souvent à l'origine des usages contemporains.

Les plantes incarnent le remède idéal qui soigne par une action multible, qui prend en charge l'individu dans son ensemble, là où les thérapeutiques conventionnelles visent un mécanisme précis. C'est une synergie de plusieurs substances qu'on appelle « totum » qui s'oppose au côté organiciste et spécialisé de la médecine classique.

Ce sujet est de plus en plus abordé dans le milieu de la cancérologie. Il est souvent vu par les médecins comme un concurrent qui pourrait influencer l'observance ou une source de problèmes supplémentaires vis-à-vis des thérapeutiques classiques (interactions médicamenteuses).

Dans notre enquête réalisée au sein du service de chimiothérapie de jour de l'hôpital de la Croix-rousse, nous avons évalué la prévalence de l'utilisation des médecines complémentaires chez les femmes atteintes d'un cancer gynécologique entre octobre 2014 et septembre 2015. L'objectif principal était de prévenir les éventuels interactions entre les médicaments anticancéreux et les plantes médicinales, fréquemment employées en automédication. Au total, 222 patientes ont été incluses dans l'étude dont 97 consommaient des produits complémentaires, soit 44% de la population interrogée. Nous avons fait le choix d'analyser 14 plantes et 4 substances d'origine naturelle parmi celles étant les plus consommées afin de fournir aux professionnels de santé des informations fiables

concernant la sécurité de ces produits et des éléments de réponse sur leur efficacité afin de répondre aux interrogations des patients. Nous pouvons citer les cas de l'artichaut et du chardon-marie qui peuvent être conseillés sans risque pour lutter contre les dyspepsies et les troubles hépatiques. En revanche, pour le desmodium, bénéficiant d'une grande popularité dans le domaine de la cancérologie, le manque d'études cliniques nous invite à nous interroger sur l'intérêt thérapeutique de cette plante. D'autres substances comme la gelée royale ou la sauge ne devront pas être employées lors de cancers hormono-dépendants en raison d'une activité oestrogénique. Nous nous sommes également positionnés sur des substances dites "anti-cancer" comme le gui et l'huile de foie de requin dont les promesses miraculeuses sur les sites grand public attirent un grand nombre de patients.

La multiplication des modèles expérimentaux et des mécanismes pharmacologiques observés permet d'apporter de nombreuses connaissances sur le potentiel de ces substances à interagir à presque tous les stades du processus de cancérisation et à travers une multitude de voies. Les données précliniques ont tendance à être hypertrophiées par rapport aux données cliniques qui restent bien marginales, ce qui limite le niveau des preuves permettant d'évaluer l'efficacité de ces substances.

De plus, contrairement aux médicaments, les plantes médicinales sont, par définition, formées de plusieurs constituants pharmacologiquement actifs, ce qui rend les recherches sur les mécanismes d'action et les interactions plantes-médicaments plus complexes.

Le rôle des cytochromes est déjà relativement bien connu dans les interactions plantes-médicament, cependant la littérature récente s'intéresse de plus en plus aux enzymes de phases II notamment les UDP-glucuronyltransférases (UGT) et à d'autres types de transporteurs. Certaines plantes, comme le curcuma et la valériane, perturbent l'activité de certaines UGT et sont susceptibles d'interférer avec des médicaments pour lesquels ces enzymes jouent un rôle clé lors de leur élimination (estradiol, morphine...). Cela laisse présager qu'une littérature clinique s'intéressant à ces mécanismes verra le jour prochainement. [149]

Le rôle principal du professionnel de santé est d'apporter une information de qualité, objective et dans l'intérêt de son patient.

Au cours de sa formation initiale, le pharmacien d'officine reçoit des enseignements concernant la biologie végétale, la botanique, la pharmacognosie et la phytothérapie. Ces connaissances lui permettent de répondre aux besoins d'information des patients.

Il se doit d'avoir une bonne connaissance des protocoles thérapeutiques administrés aux malades pour identifier les délais adéquats. Pour un traitement pour lequel nous disposons de données fiables sur l'issue, il semble raisonnable d'éviter au maximum toute interférence avec celui-ci. En revanche, pour des traitements dont les bénéfices espérés sont faibles et/ou incertains, envisager des interventions complémentaires paraît tout à fait acceptable.

L'anticipation du risque d'interaction médicamenteuse passe également, pour les plantes médicinales, par une meilleure connaissance du contenu des préparations à base de plantes d'utilisation courante, de leur pureté, de leur procédé de fabrication, avec comme principal objectif la dispensation de produits de qualité pharmaceutique et sûrs.

Parallèlement à la discussion établie entre les praticiens et leurs patients sur leur consommation de produits à base de plantes, les données scientifiques et cliniques concernant l'innocuité et l'efficacité de ces produits en cancérologie restent insuffisantes. Ce qui soulève la question de savoir qui devrait financer de telles études ? Un sondage récent indique que ni l'industrie pharmaceutique ni l'industrie des plantes ne sont enclines à assumer cette responsabilité. [146]

CONCLUSIONS

THESE SOUTENUE PAR: Mme DARNE Marion

Le recours aux médecines alternatives et complémentaires parmi les malades atteints de cancers est une réalité dont l'ampleur est mal connue. Face à un cancer, dont l'évolution est toujours marquée par l'incertitude, cette utilisation s'inscrit dans une diversité de logiques comme le soulagement des souffrances physiques ou morales, l'amélioration de la qualité de vie, la lutte contre le cancer ou les récurrences ou encore la quête de sens. Certains malades souhaitent avoir un rôle actif, s'impliquer dans leur prise en charge médicale. Les femmes sont les plus consommatrices.

Les plantes médicinales occupent une place certaine dans ce paysage et on estime qu'entre 10 et 20% des malades les utilisent [131]. Leur légitimité repose sur des aspects scientifiques mais aussi sur leurs usages traditionnels et populaires dans différentes parties du globe qui sont bien souvent à l'origine des usages contemporains. Les plantes incarnent le remède idéal qui soigne par une action multicible, qui prend en charge l'individu dans son ensemble, là où les thérapeutiques conventionnelles visent un mécanisme précis. C'est une synergie de plusieurs substances qu'on appelle « totum » qui s'oppose au côté organiciste et spécialisé de la médecine classique. Ce sujet est de plus en plus abordé dans le milieu de la cancérologie. Il est souvent vu par les médecins comme un concurrent qui pourrait influencer l'observance ou une source de problèmes supplémentaires vis-à-vis des thérapeutiques classiques (interactions médicamenteuses).

Dans notre enquête réalisée au sein du service de chimiothérapie de jour de l'hôpital de la Croix-rousse, nous avons évalué la prévalence de l'utilisation des médecines complémentaires chez les femmes atteintes d'un cancer gynécologique entre octobre 2014 et septembre 2015. L'objectif principal était de prévenir les éventuelles interactions entre les médicaments anticancéreux et les plantes médicinales, fréquemment employées en automédication. Au total, 222 patientes ont été incluses dans l'étude dont 97 consommaient des produits complémentaires, soit 44% de la population interrogée. Nous avons fait le choix d'analyser 14 plantes et 4 substances d'origine naturelle parmi celles étant les plus consommées afin de fournir aux professionnels de santé des informations fiables concernant la sécurité de ces produits et des éléments de réponse sur leur efficacité afin de répondre aux interrogations des patients. Nous pouvons citer les cas de l'artichaut et du chardon-marie qui peuvent être conseillés sans risque pour lutter contre les dyspepsies et les troubles hépatiques. En revanche, pour le desmodium, bénéficiant d'une grande popularité dans le domaine de la cancérologie, le manque d'études cliniques nous invite à nous interroger sur l'intérêt thérapeutique de cette plante. D'autres substances, comme la gelée royale ou la sauge, ne devront pas être employées lors de cancers hormono-dépendants en raison d'une activité oestrogénique. Nous nous sommes également positionnés sur des substances dites "anti-cancer" comme le gui et l'huile de foie de requin dont les promesses miraculeuses sur les sites grand public attirent un grand nombre de patients.

La multiplication des modèles expérimentaux et des mécanismes pharmacologiques observés permet d'apporter de nombreuses connaissances sur le potentiel de ces substances à interagir à presque tous les stades du processus de cancérisation et à travers une multitude de voies. Les données précliniques ont tendance à être hypertrophiées par rapport aux données cliniques qui restent bien marginales, ce qui limite le niveau des preuves permettant d'évaluer l'efficacité de ces substances. De plus, contrairement aux médicaments, les plantes sont, par définition, formées de plusieurs constituants pharmacologiquement actifs, ce qui rend les recherches sur les mécanismes d'action et les interactions plantes-médicaments plus complexes. Le rôle des cytochromes est déjà relativement bien connu dans les interactions plantes-médicaments, cependant la littérature récente s'intéresse de plus en plus aux enzymes de phases II notamment les UDP-glucuronyltransférases (UGT) et à d'autres types de transporteurs. Certaines plantes, comme le curcuma et la valériane, perturbent l'activité de certaines UGT et sont susceptibles d'interférer avec des médicaments pour lesquels ces enzymes jouent un rôle clé lors de leur élimination (estradiol, morphine...). Cela laisse présager qu'une littérature clinique s'intéressant à ces mécanismes verra le jour prochainement. [149]

Le rôle principal du professionnel de santé est d'apporter une information de qualité, objective et dans l'intérêt de son patient. Au cours de sa formation initiale, le pharmacien d'officine reçoit des enseignements concernant la biologie végétale, la botanique, la pharmacognosie et la phytothérapie. Ces connaissances lui permettent de répondre aux besoins d'information des patients. Il se doit d'avoir une bonne connaissance des protocoles thérapeutiques administrés aux malades pour identifier les délais adéquats. Pour un traitement pour lequel nous disposons de données fiables sur l'issue, il semble raisonnable d'éviter au maximum toute interférence avec celui-ci. En revanche, pour des traitements dont les bénéfices espérés sont faibles et/ou incertains, envisager des interventions complémentaires paraît tout à fait acceptable. L'anticipation du risque d'interaction médicamenteuse passe également, pour les plantes médicinales, par une meilleure connaissance du contenu des préparations à base de plantes d'utilisation courante, de leur pureté, de leur procédé de fabrication, avec comme principal objectif la dispensation de produits de qualité pharmaceutique et sûrs. Parallèlement à la discussion établie entre les praticiens et leurs patients sur leur consommation de produits à base de plantes, les données scientifiques et cliniques concernant l'innocuité et l'efficacité de ces produits en cancérologie restent insuffisantes. Ce qui soulève la question de savoir qui devrait financer de telles études ? Un sondage récent indique que ni l'industrie pharmaceutique ni l'industrie des plantes ne sont enclines à assumer cette responsabilité. [146]

Le Président de la thèse,

Nom : Dijoux-FRANCA

Signature :

Vu et permis d'imprimer, Lyon, le 07/11/18
Vu, la Directrice de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Faculté de Pharmacie

Pour le Président de l'Université Claude Bernard Lyon 1,

Professeure C. VINCIGUERRA

Bibliographie

- 1- Sicard J, Minighetti P, Rey JB, Launay-Vacher V. CancerOfficine® 2012: Compte-rendu du congrès américain de cancérologie, par des pharmaciens, pour des pharmaciens®. *J pharm clin* 2012; 31(3): 167-80
- 2- Fort P, Marsault B, Hertzog A, Dubost E, Tourani JM, Princet I. Use of complementary medicines by patients treated with chemotherapy: survey in a French day care unit. *Journal of Clinical Oncology* 2012; e19555
- 3- Kulkarni SK, Bhutani MK, Bishnoi M. Antidepressant activity of curcumin: involvement of serotonin and dopamine system. *Psychopharmacology (Berl)* 2008; 201(3): 435-42
- 4- Huet M, Fleurentin J. Curcuma, thé vert et chardon-marie: quelle stratégie adopter en prévention du cancer ou en complément des traitements. *Hegel* 2013; 3(4): 268-81
- 5- Al-Karawi D, Al Mamoori DA, Tayyar Y. The role of curcumin administration in patients with major depressive disorder: mini meta-analysis of clinical trials. *Phytother Res* 2016; 30(2): 175-83
- 6- Träger-Maury S, Tournigand C, Maindrault-Goebel F, Afchain P, de Gramont A, Gervais H. Utilisation de médecine complémentaire chez les patients atteints de cancer dans un service de cancérologie français. *Bull Cancer* 2007; 94(11): 1017-25
- 7- Rodrigues M. Utilisation des médecines alternatives et complémentaires par les patients en cancérologie: résultats de l'étude MAC-AERIO. Eurocancer 2010; compte-rendu du XXIIIe congrès, 22-23-24 juin 2010; Palais des congrès, Paris Montrouge; John Libbey Eurotext, 2010, p.95-6
- 8- Simon L, Prebay D, Beretz A, Bagot JL, Lobstein A, Rubinstein I, et al. Médecines complémentaires et alternatives suivies par les patients cancéreux en France. *Bull cancer* 2007; 94(5): 483-8
- 9- Newman DJ, Cragg GM. Natural products as sources of new drugs over the 30 years from 1981 to 2010. *J Nat Prod* 2012; 75(3): 311-35
- 10- Hatcher H, Planalp R, Cho J, Torti FM, Torti SV. Curcumin: from ancient medicine to current clinical trials. *Cell Mol Life Sci* 2008; 65(11): 1631-52
- 11- Kunnumakkara AB, Anand P, Aggarwal BB. Curcumin inhibits proliferation invasion, angiogenesis and metastasis of different cancers through interaction with multiple cell signaling proteins. *Cancer Lett* 2008; 269(2): 199-225
- 12- Dorai T, Cao YC, Dorai B, Buttyan R, Katz AE. Therapeutic potential of curcumin in human prostate cancer. III. Curcumin inhibits proliferation induces apoptosis, and inhibits angiogenesis of LNCaP prostate cancer cells in vivo. *Prostate* 2001; 47(4): 293-303
- 13- Lin YG, Kunnumakkara AB, Nair A, Merritt WN, Han LY, Armaiz-Pena GN, et al. Curcumin inhibits tumor growth and angiogenesis in ovarian carcinoma by targeting the nuclear factor-kappa B pathway. *Clin Cancer Res* 2007; 13(11): 3423-30
- 14-Kunnumakkara AB, Guha S, Krishnan S, Diagaradjane P, Gelovani J, Aggarwal BB. Curcumin potentiates antitumor activity of gemcitabine in an orthotopic model of pancreatic cancer through suppression of proliferation, angiogenesis, and inhibition of nuclear factor-kappaB regulated gene products. *Cancer Res* 2007; 67(8): 3853-61

- 15- Hong JH, Ahn KS, Bae E, Jeon SS, Choi HY. The effects of curcumin on the invasiveness of prostate cancer in vitro and in vivo. *Prostate cancer Prostatic Dis* 2006; 9(2): 147-52
- 16- Aggarwal BB, Shishodia S, Takada Y, Banerjee S, Newman RA, Price JE. Curcumin puppresses the paclitaxel-induced nuclear factor-kappaB pathway the breast cancer cells and inhibits lung metastasis of human breast cancer in nude mice. *Clin Cancer Res* 2005; 11(20): 7490-8
- 17- Ichiki K, Mitani N, Doki Y, Hara H, Misaki T, Saiki I. Regulation of activation protein-1 activity in the mediastinal lymph node metastasis of lung cancer. *Clin Exp Metastasis* 2000; 18(7): 539-45
- 18- Jéhannin-Ligier K, Dantony E, Brossard N, Molinié F, Defossez G, Delafosse P, Remontet L, et al. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2017 - Rapport technique. Saint-Maurice : Santé publique France, 2017. 80 p.
- 19- Jagetia G. Natural agents that can sensitive tumor cells to chemotherapy and radiation therapy, in: bonavida, (ed) sensitization of cancer cells for chemo/ immuno/ radio-therapy. (Internet) Totowa, NJ: Humana Press; 2008. p211-40
- 20- Liao JC, Tsai JC, Liu CY, Huang HC, Wu LY, Peng WH. Antidepressant-like activity of turmerone in behavioral despair tests in mice. *BMC Complement Altern Med* 2013; 13: 299
- 21- Santé publique France. Communiqué de presse - Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. 11/07/2013
- 22- Santé publique France et Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques. L'état de santé de la population en France Rapport 2017 - Principales causes de décès et de morbidité
- 23- Choi GY, Kim HB, Hwang ES, Lee S, Kim MJ, Choi JY, et al. Curcumin alters neural plasticity and viability of intact hippocampal circuits and attenuates behavioral despair and COX-2 expression in chronically stressed rats. *Mediators Inflamm* 2017; 6280925
- 24- Moghadamtousi SZ, Kadir HA, Hassandarvish P, Tajik H, Abubakar S, Zandi K. A review on antibacterial, antiviral, and antifungal activity of curcumin. *BioMed Research International* 2014; ID 186864
- 25- Gupta SC, Patchva S, Aggarwal BB. Therapeutic roles of curcumin: lessons learned from clinical trials. *The AAPS Journal* 2013; 15(1): 195-218
- 26- Vaughn AR, Branum A, Sivamani RK. Effects of turmeric (*Curcuma longa*) on skin health: a systematic review of the clinical evidence. *Phytother Res* 2016; 30(8): 1243-64
- 27- Sharma RA, McLelland HR, Hill KA, Ireson CR, Euden SA, Manson MM, et al. Pharmacodynamic and pharmacokinetic study of oral curcuma extract in patients with colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2001; 7(7): 1894-900
- 28- Dhillon N, Aggarwal BB, Newman RA, Wolff RA, Kunnumakkara AB, Abbruzzese JL, et al. Phase II trial of curcumin in patients with advanced pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2008; 14(14): 4491-9
- 29- Jiang S, Han J, Li T, Xin Z, Ma Z, Di W, et al. Curcumin as a potential protective compound against cardiac diseases. *Pharmacological Research* 2017; 119: 373-83
- 30- Chuengsamarn S, Rattanamongkolgul S, Luechapudiporn R, Phisalaphong C, Jirawatnotai S. Curcumin extract for prevention of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2012; 35(11): 2121-7
- 31- Jurenka JS. Anti-inflammatory properties of curcumin, a major constituent of *Curcuma longa*: A review of preclinical and clinical research. *Alternative Medicine Review* 2009; 14(2): 141-53

- 32- Zhou QM, Sun Y, Lu YY, Zhang H, Chen QL, Su SB. Curcumin reduces mitomycin C resistance in breast cancer stem cells by regulating Bcl-2 family-mediated apoptosis. *Cancer Cell Int* 2017; 17: 84
- 33- Terlikowska KM, Witkowska AM, Zujko ME, Dobrzycka B Terlikowski SJ. Potential application of curcumin and its analogues in the treatment strategy of patients with primary epithelial ovarian cancer. *Int J Mol Sci* 2014; 15(12): 21703-22
- 34- Yin H, Guo R, Xu Y, Zheng Y, Hou Z, Dai X, et al. Synergistic antitumor efficiency of docetaxel and curcumin against lung cancer. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* 2012; 44(2): 147-53
- 35- Chen Y, Liu WH, Chen BL, Fan L, Han Y, Wang G, et al. Plant polyphenol curcumin significantly affects CYP1A2 and CYP2A6 activity in healthy, male Chinese volunteers. *Ann Pharmacother* 2010; 44(6): 1038-45
- 36- Daveluy A, Géniaux H, Thibaud L, Mallaret M, Miremont-Salamé G, Haramburu F. Probable interaction between an oral vitamin K antagonist and turmeric (*Curcuma longa*). *Thérapie* 2014; 69(6): 519-20
- 37- Tyagi A, Raina K, Singh RP, Gu M, Agarwal C, Harrison G, et al. Chemopreventive effects of silymarin and silibinin on N-butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine induced urinary bladder carcinogenesis in male ICR mice. *Mol Cancer Ther* 2007; 6(12 Pt 1): 3248-55
- 38- Gu M, Singh RP, Dhanalakshmi S, Mohan S, Agarwal R. Differential effect of silibinin on E2F transcription factors and associated biological events in chronically UVB-exposed skin versus tumors in SKH-1 hairless mice. *Mol Cancer Ther* 2006; 5(8): 2121-9
- 39- Velmunugan B, Gangar SC, Kaur M, Tyagi A, Deep G, Agarwal R. Silibinin exerts sustained growth suppressive effect against human colon carcinoma SW480 xenograft by targeting multiple signaling molecules. *Pharm Res* 2010; 27(10): 2085-97
- 40- Yan Y, Wang Y, Tan Q, Lubet RA, You M. Efficacy of deguelin and silibinin on benzo(a)pyrene-induced lung tumorigenesis in A/J mice. *Neoplasia*. 2005; 7(12): 1053-7
- 41- Kohno H, Suzuki R, Sugie S, Tsuda H, Tanaka T. Dietary supplementation with silymarin inhibits 3,2'-dimethyl-4-aminobiphenyl induced prostate carcinogenesis in male F344 rats. *Clin Cancer Res* 2005; 11(13): 4962-7
- 42- Ramakrishnan G, Raghavendran HR, Vinodhkumar R, Devaki T. Suppression of N-nitrosodiethylamine induced hepatocarcinogenesis by silymarin in rats. *Chem Biol Interact* 2006; 161(2): 104-14
- 43- Yanaida Y, Kohno H, Yoshida K, Hirose Y, Yamada Y, Mori H, et al. Dietary silymarin suppresses 4-nitroquinoline 1-oxide induced tongue carcinogenesis in male F344 rats. *Carcinogenesis*; 23(5): 787-94
- 44- Tyagi A, Sharma Y, Agarwal C, Agarwal R. Silibinin impairs constitutively active TGF α -EGFR autocrine loop in advanced human prostate carcinoma cells. *Pharm Res* 2008; 25(9): 2143-50
- 45- Mateen S, Tyagi A, Agarwal C, Singh RP, Agarwal R. Silibinin inhibits human non-small cell lung cancer cell growth through cell-cycle arrest by modulating expression and function of key cell-cycle regulation. *Mol Carcinog* 2010; 49(3): 247-58
- 46- Wang HJ, Tashiro S, Onodera S, Ikejima T. Inhibition of insulin-like growth factor 1 receptor signaling enhanced silibinin-induced activation of death receptor and mitochondrial apoptotic pathways in human breast cancer MCF-7 cells. *Pharmacol Sci* 2008; 107(3): 260-9
- 47- Singh RP, Tyagi A, Sharma G, Mohan S, Agarwal R. Oral silibinin inhibits in vivo human bladder tumor xenograft growth involving down-regulation of survivin. *Clin Cancer Res* 2008; 14(1): 300-8

- 48- Varghese L, Agarwal C, Tyagi A, Singh RP, Agarwal R. Silibinin efficacy against human hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2005; 11(23): 8441-8
- 49- Kim S, Choi JH, Lim HI, Lee SK, Kim WW, Kim JS, et al. Silibinin prevents TPA-induced MMP-9 expression and VEGF secretion by inactivation of the Raf/MEK/ERK/ pathway in MCF-7 human breast cancer cell. *Phytomedicine* 2009; 16(6-7): 573-80
- 50- Yang SH, Lin JK, Chen WS, Chiu JH. Antiangiogenic effect of silymarin on colon cancer LoVocell line. *J Surg Res* 2003; 113(1): 133-8
- 51- Tyagi A, Singh RP, Ramasamy K, Raina K, Redente EF, Dwyer-Nield LD, et al. Growth inhibition and regression of lung tumors by silibinin: modulation of angiogenesis by macrophage-associated cytokines and nuclear factor-kappa B and signal transducers and activators of transcription 3. *Cancer Prev Res (Phila)* 2009; 2(1): 74-83
- 52- Deep G, Agarwal R. Antimetastatic efficacy of silibinin: molecular mechanisms and therapeutic potential against cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2010; 29(3): 447-63
- 53- Colombo V, Lupi M, Falcetta F, Forestieri D, D'Incalci M, Ubezio P. Chemotherapeutic activity of silymarin combined with doxorubicin or paclitaxel in sensitive and multidrug-resistant colon cancer cells. *Cancer Chemoter Pharmacol* 2011; 67(2): 369-79
- 54- Dhanalakshmi S, Agarwal P, Glode LM, Agarwal R. Silibinin sensitizes human prostate carcinoma DU145 cells to cisplatin- and carboplatin- induced growth inhibition and apoptotic death. *Int J Cancer* 2003 Sep; 106(5): 699-705
- 55- Jiang YY, Wang HJ, Wang J, Tashiro S, Onodera S, Ikejima T, . The protective effect of silibinin against mitomycin C-induced intrinsic apoptosis in human melanoma A375-S2 cells. *J Pharmacol Sci* 2009; 111(2): 137-46
- 56- Flaig TW, Su LJ, Harrison G, Agarwal R, Glodé LM. Silibinin synergizes with mitoxantrone to inhibit cell growth and induce apoptosis in human prostate cancer cells. *Int J Cancer* 2007; 120(9): 2028-33
- 57- Abdelmeguid NE, Chmairie HN, Abou Zeinab NS. Silymarin ameliorates cisplatin-induced hepatotoxicity in rats: histopathological and ultrastructural studies. *Pak J Biol Sci* 2010; 13(10): 463-79
- 58- Raskovic A, Stilinovic N, Kolarovic J, Vasovic V, Vukmorovic, S, Mikov M. The protective effects of silymarin against doxorubicin-induced cardiotoxicity and hepatotoxicity in rats. *Molecules* 2011; 16(10): 8601-13
- 59- Chebat A, Skalli S, Benkirane R, Soulaymani M, Khettab M, Kahouadji A. Evaluation de risques des événements indésirables liés à l'usage des plantes médicinales chez les enfants atteints de maladies hématologiques et cancéreuses. *Phytothérapie* 2015; 13: 176-84
- 60- Taburet AM, Furlan L. Le système des cytochromes P450: définition, rôle et implication dans la pharmacocinétique des anti-infectieux. *La Lettre de l'Infectiologue* 2000; 15(1): 12-7
- 61- Santucci R, El Aatmani A, Lescoute A, Levêque D, Serra S, Bergerat JP, et al. Fréquence des effets indésirables graves imputables à un potentiel défaut d'éducation thérapeutique chez des patients traités par chimiothérapie anticancéreuse. *Bulletin du Cancer* 201; 98(2)
- 62- Izzo AA, Ernst E. Interactions between herbal medicines and prescribed drugs. *Drugs* 2009; 69(13): 1777-98

- 63- Kennedy J, Wang CC, Wu CH. Patient disclosure about herb and supplement use among adults in the US. *Evid Based Complement Alternat Med* 2008; 5: 451-6
- 64- Schraub S, Eav S, Scott R, Marx E. Etude psychologique du recours aux médecines parallèles en cancérologie. *Psycho-Oncol* 2011; 5: 157-67
- 65- Schraub S. Quelle attitude devant une demande de médecine parallèle? *Revue Oncologie* 2002; 3(8): 416-9
- 66- Lee MM, Lin SS, Wrench MR, Adler SR, Eisenberg D. Alternative therapies used by women with breast cancer in four ethnic populations. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 42-7
- 67- Eisenberg DM, Kessler RC, Van Rompay MI, Kaptchuk TJ, Wilkey SA, Appel S, et al. Perceptions about complementary therapies relative to conventional therapies among adults who use both: results from a National Survey. *Ann Intern Med* 2001; 15: 344-51
- 68- Dilhuydy JM. Les médecines complémentaires et alternatives en cancérologie: traitements inédits ou pratiques inapprouvées. 27es journées de la SFSPM, Deauville, novembre 2005: 396-416
- 69- Cohen P, Legrand E. Alimentation et cancers. Personnes atteintes et autorités alternatives. *Anthropologie et santé* 2011; 2: 1-23
- 70- Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, Williams DK, Gentry WB, Cui Y, et al. Clinical assessment of effects of botanical supplementation on CYP 450 phenotypes in the elderly: St John's wort, garlic oil, *Panax ginseng* and *Ginkgo biloba*. *Drugs Aging* 2005; 22: 525-39
- 71- Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, Williams DK, Gentry WB, Cui Y, et al. Cytochrome P450 phenotypic ratios for predicting herb-drug interactions in humans. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72: 276-87
- 72- Armutcu F, Akyol S, Ustunsoy S, Turan FF. Therapeutic potential of caffeic acid phenethyl ester and its anti-inflammatory and immunomodulatory effects (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine* 2015; 9: 1582-8
- 73- Tolba MF, Azab SS, Khalifa AE, Abdel-Rahman SZ, Abdel-Naim AB. Caffeic Acid Phenethyl Ester, a promising component of propolis with a plethora of biological activities: A review on its anti-inflammatory, neuroprotective, hepatoprotective and cardioprotective effects. *International Union of Biochemistry and Molecular Biology* 2013; 65(8): 699-709
- 74- Di Pierro F, Zanvit A, Colombo M. Role of a proprietary propolis-based product on the wait-and-see approach in acute otitis media and in preventing evolution to tracheitis, bronchitis, or rhinosinusitis from nonstreptococcal pharyngitis. *Int J Gen Med* 2016; 9: 409-14
- 75- Rosenblatt M, Mindes J. Spontaneous hyphema associated with ingestion of *Ginkgo biloba* extract. *N Engl J Med* 1997; 366: 1108
- 76- Meisel C, John A, Roots I. Fatal intracerebral massbleeding associated with *Ginkgo biloba* and ibuprofen. *Atherosclerosis* 2003; 167: 367
- 77- Markowitz JS, Donovan JL, Lindsay DeVane C, Spikes L, Chavin KD. Multiple-dose administration of *Ginkgo biloba* did not affect cytochrome P450 2D6 or 3A4 activity in normal volunteers. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23: 576-81
- 78- Mohutsky MA, Anderson GD, Miller JW, Elmer GW. *Ginkgo biloba*: evaluation of CYP 2C9 drug interactions in vitro and in vivo. *Am J Ther* 2006; 13: 24-31

- 79- Robertson SM, Davey RT, Voell J, Formentini E, Alfaro RM, Penzak SR. Effect of ginkgo biloba extract on lopinavir, midazolam, and fexofenadine pharmacokinetics in healthy subjects. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 591-9
- 80- Uchida S, Yamada H, Li XD, Maruyama S, Ohmori Y, Oki T, et al. Effects of ginkgo biloba extract on pharmacokinetics and pharmacodynamics of tolbutamide and midazolam in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2006; 46: 1290-8
- 81- Yin OQ, Tomlinson B, Waye MM, Chow AH, Chow MS. Pharmacogenetics and herb-drug interactions with *Ginkgo biloba* and omeprazole. *Pharmacogenetics* 2004; 14: 841-50
- 82- Kupiec T, Raj V. Fatal seizures due to potential herb-drug interactions with *Ginkgo biloba*. *J Anal Toxicol* 2005; 29: 755-8
- 83- Lin YY, Chu SJ, Tsai SH. Association between priapism and concurrent use of risperidone and *Ginkgo biloba*. *Mayo Clin Proc* 2007; 82: 1289-90
- 84- Sodrud IMD, Wang C, Chen X, Du J, Sun H. Role of ginsenosides in reactive oxygen species-mediated anticancer therapy. *Oncotarget* 2017; 9(2): 2931-50
- 85- Bae JK, Kim YJ, Chae HS, Kim DY, Choi HS, Chin YW, et al. Korean red ginseng extract enhances paclitaxel distribution to mammary tumors and its oral bioavailability by P-glycoprotein inhibition. *Xenobiotica* 2017; 47(5): 450-9
- 86- Kim MG, Kim Y, Jeon JY, Kim DS. Effect of fermented red ginseng on cytochrome P450 and P-glycoprotein activity in healthy subjects, as evaluated using the cocktail approach. *Br J Clin Pharmacol* 2016; 82(6):1580-90
- 87- Li W, Yan MH, Liu Z, Wang Z, Chen C, Zhang J, et al. Ginsenoside Rg5 ameliorates cisplatin-induced nephrotoxicity in mice through inhibition of inflammation, oxidative stress, and apoptosis. *Nutrients* 2016; 8(9): e566
- 88- Lee JI, Ha YW, Choi TW, Kim HJ, Kim SM, Jang HJ, et al. Cellular uptake of ginsenosides in Korean white ginseng and red ginseng and their apoptotic activities in human breast cancer cells. *Planta Med* 2011; 77(2): 133-40
- 89- Yuan Z, Jiang H, Zhu X, Liu X, Li J. Ginsenoside Rg3 promotes cytotoxicity of Paclitaxel through inhibiting NF- κ B signaling and regulating Bax/Bcl-2 expression on triple-negative breast cancer. *Biomed Pharmacother* 2017; 89: 227-32
- 90- Yu Y, Zhou Q, Hang Y, Bu X, Jia W. Antiestrogenic effect of 20S-protopanaxadiol and its synergy with tamoxifen on breast cancer cells. *Cancer* 2007; 109(11): 2374-82
- 91- Kwak JH, Park JY, Lee D, Kwak JY, Park EH, Kim KH, et al. Inhibitory effects of ginseng saponins on the proliferation of triple negative breast cancer MDA-MB-231 cells. *Bioorg Med Chem Lett* 2014; 24(23): 5409-12
- 92- Zhang Y, Wang XQ, Liu H, Liu J, Hou W, Lin HS. A multicenter, large-sample, randomized clinical trial on improving the median survival time of advanced non-small cell lung cancer by combination of Ginseng Rg3 and chemotherapy. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2018; 40(4): 295-9
- 93- Yamada N, Araki H, Yoshimura H. Identification of antidepressant-like ingredients in ginseng root (*Panax ginseng* C.A. Meyer) using a menopausal depressive-like state in female mice: participation of 5-HT_{2A} receptors. *Psychopharmacology (Berl)* 2011; 216(4): 589-99

- 94- Gonzales-Burgos E, Fernandez-Moriano C, Gomez-Serranillos MP. Potential neuroprotective activity of Ginseng in Parkinson's disease: a review. *J Neuroimmune Pharmacol* 2015; 10(1): 14-29
- 95- Zheng Q, Bao XY, Zhu PC, Tong Q, Zheng GQ, Wang Y. Ginsenoside Rb1 for myocardial ischemia/reperfusion injury: preclinical evidence and possible mechanisms. *Oxid Med Cell Longev* 2017; 6313625
- 96- Komishon AM, Shistar E, Ha V, Sievenpiper JL, de Souza RJ, Ho HV, et al. The effect of ginseng (genus *Panax*) on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *J Hum Hypertens* 2016; 30(10): 619-26
- 97- Gui QF, Xu ZR, Xu KY, Yang YM. The efficacy of ginseng-related therapies in type 2 diabetes mellitus: An updated systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(6): e2584
- 99- Shao J, Lee SB, Guo H. Prostaglandin E2 stimulates the growth of colon cancer cells via induction of amphiregulin. *Cancer Res* 2003 ; 63: 5218-23
- 98- Liu C, Hu MY, Zhang M, Li F, Li J, Zhang J, et al. Association of GLP-1 secretion with anti-hyperlipidemic effect of ginsenosides in high-fat diet fed rats. *Metabolism* 2014; 63(10): 1342-51
- 100- Nguyen CT, Luong TT, Lee SY, Kim GL, Kwon H, Lee HG, et al. *Panax ginseng* aqueous extract prevents pneumococcal sepsis in vivo by potentiating cell survival and diminishing inflammation. *Phytomedicine Int J Phytother Phytopharm* 2015 ; 22 : 1055-61
- 101- Yoo DG, Kim MC, Park MK, Song JM, Quan FS, Park KM, et al. Protective effect of Korean red ginseng extract on the infections by H1N1 and H3N2 influenza viruses in mice. *J Med Food* 2012 ; 15 : 855-62
- 102- Lee HW, Choi J, Lee Y, Kil KJ, Lee MS. Ginseng for managing menopausal woman's health: A systematic review of double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(38): e4914
- 103- Oh KJ, Chae MJ, Lee HS, Hong HD, Park K. Effects of Korean red ginseng on sexual arousal in menopausal women: placebo-controlled, double-blind crossover clinical study. *J Sex Med* 2010; 7(4): 1469-77
- 104- Hanai H, Iida T, Takeuchi K, Watanabe F, Maruyama Y, Andoh A, et al. Curcumin maintenance therapy for ulcerative colitis: randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4(12): 1502-6
- 105- Yu Y, Zhou Q, Hang Y, Bu X, Jia W. Antiestrogenic effect of 20S-protopanaxadiol and its synergy with tamoxifen on breast cancer cells. *Cancer* 2007 ; 109(11) : 2374-82
- 106- Wu H, Lee B, Yang L, Wang H, Givskov M, Molin S, et al. Effects of ginseng on *Pseudomonas aeruginosa* motility and biofilm formation. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2011; 62(1): 49-56
- 107- Zou Y, Tao T, Tian Y, Zhu J, Cao L, Deng X, et al. Ginsenoside Rg1 improves survival in a murine model of polymicrobial sepsis by suppressing the inflammatory response and apoptosis of lymphocytes. *J Surg Res* 2013; 183(2): 760-6
- 108- AFSSA- Saisine n°2003-0352. Disponible : <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2003sa0352.pdf> consulté le 21/11/2018

- 109- Lee JS, Lee YN, Lee YT, Hwang HS, Kim KH, Ko EJ, et al. Ginseng protects against respiratory syncytial virus by modulating multiple immune cells and inhibiting viral replication. *Nutrients* 2015; 7(2): 1021-36
- 110- Kim HS, Kim MK, Lee M, Kwon BS, Suh DH, Song YS. Effect of red ginseng on genotoxicity and health-related quality of life after adjuvant chemotherapy in patients with epithelial ovarian cancer: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrients* 2017; 9(7): e772
- 111- Huet M. Les plantes médicinales chez les malades atteints de cancer: pratiques courantes et éléments de leur évaluation. *Bulletin du cancer* mai 2013; 100(5): 485-95
- 112- Molassiotis A, Fernandez-Ortega P, Pud D, Ozden G, Scott JA, Panteli V, et al. Use of complementary and alternative medicine in cancer patients: a European survey. *Ann Oncol* 2005; 16: 655-63
- 113- Prescrire rédaction. Gingembre et nausées. *Prescrire* 2008; 28: 849-50
- 114- Chaiyakunapruk N, Kitikannakorn N, Nathisuwan S, Leeprakobboon K, Leelasattagool C. The efficacy of ginger for the prevention of postoperative nausea and vomiting: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 95-9
- 115- Yennurajalingam S, Tannir NM, Williams JL, Lu Z, HessKR, Frisbee-Hume S, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of *Panax Ginseng* for cancer-related fatigue in patients with advanced cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2017; 15(9):1111-20
- 116- Ryan JL, Heckler CE, Roscoe JA, Dakhil SR, Kirshner J, Flynn PJ, et al. Ginger reduces acute chemotherapy-induced nausea: a URCC CCOP study of 576 patients. *Support Care Cancer* 2011
- 117- Bach HV, Kim J, Myung SK, Cho YA. Efficacy of ginseng supplements on fatigue and physical performance: a meta-analysis. *J Korean Med Sci* 2016; 31(12): 1879-86
- 118- Malves J-F. Les plantes adaptogènes. Août 2008. Disponible : <https://docplayer.fr/20738499-Les-plantes-adaptogenes.html> consulté le 14/10/2018
- 119- Jiang M, Huang O, Zhang X, Xie Z, Shen A, Liu H, et al. Curcumin induces cell death and restores tamoxifen sensitivity in the antiestrogen-resistant breast cancer cell lines MCF-7/LCC2 and MCF-7/LCC9. *Molecules* 2013; 18(1): 701-20
- 120- Singh M, Singh N. Curcumin counteracts the proliférative effect of estradiol and induces apoptosis in cervical cancer cells. *Mol Cell Biochem* 2011 ; 347(1-2) : 1-11
- 121- Kim Y, You Y, Yoon HG, Lee YH, Kim K, Lee J, et al. Hepatoprotective effects of fermented *Curcuma longa* L. on carbon tetrachloride-induced oxidative stress in rats. *Food Chem* 2014; 151: 148-53
- 122- Ortega-Dominguez B, Aparicio-Trejo OE, Garcia-Arroyo FE, Leon-Contreras JC, Tapia E, Molina-Jijon E, et al. Curcumin prevents cisplatin-induced renal alterations in mitochondrial bioenergetics and dynamic. *Food Chem Toxicol* 2017; 107: 373-85
- 123- Mohamad RH, El-Bastawesy AM, Zekry ZK, Al-Mehdar HA, Al-Said MG, Aly SS, et al. The role of *Curcuma longa* against doxorubicin (adriamycin)-induced toxicity in rats. *J Med Food* 2009; 12(2): 394-402
- 124- Kim JH, Jin S, Kwon HJ, Kim BW. Curcumin blocks Naproxen-induced gastric antral ulcerations through inhibition of lipid peroxidation and activation of enzymatic scavengers in rats. *J Microbiol Biotechnol* 2016; 26(8):1392-7

- 125- Daily JW, Yang M, Park S. Efficacy of turmeric extracts and curcumin for alleviating the symptoms of joint arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Med Food* 2016; 19(8):717-29
- 126- Kertia N, Asdie AH, Rochmah W, Marsetyawan. Ability of curcuminoid compared to diclofenac sodium in reducing the secretion of cyclooxygenase-2 enzyme by synovial fluid's monocytes of patients with osteoarthritis. *Acta Med Indones* 2012; 44(2): 105-13
- 127- Kuptniratsaikul V, Dajpratham P, Taechaarpornkul W, Buntraguipoontawee M, Lukkanapichonchut P, Chootip C, et al. Efficacy and safety of *Curcuma domestica* extracts compared with ibuprofen in patients with knee osteoarthritis: a multicenter study. *Clin Interv Aging* 2014; 9: 451-8
- 128- Chin KY. The spice for joint inflammation: anti-inflammatory role of curcumin in treating osteoarthritis. *Drug Des Devel Ther*; 10: 3029-42
- 129- Sahebkar A. Are curcuminoids effective C-reactive protein-lowering agents in clinical practice? Evidence from a meta-analysis. *Phytother Res* 2014; 28(5): 633-42
- 130- Loap S. Curcuma (partie I). *Phytothérapie* 2008; 6: 22-8
- 131- Thomas-Schoemann A, Alexandre J, Montgaret C, Azibi S, Dauphin A, Goldwasser F, et al. Prise d'antioxydants et d'autres thérapies complémentaires par les patients sous chimiothérapie antitumorale: étude prospective. *Bull du Cancer* 2011; 98(6): 645-53
- 132- van Breemen RB, Tao Y, Li W. Cyclooxygenase-2 inhibitors in ginger (*Zingiber officinale*). *Filoterapia* 2011; 82(1): 38-43
- 133- Arslan M, Ozdemir L. Oral intake of ginger for chemotherapy-induced nausea and vomiting among women with breast cancer. *Clin J Oncol Nurs* 2015; 19(5): 92-7
- 134- Rhode J, Fogoros S, Zick S, Wahl H, Griffith KA, Huang J, Liu JR. Ginger inhibits cell growth and modulates angiogenic factors in ovarian cancer cells. *BMC Complement Altern Med* 2007; 7: 44
- 135- Martin ACBM, Fuzer AM, Becceneri AB, da Silva JA, Tomasin R, Denoyer D, et al. [10]-gingerol induces apoptosis and inhibits metastatic dissemination of triple negative breast cancer in vivo. *Oncotarget* 2017; 8(42): 72260-71
- 136- Yusof YA, Ahmad N, Das S, Sulaiman S, Murad NA. Chemopreventive efficacy of ginger (*Zingiber officinale*) in ethionine induced rat hepatocarcinogenesis. *Afr J Tradit Complement Altern Med* 2008; 6(1): 87-93
- 137- Rey JB. Outils et facteurs prédictifs de toxicité en cancérologie: interactions médicamenteuses. *J Pharm Clin* 2012; 31(4): 191-202
- 138- Hôpitaux universitaires de Genève. *Pharma-Flash* 2002; 29: 1-4
- 139- Brown AC, Shah C, Liu J, Pham JT, Zhang JG, Jadus MR. Ginger's (*Zingiber officinale* Roscoe) inhibition of rat colonic adenocarcinoma cells proliferation and angiogenesis in vitro. *Phytother Res* 2009; 23(5): 640-5
- 140- Liu Y, Whelan RJ, Pattnaik BR, Ludwig K, Subudhi E, Rowland H, et al. Terpenoids from *Zingiber officinale* (Ginger) induce apoptosis in endometrial cancer cells through the activation of p53. *PLoS One* 2012; 7(12): e53178
- 141- Ansari JA, Ahmad MK, Khan AR, Fatima N, Khan HJ, Rastogi N, et al. Anticancer and antioxidant activity of *Zingiber officinale* Roscoe rhizome. *Indian J Exp Biol* 2016; 54(11): 767-73

- 142- Ajith TA, Hema U, Aswathi S. *Zingiber officinale* Roscoe ameliorates anticancer antibiotic doxorubicin-induced acute cardiotoxicity in rat. *J Exp Ther Oncol* 2016; 11(3): 171-5
- 143- Elkady AI, Abuzinadah OA, Baeshen NA, Rahmy TR. Differential control of growth, apoptotic activity, and gene expression in human breast cancer cells by extracts derived from medicinal herbs *Zingiber officinale*. *J Biomed Biotechnol* 2012; 614356
- 144- Mahluji S, Attari VE, Mobasseri M, Payahoo L, Ostadrahimi A, Golzari SE. Effects of ginger (*Zingiber officinale*) on plasma glucose level, HbA1c and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *Int J Food Sci Nutr* 2013; 64(6): 682-6
- 145- Scotté F. Soins oncologiques de support. *La Lettre du Cancérologue* 2010 ; 19(1) :78-84
- 146- Thompson Coon J, Pittler M, Ernst E. Herb-drug interactions: survey of leading pharmaceutical/ herbal companies. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1371
- 147- Rodrigues FA, Prata MM, Oliveira IC, Alves NT, Freitas RE, Monteiro HS, et al. Gingerol fraction from *Zingiber officinale* protects against gentamicin-induced nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58(4): 1872-8
- 148- Haytowitz DB, Bhagwat S. USDA Database for the Oxygen Radical Absorbance Capacity (ORAC) of Selected Foods, Release 2, May 2010. Disponible : http://www.orac-info-portal.de/download/ORAC_R2.pdf consulté le 20/11/2018
- 149- Petitot F. Interactions pharmacocinétiques entre préparations à base de plantes et médicaments: une revue des absences d'interactions démontrées cliniquement. *Phytothérapie* 2013; 11: 272-83
- 150- Lee W, Ku SK, Kim MA, Bae JS. Anti-factor Xa activities of zingerone with anti-platelet aggregation activity. *Food Chem Toxicol* 2017; 105: 186-93
- 151- Kienle GS, Kiene H. Influence of *Viscum album* L. (european mistletoe) extracts on quality of life in cancer patients : A systematic review of controlled clinical studies. *Integrative cancer therapies* 2010 ; 9(2) : 142-57
- 152- Goey AK, Mooiman KD, Beijnen JH, Schellens JH, Meijerman I. Relevance of in vitro and clinical data for predicting CYP3A4-mediated herb-drug interactions in cancer patients. *Cancer Treatment Reviews* 2013; 39: 773-83
- 153- Girardin-Andreani C. Spiruline: système sanguin, système immunitaire et cancer. *Phytothérapie* 2005; 4: 158-61
- 154- Zhang C. The effects of polysaccharide et phycocyanin from spirulina platensis variety on peripheral blood and hematopoietic system of bone marrow in mice. *Second Asia-Pacific Conference on Alga Biotechnology* 1994
- 155- Pang Q. Enhancement of endonuclease activity and repair DNA synthesis by polysaccharid of spiruline platensis. *Chinese J Genetic* 1988
- 156- Osaka Center for Cancer and Cardiovascular Diseases. *Int J Immunopharmacol* 2000; 2: 4
- 157- Iannitti T, Palmieri B. An update on the therapeutic role of alkylglycerols. *Mar Drugs* 2010; 8: 2267-300
- 158- McCune JS, Hatfield AJ, Blackburn AA, Leith PO, Livingstone RB, Ellis GK. Potential of chemotherapy-herb interactions in adult cancer patients. *Support Care Cancer* 2004; 12: 454-62

- 159- ANSES. Avis et rapport sur la troisième étude individuelle nationale des consommations alimentaire - INCA 3. Juin 2017. 566p
- 160- Mofid B, Rezaeizadeh H, Termos A, Rakhsha A, Mafi AR, Taheripanah T. Effect of processed honey and royal jelly on cancer related fatigue: a double-blind randomized clinical trial. *Electron physician* 2016; 8(6): 2475-82
- 161- Karadeniz A, Simsek N, Karakus E, Yildirim S, Kara A, Can I, et al. Royal jelly modulates oxidative stress and apoptosis in liver and kidneys of rats treated with cisplatin. *Oxid Med Cell Longev* 2011: 981793
- 162- Malekinjad H, Ahsan S, DelkHosh-Kasmaie F, Cheraghi H, Rezaei-Golmisheh A, Janbaz Acyabar H. Cardioprotective effect of royal jelly on paclitaxel-induced cardio-toxicity in rats. *Iran J Basic Med Sci* 2016; 19(2): 221-7
- 163- Debré S. Proposer des solutions efficaces et sûres en phytothérapie. *Actualités pharmaceutiques* 2016
- 164- ANSM. Annexe 2: Liste des médicaments de médication officinale à base de plantes. Disponible : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/8f4ff6d8ea5865efab1c1e5940be6e63.pdf consulté le 10/02/2018
- 165- Champy P. Produits de santé à base de plantes, compléments alimentaires: bilan pour l'année 2013 et évolutions en 2014. *La phytothérapie européenne* 2015; 84: 5-11
- 166- DGCCRF. Les huiles essentielles. Disponible : <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/Publication/Vie-pratique/Fiches-pratiques/Huiles-essentielles> consulté le 27/07/18
- 167- EUR-Lex Europa. Directive 2004/24/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 modifiant, en ce qui concerne les médicaments traditionnels à base de plantes, la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. Disponible : <http://eur-lex.europa.eu/homepage.html> consulté le 12/02/2018
- 168- Légifrance. Arrêté du 24 juin 2014 établissant la liste des plantes, autres que les champignons, autorisées dans les compléments alimentaires et les conditions de leur emploi. Disponible : www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000029254516&categorieLien=id consulté le 12/02/2018
- 169- Khazaei M, Ansarian A, Ghanbari E. New findings on biological actions and clinical applications of Royal Jelly: A review. *Journal of dietary supplements* 2017; 1-19
- 170- Fratini F, Cilia G, Mancini S, Felicioni A. Royal Jelly: an ancient remedy with remarkable antibacterial properties. *Microbiological Research* 2016; 192: 130-41
- 171- Légifrance. Code de la santé publique. Article L.5211-1 modifié par Ordonnance n°2010-250 du 11 mars 2010-art.2. Disponible : <http://legifrance.gouv.fr> consulté le 15/02/2018
- 172- Synadiet. Premier observatoire des compléments alimentaires. Mars 2017
- 173- Bureau L. L'arrêté «Plantes et compléments alimentaires»: la phytothérapie remise en question. *Phytothérapie* 2014; 12: 265-83
- 174- Pharmacopée française 11e édition. Tisanes. Disponible : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/b2d8f15c05ce3d8677454e429d9275cb.pdf consulté le 15/09/2018

- 175- Ministère des Affaires sociales, de la santé et du Droit des femmes. Questions-réponses sur les compléments alimentaires. Disponible : www.sante.gouv.fr/questions-reponses-sur-les-complements-alimentaires.html consulté le 15/09/2018
- 176- Gilard V, Balayssac S, Tinaugus A, Martins N, Martino R, Malet-Martino M. Detection, identification and quantification by H NMR of adulterants in 150 herbal dietary supplements marketed for improving sexual performance. J Pharm Biomed Anal. 2015; 102: 476-93
- 177- Ministère des Finances et des Comptes publics, Ministère de l'Économie, de l'Industrie et du Numérique, DGCCRF. Garantir la qualité des compléments alimentaires: le dispositif réglementaire. Disponible : www.economie.gouv.fr/dgccrf/garantir-qualite-des-complements-alimentaires-dispositif-reglementaire consulté le 06/01/2018
- 178- Bureau L. Plantes, compléments alimentaires et nutraceutique, une réglementation complexe. Actualités pharmaceutiques 2016
- 179- Code de la santé publique. Article L.5111-1 modifié par Loi n°2007-248 du 26 février 2007-art.3. Journal Officiel de la République française du 27 février 2007. Disponible : www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006689866&dateTexte=&categorieLien=cid consulté le 06/01/2018
- 180- Bourlioux P. Aliments, allégations santé et médicaments. Introduction: pourquoi une séance consacrée à ce thème? Annales Pharmaceutiques Françaises 2008; 66: 1-3
- 181- Derbré S. Médicaments, compléments alimentaires, alicaments ou nutraceutiques, comment y voir clair? Actualités pharmaceutiques 2010; 496
- 182- Mouly S, Morganb M, Lopes A, Lloret-Linares C, Bergmann JF. Interactions médicaments-aliments en médecine interne: quels messages pour le clinicien? La revue de médecine interne 2015; 36: 530-9
- 183- Goldberg RM, Mabee J, Chan L, Wong S. Drug-drug and drug-disease interactions in the ED: analysis of a high-risk population. Am J Emerg Med 1996; 14: 447-50
- 184- Singh BN, Malhotra BK. Effects of food on the clinical pharmacokinetics of anticancer agents. Clin Pharmacokinet 2004; 43: 1127-56
- 185- Deng Y, Mo YF, Chen XM, Zhang LZ, Liao CF, Song Y, et al. Effect of *Ginkgo Biloba* extract on the pharmacokinetics and metabolism of Clopidogrel in rats. Phytother Res 2016; 30(11): 1886-92
- 186- Banin RM, Hirata BK, Andrade IS, Zemdengs JC, Clemente AP, Dornellas AP, et al. Beneficial effects of *Ginkgo biloba* extract on insulin signaling cascade, dyslipidemia, and body adiposity of diet-induced obese rats. Braz J Med Biol Res 2014; 47(9): 780-8
- 187- Park YJ, Ahn HY, Kim HR, Chung KH, Oh SM. *Ginkgo biloba* extract EGb 761-mediated inhibition of aromatase for the treatment of hormone-dependent breast cancer. Food Chem Toxicol 2016; 87: 157-65
- 188- Evans JR. *Ginkgo biloba* extract for age-related macular degeneration. Cochrane Database Syst Rev 2013; (1):CD001775
- 189- Longhi A, Reif M, Mariani E, Ferrari S. A randomized study on postrelapse disease-free survival with adjuvant mistletoe versus oral etoposide in osteosarcoma patients. Evid based complément alternat med 2014 ; 210198
- 190- Zhu C, Li W, Xu F, Li M, Yang L, Hu XY, et al. Effects of *Ginkgo Biloba* extract EGb-761 on neuropathic pain in mice: involvement of opioid system. Phytother Res 2016; 30(11): 1809-16

- 191- Zick SM, Ruffin MT, Lee J, Normolle DP, Siden R, Alrawi S, et al. Phase II trial of encapsulated Ginger as a treatment for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Support care cancer* 2009 ; 17 : 231-40
- 192- Fondation contre le cancer. Valériane. Disponible : www.cancer.be/complementsalimentaires/val-riane consulté le 17/11/2018
- 193- Vellas B, Colley N, Ousset PJ, Berrut G, Dartigues JF, Dubois B, et al. Long-term use of standardised *Ginkgo biloba* extract for the prevention of Alzheimer's disease (GuidAge): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2012; 11(10):851-9
- 194- Birks J, Grimley Evans J. *Ginkgo biloba* for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (1): CD003120
- 195- Leach M-J, Page A-T. Herbal medicine for insomnia: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews* 2015 ; 24 :1-12
- 196- Abdel-Wahab BA, Abd El-Aziz SM. *Ginkgo biloba* protects against intermittent hypoxia-induced memory deficits and hippocampal DNA damage in rats. *Phytomedicine* 2012; 19(5): 444-50
- 197- Yallapragada PR, Velaga MK. Effect of *Ginkgo biloba* extract on lead-induced oxidative stress in different regions of rat brain. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 2015; 34(2): 161-73
- 198- Hussain S. Patient counseling about herbal-drug interactions. *Hussain Afr J Tradelit Complement Altern Med* 2011; 8: 152-63
- 199- Unger M. Pharmacokinetic drug interactions involving *Ginkgo biloba*. *Drug Metab Rev* 2013; 56: 353-85
- 200- Song J, Liu D, Feng L, Zhang Z, Jia X, Xiao W. Protective effect of standardized extract of *Ginkgo biloba* against Cisplatin-Induced nephrotoxicity. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013; 846126
- 201- Boghdady NA. Antioxidant and antiapoptotic effects of proanthocyanidin and *Ginkgo biloba* extract against doxorubicin-induced cardiac injury in rats. *Cell Biochem Funct* 2013; 31(4): 344-51
- 202- Roland PD, Nergard CS. *Ginkgo biloba*-effect, adverse events and drug interaction. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2012; 132(8): 956-9
- 203- Yin B, Xu Y, Wei R, Luo B. *Ginkgo biloba* on focal cerebral ischemia: a systematic review and meta-analysis. *The American Journal of Chinese Medicine* 2014; 42(4): 769-83
- 204- Chiang HM, Chao PD, Hsiu SL, Wen KC, Tsai SY, Hou YC. Ginger significantly decreased the oral bioavailability of cyclosporine in rats. *Am J Chin Med* 2006; 34(5): 845-55
- 205- Heuberger R. Polypharmacy and food-drug interactions among older persons: a review. *J Nutr Gerontol Geriatr* 2012; 31: 325-403
- 206- McCabe BJ. Prevention of food-drug interactions with special emphasis on older adults. *Curr Opin Nutr Metab Care* 2004; 7: 21-6
- 207- Etude NutriNet Santé. Disponible : www.etude-nutrinet-sante.fr consulté le 02/02/2018
- 208- Bailey RL, Gahche JJ, Miller PE, Thomas PR, Dwyer JT. Why US adults use dietary supplements. *JAMA Intern Med* 2013; 173: 355-61
- 209- Vatanparast H, Aldophe JL, Whiting SJ. Socio-economic status and vitamin/ mineral supplement use in Canada. *Health Rep* 2010; 21: 19-25

- 210- Imai T, Nakamura M, Ando F, Shimokata H. Dietary supplement use by community-living population in Japan: Data from the National Institute for Longevity Sciences Longitudinal Study of Aging (NILS-LSA). *J Epidemiol* 2006; 16: 249-60
- 211- Skeie G, Braaten T, Hjartaker A, Lentjes M, Amiamo P, Jakszyn P, et al. Use of dietary supplements in the European prospective investigation into cancer and nutrition calibration study. *Eur J Clin Nutr* 2009; 63: 226-38
- 212- Ibrahim A, Eldaim MA, Abdel Daim MM. Nephroprotective effect of bee honey and royal jelly against subchronic cisplatin toxicity in rats. *Cytotechnology* 2016; 68(4): 1039-48
- 213- Ferrucci LM, McCorkle R, Smith T, Stein KD, Cartmel B. Factors related to the use of dietary supplements by cancer survivors. *J Altern Complement Med* 2009; 15: 673-80
- 214- Kempf A. Consommation de compléments nutritionnels chez les patientes traitées par chimiothérapies pour cancer localisé du sein en 2009-2010. Session de posters aux 8èmes Journées Francophones de Nutrition organisées par la Société Française de Nutrition (SFN) et la Société Francophone Nutrition Clinique et Métabolisme (SFNEP), Lille, 8-10 décembre 2010. Résumé publié dans le supplément de Nutrition clinique et métabolisme 2010. *Cah Nutr Diét* 2010; 45: 105-6
- 215- Pittler MH, Guo R, Ernst E. Hawthorn extract for treating chronic heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 1 : CD005312
- 216- Jaffiol C, Bourlioux P, Laplace JP. Réflexions et propositions relatives aux allégations de santé et aux compléments alimentaires, rapport commun au nom des groupes de travail respectifs des Académies de médecine et de pharmacie. Oct 2010
- 217- Goetz P. Phytothérapie de l'inflammation, partie 1. *Phytothérapie* 2011; 9: 310-7
- 218- Loap S. Curcuma (partie 2). *Phytothérapie* 2008; 6: 136-43.
- 219- Al-Jenoobi FI, Al-Thukair AA, Alam MA, Abbas FA, Al-Mohizea AM, Alkharfy KM, et al. Effect of *Curcuma longa* on CYP2D6- and CYP3A4-mediated metabolism of dextromethorphan in human liver microsomes and healthy human subjects. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2015; 40(1): 61-6
- 220- Akinyemi AJ, Oboh G, Oyeleye SI, Ogunsuyi O. Anti-amnestic effect of curcumin in combination with Donepezil, an anticholinesterase drug: involvement of cholinergic system. *Neurotox Res* 2017; 31(4): 560-9
- 221- Kim YH. Korean red ginseng to improve cancer-related fatigue in colorectal cancer patients with FOLFOX chemotherapy: A randomized double-blind, placebo-controlled, parallel, multicenter trial, NCT02036635. *J Clin Oncol* 2017; 35
- 222- Kamakura M, Maebuchi M, Ozasa S, Komori M, Ogawa T, Sakaki T, et al. Influence of royal jelly on mouse hepatic gene expression and safety assessment with a DNA microarray. *J Nutr Sci Vitamonol (Tokyo)* 20015; 51(3): 148-55
- 223- Liu JP, Manheimer E, Yang M. Herbal medicines for treating HIV infection and AIDS. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 (3): CD003937
- 224- Dhyevre M, Noirez V. Chimiothérapies orales: approche par stratégie thérapeutique. Journée URPS, 23 mars 2017
- 225- Rahmani S, Asgary S, Askari G, Keshvari M, Hatamipour M, Feizi A, et al. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease with curcumin: A randomized placebo-controlled trial. *Phytother Res* 2016; 30(9): 1540-8

- 226- Cheng AL, Hsu CH, Lin JK, Hsu MM, Shen TS, Ko JY, et al. Phase I clinical trial of curcumin, a chemopreventive agent, in patients with high-risk or pre-malignant lesions. *Anticancer Res* 2001; 21(4B): 2895-900
- 227- Patel BB, Sengupta R, Qazi S, Vachhani H, Yu Y, Rishi AK, et al. Curcumin enhances the effects of 5-Fluorouracil and oxaliplatin in mediating growth inhibition of colon cancer cells by modulating EGFR and IGF-1R. *Int J Cancer* 2008; 122(2): 267-73
- 228- Panahi Y, Hosseini MS, Khalili N, Naimi E, Majeed M, Sahebkar A. Antioxidant and anti-inflammatory effects of curcuminoid-piperine combination in subjects with metabolic syndrome: A randomized controlled trial and an updated meta-analysis. *Clin Nutr* 2015; 34(6): 1101-8
- 229- Anand P, Kunnumakkara AB, Newman RA, Aggarwal BB. Bioavailability of curcumin: problems and promises. *Mol Pharm* 2007; 4(6): 807-18
- 230- Song WY, Choi JH. Korean *Curcuma longa* L. induces lipolysis and regulates leptin in adipocyte cells and rats. *Nutr Res Pract* 2016; 10(5): 487-93
- 231- Scontre VA, Martins JC, de Melo Scette CV, Mutti H, Cubero D, Fonseca F, et al. *Curcuma longa* (Turmeric) for prevention of Capecitabine-induced hand-foot syndrome: a pilot study. *J Diet Suppl* 2018; 15(5): 606-12
- 232- Medjdoub K, Rahmani M, Boudjarda A. Curcuma: quelle stratégie adoptée en prévention du cancer ? 45p. Mémoire: Biologie animale: Université des Frères Mentouri Constantine: 2016
- 233- Bernard M, Couderc R, Cynober L. Les aliments traditionnels: remèdes de bonne femme ou pharmacopée du xxiè siècle l'exemple de la curcumine. *Cah Nutr Diét* 2005; 40(6): 325-33
- 234- Edeas M. La curcumine. *Phytothérapie* 2006; 4(5): 230-3
- 235- Chabosseau S. Plantes médicinales et cancer du sein: état des lieux et recommandations sur leurs utilisations. [Thèse de doctorat]. Angers, France : Université Angers ; 2013
- 236- European medicines Agency. Committee on Herbal Medicinal Products. Herbal medicines for human use. http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/herbal_search.jsp& consulté le 21/01/2018
- 237- WHO monographs on selected medicinal plant. OMS 2002 ; 2 :300-16. [En ligne] <http://whqlibdoc.who.int/publications/2002/9241545372.pdf> consulté le 10/12/2017
- 238- Cassileth BR. Herb-drug interactions in oncology. 2ème édition. People's Medical Publishing House 2010; 769
- 239- Bruneton J. Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales. 4ème édition. Lavoisier 2009; 1269
- 240- Somasundaram S, Edmund NA, Moore DT, Small GW, Shi YY, Orłowski RZ. Dietary curcumin inhibits chemotherapy-induced apoptosis in models of human breast cancer. *Cancer Research* 2002; 1: 3868-75
- 241- Jurenka JS. Anti-inflammatory properties of curcumin, a major constituent of *curcuma longa* : a review of preclinical and clinical research. *Alternative Medicine Review* 2009; 2: 141-53
- 242- Goetz P. Phytothérapie de la maigreur et de l'hypotension. *Phytothérapie* 2010; 8: 176-9
- 243- Sun XD, Liu XE, Huang DS. Curcumin induces apoptosis of triple-negative breast cancer cells by inhibition of EGFR expression. *Mol Med Rep* 2012; 6(6): 1267-70

- 244- Goetz P, Chemouny B. Asthénie: Approche par la phytothérapie et l'homéopathie. *Phytothérapie* 2012; 10: 313-8
- 245- Longuet R, Taque S, Chappé C, Gangneux JP, Gandemer V. Les plantes: alliées ou ennemies pour l'immunodéprimé ? *Revue onco hémato pédiat* 2013; 1: 44-53
- 246- Dubé PA. La silymarine dans l'intoxication aux amatoxines. *Bulletin d'information toxicologique* 2010; 26(2): 1-7
- 247- Williamson EM, Driver S, Baxter K. *Stockley's herbal medicines interactions : a guide to the interactions of herbal medicines, dietary supplements and nutraceuticals with conventional medicines.* Pharmaceutical Press 2009. 423p
- 248- Sridar C, Goosen TC, Kent UM, Williams JA, Hollenberg PF. Silybin inactivates cytochromes P450 3A4 and 2C9 and inhibits major hepatic glucuronosyltransferases. *Drug metabolism and disposition* 2004; 6(32): 587-94
- 249- Allais D. Le gingembre. *Actu pharma* 2009; 483: 53-4
- 250- Rigney U, Kimber S, Hindmarch I. The effects of acute doses of standardized *Ginkgo biloba* extract on menwry and psychomotor performance in volunteers. *Prévention* 1999; 13(5): 408-15
- 251- Millot M. Le ginkgo. *Actualités pharmaceutiques* 2010; 492: 41-3
- 252- Ghedira K, Goetz P, Le Jeune R. *Ginkgo biloba* (Ginkgoaceae): ginkgo. *Phytothérapie* 2012; 10: 194-201
- 253- Nasr C. 2-Quinoline carboxylic acid-4,6-dihydroxy from *Ginkgo biloba*. Paper presented at the Phytochemical Society of Europe Symposium: Biologically Active Natural Products 1986, Lausanne
- 254- Gigon F. Le gingembre, une épice contre la nausée. *Phytothérapie* 2012; 10: 87-91
- 255- Angenot L. Le gingembre: antiémétique de premier choix en pratique officinale. *Pharma-sphère* 2014; 18(195): 30-1
- 256- Faivre C, Le Jeune R, Staub H, Goetz P. *Zingiber officinale* Roscoe. *Phytothérapie* 2006; 2: 99-102
- 257- King S. Gingembre - Anti-inflammatoire et analgésique pour la dysménorrhée. Disponible : <https://newrootsherbal.com/fr/blog/naturopathic-currents/ginger-anti-inflammatory-and-analgesic>. consulté le 09/02/2018
- 258- Hantraye B, Clere N. Les anticorps monoclonaux. *Actualités pharmaceutiques* 2015; 54(551): 18-21
- 259- Lakhani SE, Ford CT, Tepper D. Zingiberaceae extracts for pain: a systematic review and meta-analysis. *Nutr J* 2015; 14: 50
- 260- Daovy A. Le ginseng. *Actualités pharmaceutiques* 2009; 485: 45-8
- 261- Goetz P. Les plantes immunostimulantes adjuvantes de la thérapeutique antitumorale. *Phytothérapie* 2004; 6: 180-2
- 262- Barton DB, Liu HL, Dakhil SR. Wisconsin Ginseng to improve cancer-related fatigue: a randomised double-blind trial, N07C2. *J Nat Cancer Inst* 2013; 105: 1230-1238.
- 263- Perrey F. Pharmacognosie du ginseng: état des lieux. La notion d'adaptogène mise en question. *Phytothérapie* 2004; 4: 106-12
- 264- Goetz P. Mode d'emploi du ginseng et d'autres adaptogènes. *Phytothérapie* 2004; 4: 113-6
- 265- Michenaud C. Contribution à l'étude de la connaissance d'une plante immunomodulatrice, le *Panax ginseng*, et les conseils adaptés à l'officine. 112p. Thèse: Pharmacie: Université Nantes: 2016

- 266- Goetz P, Stoltz P, Delaporte D. Le ginseng, vertus thérapeutique d'une plante adaptogène. Paris: Springer, 2009, 141p.
- 267- Zheng M, Xin Y, Li Y, Xu F, Xi X, Guo H, et al. Ginsenosides: A potential neuroprotective agent. *BioMed Research International* 2018; ID 8174345
- 268- Tam DNH, Truong DH, Nguyen TTH, Quynh LN, Tran L, Nguyen HD, et al. Ginsenoside Rh1: A systematic review of its pharmacological properties. *Planta Med* 2018; 84: 139-52
- 269- Kang S, Min H. Ginseng, the 'immunity boost': The effects of *Panax ginseng* on immune system. *J Ginseng Res* 2012; 36(4): 354-68
- 270- Wong AS, Che CM, Leung KW. Recent advances in ginseng as cancer therapeutics: a functional and mechanistic overview. *Nat Prod Rep* 2015; 32: 256-72
- 271- Vayghan HJ, Ghadimi SS, Nourazarian AR. Preventive and therapeutic roles of Ginseng - Focus on colon cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 2014; 15(2): 585-8
- 272- Majeed F, Malik FZ, Ahmed Z, Afreen A, Afzal MN, Khalid N. Ginseng phytochemicals as therapeutics in oncology: Recent perspectives. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2018; 100: 52-63
- 273- Patel S, Rauf A. Adaptogenic herb ginseng (*Panax*) as medical food: Status quo and future prospects. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2017; 85: 120-7
- 274- Shim MK, Lee YJ. Estrogen receptor is activated by korean red ginseng in vitro but not in vivo. *J Ginseng Res* 2012; 36(2): 169-75
- 275- Kim MH, Lee EJ, Cheon JM, Nam KJ, Oh TH, Kim KS. Antioxidant and hepatoprotective effects of fermented red ginseng against high fat diet-induced hyperlipidemia in rats. *Lab Anim Res* 2016; 32(4): 217-23
- 276- Kho MC, Lee YJ, Park JH, Kim YH, Yoon JJ, Ahn YM, et al. Fermented red ginseng potentiates improvement of metabolic dysfunction in metabolic syndrome rat models. *Nutrients* 2016; 8(6): e369
- 277- Menat E. Apport des médecines naturelles pour limiter les effets secondaires des chimiothérapies et radiothérapies. *Phytothérapie* 2004; 5: 149-52
- 278- Tubéry P, Ragot J, Lagarde P, Authier-Derivaux D, Pidoux M, Rasolohery C, et al. *Desmodium adscendens*. De l'usage traditionnel camerounais contre les hépatites à l'accompagnement des chimiothérapie. *Hegel*, 2015; 5(4): 268-82
- 279- Heard O. Contribution à l'étude de *Desmodium adscendens* SW. DC. Chimie et pharmacologie. Thèse: Pharmacie: Tours: 1994
- 280- <https://www.cochrane.org> consulté le 12/11/2018
- 281- <https://www.conseil-national.medecin.fr> consulté le 31/10/2018
- 282- Keita, Dr. Protocoles et essais cliniques sur le *Desmodium adscendens*. Institut de Médecine traditionnelle, Hôpital de Bamako, Mali. 1995
- 283- *Desmodium adscendens*. <http://www.oronalia.com/fichier/DESMODIUM%20ADSCENDENS46.pdf> consulté le 04/03/2018
- 284- Agence pour la recherche et l'information en fruits et légumes. <http://www.aprifel.com/fiche-nutri-produit-allegations-radis-noir.62.html> consulté le 12/03/2018
- 285- Goetz P. Phytothérapie des hépatopathies. *Phytothérapie* 2005; 6: 260-4
- 286- Létard L, Létard JC, Roux D. Le drainage émonctoriel. *Hegel* 2017; 7(4): 371-83

- 287- Perry M. Herboristerie: enquête sur les principales demandes à l'officine. 151p. Thèse: Pharmacie: Université de Lorraine: 2013
- 288- Beevi SS, Mangamoori LN, Subathra M, Edula JR. Hexane extract of *Raphanus sativus* L. roots inhibits cell proliferation and induces apoptosis in human cancer cell by modulating genes related to apoptotic pathway. *Plant Foods Human Nutrition* 2010; 65: 200-9
- 289- Sobota AE. Inhibition of bacterial adhérence by cranberry juice : potential use for the treatment of urinary tract infections. *J Urolo* 1984 ; 131(5) : 1013-6
- 290- Casto-Torres IG, De la O-Arciniega M, Gallegos-Estudillo J, Naranjo-Rodriguez EB, Dominguez-Ortiz MA. *Raphanus sativus* L. var niger as a source of phytochemicals for the prevention of cholesterol gallstones. *Phytother Res* 2014; 28(2): 167-71
- 291-Laboratoire Yves Ponroy. <https://www.ponroy.com/plantes/R/le-radis-noir-1> consulté le 12/03/2018
- 292- Wikipédia. Radis noir. http://www.wiki phyto.org/wiki/Radis_noir consulté le 12/03/2018
- 293- Goetz P, Le Jeune R. Artichaut, *Cynara scolymus*. *Phytothérapie* 2007; 5: 219-22
- 294- Poirot C. L'information sur les effets indésirables de la chimiothérapie anticancéreuse : les besoins du patients et la place du pharmacien. 255p. Thèse: Pharmacie: Université de Lorraine: 2014
- 295- PNNS: Un plan pour améliorer l'état de santé de la population. Disponible : www.mangerbouger.fr/PNNS consulté le 26/10/2018
- 296- Lachance CH, Morin V. L'hypokaliémie au quotidien, est-ce qu'une banane par jour peut prévenir tous les maux ? *Le Médecin du Québec* 2005; 40(12): 65-71
- 297- Armessen C, Faure S. La constipation au cours de la grossesse. *Actu pharm* 2009; 486: 16-8
- 298- Sinayoko L, Menecier D, El Jahir Y, Corberand D, Harnois F, Thiolet C, et al. Atteinte hépatique aiguë secondaire à la prise d'extraits d'artichaut (Hépanéphrol®). *Gastroenterol Clin Biol* 2007; 31: 1039-40
- 299- Berke B, De Foucault B, Dijoux-Franca MG, Hay AE, Hennebelle T, Michalet S, et al. L'artichaut - *Cynara scolymus* L. = *Cynara cardunculus* L. subsp. *flavescens* Wiklund. Disponible : http://unt-ori2.crihan.fr/unsfp/2014_Lyon_Dijoux_Phytotherapie/co/artichaut.html consulté le 12/03/2018
- 300- Wider B, Pittler MH, Thompson-Coon J, Ernst E. Artichoke leaf extract for treating hypercholesterolaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 4: CD003335
- 301- Huber R, Muller M, Naumann J, Schenk T, Ludtke R. Artichoke leaves extract for chronic hepatitis C - A pilot study. *Phytomedicine* 2009; 16: 801-4
- 302- Ishida K, Kojima R, Tsuboi M, Tsuda Y, Ito M. Effects of artichoke leaf extract on acute gastric mucosal injury in rats. *Biol Pharm Bull* 2010; 33: 223-9
- 303- Mileo AM, Di Venera D, Abbruzzese C, Miccadei S. Long term exposure to polyphenols of artichoke (*Cynara scolymus* L.) exerts induction of senescence driven growth arrest in the MDA-MB231 human breast cancer cell line. *Hindawi Publishing Corporation Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2015; 363827: 1-11
- 304- Mustafa HN, El Awdan SA, Hegazy GA, Abdel Jaleel GA. Prophylactic role of coenzyme Q10 and *Cynara scolymus* L on doxorubicin-induced toxicity in rats: Biochemical and immunohistochemical study. *Indian J Pharmacol* 2015; 47(6): 649-56

- 305- Rondanelli M, Monteferrario F, Perna S, Faliva MA, Opizzi A. Health-promoting properties of artichoke in preventing cardiovascular disease by its lipidic and glyceic-reducing action. *Monaldi Arch Chest Dis* 2013; 80: 17-26
- 306- Hennebelle T, Sahpaz S, Bailleul. Plantes sédatives: évaluation pharmacologique et clinique. *Médecine du sommeil* 2007; 4-14
- 307- Soulimani R, Younos C, Jarmouni S, Bousta D, Misslin R, Mortier F. Behavioural effects of *Passiflora incarnata* L. and its indole alkaloid and flavonoid derivatives and maltol in the mouse. *J Ethnopharmacol* 1997; 57: 11-20
- 308- Akhondzadeh S, Naghavi HR, Vazirian M, Shayeganpour A, Rashidi H, Khani M. Passionflower in the treatment of generalized anxiety: a pilot double-blind randomized controlled trial with oxazepam. *J Clin Pharm Ther* 2001; 26: 363-7
- 309- Guedira K, Goetz P, Le Jeune R. *Passiflora incarnata* L. *Phytothérapie* 2007; 5: 281-4
- 310- Ghorbani A, Esmailizadeh M. Pharmacological properties of *Salvia officinalis* and its components. *Journal of Traditional and Complementary Medicine* 2017; 7: 433-40
- 311- Institut Européen des Substances Végétales. La passiflore. Disponible : www.iesv.org consulté le 18/03/2018
- 312- Hurtel JM. *Passiflora*, Maracuja, Grenadille, Fruit de la passion. Disponible : <http://www.phytomania.com/passiflore.htm> consulté le 18/03/2018
- 313- Aslanargun P, Civas O, Dikmen B, Aslan E, Yuksel MU. *Passiflora incarnata* Linneaus as an anxiolytic before spinal anesthesia. *Journal of Anesthesia* 2012; 26(1): 39-44
- 314- Miviludes. Rapport au premier ministre 2011-2012. Disponible : <http://www.derives-sectes.gouv.fr/publications-de-la-miviludes/rapports-annuels/rapport-annuel-2011-2012> consulté le 24/10/2018
- 315- Yoneshiro T, Kaede R, Nagaya K, Aoyama J, Saito M, Kimura K, et al. Royal jelly ameliorates diet-induced obesity and glucose intolerance by promoting brown adipose tissue thermogenesis. *Obes Res Clin Pract* 2018; 12: 127-37
- 316- Chiu HF, Chen BK, Lu YY, Han YC, Shen YC, Wang CK, et al. Hypocholesterolemic efficacy of royal jelly in healthy mild hypocholesterolemic adults. *Pharm Biol* 2017; 55(1): 497-502
- 317- Freitag AF, Cardia GF, da Rocha BA, Aguiar RP, Silva-Comar FM, Spinorello RA, et al. Hepatoprotective effect of silymarin (*Silybum marianum*) on hepatotoxicity induced by acetaminophen in spontaneously hypertensive rats. *Evid Based Complement Alternat Med* 2015; 538317
- 318- Kawaguchi-Suzuki M, Frye RF, Zhu HJ, Brinda BJ, Chavin KD, Bernstein HJ, et al. The effects of milk thistle (*Silybum marianum*) on human cytochrome P450 activity. *Drug Metab Dispos* 2014; 42(10): 1611-6
- 319- Ebrahimpour Koujan S, Gargari BP, Mobasser M, Valizadeh H, Asghari-Jafarabadi M. Effects of *Silybum marianum* (L.) Gaertn. (silymarin) extract supplementation on antioxidant status and hs-CRP in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, triple-blind, placebo-controlled clinical trial. *Phytomedicine* 2015; 22(2): 290-6
- 320- Amoateng P, Adjei S, Osei-Safo D, Kukuia KKE, Karikari TK, Nyarko AK. An ethanolic extract of *Desmodium adscendens* exhibits antipsychotic-like activity in mice. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 2017; 28(5): 507-18

- 321- Monsefi M, Nadi A, Alinejad Z. The effects of *Salvia officinalis* L. on granulosa cells and in vitro maturation of oocytes in mice. *Int J Reprod Biomed (Yazd)* 2017; 15(10): 649-60
- 322- Cocan I, Alexa E, Danciu C, Radulov I, Galuscan A, Obistioiu D, et al. Phytochemical screening and biological activity of *Lamiaceae* family plant extract. *Exp Ther Med* 2008; 15(2): 1863-70
- 323- Konickova R, Vankova K, Vanikova J, Vanova K, Muchova L, Suhanova I. Anti-cancer effects of blue-green alga *Spirulina platensis*, a natural source of bilirubin-like tetrapyrrolic compounds. *Ann Hepatol* 2014; 13(2): 273-83
- 324- Vladimir-Knezevic S, Blazekovic B, Kindi M, Vlastic J, Lower Nedza AD, Brantner AH. Acetylcholinesterase inhibitory, antioxidant and phytochemical properties of selected medicinal plants of the *Lamiaceae* family. *Molecules* 2014; 19(1): 762-82
- 325- Arnal-Schnebelen, Goetz P. A propos de quatre plantes sédatives dans le traitement du stress féminin. *Phytothérapie* 2007; 2: 76-82
- 326- Menat E. Phytothérapie et vieillissement en médecine générale. *Phytothérapie* 2005; 2: 80-3
- 327- Goetz P. Traitement du stress, de la somathérapie aux plantes agissant sur le système limbique. *Phytothérapie* 2007; 5: 271-5
- 328- Taavoni S, Barkhordari F, Goushegir A, Haghani H. Effect of royal jelly on premenstrual syndrome among iranian medical sciences students: a randomized, triple-blind, placebo-controlled study. *Complement Ther Med* 2014; 22(4): 601-6
- 329- Zahmatkesh E, Najafi G, Nejati V, Heidari R. Protective effect of royal jelly on the sperm parameters and testosterone level and lipid peroxidation in adult mice treated with oxymetholone. *Avicenna J Phytomed* 2014; 4(1): 43-52
- 330- Bouzid W, Yahia M, Abdeddaim M, Aberkane MC, Ayachi A. Evaluation de l'activité antioxydante et antimicrobienne des extraits de l'Aubépine Monogyne. *Lebanese Science Journal* 2011, 12(1) : 59-69
- 331- Flora Medicina Ecole d'Herboristerie. Aubépine-monographie. Disponible : <https://www.floramedicina.com/aubepine-monographie> consulté le 25/03/2018
- 332- L'aubépine. Disponible : <http://www.guide-phytosante.org/calmant-sedatif/aubepine/> consulté le 25/03/2018
- 333- Berke B, De Foucault B, Dijoux-Franca MG, Hay AE, Hennebelle T, Michalet S, et al. L'aubépine - *Crataegus* sp. http://unt-ori2.crihan.fr/unspf/2014_Lyon_Dijoux_Phytotherapie/co/aubepine.html consulté le 25/03/2018
- 334- Alp H, Soner BC, Baysal T, Sahin AS. Protective effects of Hawthorn (*Crataegus oxyacantha*) extract against digoxin-induced arrhythmias in rats. *Anatol J Cardio* 2015; 15: 970-5
- 335- Vijayan NA, Thiruchenduran M, Devaraj SN. Anti-inflammatory and anti-apoptotic effects of *Crataegus oxyacantha* on isoproterenol-induced myocardial damage. *Mol Cell Biochem* 2012; 367: 1-8
- 336- Nabavi SF, Habtemariam S, Ahmed T, Sureda A, Daglia M, Sobarzo-Sanchez E, et al. Polyphenolic composition of *Crataegus monogyna* Jacq.: from chemistry to medical applications. *Nutrients* 2015; 7: 7708-28
- 337- Attard, E, Attard, H. The potential angiotensin-converting enzyme inhibitory activity of oleanolic acid in the hydroethanolic extract of *Crataegus monogyna* Jacq. *Nat Prod Commun* 2006; 1: 381-6

- 338- Farrugia DL, Shoemake C, Attard E, Azzopardi LM, Mifsud SJ. Investigative study on the angiotensin converting enzyme (ACE) inhibiting properties of the terpenoid extract of *Crataegus monogyna* using in silico models. *J Pharmacogn Phytother* 2013; 5: 34-7
- 339- Arslan, R, Bektas N, Bor Z, Sener E. Evaluation of the antithrombotic effects of *Crataegus monogyna* and *Crataegus davisii* in the carrageenan-induced tail thrombosis model. *Pharm Biol* 2015; 53: 275-9
- 340- Ghanbari E, Khazaei MR, Khazaei M, Nejati V. Royal jelly promotes ovarian follicles growth and increases steroid hormones in immature rats. *InT j Fertil Steril* 2018; 11(4): 263-9
- 341- Shalizar Jalali A, Hasanzadeh S. *Crataegus monogyna* fruit aqueous extract as a protective agent against doxorubicin-induced reproductive toxicity in male rats. *Avicenna J Phytomed* 2013; 3: 159-70
- 342- R. Attar, Tabassum S, Fayyaz S, Ahmad MS, Nogueira DR, Yaylim I, et al. Natural products are the future of anticancer therapy: Preclinical and clinical advancements of *Viscum album* phytometabolites. *Cell Mol Biol* 2015; 61 (6): 62-8
- 343- Hosseinimehr SJ, Azabakht M, Abadi AJ. Protective effect of hawthorn extract against genotoxicity induced by cyclophosphamide in mouse bone marrow cells. *Environ Toxicol Pharmacol* 2008; 25: 51-6
- 344- Ghedira K, Goetz P. *Valeriana officinalis* L. *Phytothérapie* 2008; 6: 253-7
- 345- Institut Européen des Substances Végétales. La valériane.
- 346- Vorbach EU, Gortelmeyer R, Bruning J. Therapie von Insomnie: Wirksamkeit und Verträglichkeit eines Baldrianpräparats. *Psychopharmakotherapie* 1996; 3: 109-15
- 347- Dutau G, Rancé F. Allergies au miel et aux produits de la ruche. *Revue française d'allergologie* 2009; 49: 16-22
- 348- Rouger C, Derbré S. Proposer les solutions de phytothérapie adaptées pour combattre les troubles du sommeil. *Actu pharma* 2014
- 349- Fattinger K, Meier-Abt A. Interactions entre phytothérapie et médicaments. *Forum Med Suisse* 2003; 29/30: 693-700
- 350- Ziegler G, Pioch M, Miettinen-Baumann A, Collet W. Efficacy and tolerability of valerian extract LI 156 compared with oxazepam in the treatment of non-organic insomnia - a randomized, double-blind, comparative clinical study. *Eur J Med Res* 2002; 7: 480-6
- 351- Wikiphyto. La valériane. <http://www.wikiphyto.org/wiki/Val%C3%A9riane> consulté le 01/04/2018
- 352- Ballot Flurin C. Miels et gelée royale: leur origine, leur nature, leur composition et leurs propriétés reconnues. *Phytothérapie* 2009; 7: 87-90
- 353- Fondation contre le cancer. Guide des compléments alimentaires. Disponible : <https://www.cancer.be/complementsalimentaires/20461> consulté le 01/04/2018
- 354- Berke B, De Foucault B, Dijoux-Franca MG, Hay AE, Hennebelle T, Michalet S, et al. La valériane - *Valeriana officinalis* L. s.I. Disponible : http://unt-ori2.crihan.fr/unspf/2014_Lyon_Dijoux_Phytotherapie/co/valeriane.html consulté le 01/04/2018
- 355- El Ouaznai M. Données pharmacologiques sur l'utilisation de la valériane dans les troubles du sommeil. [Thèse de doctorat]. Picardie, France : Université de Picardie Jules Verne ; 2016
- 356- Nam SM, Choi JH, Yoo DY, Jung HY, Kim JW, et al. *Valeriana officinalis* extract and its main component, valerenic acid, ameliorate D-galactose-induced reductions in memory, cell proliferation, and

- neuroblast differentiation by reducing corticosterone levels and lipid peroxidation. *Experimental Gerontology* 2013; 48: 1369-77
- 357- Yoo DY, Jung HY, Nam SM, Kim JW, Choi JH, Kwak YG, et al. *Valeriana officinalis* extracts ameliorate neuronal damage by suppressing lipid peroxidation in the gerbil hippocampus following transient cerebral ischemia. *J Med Food* 2015; 18 (6): 642-7
- 358- Kelber O, Nieber K, Kraft K. Valerian No evidence for clinically relevant interactions. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2014; ID 879396
- 359- Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, Williams DK, Gentry WB, Khan IA, et al. In vivo effects of goldenseal, kava kava, black cohosh, and valerian on human cytochrome P450 1A2, 2D6, 2E1, and 3A4/5 phenotypes. *Clinical pharmacology and therapeutics* 2005; 415-26
- 360- Emami-Abarghouei M, Vafaei A, Akhavan MM, Taherian AA, Saberian E. The effect of hydro-alcoholic extract of *Valeriana officinalis* on the ileum movement of guinea pig. *J Gorgan Uni Med Sci* 2009 ; 11(2) : 1-5
- 361- Pineau S. Mécanismes d'action cellulaires et physiologiques des composés de la mélisse (*Melissa officinalis* L.) et de la valériane (*Valeriana officinalis* L.). Caractérisation et perspectives d'applications pharmaceutiques et phytosanitaires. [Thèse de doctorat]. Angers, France : Université Angers ; 2012
- 362- Oboh G, Henle T. Antioxidant and inhibitory effects of aqueous extracts of *Salvia officinalis* leaves on pro-oxidant-induced lipid peroxidation in brain and liver in vitro. *J Med Food* 2009; 12(1): 77-84
- 363- Horvathova E, Srancikova A, Regendova-Sedlackova E, Melusova M, Melus V, Netriova J, et al. Enriching the drinking water of rats with extracts of *Salvia officinalis* and *Thymus vulgaris* increases their resistance to oxidative stress. *Mutagenesis* 2016; 31(1): 51-9
- 364- Xavier CP, Lima CF, Fernandes-Ferreira M, Pereira-Wilson C. *Salvia fruticosa*, *Salvia officinalis*, and rosmarinic acid induce apoptosis and inhibit proliferation of human colorectal cell lines: the role in MAPK/ERK pathway. *Nutr Cancer* 2009; 61(4): 564-71
- 365- Zare Shahneh F, Valiyari S, Baradaran B, Abdolalizadeh J, Bandehagh A, Azadmehr A, et al. Inhibitory and cytotoxic activities of *Salvia officinalis* L. Extract on human lymphoma and leukemia cells by induction of apoptosis. *Adv Pharm Bull* 2013; 3(1): 51-5
- 366- Ben Khedher MR, Hammami M, Arch JRS, Hislop DC, Eze D, Wargent ET, et al. Preventive effects of *Salvia officinalis* leaf extract on insulin resistance and inflammation in a model of high fat diet-induced obesity in mice that responds to rosiglitazone. *Peer J* 2018; 6: 4166
- 367- Kianbakht S, Dabaghian FH. Improved glycemic control and lipid profile in hyperlipidemic type 2 diabetic patients consuming *Salvia officinalis* L. leaf extract: a randomized placebo. Controlled clinical trial. *Complement Ther Med* 2013; 21(5): 441-6
- 368- Nolkemper S, Reichling J, Stintzing FC, Carle R, Schnitzler P. Antiviral effect of aqueous extracts from species of the Lamiaceae family against Herpes simplex virus type 1 and type 2 in vitro. *Planta Med* 2006; 72(15): 1378-82
- 369- Rodrigues MR, Kanazawa LK, das Neves TL, da Silva CF, Horst H, Pizzolatti MG, et al. Antinociceptive and anti-inflammatory potential of extract and isolated compounds from the leaves of *Salvia officinalis* in mice. *J Ethnopharmacol* 2012; 139(2): 519-26

- 370- Bommer S, Klein P, Suter A. First time proof of sage's tolerability and efficacy in menopausal women with hot flushes. *Adv Ther* 2011; 28(6): 490-500
- 371- Hubbert M, Sievers H, Lehnfeld R, Kehri W. Efficacy and tolerability of a spray with *Salvia officinalis* in the treatment of acute pharyngitis - a randomised, double-blind, placebo-controlled study with adaptative design and interim analysis. *Eur J Med Res* 2006; 11(1): 20-6
- 372- Akhondzadeh S, Noroozian M, Mohammadi M, Ohadinia S, Jamshidi AH, Khani M. *Salvia officinalis* extract in the treatment of patients with mild to moderate Alzheimer's disease: a double blind, randomized and placebo-controlled trial. *J Clin Pharm Ther* 2003; 28(1): 53-9
- 373- Roy KR, Arunasree KM, Reddy MP, Dheeraj B, Reddy GV, Reddanna P. Alteration of mitochondrial membrane potential by *Spirulina platensis* C-phycocyanin induces apoptosis in the doxorubicinresistant human hepatocellular-carcinoma cell line HepG2. *Biotechnol Appl Biochem* 2007; 47(3): 159-67
- 374- Ismail MF, Ali DA, Fernando A, Abradoh ME, Gaur RL, Ibrahim WM, et al. Chemoprevention of rat liver toxicity and carcinogenesis by *Spirulina*. *Int J Biol Sci* 2009; 5(4): 377-87
- 375- Hao D, Hammond LA, Eckhardt SG, Patnaik A, Takimoto CH, Schwartz GH, et al. A Phase I and Pharmacokinetic Study of Squalamine, an Aminosterol Angiogenesis Inhibitor. *Clinical Cancer Research* 2003; 9: 2465-71
- 376- Kilincalp S, Deveci M, Basar O, Ekiz F, Coban S, Yuksei O. Shark liver oil: hidden dangers. *Annals of Hepatology* 2012; 11(5): 728-30
- 377- Lavignet J-P, Brunel JM, Chevalier J, Pagès JM. Squalamine, an original chemosensitizer to combat antibiotic-resistant Gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother* 2010; 799-801
- 378- Hwang JH, Lee IT, Jeng KC, Wang MF, Hou RC, Wu SM, et al. *Spirulina* prevents memory dysfunction, reduces oxidative stress damage and augments antioxidant activity in senescence-accelerated mice. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2011; 57(2): 186-91
- 379- Ould Amara-Leffad L, Ramdame H, Nekhoul K, Ouznadij A, Koceir EA. *Spirulina* effect on modulation of toxins provided by foot, impact on hepatic and renal functions. *Arch Physiol Biochem* 2018; 27: 1-11
- 380- Herbst RS, Hammond LA, Carbone DP, Tran HT, Holroyd KJ, Desai A, et al. A phase I/IIA trial of continuous five-day infusion of squalamine lactate (MSI-1256F) plus carboplatin and paclitaxel in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2003; 9(11): 4108-15
- 381- Li D, Williams JI, Pietras RJ. Squalamine and cisplatin block angiogenesis and growth of human ovarian cancer cells with or without HER-2 gene overexpression. *Oncogene* 2002; 21(18): 2805-14
- 382- Coulibaly O, Alhanout K, L'Olivier C, Brunel JM, Thera MA, Djimbé AA. In vitro activity of aminosterols against dermatophytes. *Med mycol* 2013, 5(3): 309-12
- 383- Alhanout K, Malesinki S, Vidal N, Peyrot V, Rolain JM, Brunel JM. New insights into the antibacterial mechanism of action of squalamine. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65(8): 1688-93
- 384- Zaslhoff M, Adams AP, Beckerman B, Campbell A, Han Z, Luijten E, et al. Squalamine as a broad-spectrum systemic antiviral agent with therapeutic potential. *Proc Nati Acad Sci USA* 2011; 108(38): 15978-83

- 385- Zhang M, Sun S, Tang N, Cai W, Qian L. Oral administration of alkylglycerols differentially modulates high-fat diet-induced obesity and insulin resistance in mice. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013; 834027
- 386- Pedrono F, Martin B, Leduc C, Le Lan J, Saïag B, Legrand P, et al. Natural alkylglycerols restrain growth and metastasis of grafted tumors in mice. *Nutr Cancer* 2004; 48(1): 64-9
- 387- Iagher F, de Brito Belo SR, Souza WN, Nunes JR, Naliwaiko K, Sasaki GL, et al. Antitumor and anti-cachectic effects of shark liver oil and fish oil: comparison between independent or associative chronic supplementation in Walker 256 tumor-bearing rats. *Lipids Health Dis* 2013; 12: 146
- 388- Palmieri B, Pennelli A, Di Cerbo A. Jurassic surgery and immunity enhancement by alkylglycerols of shark liver oil. *Lipids Health Dis* 2014; 13: 178
- 389- Brohult A, Brohult J, Brohult S, Joelsson I. Effect of alkylglycerols on the frequency of injuries following radiation therapy for carcinoma of the uterine cervix. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1977; 56: 441-8
- 390- Brohult A, Brohult J, Brohult S, Joelsson I. Effect of alkylglycerols on the frequency of fistulas following radiation therapy for carcinoma of the uterine cervix. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1979; 58: 203-7
- 391- Schink M, Dehus O. Effects of mistletoe products on pharmacokinetic drug turnover by inhibition and induction of cytochrome P450 activities. *BMC Complement Altern Med* 2017; 17(1): 521
- 392- Werthmann PG, Hintze A, Kienle GS. Complete remission and long-term survival of a patient with melanoma metastases treated with high-dose fever-inducing *Viscum album* extract: a case report. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(46): 8731
- 393- Kim KC, Yook JH, Eisenbraun J, Kim BS, Huber R. Quality of life, immunomodulation and safety of adjuvant mistletoe treatment in patients with gastric carcinoma - randomized, controlled pilot study. *BMC Complement Altern Med* 2012; 12: 172
- 394- Weissenstein U, Kunz M, Urech K, Regueiro U, Baumgartner S. Interaction of a standardized mistletoe (*Viscum album*) preparation with antitumor effects of Trastuzumab in vitro. *BMC Complement Altern Med* 2016; 16: 271
- 395- Haesaerts G. Le dosage des proanthocyanidines (PAC) de cranberry dans les compléments alimentaires: enjeux et derniers développements. *Phytothérapie* 2010; 8: 218-22
- 396- Avorn J, Monane M, Gurwitz JH, Glynn RJ, Choodnovskiy I, Lipsitz LA. Reduction of bacteriuria and pyuria after ingestion of cranberry juice. *JAMA* 1994; 271: 751-4
- 397- Lavigne JP, Bourg G, Botto H, Sotto A. Cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) and urinary tract infections: study model and review of literature. *Pathol Biol* 2007; 55(8-9): 460-4
- 398- Savranoglu S, Tumer TB. Inhibitory effects of spirulina platensis on carcinogen-activating cytochrome P450 isozymes and potential for drug interactions. *Int J Toxicol* 2013; 32(5): 376-84
- 399- Howell AB, Botto H, Combescure C, Blanc-Potard AB, Gausa L, Matsumoto T, et al. Dosage effect on uropathogenic *Escherichia coli* anti-adhesion activity in urine following consumption of cranberry powder standardized for proanthocyanidin content: a multicentric randomized double blind study. *BMC Infect Dis* 2010; 10: 94
- 400- Howell AB. Letter to the members of the European Association for the valorization of Cranberry (EuraCran 2009)

- 401- Arnal B, Bureau L, Le Jeune R. La canneberge d'Amérique, propriétés et indications. *Phyto* 2008; 6: 129-32
- 402- Rindone JP, Murphy TW. Warfarin-cranberry juice interaction resulting in profound hypoprothrombinemia and bleeding. *Am J Ther* 2005; 13(3): 283-4
- 403- Pillon F, Allaert FA. Intérêt de la canneberge pour lutter contre la gêne urinaire. *Actu pharma* 2012; 512: 35-6
- 404- Foo LY, Lu Y, Howell AB, Vorsa N. The structure of cranberry proanthocyanidins which inhibit adherence of uropathogenic Piliated *Escherichia coli* in vitro. *Phytochemistry* 2000; 54(2): 173-81
- 405- Terris MK, Issa MM, Tacker JR. Dietary supplementation with cranberry concentrate tablets may increase the risk of nephrolithiasis. *Urology* 2001; 57(1): 26-9
- 406- Julien A. Cystites récidivantes: des moyens de préventions non médicamenteux. *Progrès en urologie* 2017; 27: 823-30
- 407- Allais D. La canneberge d'Amérique. *Actu pharma* 2009; 481: 53-5
- 408- Yamanaka A, Kimizuka R, Kato T, Okuda K. Inhibitory effects of cranberry juice on attachment of oral streptococci and biofilm formation. *Oral Microbiol Immunol* 2004; 19(3): 150-4
- 409- Zhang L, Ma J, Pan K, Go VL, Chen J, You WC. Efficacy of cranberry juice on *Helicobacter pylori* infection: a double-blind, randomized placebo-controlled trial. *Helicobacter* 2005; 10(2): 139-45
- 410- Dave AA, Samuel J. Suspected interaction of cranberry juice extracts and Tacrolimus serum levels: a case report. *Cureus* 2016; 16, 8(5): 610
- 411- Srovnalova A, Svecarova M, Zapletalova MK, Anzenbacher P, Bachleda P, Anzenbacherova E, et al. Effects of anthocyanidins and anthocyanins on the expression and catalytic activities of CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, and CYP3A4 in primary human hepatocytes and human liver microsomes. *J Agric Food Chem* 2014; 22, 62(3): 789-97
- 412- Novotny JA, Baer DJ, Khoo C, Gebauer SK, Charron CS. Cranberry juice consumption lowers markers of cardiometabolic risk, including blood pressure and circulating C-reactive protein, triglyceride, and glucose concentrations in adults. *J Nutr* 2015; 145(6): 1185-93
- 413- Whang Y, Han A, Chen E, Singh RK, Chichester CO, Moore RG, et al. The cranberry flavonoids PAC DP-9 and quercetin aglycone induce cytotoxicity and cell cycle arrest and increase cisplatin sensitivity in ovarian cancer cells. *Int J Oncol* 2015; 46(5): 1924-34
- 414- Kim KK, Singh AP, Singh RK, Demartino A, Brard L, Vorsa N, et al. Anti-angiogenic activity of cranberry proanthocyanidins and cytotoxic properties in ovarian cancer cells. *Int J Oncol* 2012; 40(1): 227-35
- 415- Prasain JK, Rajbhandari R, Keeton AB, Piazza GA, Barnes S. Metabolism and growth inhibitory activity of cranberry derived flavonoids in bladder cancer cells. *Food Funct* 2016; 7(9): 4012-9
- 416- Zhang HQ, Lin AP, Sun Y, Deng YM. Chemo- and radio-protective effects of polysaccharide of *Spirulina platensis* on hemopoietic system of mice and dogs. *Acta Pharmacol Sin* 2001; 22(12): 1121-4
- 417- MacLean MA, Scott BE, Deziel BA, Nunnolley MC, Liberty AM, Netto CC, et al. North American cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) stimulates apoptotic pathways in DU145 human prostate cancer cells in vitro. *Nutr Cancer* 2011; 63(1): 109-20
- 418- Ouhtit A, Ismail MF, Othman A, Fernando A, Abradoh ME, El-Kott AF, et al. Chemoprevention of rat mammary carcinogenesis by spirulina. *Am J Pathol* 2014; 184(1): 296-303

- 419- Elberry AA, Abdel-Naim AB, Abdel-Sattar EA, Nagy AA, Mosli HA, Mohamadin AM, et al. Cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats. *Food Chem Toxicol* 2010; 48(5): 1178-84
- 420- Weh KM, Clarke J, Kresty LA. Cranberries and Cancer: An update of preclinical studies evaluating the cancer inhibitory potential of cranberry and cranberry derived constituents. *Antioxidants* 2016; 5(3)
- 421- Tröger W, Zdrale Z, Stankovic N, Matijasevic M. Five-year follow-up of patients with early stage breast cancer after a randomized study comparing additional treatment with *Viscum album* (L.) extract to chemotherapy alone. *Breast Cancer* 2012; 6: 173-80
- 422- Kienle GS, Glockmann A, Schink M, Kiene H. *Viscum album* L. extracts in breast and gynaecological cancers: a systematic review of clinical and preclinical research. *J Exp Clin Cancer Res* 2009; 28: 79
- 423- Hong CE, Park AK, Lyu SY. Synergistic anticancer effects of lectin and doxorubicin in breast cancer cells. *Mol Cell Biochem* 2014; 394(1-2): 225-35
- 424- Weissenstein U, Kunz M, Urech K, Baugartner S. Interaction of standardized mistletoe (*Viscum album*) extracts with chemotherapeutic drugs regarding cytostatic and cytotoxic effects in vitro. *BMC Complement Altern Med* 2014; 14: 6
- 425- Tröger W, Galun D, Reif M, Schumann A, Stankovic N, Milicevic M. *Viscum album* [L.] extract therapy in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer: a randomised clinical trial on overall survival. *Eur J Cancer* 2013; 49(18): 3788-97
- 426- Busser C. Baies, fruits et pseudo-fruits toxiques utilisés en médecine populaire ou en phytothérapie. *Phytothérapie* 2007; 1: 31-6
- 427- Conseil National Professionnel des Médecins à Expertise Particulière - Section Médecine Anthroposophique. La médecine anthroposophique en France et en Europe. Nov 2012
- 428- Lavastre V. *Viscum album* agglutinine-I et réponse inflammatoire: modulation de l'apoptose chez les granulocytes. [Thèse de doctorat]. Québec, Canada : Université du Québec ; 2009
- 429- Goetz P, Wuyts D. Phytothérapie et nutrithérapie de l'hypertension artérielle. *Phytothérapie* 2008; 6: 247-52
- 430- Beauregard AP, Harquail J, Lassalle-Claux G, Belbraouet M, Jean-François J, Touaibia M, et al. CAPE analogs induce growth arrest and apoptosis in breast cancer cells. *Molecules* 2015; 20(7): 12576-89
- 431- Lirdprapamongkol K, Sakurai H, Abdelhamed S, Yokoyama S, Maruyama T, Awale S, et al. A flavonoid chrysin suppresses hypoxic survival and metastatic growth of mouse breast cancer cells. *Oncol Rep* 2013; 30(5): 2357-64
- 432- Demir S, Turan I, Misir S, Mentese A, Yaman SO, Akbulut K, et al. Antiproliferative and proapoptotic activity of Turkish propolis on human lung cancer cell line. *Nutr Cancer* 2016; 68(1): 165-72
- 433- Rzepecka-Stojko A, Kabala-Dzik A, Mozdziejz A, Kubina R, Stojko R, Dzidzic A, et al. Caffeic acid phenetyl ester and ethanol extract of propolis induce the complementary cytotoxic effect on triple-negative breast cancer cell lines. *Molecules* 2015; 20(5): 9242-62
- 434- Wided K, Hassiba R, Mesbah L. Polyphenolic fraction of Algerian propolis reverses doxorubicin induced oxidative stress in liver cells and mitochondria. *Pak J Pharm Sci* 2014; 27(6): 1891-7
- 435- Lopes AA, Ferreira TS, Nesi RT, Lanzetti M, Pires KM, Silva AM, et al. Antioxidant action of propolis on mouse lungs exposed to short-term cigarette smoke. *Bioorg Med Chem* 2013; 21(24): 7570-7

- 436- Sartori G, Pesarico AP, Pinton S, Dobrachinski F, Roman SS, Pauletto F, et al. Protective effect of brown Brazilian propolis against acute vaginal lesions caused by herpes simplex virus type 2 in mice: involvement of antioxidant and anti-inflammatory mechanisms. *Cell Biochem Funct* 2012; 30(1): 1-10
- 437- Yildirim A, Duran GG, Duran NN, Jeneki K, Bolgul BS, Muz M, et al. Antiviral activity of Hatay propolis against replication of Herpes Simplex Virus Type 1 and Type 2. *Med Sci Monit* 2016; 22: 422-30
- 438- Ryu CS, Oh SJ, Oh JM, Lee JY, Lee SY, Chae JW, et al. Inhibition of cytochrome P450 by propolis in human liver microsomes. *Toxicol Res* 2016; 32(3): 207-13
- 439- Chaurasiya ND, Ibrahim MA, Muhammad I, Walker LA, Tekwani BL. Monoamine oxidase inhibitory constituents of propolis: kinetics and mechanism of inhibition of recombinant human MAO-A and MAO-B. *Molecules* 2014; 19(11): 18936-52
- 440- Freires IA, Queiroz VCPP, Furletti VF, Ikegaki M, de Alencar SM, Duarte MCT, et al. Chemical composition and antifungal potential of Brazilian propolis against *Candida* spp. *J Mycol Med* 2016; 26(2): 122-32
- 441- El-Naggar SA, Alm-Eldeen AA, Germoush MO, El-boray KF, Elgebaly HA. Ameliorative effect of propolis against cyclophosphamide-induced toxicity in mice. *Pharm Biol* 2015; 53(2): 235-41
- 442- Conti BJ, Santiago KB, Bufalo MC, Herrera YF, Alday E, Velazquez C, et al. Modulatory effects of propolis samples from Latin America (Brazil, Cuba, and Mexico) on cytokine production by human monocytes. *J Pharm Pharmacol* 2015; 67(10): 1431-8
- 443- Ghedira K, Goetz P, Le Jeune R. Propolis. *Phytothérapie* 2009; 7: 100-5
- 444- Kanbur M, Eraslan G, Beyaz L, Silici S, Liman BC, Altinordula S, et al. The effects of royal jelly on liver damage induced by paracetamol in mice. *Exp Toxicol Pathol* 2009; 61(2): 123-32
- 445- Morita H, Ikeda T, Kajita K, Fujioka K, Mori I, Okada H, et al. Effect of royal jelly ingestion for six months on healthy volunteers. *Nutr J* 2012; 21(11): 77
- 446- Evets LB. Means to normalize the levels of IgE using the food supplement Spirulina. Russian Federation Committee of Patents and Trade. Grodenski State Medical University 1994
- 447- Pétrus M, Assih L, Horen B, Lapebie P, Trigatti A, Culerrier R, et al. Premier cas d'allergie à la spiruline chez un enfant de treize ans. *Revue française d'allergologie* 2010; 50: 470-2
- 448- Branger B, Cadudal JL, Delobel M, Ouoba H, Yameogo P, Ouedraogo D, et al. La spiruline comme complément alimentaire dans la malnutrition du nourrisson au Burkina-Faso. *Archives de pédiatrie* 2003; 10: 424-31
- 449- Barry M, Ouedraogo M, Sourabie S, Guissou IP. Notification des effets indésirables de la spiruline chez l'homme: revue systématique. *Int J Biol Chem Sci* 2013; 7(4): 1568-78
- 450- Yamani E, Kaba-Mebri J, Mouala C, Gresenguet G, Rey JL. Intérêt de la spiruline chez les personnes vivant avec le VIH à Bangui (RCA). *Med Trop* 2009; 69: 66-70
- 451- Barry M, Ouedraogo M, Sourabie S, Guissou IP. Intérêt thérapeutique de la spiruline chez l'homme: revue générale. *Int J Biol Chem Sci* 2014; 8(6): 2740-9
- 452- Halidou Doudou M, Degbey H, Daouda H, Leveque A, Donnen P, Hennart P, et al. Supplémentation en spiruline dans le cadre de la réhabilitation nutritionnelle: revue systématique. *Revue d'Épidémiologie et de Santé publique* 2008; 56: 425-31
- 453- Vidal 2016. Le dictionnaire. 92^{ème} édition

- 454- Muller SF, Klement S. A combination of valerian and lemon balm is effective in the treatment of restlessness and dyssomnia in children. *Phytomedicine* 2006 ; 13 : 383-387
- 455- Murphy K, Kubin Z, Shepherd JN, Ettinger RH. *Valeriana officinalis* root extracts have potent anxiolytic effects in laboratory rats. *Phytomedicine* 2010 ; 17 : 674-78
- 456- Del Valle-Mojica LM, Cordero-Hernandez JM, Gonzalez-Medina G, Ramoz-vellez I, Berrios-Cartagena N, Ortiz JG, et al. Aqueous and ethanolic *Valeriana officinalis* extracts change the binding of ligands to glutamate receptors. *Evid Based Complement Alternat Med* 2011 : 1-7
- 457- Pharmacopée française 11^{ème} édition. Disponible: <https://www.ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Pharmacopee-francaise-Plan-Preambule-index> consulté le 05/05/2018
- 458- Hedrine: <https://hedrine.univ-grenoble-alpes.fr/> Base de données consultable en ligne (sur demande d'accès ou via la plateforme Theriaque.org), consultée le 08/11/2018

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1 n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon est engagée dans une démarche de lutte contre le plagiat. De ce fait, une sensibilisation des étudiants et encadrants des thèses a été réalisée avec notamment l'incitation à l'utilisation d'une méthode de recherche de similitudes.

DARNE Marion

Automédication chez 222 patientes atteintes de cancers gynécologiques et traitées par chimiothérapie à l'hôpital de la Croix-Rousse entre octobre 2014 et septembre 2015 : focus sur 14 plantes et 4 substances naturelles les plus utilisées.

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2018, 320p.

RESUME

Le recours aux médecines alternatives et complémentaires dans le domaine de la cancérologie connaît un essor important cette dernière décennie. Ces pratiques ou substances ne faisant pas partie des références médicales standard ont pour but de soulager les symptômes ressentis par le patient, d'améliorer sa qualité de vie voire de lutter contre le cancer lui-même. Elles sont souvent débutées à l'initiative du malade, désireux de se montrer actif dans le combat à mener, mais leur usage n'est pas toujours spontanément évoqué aux médecins oncologues.

Le pharmacien, en tant que spécialiste du médicament, dispose d'une position stratégique puisqu'il se trouve en fin du parcours de soin (consultation, diagnostic, prescription, dispensation), il participe ainsi à la prise en charge globale du patient.

Grâce aux données obtenues dans un service d'hospitalisation de jour à l'Hôpital de la Croix-Rousse à Lyon, chez des patientes atteintes de cancers gynécologiques et traitées par chimiothérapie, nous avons fait le constat que bon nombre d'entre elles employaient des produits de phytothérapie, considérant que le caractère naturel des plantes est un gage de leur innocuité. Cependant, les utilisatrices doivent entendre que ces produits « naturels » ne sont pas forcément dénués de danger. Les plantes médicinales peuvent provoquer des effets secondaires, comporter des contre-indications et interférer avec les traitements conventionnels en réduisant leurs bénéfices thérapeutiques ou en majorant leurs toxicités. Il est donc recommandé d'être des plus vigilants avec les médications suivies par les patientes, non pour poser des interdictions, mais pour les mettre en garde contre les effets potentiellement graves induits par ces thérapies complémentaires.

Cette réalité ne pouvant plus être ignorée, nous avons effectué des recherches approfondies sur les bénéfices et les risques à consommer des plantes médicinales avec un médicament anticancéreux, afin de donner aux professionnels de santé les clés nécessaires pour délivrer les bons conseils et assurer la sécurité des patientes utilisatrices. La détection systématique des interactions possibles nous paraît essentielle. De plus en plus de preuves scientifiques viennent étayer l'efficacité de la phytothérapie, malgré cela, des lacunes restent à combler notamment avec des études chez l'Homme dans le contexte particulier de la cancérologie. Dans l'attente de ces données, nous recommandons d'adopter une attitude de prudence.

MOTS CLES

médecines alternatives et complémentaires, cancers gynécologiques, plantes médicinales, chimiothérapie, effets indésirables, bénéfices, toxicités, interactions

JURY

Mme DIJOUX-FRANCA Marie-Geneviève, Professeure des Universités

M. MICHALET Serge, Maître de Conférences

M. VINCENT Stéphane, Docteur en pharmacie

DATE DE SOUTENANCE

Mercredi 12 décembre 2018

ADRESSE DE L'AUTEUR

3, allée de la ferme - 69580 Sathonay-village