

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES



ANNEE : 2017

THESE 2017 / TOU3 / 2039

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement par

Marlène CAROL

le 30 Juin 2017

Prise en charge des effets indésirables de la chimiothérapie anticancéreuse à l'officine par homéopathie, aromathérapie et phytothérapie

Directrice de thèse: COSTE Agnès, MCU-PH, Parasitologie

JURY

Présidente: COUDERC Bettina, PU-PH, Biochimie

1^{er} assesseur: COSTE Agnès, MCU-PH, Parasitologie

2^{ème} assesseur : ALQUIER Vincent, Dr. en Pharmacie



**PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} octobre 2016**

Professeurs Émérites

M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G	Physiologie
M. CHAVANT L	Mycologie
Mme FOURASTÉ I	Pharmacognosie
M. MOULIS C	Pharmacognosie
M. ROUGE P	Biologie Cellulaire
M. SIÉ P.	Hématologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. CHATELUT E	Pharmacologie
M. FAVRE G	Biochimie
M. HOUIN G	Pharmacologie
M. PARINI A	Physiologie
M. PASQUIER C (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A	Pharmacologie
Mme SALLERIN B	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A	Parasitologie

Universitaires

Mme AYYOUB M	Immunologie
Mme BARRE A	Biologie
Mme BAZIARD G	Chimie pharmaceutique
Mme BENDERBOUS S	Mathématiques – Biostat.
Mme BERNARDES-GÉNISSON V	Chimie thérapeutique
Mme COUDERC B	Biochimie
M. CUSSAC D (Vice-Doyen)	Physiologie
Mme DOISNEAU-SIXOU S	Biochimie
M. FABRE N	Pharmacognosie
M. GAIRIN J-E	Pharmacologie
Mme GIROD-FULLANA S (*)	Pharmacie Galénique
Mme MULLER-STAU MONT C	Toxicologie - Sémiologie
Mme NEPVEU F	Chimie analytique
M. SALLES B	Toxicologie
M. SÉGUI B	Biologie Cellulaire
M. SOUCHARD J-P	Chimie analytique
Mme TABOULET F	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P	Chimie Thérapeutique

PERSONNEL ENSEIGNANT DE LA FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES DE
L'UNIVERSITE PAUL SABATIER

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires	Universitaires		
M. CESTAC P	Pharmacie Clinique	Mme ARÉLLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie	Mme AUTHIER H	Parasitologie
Mme GANDIA-MAILLY P	Pharmacologie	M. BERGÉ M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme JUILLARD-CONDAT B	Droit Pharmaceutique	Mme BON C	Biophysique
M. PUISSET F	Pharmacie Clinique	M. BOUJILA J (*)	Chimie analytique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique	Mme BOUTET E	Toxicologie - Sémiologie
Mme SÉRONIE-VIVIEN S	Biochimie	M. BROUILLET F	Pharmacie Galénique
Mme THOMAS F	Pharmacologie	Mme CABOU C	Physiologie
		Mme CAZALBOU S (*)	Pharmacie Galénique
		Mme CHAPUY-REGAUD S	Bactériologie - Virologie
		Mme COSTE A (*)	Parasitologie
		M. DELCOURT N	Biochimie
		Mme DERAÈVE C	Chimie Thérapeutique
		Mme ÉCHINARD-DOUIN V	Physiologie
		Mme EL GARAH F	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F	Toxicologie
		Mme FERNANDEZ-VIDAL A	Toxicologie
		Mme HALOVA-LAJOIE B	Chimie Pharmaceutique
		Mme JOUANJUS E	Pharmacologie
		Mme LAJOIE-MAZENC I	Biochimie
		Mme LEFEVRE L	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C	Pharmacognosie
		M. LEMARIE A	Biochimie
		M. MARTI G	Pharmacognosie
		Mme MIREY G (*)	Toxicologie
		Mme MONTFERRAN S	Biochimie
		M. OLICHON A	Biochimie
		M. PERE D	Pharmacognosie
		Mme PORTHE G	Immunologie
		Mme REYBIER-VUATTOUX K (*)	Chimie Analytique
		M. SAINTE-MARIE Y	Physiologie
		M. STIGLIANI J-L	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D	Hématologie
		Mme TOURRETTE A	Pharmacie Galénique
		Mme VANSTEELANDT M	Pharmacognosie
		Mme WHITE-KONING M	Mathématiques

(*) titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires	
Mme COOL C	Physiologie
Mme FONTAN C	Biophysique
Mme KELLER L	Biochimie
Mme PALUDETTO M.N	Chimie thérapeutique
M. PÉRES M.	Immunologie
Mme ROUCH L	Pharmacie Clinique

REMERCIEMENTS

A ma présidente de thèse,

Madame le Professeur Bettina COUDERC,

Professeur universitaire à la Faculté des sciences pharmaceutiques de Toulouse,
Praticien hospitalier

Pour avoir aimablement accepté de présider ce jury de thèse.

Pour votre enseignement et le partage de vos connaissances durant toutes mes années d'études en pharmacie.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon profond respect.

A ma directrice de thèse,

Madame le Docteur Agnès COSTE,

Maitre de conférences universitaires à la Faculté des sciences pharmaceutiques de
Toulouse, Praticien hospitalier

Vous m'avez fait l'honneur de diriger cette thèse et de la juger.

Pour l'intérêt que vous avez porté à mon travail, pour votre disponibilité, votre aide et vos conseils qui ont permis son aboutissement.

Soyez assurée de ma profonde reconnaissance.

Sincères remerciements.

Au membre du jury,

Monsieur le Docteur Vincent ALQUIER,

Docteur en Pharmacie, Pharmacien d'officine à Toulouse et Co-maitre de stage,

Tu as accepté, avec grand intérêt, de juger ce travail.

Pour l'attention, l'aide et la pédagogie que tu m'as apporté au cours de mon stage de fin d'études.

Je tiens à te remercier également pour tes encouragements, tes précieux conseils et toutes les réponses à mes questions dans la rédaction de la thèse.

A Monsieur le Docteur Sébastien CUCCHI,
Docteur en Pharmacie, Pharmacien d'officine à Muret

Un grand merci pour avoir eu la gentillesse de partager tes connaissances, tes informations et tes conseils avisés. J'ai eu l'honneur de participer à de nombreuses formations, grâce à toi, qui m'ont grandement aidé à l'écriture de la thèse.

A Monsieur le Docteur Sylvain JANN,
Docteur en Pharmacie, Pharmacien d'officine à Plaisance-du-Touch

*Je te remercie pour le temps que tu m'as accordé, pour avoir su répondre à toutes mes interrogations, dans le domaine de l'homéopathie.
Avec toute ma reconnaissance.*

A La Pharmacie Saint-Aubin, à Toulouse,
Madame le Docteur CHARPIN Monique,
Docteur en Pharmacie, Pharmacien d'officine à Toulouse, Maître de stage
Madame le Docteur GAIDON Sandrine,
Docteur en Pharmacie, Pharmacien d'officine à Toulouse
Madame SERRES Delphine,
Préparatrice en Pharmacie à Toulouse

*Pour votre accueil chaleureux, votre bienveillance et pour la formation que vous m'avez apportée.
Je tiens à vous remercier pour vos encouragements lors de l'élaboration de la thèse.*

A mes parents,

*Pour votre soutien sans faille, votre présence durant ces années.
Pour avoir toujours cru en moi.
Pour m'avoir encouragée dans cette voie qui aboutit ce jour.
Un immense merci pour votre amour.*

A mon frère, Matthieu ainsi qu'à ma belle-sœur, Hélène,

Vous avez toujours été présents et eu confiance en moi (contrairement aux jeux de cartes ...). Je vous remercie sincèrement.

A mes grands parents, à ma grand mère,

*Vous avez suivi avec intérêt mes années d'études en pharmacie. Merci pour votre accompagnement et vos encouragements.
Je tiens fort à vous.*

A ma famille, oncles, tantes, cousins, cousines, parrain et marraine,

Merci pour toutes les pensées et les attentions à mon égard durant mes études.

A Ludovic,

Un grand merci pour ton soutien, tes encouragements et pour tout ce que tu m'apportes. Avec tout mon amour.

A mes amies d'enfance,

*Mathilde, pour ton soutien inconditionnel et ton amitié fidèle. Tu m'as toujours encouragé du concours à la thèse. Merci d'être là !
Marion, Ariane, Camille, Cyrielle, merci pour votre présence et votre écoute durant toutes ces années. Que notre amitié dure !*

A mes amis,

Audrey, Anne-Sophie, Céline, Charles, Claire-Marie, Julie, Karen, Kevin, Gilles, Magali, Manon, Mathieu, Morgane, Sébastien, Sébas, Vincent, et ceux que j'oublie...

*Merci pour tous ces moments partagés, en soirée comme au footing, qui m'ont fait grandir, m'ont conforté dans l'idée que rien n'est impossible. Vous m'avez beaucoup apporté.
Merci à tous !*

Et enfin, j'ai une pensée particulière pour toutes les personnes, chères à mon cœur, qui sont ou qui ont été confrontées à cette maladie.

TABLE DES MATIERES

Remerciements	4
Table des matières	7
Table des figures	10
Table des tableaux	11
Liste des abréviations	12
INTRODUCTION	13
PREMIERE PARTIE : Physiopathologie du cancer	16
1. La cellule cancéreuse	17
1.1. Fonctionnement normal de la cellule : le cycle cellulaire et l'apoptose	17
1.2. Dysfonctionnement de la cellule : apparition de la cellule cancéreuse	20
1.3. Les caractéristiques de la cellule cancéreuse	23
1.3.1. Les propriétés fonctionnelles	23
1.3.2. Les anomalies morphologiques	24
2. La cancérogénèse	25
2.1. Initiation	25
2.2. Promotion	25
2.3. Progression	26
2.4. Dissémination métastatique	27
3. Classifications et stades des cancers	28
3.1. Classifications des cancers	28
3.2. Stades des cancers	28
4. Epidémiologie	29
4.1. Echelle mondiale	29
4.2. Echelle nationale	29
4.2.1. Incidence	29
4.2.2. Prévalence	29
4.2.3. Mortalité	29
4.2.4. Age	30
4.3. Types de cancers	30
5. Facteurs de risque	32
5.1. Les facteurs externes	32
5.2. Les facteurs internes	33
5.3. La prédisposition génétique au cancer	34
6. Prévention et dépistage	35
6.1. Prévention	35
6.2. Dépistage	35
DEUXIEME PARTIE : Le traitement médicamenteux : la chimiothérapie cytotoxique	36
1. Présentation générale	37
2. Principes généraux des médicaments anticancéreux cytotoxiques	39
3. Principales classes thérapeutiques des médicaments anticancéreux cytotoxiques	41
3.1. Les médicaments ayant une action directe sur l'ADN ou ses enzymes associées	41
3.1.1. Les agents alkylants et apparentés	41
3.1.2. Les inhibiteurs des topoisomérases	43

3.1.3. Les agents intercalants _____	44
3.1.4. Les agents scindants _____	45
3.2. Les médicaments ayant une action en « amont » du matériel génétique : Les antimétabolites _____	45
3.2.1. Les antagonistes foliques ou antifolates _____	46
3.2.2. Les analogues nucléosidiques _____	47
3.2.2.1. Les analogues des bases puriques : Les antipuriques _____	47
3.2.2.2. Les analogues des bases pyrimidiques : Les antipyrimidiques _____	48
3.2.3. Les hydroxyurées _____	49
3.3. Les médicaments ayant une action en « aval » du matériel génétique : Les antimitotiques ou poisons du fuseau mitotique _____	49
3.3.1. Les alcaloïdes de la Pervenche : les vinca-alcaloïdes _____	49
3.3.2. Les taxanes _____	50

TROISIEME PARTIE : Les effets indésirables de la chimiothérapie anticancéreuse _____

1. Toxicité hématologique _____	55
1.1. Leucopénie _____	55
1.2. Thrombopénie _____	58
1.3. Anémie _____	60
1.4. Aplasie médullaire _____	62
2. Toxicité digestive _____	63
2.1. Nausée et vomissement _____	63
2.2. Diarrhée _____	66
2.3. Constipation _____	68
3. Toxicité cutanéomuqueuse et des phanères _____	71
3.1. Alopécie _____	71
3.2. Mucite et autres atteintes buccales _____	72
3.3. Atteintes unguéales _____	75
3.4. Syndrome main-pied _____	76
3.5. Autres atteintes cutanées _____	78
4. Toxicité organique spécifique _____	82
4.1. Toxicité cardiaque _____	82
4.2. Toxicité hépatique _____	83
4.3. Toxicité neurologique _____	83
4.4. Toxicité sur les organes reproducteurs _____	84
4.5. Toxicité pulmonaire _____	85
4.6. Toxicités rénale et vésicale _____	86
5. Troubles généraux _____	88
5.1. Asthénie _____	88
5.2. Douleurs _____	89
5.3. Troubles sexuels _____	92
5.4. Troubles psychologiques _____	92

QUATRIEME PARTIE: Le conseil officinal par les médecines alternatives et complémentaires _____

1. Les médecines alternatives et complémentaires _____	98
1.1. Définitions _____	98
1.2. Objectifs _____	98
2. L'homéopathie _____	100
2.1. Histoire de l'homéopathie _____	100
2.2. Principes de l'homéopathie _____	101
2.3. Définitions _____	102

2.4. Conseils officinaux _____	103
2.4.1. Homéopathie pour lutter contre la toxicité hématologique _____	103
2.4.2. Homéopathie pour lutter contre la toxicité digestive _____	104
2.4.3. Homéopathie pour lutter contre la toxicité cutanéomuqueuse et des phanères _____	106
2.4.4. Homéopathie pour lutter contre la toxicité organique spécifique _____	108
2.4.5. Homéopathie pour lutter contre les troubles généraux _____	109
2.5. Avantages et inconvénients de l'homéopathie chez le patient anticancéreux _____	111
3. L'aromathérapie _____	112
3.1. Histoire de l'aromathérapie _____	112
3.2. Définitions _____	112
3.3. Généralités _____	113
3.4. Conseils officinaux _____	115
3.4.1. Huiles essentielles pour lutter contre la toxicité hématologique _____	116
3.4.2. Huiles essentielles pour lutter contre la toxicité digestive _____	117
3.4.3. Huiles essentielles pour lutter contre la toxicité cutanéomuqueuse et des phanères _____	119
3.4.4. Huiles essentielles pour lutter contre les troubles généraux _____	119
3.5. Avantages et inconvénients de l'aromathérapie chez le patient anticancéreux _____	122
4. La phytothérapie _____	126
4.1. Histoire de la phytothérapie _____	126
4.2. Définitions _____	126
4.3. Généralités _____	127
4.4. Conseils officinaux _____	129
4.4.1. Plantes pour lutter contre la toxicité hématologique _____	129
4.4.2. Plantes pour lutter contre la toxicité digestive _____	130
4.4.3. Plantes pour lutter contre la toxicité organique spécifique _____	132
4.4.4. Plantes pour lutter contre les troubles généraux _____	133
4.5. Avantages et inconvénients de la phytothérapie chez le patient anticancéreux _____	134
5. Tableau récapitulatif de la prise en charge officinale _____	136
CONCLUSION _____	139
BIBLIOGRAPHIE _____	141

TABLE DES FIGURES

<i>Figure 1 : Schéma d'une cellule eucaryote animale (d'après (6))</i>	18
<i>Figure 2 : De la cellule eucaryote à l'ADN (d'après (7))</i>	18
<i>Figure 3 : Les différentes phases du cycle cellulaire (d'après (8))</i>	19
<i>Figure 4 : Variation de la quantité d'ADN au cours du cycle cellulaire (schéma personnel)</i>	20
<i>Figure 5 : Points de contrôle et régulation du cycle cellulaire (schéma personnel)</i>	20
<i>Figure 6 : Les différents types de mutations génétiques (d'après (9))</i>	21
<i>Figure 7 : Mode d'expression dit « dominant » des proto-oncogènes (d'après (11))</i>	22
<i>Figure 8 : Mode d'expression dit « récessif » des gènes « suppresseurs de tumeur » (d'après (11))</i>	22
<i>Figure 9 : Les nouvelles propriétés acquises de la cellule cancéreuse (d'après (14))</i>	24
<i>Figure 10 : Représentation schématique des différentes étapes de la cancérogénèse (d'après (16))</i>	25
<i>Figure 11 : Représentation schématique de la dissémination métastatique (d'après (17))</i>	27
<i>Figure 12 : Les principaux facteurs de risque externes (d'après (19))</i>	33
<i>Figure 13 : Les différents mécanismes d'action de la chimiothérapie cytotoxique (d'après (22))</i>	41
<i>Figure 14 : Mécanisme d'action des anti-métabolites (d'après (22))</i>	46
<i>Figure 15 : Les différents mécanismes d'action de la chimiothérapie cytotoxique (1/2)</i> <i>(d'après (22))</i>	51
<i>Figure 16 : Les différents mécanismes d'action de la chimiothérapie cytotoxique (2/2)</i> <i>(d'après (22))</i>	52
<i>Figure 17 : Recommandations de l'utilisation des G-CSF lors d'une neutropénie fébrile chimio-induite</i> <i>(d'après (30))</i>	57
<i>Figure 18 : Les différents mécanismes d'action des NVCI (schéma personnel)</i>	64
<i>Figure 19 : Schéma récapitulatif des principaux effets indésirables de la chimiothérapie cytotoxique</i> <i>(schéma personnel)</i>	95
<i>Figure 20 : Tableau récapitulatif des huiles essentielles (1/3) (d'après (74))</i>	123
<i>Figure 21 : Tableau récapitulatif des huiles essentielles (2/3) (d'après (74))</i>	124
<i>Figure 22 : Tableau récapitulatif des huiles essentielles (3/3) (d'après (74))</i>	125

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1: Les agents alkylants (d'après (24))	42
Tableau 2: Les apparentés aux agents alkylants (d'après (24))	43
Tableau 3: Les inhibiteurs des topoisomérases (d'après (24))	43
Tableau 4: Les agents intercalants (d'après (24))	44
Tableau 5: Les agents scindants (d'après (24))	45
Tableau 6: Les antagonistes foliques – Les antifolates (d'après (24))	46
Tableau 7: Les analogues nucléosidiques – Les antipuriques (d'après (24))	47
Tableau 8: Les analogues nucléosidiques – Les antipyrimidiques (d'après (24))	48
Tableau 9: Les hydroxyurées (d'après (24))	49
Tableau 10: Les alcaloïdes de la pervenche (Vinca-alcaloïdes) (d'après (24))	49
Tableau 11: Les taxanes (d'après (24))	50
Tableau 12: Les grades de neutropénie selon l'OMS (d'après (26))	56
Tableau 13: Liste des facteurs de croissance de la lignée blanche utilisés en cancérologie (d'après (24))	57
Tableau 14: Prise en charge d'une neutropénie fébrile chimio-induite (d'après (31))	58
Tableau 15: Les grades de thrombopénie selon l'OMS (d'après (26))	59
Tableau 16: Liste des molécules anticancéreuses thrombopéniantes (d'après (24))	59
Tableau 17: Prise en charge d'une thrombopénie chimio-induite (d'après (31))	59
Tableau 18: Les grades d'anémie selon l'OMS (d'après (26))	60
Tableau 19: Liste des molécules anticancéreuses anémiantes (d'après (24))	61
Tableau 20: Prise en charge d'une anémie chimio-induite (d'après (31))	61
Tableau 21: Liste des facteurs de croissance hématopoïétique spécifique de la lignée érythrocytaire utilisés en cancérologie (d'après (24))	62
Tableau 22: Les grades des NVCI selon l'OMS (d'après (26))	64
Tableau 23: Evaluation du risque émétisant des produits de chimiothérapie (d'après (31))	64
Tableau 24: Schéma thérapeutique selon le caractère des NVCI (d'après (31))	65
Tableau 25: Liste des médicaments anti-émétiques utilisés en cancérologie (d'après (31))	66
Tableau 26: Les grades de la diarrhée chimio-induite selon l'OMS (d'après (26))	66
Tableau 27: Liste des molécules anticancéreuses responsables de diarrhées (d'après (24))	67
Tableau 28: Prise en charge d'une diarrhée chimio-induite (d'après (31))	68
Tableau 29: Les grades de la constipation chimio-induite selon l'OMS (d'après (26))	69
Tableau 30: Liste des molécules anticancéreuses responsables de constipation (d'après (24))	69
Tableau 31: Liste des médicaments laxatifs utilisés en cancérologie (d'après (24))	70
Tableau 32: Les grades de l'alopecie selon l'OMS (d'après (26))	71
Tableau 33: Risque de survenue d'alopecie selon la chimiothérapie utilisée (d'après (24))	72
Tableau 34: Les grades de la mucite chimio-induite selon l'OMS (d'après (26))	73
Tableau 35: Liste des molécules anticancéreuses responsables de mucite (d'après (24))	73
Tableau 36: Liste des molécules anticancéreuses responsables d'une atteinte unguéale (d'après (24))	76
Tableau 37: Les grades du SMP selon l'OMS (d'après (26))	77
Tableau 38: Liste des molécules anticancéreuses responsables d'un SMP (d'après (24))	78
Tableau 39: Liste des molécules anticancéreuses suivant les différents niveaux de risques liés à l'extravasation (d'après (31))	80
Tableau 40: Liste des médicaments utilisés pour le traitement de la douleur cancéreuse (d'après (24))	91

LISTE DES ABREVIATIONS

5-FU : 5-Fluorouracile
 5-HT₃ : Sérotonine de type 3
 γ-GT : Gammaglutamyl-transférases (ou glutamyl-transpeptidases)
 ADN : Acide désoxyribonucléique
 AFSOS : Association francophone des soins oncologiques de support
 AMM : Autorisation de mise sur le marché
 ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament
 APA : Activité physique adaptée
 ARN : Acide ribonucléique
 ASE : Agents stimulants l'érythropoïétine
 CCI : Chambre à cathéter implantable
 CDK : Kinase dépendante des cyclines
 CECOS : Centre d'études et de conservation des oeufs et du sperme
 CI : Contre-indications
 CIRC : Centre international de recherche sur le cancer
 CTZ : Trigger-zone chémoréceptrice (*Chemoreceptor trigger zone*)
 D₂ : Dopamine de type 2
 DHFR : Dihydrofolate réductase
 DPD : Dihydropyrimidine déshydrogénase
 dTMP : Désoxythymidine monophosphate
 dUMP : Désoxyuridine monophosphate
 FEVG : Fraction d'éjection du ventricule gauche
 G-CSF : Facteur de croissance hématopoïétique spécifique de la lignée granulocytaire (*Granocyte Colony Stimulating Factor*)
 H1 : Histamine de type 1
 Hb : Hémoglobine
 HE : Huile essentielle
 HMPC : Committee on Herbal Medicinal Products
 HPV : Papillomavirus humain
 IASP : *International Association for the Study of Pain*
 IV : Voie intraveineuse
 IM : Voie intramusculaire
 LCR : Liquide céphalo-rachidien
 MAC : Médecine alternative et complémentaire
 NFS : Numération formule sanguine
 NK1 : Neurokine de type 1
 NTS : Noyau du tractus solitaire (*Solitary Tract Nucleus*)
 NVCI : Nausées et vomissements chimio-induits
 OMS : Organisation mondiale de la santé
 OPE : Organe producteur d'essence
 PAC : Port-a-Cath
 PNB : Polynucléaire basophile
 PNE : Polynucléaire éosinophile
 PNN : Polynucléaire neutrophile
 PO : *Per os*
 SC : Voie sous-cutanée
 SMP : Syndrome main-pied
 SNC : Système nerveux central
 SOS : Soins oncologiques de support
 TPMT : Thiopurine méthytransférase
 TS : Thymidylate synthase
 VHB : Virus de l'hépatite B
 VHC : Virus de l'hépatite C
 VO : Voie orale
 UGD : Ulcère gastroduodénal

INTRODUCTION

Il ne se passe pas un jour sans que l'on entende parler de cancer !

Première cause de décès en France, le cancer touche toutes les populations, tous âges, tous genres et toutes catégories sociales ou professionnelles. L'incidence du cancer ne cesse d'augmenter, avec 385 000 nouveaux cas diagnostiqués en France, en 2015. Malheureusement, la mortalité suit la même évolution et 185 000 personnes en décèdent sur la même période (1).

Le cancer a été très longtemps une maladie incurable. Grâce aux progrès de la médecine et aux innovations thérapeutiques, aujourd'hui, bon nombre en guérissent. Pourtant, c'est une maladie redoutée, souvent perçue comme « la pire des maladies », avec une symbolique très forte, séparant la vie en un « avant » et un « après » (2).

Par définition, le cancer résulte de la survenue d'un dysfonctionnement au niveau de certaines cellules de l'organisme. Elles se multiplient de façon anarchique, prolifèrent localement sous forme de tumeur puis à distance, en formant des métastases (3).

La prise en charge thérapeutique est un enjeu important en Santé Publique. L'utilisation des médicaments anticancéreux est souvent systématique et entre dans un protocole de soins pouvant associer la chirurgie et la radiothérapie. L'objectif du traitement médicamenteux est l'éradication complète des cellules cancéreuses.

Les anticancéreux constituent une grande famille divisée en classes thérapeutiques. Chacune est caractérisée par son mécanisme d'action et les effets toxiques et indésirables qu'elles provoquent. En effet, si la chimiothérapie anticancéreuse permet d'arrêter le développement et la multiplication des cellules cancéreuses, elle attaque en même temps les cellules saines à l'origine de certains effets indésirables extrêmes sur l'organisme.

Les effets toxiques de la chimiothérapie sont variables selon les médicaments utilisés, les dosages, les personnes, d'une cure de chimiothérapie à l'autre. Ils ne sont pas toujours systématiques. Ils peuvent être limités ou évités grâce à des traitements préventifs ou curatifs et des conseils pratiques.

En France, un nombre de plus en plus important de patients se tournent vers le pharmacien d'officine. Outre la prescription de l'oncologue lors de la sortie de l'hôpital, le patient cherche des traitements adjuvants pour l'aider à diminuer les effets indésirables de la maladie ou du traitement anticancéreux. La maladie cancéreuse est une expérience éprouvante qui affecte la personne concernée mais aussi son entourage.

Un devoir majeur du pharmacien d'officine est l'écoute, l'aide mais aussi savoir répondre aux questions et proposer des conseils simples et efficaces dans le but d'améliorer la qualité de vie des personnes sur le plan physique, psychologique ou social.

Si l'homéopathie, l'aromathérapie et la phytothérapie n'ont pas la prétention de l'allopathie, elles peuvent accompagner le malade et ses proches à certains moments ou tout au long de la maladie. D'un point de vue professionnel, il me semble intéressant d'étudier, de comprendre et de faire un bilan sur l'intérêt de ces médecines alternatives et complémentaires.

La première partie de cette thèse sera consacrée à la physiopathologie cancéreuse. Dans la deuxième partie, j'ai souhaité comprendre les mécanismes des médicaments anticancéreux et identifier les principales classes thérapeutiques.

Enfin, la troisième partie permettra de relier les effets indésirables et toxiques aux principales classes.

Je conclurai ce travail sur les différents conseils officinaux en homéopathie, aromathérapie et phytothérapie pouvant intervenir dans la réduction des effets indésirables de la chimiothérapie et des symptômes de la maladie.

PREMIERE PARTIE :

PHYSIOPATHOLOGIE DU CANCER

1. LA CELLULE CANCEREUSE

Le cancer est une maladie décrite depuis l'Antiquité. C'est le médecin grec, *Hippocrate*, qui compare, le premier, les tumeurs à un crabe et leur a donné les noms de « karkinos » et « karkinoma », en grec. La comparaison est due à la forme de certaines tumeurs arrondies entourées de prolongements en rayons semblables aux pattes du crustacé (4).

Selon l'OMS, la maladie cancéreuse est une «prolifération rapide de cellules anormales qui, au-delà de leur délimitation habituelle, peuvent envahir des parties adjacentes de l'organisme, puis essaimer dans d'autres organes. On parle alors de métastases». Ces cellules indifférenciées échappent au contrôle de l'organisme. Le mot «cancer» indique un groupe de maladies très différentes les unes des autres, «pouvant toucher n'importe quelle partie de l'organisme» (5).

1.1. Fonctionnement normal de la cellule : le cycle cellulaire et l'apoptose

Un être humain est constitué d'environ 100 000 milliards de cellules (3). Elles se développent, remplissent leur fonction puis meurent de façon programmée.

Un cancer survient à partir d'une cellule normale altérée par un certain nombre d'anomalies que l'on appelle des mutations. Ces erreurs ne sont pas réparées par les processus habituels de l'organisme. La cellule devient anormale et, si elle n'est pas détruite, se multiplie et forme une tumeur.

La cellule est l'unité de base de tout organisme vivant.

La cellule est une véritable machine qui dispose de ses propres fonctions de fabrication, de stockage, de transport, ou de communication. Ces systèmes lui permettent de se développer, de se différencier mais aussi de se diviser et de mourir, le tout de façon programmée et contrôlée.

La cellule est composée d'une membrane plasmique (ou plasmalemme) qui renferme le cytoplasme, dans lequel on retrouve le noyau. Le patrimoine génétique, plus imagé la carte d'identité de la cellule, est dans le noyau, stocké sous la forme de 23 paires de chromosomes.

Chaque chromosome est constitué de nombreuses protéines et d'une molécule d'ADN. L'ADN est constitué de deux brins enroulés l'un autour de l'autre pour former une double hélice. Les gènes sont inscrits sur l'ADN.

Plus précisément, un gène est un élément particulier de l'ADN. Il contient une information précise qui permet le bon fonctionnement de chaque cellule et donc de l'organisme tout entier (3).

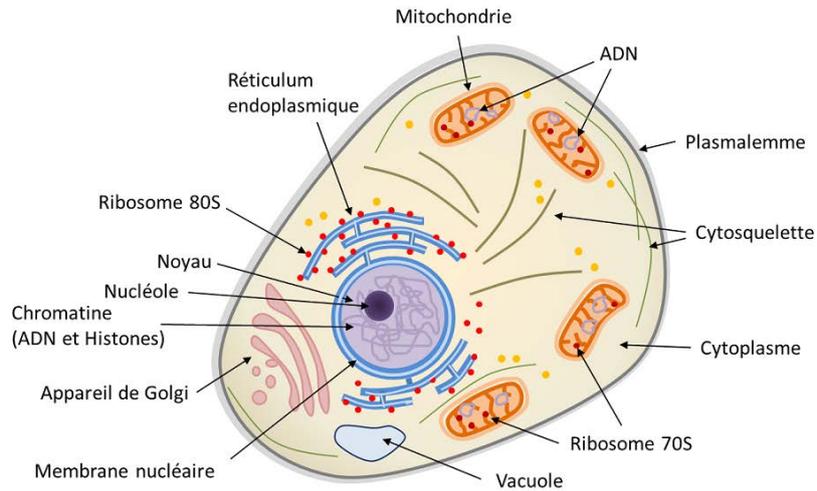


Figure 1 : Schéma d'une cellule eucaryote animale (d'après (6))

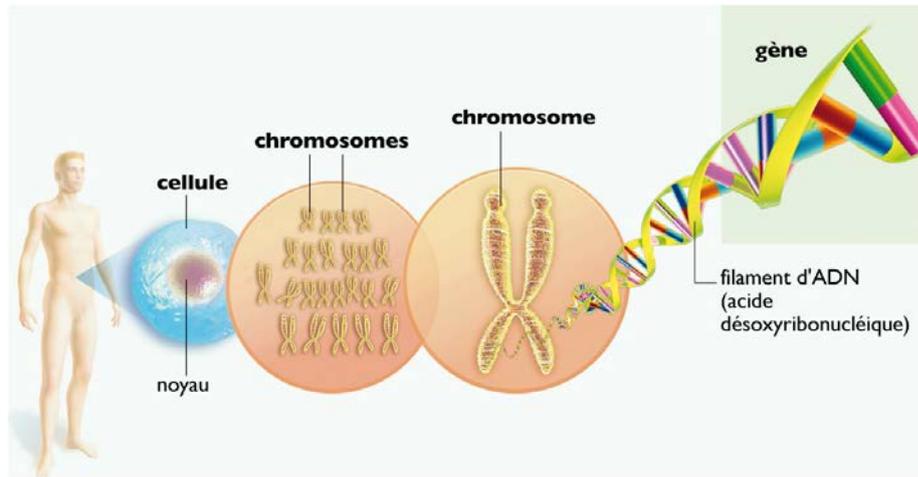


Figure 2 : De la cellule eucaryote à l'ADN (d'après (7))

La vie des cellules est délimitée par deux mécanismes : le cycle cellulaire, qui conduit à la fabrication des cellules et la mort cellulaire programmée, que l'on appelle le phénomène d'apoptose, qui conduit à la destruction des vieilles cellules ou abîmées (3).

Le cycle cellulaire est composé d'une succession de phases de croissance, par lesquelles une cellule, nommée cellule mère, donne naissance à deux cellules, nommées cellules filles, identiques entre elles et à la cellule mère.

Les cellules filles reproduiront ce cycle et ainsi de suite.

Au cours du cycle intervient plusieurs points de contrôle et de régulation.

Ce processus comporte **5 phases** :

- une phase de repos, appelée phase G_0 ,
- une première phase de croissance, appelée phase G_1 (Growth 1),
- une phase de synthèse ou répllication de l'ADN, appelé phase S (Synthesis),
- une deuxième phase de croissance, appelée phase G_2 (Growth 2) et,
- une phase de division cellulaire, appelée phase M (Mitosis).

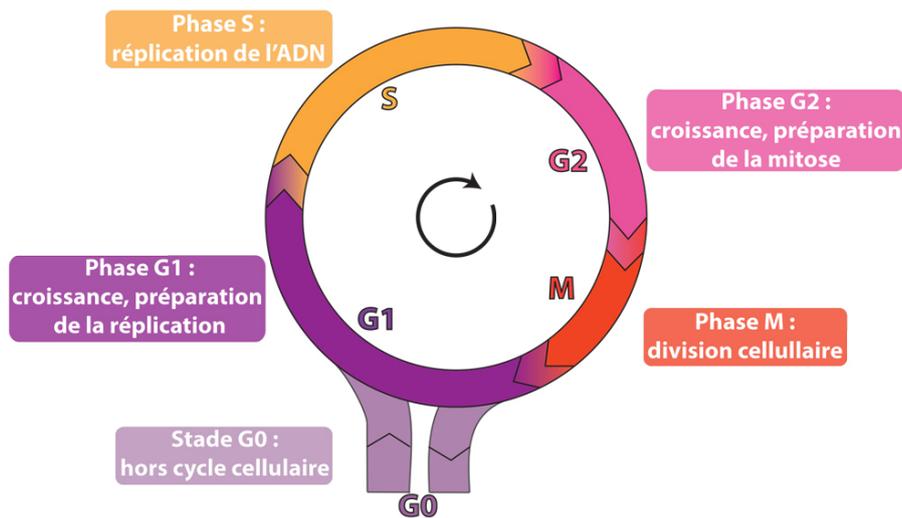


Figure 3 : Les différentes phases du cycle cellulaire (d'après (8))

Lors de la phase G_0 , aussi appelée phase de quiescence, la cellule est en état de repos, Elle arrête son activité de multiplication. C'est lorsque la cellule reçoit un signal de reproduction qu'elle entre dans la phase G_1 du cycle cellulaire.

Lors de la phase G_1 , la cellule croit en taille et commence à fabriquer des protéines cytoplasmiques et de l'ARN afin de se préparer à la division. C'est la phase du cycle la plus longue (de quelques heures à plusieurs années) et la plus variable selon le type cellulaire.

Lors de la phase S, l'ADN de la cellule est copié grâce à une enzyme appelée ADN polymérase, qui déroule l'ADN et sépare les deux brins.

Lors de la phase G_2 , la cellule continue de fabriquer des protéines et de l'ARN en préparation à la division. C'est aussi une phase de contrôle de la bonne transcription du matériel génétique, impliquant des gènes et des protéines importants pour le bon déroulement de la phase suivante, la mitose.

Enfin, a lieu la dernière phase, la phase M, celle de la mitose. La cellule se divise en deux nouvelles cellules.

Une fois la phase mitotique achevée, la cellule peut soit repasser en phase G_1 et recommencer le cycle de répllication, soit entrer en phase G_0 , à l'état de repos jusqu'à sa réactivation (8).

La quantité d'ADN évolue au cours du cycle cellulaire.

Lors de la phase S, l'ADN présent dans le noyau de la cellule mère est répliqué, c'est-à-dire qu'il est reproduit à l'identique. La double hélice d'ADN de la cellule mère se sépare en 2 brins. Chacun de ses brins servira de support à la synthèse d'un second brin et ainsi reformer une double hélice.

Lors de la phase M, chaque double hélice nouvellement formée intégrera le noyau de chacune des 2 cellules filles. La quantité d'ADN redevient identique à celle du début du cycle cellulaire.

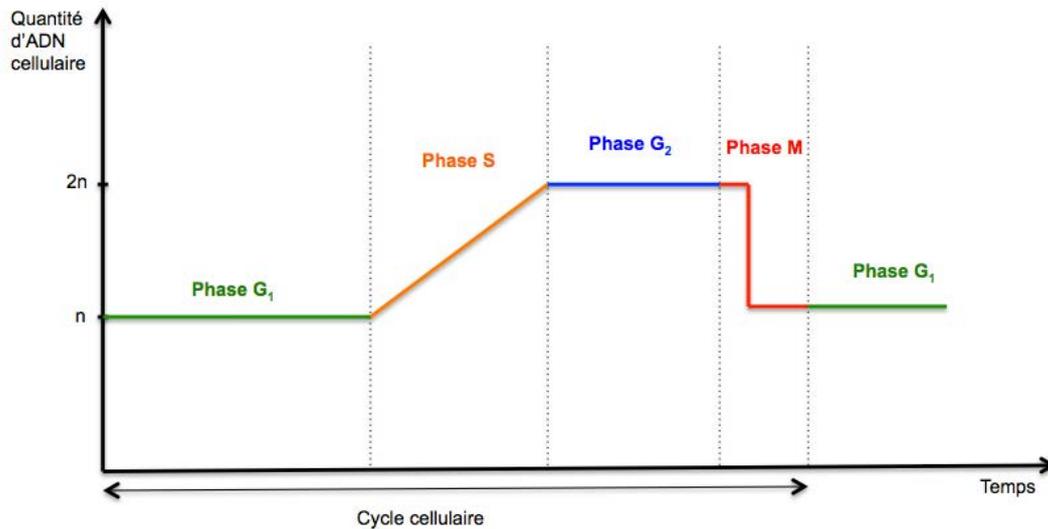


Figure 4 : Variation de la quantité d'ADN au cours du cycle cellulaire (schéma personnel)

1.2. Dysfonctionnement de la cellule : apparition de la cellule cancéreuse

Des points de contrôle sont programmés lors des différentes phases du cycle cellulaire. Ainsi, les complexes Cyclines-CDK régulent la progression du cycle. L'objectif est de vérifier que la division cellulaire se déroule de façon normale (3). En cas d'éventuelles anomalies identifiées dans le cycle, la cellule peut soit corriger ses erreurs soit s'autodétruire par phénomène d'apoptose.

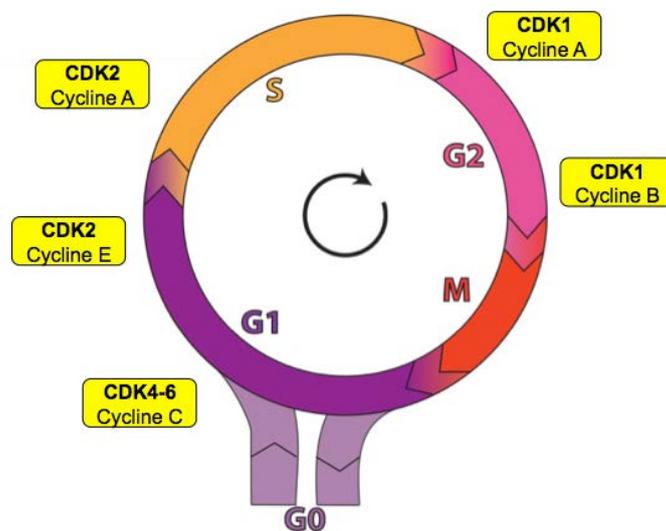


Figure 5 : Points de contrôle et régulation du cycle cellulaire (schéma personnel)

Si les erreurs ne sont pas réparées, elles s'accumulent. Au fur et à mesure des divisions, elles sont à l'origine du cancer. On considère qu'il faut environ une dizaine de mutations pour que le phénomène de cancérisation apparaisse.

Lors de la division cellulaire, les anomalies qui se produisent sont appelées des mutations génétiques. Très souvent, elles surviennent sur l'ADN d'une cellule somatique. Les cellules somatiques sont l'ensemble des cellules de l'organisme qui

ne sont pas impliquées dans la reproduction et la fécondation (ovules et spermatozoïdes).

Ces mutations sont soit de cause inconnue, soit dues à l'exposition à un facteur de risque.

Différentes mutations sur des gènes peuvent avoir lieu comme des délétions (pertes), des duplications (doublements), des insertions (ajouts) et des translocations (échanges) de chromosome ou de parties de chromosome (3).

Par exemple, on retrouve, dans les *leucémies myéloïdes chroniques*, une translocation entre les chromosomes 9 et 22 à l'origine du chromosome Philadelphie Ph 1 entraînant le développement du cancer ou dans le *lymphome de Burkitt*, une translocation entre les chromosomes 8 et 14.

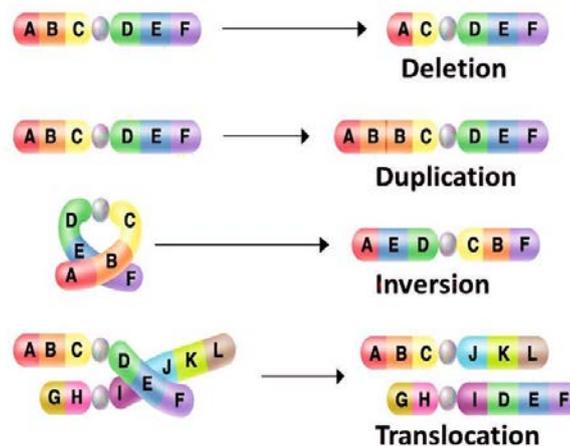


Figure 6 : Les différents types de mutations génétiques (d'après (9))

Trois catégories de gènes ont été identifiées dans le processus de cancérisation :

- les proto-oncogènes,
- les gènes suppresseurs de tumeurs et,
- les gènes de réparation de l'ADN.

Les proto-oncogènes sont des gènes présents dans tous les tissus et ont pour rôle de favoriser la prolifération normale des cellules.

On les qualifie de régulateurs positifs de la prolifération cellulaire.

Mais une mutation sur ces gènes, qui deviennent alors des « oncogènes », peut entraîner une sur-activation de leur fonctionnement ayant pour conséquence :

- une stimulation anormale de la prolifération cellulaire
- une augmentation de la survie des cellules en les protégeant du mécanisme d'apoptose
- une activation des gènes qui contrôlent l'angiogénèse nécessaire pour le développement des cellules cancéreuses
- une activation des gènes permettant la dissémination des cellules et ainsi la formation de métastases (10).

Les oncogènes jouent un rôle important dans le développement des cancers, notamment par le caractère dominant de leur expression génique. Une seule copie du gène muté (allèle) a pour conséquence une perte de l'activité de contrôle.

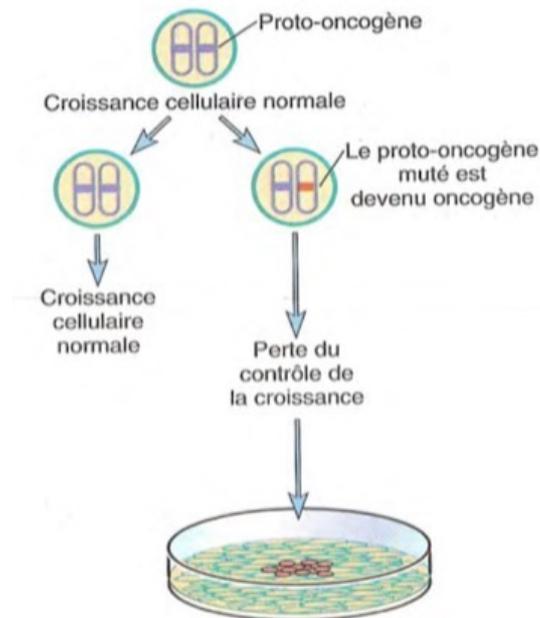


Figure 7 : Mode d'expression dit « dominant » des proto-oncogènes (d'après (11))

Ensuite, **des gènes « suppresseurs de tumeur »** ont, eux au contraire, pour rôle de freiner la prolifération normale des cellules.

On les qualifie de régulateurs négatifs de la prolifération cellulaire.

Une mutation sur ces gènes peut entraîner une inactivation ou une diminution de leur fonctionnement, ce qui aboutit à une stimulation anormale de la prolifération cellulaire.

A l'inverse des oncogènes, leur expression est récessive, c'est-à-dire les deux allèles du gène doivent être mutés pour entraîner une perte de leur fonction (11).

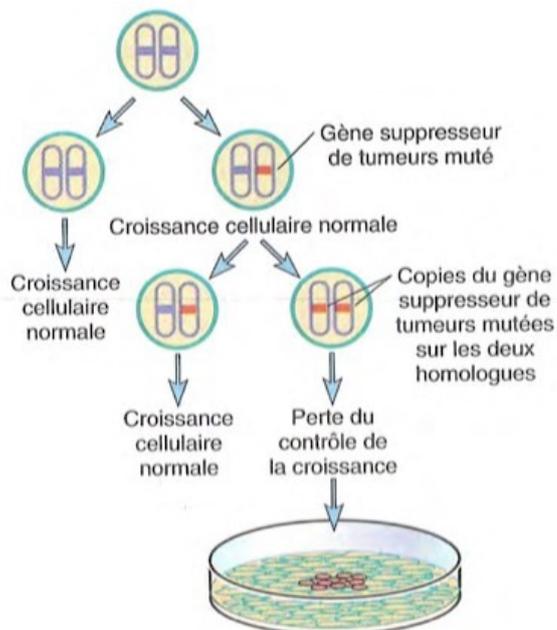


Figure 8 : Mode d'expression dit « récessif » des gènes « suppresseurs de tumeur » (d'après (11))

Les principaux gènes suppresseurs sont le gène RB1 et le gène P53 (12).

- Le gène *RB1*, codant pour la protéine du rétinoblastome pRB, est situé sur la *chromosome 13*. Son nom provient d'un cancer ophtalmologique pédiatrique, le rétinoblastome. La protéine pRB possède un mécanisme de suppression tumorale

car elle bloque les cellules en division en phase G₁ par la séquestration d'un facteur de transcription, E2F. Ce frein protéique est majeur, car, sans lui, la cellule serait sans cesse en division.

- Le gène *P53* est muté dans plus de 50% des cancers humains (12). Ce gène code pour la protéine TP53 (tumor protein 53) situé sur *le chromosome 17*. La protéine p53 agit comme un facteur de transcription qui protège le génome. Lors d'un dommage sur le génome, l'activation de la protéine P53 entraîne un blocage du cycle cellulaire pour empêcher la prolifération de cellules altérées. Dans cette situation, la cellule répare les erreurs ou, grâce à une autre fonction de la protéine P53, elle reçoit un message d'apoptose (13).

Enfin, **des gènes des multiples systèmes de réparation** permettent à la cellule de réparer son ADN lorsqu'il est endommagé. La déficience de ces gènes joue un rôle-clé dans l'apparition des cancers. Ces systèmes de réparation sont inactivés dans les cellules cancéreuses.

Plus d'une centaine d'oncogènes, de gènes suppresseurs de tumeurs et de nombreux gènes de réparation de l'ADN sont connus.

1.3. Les caractéristiques de la cellule cancéreuse

1.3.1. Les propriétés fonctionnelles

La transformation de la cellule normale en cellule cancéreuse est un processus long, qui peut durer des mois voire des années.

Lors de ce changement, la cellule acquiert de nouvelles propriétés.

En 2000, une publication de Hanahan et Weinberg, dans *Cell* (14), célèbre revue scientifique américaine, décrit les 6 propriétés fondamentales des tumeurs :

- un maintien d'un niveau élevé de prolifération et une indépendance vis-à-vis des signaux de prolifération (positifs ou négatifs) qui régulent la croissance et la division,
- une insensibilité aux signaux antiprolifératifs (en particulier ceux générés par les gènes suppresseurs de tumeurs RB1 ou P53).
- une acquisition d'un pouvoir invasif et de production de métastases.
- une capacité à se diviser indéfiniment sans entrer en sénescence.
- une induction de l'angiogenèse.
- une résistance et échappement à la mort cellulaire programmée (apoptose).

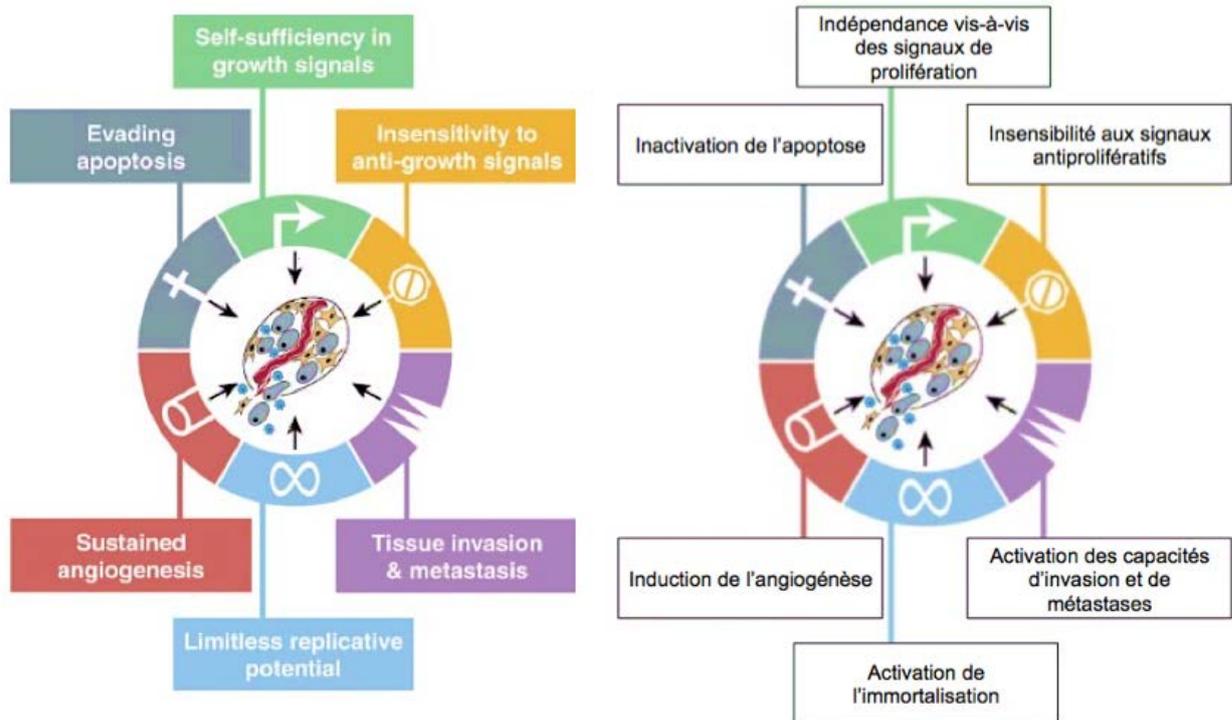


Figure 9 : Les nouvelles propriétés acquises de la cellule cancéreuse (d'après (14))

1.3.2. Les anomalies morphologiques

La cellule cancéreuse possède des différences par rapport à la cellule saine, tant dans le compartiment nucléaire que cytoplasmique. Elle est caractérisée par un grand polymorphisme dû à une croissance accélérée, une importante synthèse protéique et une perte de la différenciation cellulaire (12).

Concernant la taille des cellules, elles sont plus grandes que les cellules saines environnantes, et sont de taille inégale entre elles.

Elles ont un rapport nucléo-cytoplasmique augmenté.

Les noyaux d'une cellule cancéreuse à une autre sont de taille inégale, ont des formes irrégulières et peuvent être multiples. La chromatine est irrégulièrement répartie et épaisse. La membrane nucléaire est irrégulière et épaissie.

Le cytoplasme est souvent de basophilie accentuée, due à la synthèse de protéine augmentée et riche en ribosomes. Son volume est diminué.

Par comparaison avec un tissu sain, les mitoses sont souvent plus nombreuses et de morphologie anormale (multipolaires,...).

Les anomalies chromosomiques sont fréquentes, multiples, quantitatives et/ou qualitatives et souvent instables au cours de l'évolution de la tumeur. Le caryotype est anormal.

Les anomalies quantitatives (portant sur le nombre de chromosomes) sont l'aneuploïdie (N différent de 46 ou d'un de ses multiples) ou la polyploïdie (N multiple de 46)

Les anomalies qualitatives (portant sur la structure des chromosomes) sont des délétions, duplications, insertions ou translocations.

2. LA CANCEROGENESE

« La cancérogénèse est un ensemble d'évènements qui conduit à la transformation d'un tissu physiologique en tissu cancéreux » (15).

Différentes étapes ont été identifiées dans le développement d'un cancer : l'initiation, la promotion et la progression. En effet, plusieurs évènements sont nécessaires au développement du cancer allant de la simple mutation à la dissémination métastatique dans tout l'organisme.

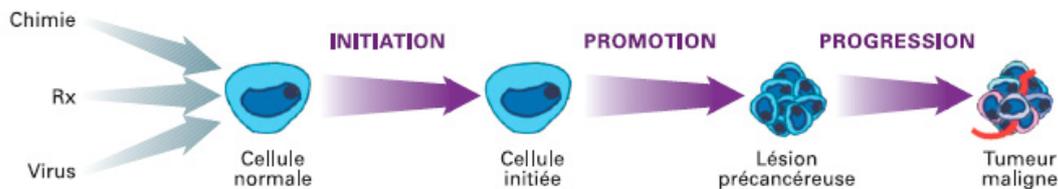


Figure 10 : Représentation schématique des différentes étapes de la cancérogénèse (d'après (16))

2.1. Initiation

La première phase est l'initiation. Elle correspond à un état pré-cancéreux. L'action de substances cancérogènes entraîne une mutation de gène et donc des lésions majeures au niveau de l'ADN. Il en résulte une transformation cellulaire.

L'initiation comprend deux éléments principaux: l'immortalisation et la perte d'homéostasie.

Tout d'abord, les cellules deviennent incapables d'initier leur propre mort (phénomène d'apoptose) et ne répondent plus aux signaux extérieurs qui déclenchent la mort cellulaire. Les cellules deviennent alors immortelles.

Puis, elles perdent cette fonction d'équilibre entre la division et la mort cellulaire qui assure la fonction et la taille d'un organe (15).

2.2. Promotion

Dans un second temps, la cellule transformée se développe et prolifère en formant un groupe de cellules transformées identiques. Cette étape correspond à la croissance tumorale (3).

Des facteurs de prolifération ou « promoteurs » vont entraîner des divisions cellulaires. Ils vont maintenir ces anomalies et assurer la descendance de la cellule initialement anormale.

Ce phénomène de promotion peut être réversible. En effet, toutes les cellules anormales ne donnent pas des cancers menaçant l'organisme.

Le système immunitaire dispose d'armes spécialisées et de systèmes de réparation, capables de détecter les cellules anormales et de les éliminer. Si le système immunitaire est dépassé, le cancer se développe (10).

La promotion est caractérisée par une grande instabilité génomique et une augmentation de la perte d'homéostasie.

L'instabilité génomique est due à des mutations de deux types de gènes : les gènes portiers et les gènes soignants.

Les gènes portiers (*gate keeper genes*) assurent le contrôle du passage à une phase ultérieure du cycle cellulaire. Une perte de fonction de ces gènes permet à la cellule cancéreuse de passer rapidement à la phase suivante du cycle, et ainsi une prolifération incontrôlée.

Les gènes soignants (*care taker genes*) assurent la réparation des anomalies liées à l'ADN. Leur inactivation entraîne une instabilité accrue et une accumulation d'anomalies génétiques (mutation, perte d'hétérozygotie, modifications épigénétiques entre autre).

Suite à l'altération des points de contrôle et de réparation, la cellule cancéreuse a perdu la capacité d'initier sa mort et réparer les dommages de son ADN. La réponse aux signaux de croissance physiologiques est disproportionnée. Enfin, la cellule commence à produire ses propres signaux de prolifération.

À ce niveau, le cancer est dit *infraclinique*, c'est-à-dire seul un groupe de cellules cancéreuses vit dans l'organisme.

L'environnement (ou *stroma* ou microenvironnement) n'approvisionne pas les cellules cancéreuses de nutriments et soutiens nécessaires à leur développement. Le stroma est dit *non coopératif*.

Si le stroma reste *non-permissif*, le cancer n'évolue pas ou alors très lentement.

Au contraire, s'il peut s'établir une réciprocité entre le cancer et le stroma, le cancer envoie des signaux permissifs au stroma qui se modifie en faveur du cancer. Le stroma va lui apporter les nutriments et le soutien nécessaire, le cancer augmente de volume.

Le stroma devient *permissif* sous deux conditions :

- s'il est le siège d'une néoangiogenèse, c'est-à-dire la tumeur sécrète des facteurs de croissance angiogéniques accompagnée d'une apparition de récepteurs à ces facteurs sur le stroma. L'objectif est la création de nouveaux vaisseaux sanguins qui vont permettre d'alimenter la tumeur et d'assurer sa croissance.
- s'il y a apparition de récepteurs tumoraux aux facteurs de croissance cellulaire ou microenvironnementaux.

2.3. Progression

La progression correspond à un envahissement tumoral.

La cellule obtient les caractéristiques d'une cellule cancéreuse : elle se multiplie de façon anarchique, en perdant en partie son identité liée au tissu auquel elle appartenait. Les cellules ne régulent plus leur cycle cellulaire et ne répondent plus aux signes de mort cellulaire. Ces cellules cancéreuses nouvellement formées créent une population polyclonale, à l'origine des lésions pré-cancéreuses (15).

L'angiogénèse se développe essentiellement dans cette étape de la cancérogénèse. Les cellules cancéreuses permettent la formation de nouveaux vaisseaux sanguins qui irriguent la tumeur et l'approvisionnent en nutriments et oxygène.

Sans création de nouveaux vaisseaux, la tumeur ne peut pas se développer.

Les cellules cancéreuses sont capables d'utiliser les cellules voisines dans leur intérêt. Une tumeur est formée par un ensemble de cellules cancéreuses et de cellules saines, qui collaborent entre elles.

2.4. Dissémination métastatique

La dissémination métastatique est la dernière étape. Les cellules cancéreuses deviennent capables d'infiltrer les tissus sains voisins et de migrer dans l'organisme pour donner des métastases.

Le cancer se développe jusqu'à atteindre la membrane basale. Il parvient à une certaine taille définie de manière histologique, le cancer est dit *in situ* et son risque de métastase est faible.

La croissance tumorale augmente et la membrane basale se rompt. Le cancer devient alors *invasif* et la dissémination de métastases dans l'organisme débute.

En somme, le cancer va se développer de manière locale dans son foyer. Il comprime les organes voisins entraînant un envahissement et une destruction de ces derniers. Il va, ensuite progresser de manière régionale par les ganglions lymphatiques, où logent les cellules du système immunitaire et se propager à distance de la tumeur initiale pour former des métastases.

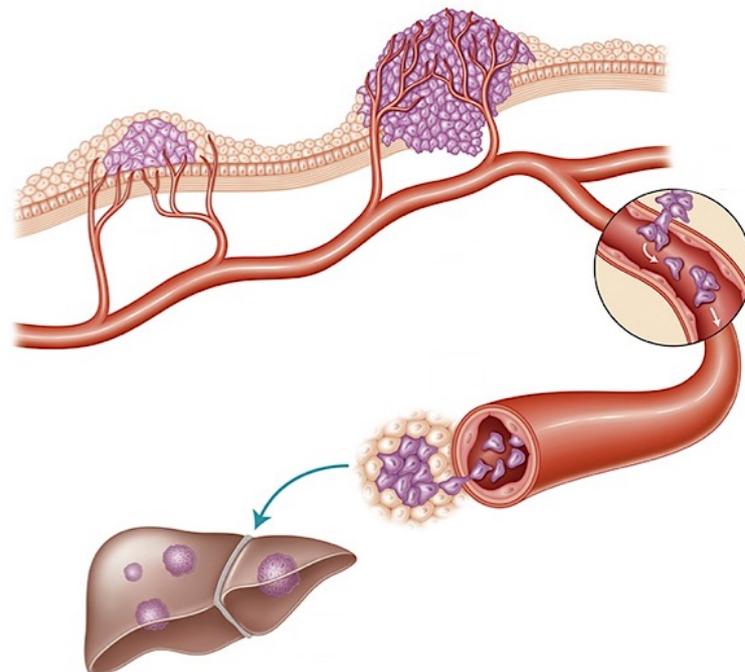


Figure 11 : Représentation schématique de la dissémination métastatique (d'après (17))

3. CLASSIFICATIONS ET STADES DES CANCERS

3.1. Classifications des cancers

De façon générale, on classe les cancers en fonction de l'histologie, c'est-à-dire en fonction de la nature de l'organe dans lequel les cellules cancéreuses se développent (3).

On différencie :

- les carcinomes : les cellules cancéreuses apparaissent dans un épithélium. C'est un tissu (externe ou interne) qui recouvre les organes. Dans cette catégorie, on distingue les adénocarcinomes, ils se développent à partir de l'épithélium d'une glande (cancer du sein ou cancer de la prostate par exemple).
- les sarcomes : les cellules cancéreuses apparaissent dans un tissu dit «de support» comme les muscles, la graisse ou les os (ostéosarcome par exemple pour le cancer des os).
- et les cancers hématopoïétiques; le cancer affecte le sang ou les organes lymphoïdes (leucémie ou lymphome par exemple).

Une autre classification oppose les tumeurs solides aux tumeurs des cellules sanguines. En effet, les tumeurs solides sont caractérisées par une masse individualisée contrairement aux tumeurs des cellules sanguines qui diffusent dans l'organisme et sont principalement présentes dans la moelle osseuse ou le sang.

3.2. Stades des cancers

Pour lutter contre la maladie, prévoir son évolution, mais aussi définir la thérapeutique, il est très important de savoir identifier le cancer. Pour cela, on définit le stade du cancer.

Le stade caractérise le degré d'extension d'un cancer. Il est basé sur la taille de la tumeur primitive, le nombre de métastases ganglionnaires régionales et la présence ou l'absence de métastases à distance.

La classification TNM varie pour chaque type de cancer.

Les principes généraux sont les suivants:

T = Taille de la tumeur primitive: T₁ à T₄ selon la taille; T₀ = cancer *in situ* ;

N = Envahissement ganglionnaire: N₀ = absence d'envahissement; N₁ à N₅ = nombre croissant de ganglions envahis ;

M = Métastases à distance: M₀ = absence de métastase; M₁ = présence de métastases

Cette classification TNM est générale à tous les cancers. Cependant, chaque cancer possède en plus, quelques caractéristiques qui lui sont propres.

D'autres classifications existent mais sont spécifiques à un type de cancer, comme par exemple les stades d'Ann Arbor pour les lymphomes (3).

4. EPIDEMIOLOGIE

4.1. Echelle mondiale

Le cancer représente un problème de santé majeur et ce, à l'échelle mondiale.

Le cancer est la principale cause de morbidité et de mortalité dans le monde. En 2012, environ 14 millions de nouveaux cas ont été diagnostiqués et 8,2 millions de personnes sont décédées de la maladie. Le nombre de nouveaux cas devrait augmenter de 70% environ au cours des 2 prochaines décennies.

Le cancer constitue la deuxième cause de décès dans le monde avec 8,8 millions de décès en 2015. Près d'un décès sur 6 dans le monde est dû au cancer.

Le tabagisme est le facteur de risque le plus important du cancer responsable d'environ 22% du total des décès dus au cancer.

En 2013, l'OMS a lancé son *Plan d'action mondial pour la lutte contre les maladies non transmissibles 2013-2020* qui vise à réduire de 25% d'ici 2025 la mortalité prématurée due au cancer, aux maladies cardiovasculaires, au diabète et aux maladies respiratoires chroniques (5).

4.2. Echelle nationale

La lutte contre le cancer s'est structurée en France, par le gouvernement français, sous l'impulsion de *Jacques Chirac*, dès 2003 autour de plans nationaux, visant à mobiliser les acteurs de santé publique autour de la prévention, du dépistage, des soins, de la recherche et de l'accompagnement du patient et de ses proches.

Un premier *Plan Cancer* a eu lieu de 2003 à 2007, puis un deuxième de 2009 à 2013 qui a ouvert de nouvelles voies tout en consolidant les acquis du premier et enfin un troisième de 2014 à 2019 (18).

Le cancer est un enjeu important de santé publique.

4.2.1. Incidence

En 2015, le nombre de nouveaux cas de cancer en France métropolitaine est estimé à 385 000 (211 000 hommes et 174 000 femmes).

4.2.2. Prévalence

En 2008, la prévalence totale des cancers en France métropolitaine (nombre de personnes de 15 ans et plus en vie en 2008 et ayant eu un cancer au cours de leur vie) est de l'ordre de 3 millions (1 570 000 hommes et 1 412 000 femmes)

4.2.3. Mortalité

En 2015, le nombre de décès par cancer s'élève à 149 500 (84 100 hommes et 65 400 femmes).

Chez l'homme, le cancer du poumon reste de loin le cancer le plus meurtrier, devant le cancer colorectal et le cancer de la prostate.

Chez la femme, le cancer du sein se situe en tête de la mortalité suivi des cancers du poumon puis colorectal.

4.2.4. Age

L'âge moyen au diagnostic en 2015 en France métropolitaine est de 68 ans chez l'homme et 67 ans chez la femme.

L'âge médian au décès en 2015 en France métropolitaine est de 73 ans chez l'homme et 77 ans chez la femme.

Chez les enfants et les adolescents, le cancer touche en moyenne par an, 2 500 nouvelles personnes (1 700 chez les moins de 15 ans et 800 chez les adolescents de 15 à 19 ans) (1).

4.3. Types de cancers

• Le cancer de la prostate

Le cancer de la prostate se situe au 1er rang des cancers chez l'homme.

En 2011, 54 000 nouveaux cas de cancer de la prostate ont été diagnostiqués en France métropolitaine.

Il est très rare avant 50 ans et son incidence augmente progressivement avec l'âge. L'âge moyen au moment du diagnostic est de 70 ans.

Il a été démontré que les antécédents familiaux constituent un facteur de risque du cancer de la prostate.

• Le cancer du sein

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquemment observé chez les femmes en France, comme dans l'Union européenne et aux États-Unis.

En France, il représente plus du tiers de l'ensemble des nouveaux cas de cancer chez la femme.

Le nombre de cas observés chaque année a tendance à diminuer depuis 2005, même si cette maladie reste la première cause de décès par cancer chez les femmes en 2012.

S'il est dépisté à un stade précoce, ce cancer peut être guéri dans 9 cas sur 10.

Le cancer du sein peut aussi apparaître chez l'homme mais il est extrêmement rare (moins de 1% des cancers du sein)

En 2012, le nombre de nouveaux cas de cancer du sein diagnostiqués est de 48 763. L'âge moyen au diagnostic est 63 ans.

Dans plus de 8 cas sur 10, ce cancer touche des femmes âgées de 50 ans et plus.

Le nombre de décès par cancer du sein est estimé à 11 886.

• Le cancer colorectal

En 2012, 42 152 nouveaux cas ont été diagnostiqués dont 55 % survenant chez l'homme.

Chez l'homme, le cancer colorectal se situe au 3ème rang des cancers incidents masculins avec 23 226 nouveaux cas estimés en 2012.

• Le cancer du poumon

Le cancer du poumon est aujourd'hui la première cause de décès par cancer en France et dans le monde.

Une décroissance de ce cancer est observée chez les hommes. Au contraire, il est en progression constante chez les femmes.

Le nombre de nouveaux cas diagnostiqués chaque année a été multiplié par 7 en 30 ans. Le tabac est de loin le premier facteur de risque de ce cancer.

En 2012, le nombre de nouveaux cas de cancer du poumon diagnostiqués est de 39 495 (28 211 hommes et 11 284 femmes). Le cancer du poumon se situe au 4ème rang des cancers incidents, tous sexes confondus.

L'âge moyen au diagnostic est 66 ans chez l'homme et 65 ans chez la femme.

Le nombre de décès par cancer du poumon est de 29 949 (21 326 hommes et 8 623 femmes).

Chez l'homme, il se place au 2ème rang des cancers. Chez la femme, le cancer du poumon est le 3ème cancer incident (1).

5. FACTEURS DE RISQUE

Un cancer n'est jamais dû à une cause unique. C'est une maladie multifactorielle. Il faut un ensemble de facteurs, susceptibles d'interagir entre eux, pour que la maladie se développe. Deux notions se rapportent au risque de survenue de la maladie: la première est l'association de plusieurs facteurs cancérigènes et la seconde est l'importance de l'exposition au risque dans la quantité (relation effet/dose) et le temps (précocité et durée de l'exposition) (19).

En effet, les facteurs ont peu d'influence lorsqu'ils sont isolés. Ainsi, l'interaction de plusieurs causes associées provoquent le développement d'un cancer. Par exemple, certains facteurs initient le processus de cancérisation en provoquant des mutations génétiques au niveau des cellules, d'autres favorisent le développement du cancer en stimulant la prolifération des cellules altérées.

Enfin, les facteurs ont plus d'impact lorsque leurs attaques se répètent sur une longue période ou depuis le plus jeune âge.

Un certain nombre de ces facteurs, externes et internes, ont été identifiés.

5.1. Les facteurs externes

Les mutations entraînant la survenue d'un cancer sont souvent provoquées ou favorisées par des agressions extérieures, provenant de notre mode de vie, de notre environnement, ou des agents infectieux présents.

• Mode de vie

Le tabac arrive en premier de toutes les causes de cancer. Il est responsable de 78000 décès, dont 47000 par cancer, chaque année en France.

Il représente le facteur de risque évitable de cancer le plus important.

L'alcool constitue la deuxième cause évitable de mortalité par cancer après le tabac en France, selon l'OMS. Le pouvoir cancérigène de l'alcool est clairement établi. Il est responsable de 10% des décès par cancer, soit 15000 décès chaque année (19).

Des aliments sont reconnus aujourd'hui pour leur rôle protecteur contre le développement de certains cancers ou au contraire, comme étant un facteur de risque s'ils sont consommés en excès. Une alimentation diversifiée et équilibrée peut réduire ce risque. Le surpoids et l'obésité sont connus comme étant des facteurs de risque. A l'inverse, la pratique d'une activité physique régulière permet de diminuer le risque de développer plusieurs cancers (cancer du colon, cancer du sein, cancer du poumon).

• Environnement

Des agressions répétées de l'ADN des cellules par certaines produits (radon, pollution atmosphérique, particules fines, d'origine professionnelle tels que l'amiante ou certains solvants) ou par des rayonnements (d'origine nucléaire ou solaire) favorisent l'apparition de cellules cancéreuses.

L'exposition aux rayons UV (ultraviolets) est une des causes du cancer de la peau (mélanome).

• **Agents infectieux**

Quatre agents infectieux font l'objet de mesures particulières en France pouvant provoquer des cancers (19).

Selon le *Centre International de recherche sur le cancer (CIRC)*, les microorganismes les plus fréquemment impliqués dans le développement de cancer en France sont :

- les *papillomavirus humains (HPV)*, à l'origine du cancer du col de l'utérus entre autres,
- la bactérie *Helicobacter Pylori*, à l'origine du cancer de l'estomac,
- enfin, les *virus de l'hépatite B (VHB) et celui de l'hépatite C (VHC)*, associés dans un tiers des cas à la survenue d'un cancer du foie.

En agissant sur ces facteurs externes (éviction du tabac actif ou passif, limitation de la consommation d'alcool, pas d'exposition au soleil, alimentation saine, vaccination), on estime que 40% des cancers pourraient être évités (19).

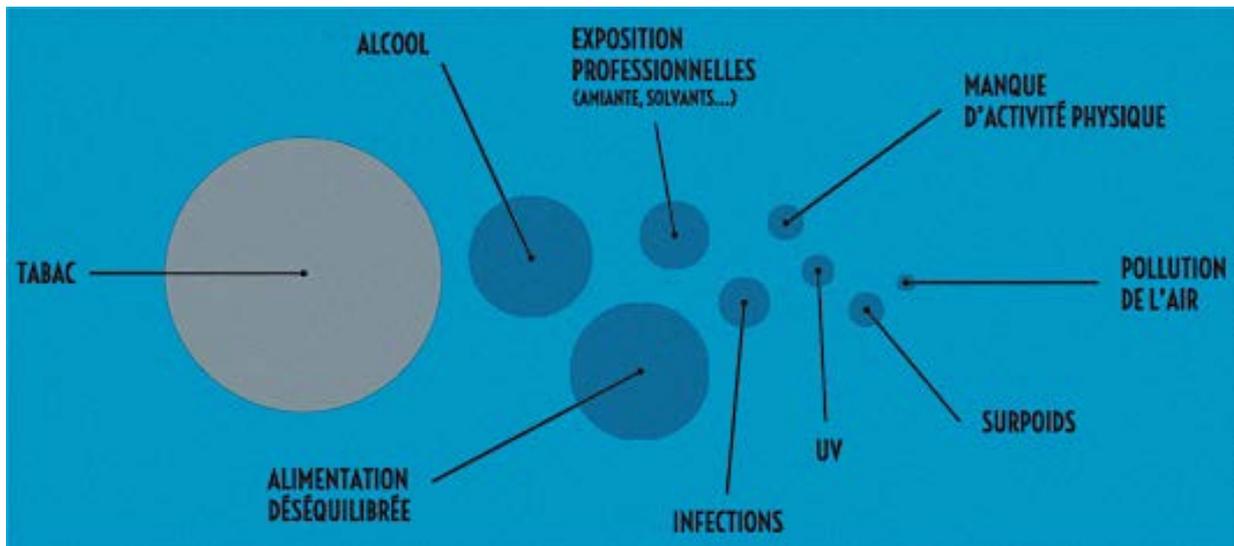


Figure 12 : Les principaux facteurs de risque externes (d'après (19))

5.2. Les facteurs internes

Les facteurs internes sont principalement l'âge et l'hérédité.

• **Age**

Le vieillissement joue un rôle fondamental. Malgré l'apparition de cancers à tout âge, ils sont beaucoup plus fréquents à partir de 60 ans. Cela s'explique par une accumulation des agressions externes subies par les cellules et, probablement, à la moindre efficacité des mécanismes de réparation de l'ADN chez les personnes âgées.

• Hérédité

Certaines personnes ont plus de risques de développer un cancer que d'autres. En effet, à leur naissance, elles portent des mutations, héritées de leurs parents, dans un ou plusieurs de leurs gènes.

Ces mutations sont présentes dans toutes leurs cellules.

De ce fait, un nombre moins important de mutations acquises lors du développement ou de la vie adulte est nécessaire pour entraîner un processus de cancérisation.

5.3. La prédisposition génétique au cancer

La survenue d'une mutation n'a pas lieu sur l'ADN d'une cellule somatique mais sur l'ADN d'une cellule de la lignée germinale, c'est-à-dire une cellule impliquée dans la reproduction et la fécondation (ovules et spermatozoïdes).

Ainsi, la mutation peut être transmise à la descendance. Elle est alors présente dans toutes les cellules de l'organisme du descendant.

Quand ce type de mutation est impliqué dans un cancer, on parle de forme héréditaire ou de prédisposition génétique à un cancer.

Seuls 5 à 10% des cancers sont liés à la transmission d'une mutation héréditaire connue (19).

Les mutations héréditaires prédisposant au cancer les plus connues sont les gènes BRCA1 et BRCA2. Ils conduisent à un risque majeur de survenue de cancers du sein et de l'ovaire. Les personnes porteuses de cette mutation ont un risque sur deux de la transmettre à chaque enfant.

6. PREVENTION ET DEPISTAGE

6.1. Prévention

Elle consiste à ne pas s'exposer aux facteurs cancérigènes pour éviter l'apparition des lésions.

Elle concerne chaque individu dans son comportement pour lui et les autres, mais aussi la société par les campagnes publicitaires, informations télévisées visant à sensibiliser le public sur les dangers de certains produits ou des comportements à risque.

Quatre cancers sur dix seraient évitables par la prévention.

Les recommandations de santé publique sont, entre autres:

- ne pas fumer
- éviter l'alcool
- manger mieux
- bouger plus
- se protéger des rayonnements UV.

6.2. Dépistage

Lorsqu'il est possible, le dépistage des lésions précancéreuses permet de les retirer avant qu'elles ne dégénèrent en cancer

Le dépistage permet aussi de détecter des petites tumeurs avant l'apparition de symptômes grâce à des examens tels que la mammographie (dépistage du cancer du sein).

La détection précoce consiste à identifier les signes cliniques dès leur apparition : ils sont variables mais il est important de savoir les reconnaître (présence de sang dans les selles, grosseur qui ne diminue pas) et de consulter rapidement.

Dans la majorité des cas, plus un cancer est soigné tôt, moins les traitements sont lourds et meilleur est le pronostic.

Dans le cas du cancer du sein, un examen clinique des seins par palpation par un professionnel de santé est recommandé tous les ans dès l'âge de 25 ans.

Une mammographie, tous les deux ans, entre 50 et 74 ans, entre dans le cadre du programme de dépistage organisé du cancer du sein.

Dans le cas du cancer du col de l'utérus, deux moyens complémentaires permettent de limiter ce risque : le frottis cervicovaginal de dépistage tous les trois ans pour les femmes de 25 à 65 ans et la vaccination anti-HPV pour les jeunes filles à partir de 11 ans.

Dans le cas du cancer colorectal, un test immunologique est disponible depuis 2015. Il permet de déceler la présence de sang humain dans les selles. Ce nouveau test est rapide, efficace et à faire chez soi. Le dépistage du cancer colorectal est recommandé, tous les deux ans, pour les personnes de 50 à 74 ans.

DEUXIEME PARTIE :

LE TRAITEMENT MEDICAMENTEUX :
LA CHIMIOOTHERAPIE CYTOTOXIQUE

1. PRESENTATION GENERALE

La maladie cancéreuse se caractérise par la prolifération incontrôlée et par l'échappement à la mort programmée des cellules malignes.

Actuellement, son traitement vise à l'éradication complète de ces cellules en inhibant leur prolifération et/ou en induisant leur mort et/ou en contribuant à leur ablation (20).

Cette stratégie fait appel à plusieurs moyens, utilisés seuls ou en combinaison tels que la chirurgie d'exérèse, la radiothérapie externe ou interne et les traitements médicamenteux.

Parmi ces traitements médicamenteux, nous trouvons la chimiothérapie cytotoxique, l'immunothérapie, l'hormonothérapie et les thérapies ciblées.

Nous nous intéresserons, dans ce travail, à la chimiothérapie cytotoxique.

La chimiothérapie a été développée au début du XXème siècle, dans les années 1940. Ces médicaments cytotoxiques ont pour but d'interférer avec le fonctionnement cellulaire aboutissant à la mort des cellules cancéreuses.

Ils peuvent être administrés par voie intraveineuse, par voie orale, par voie cutanée ou sous cutanée.

La chimiothérapie est coordonnée en cycles ou cures répétés, séparés les uns des autres par un intervalle libre de tout traitement de 2 à 4 semaines, selon les protocoles de soins.

La durée totale moyenne d'une chimiothérapie est généralement de 3 à 6 mois.

La chimiothérapie est qualifiée de:

- **Curative**: Elle est l'objectif de tout traitement anticancéreux.

- **Complémentaire d'un autre traitement.**

Dans la majorité des cancers, en particulier solides, la chirurgie et la radiothérapie sont associées à la chimiothérapie.

On dit que la chimiothérapie est **adjuvante** quand elle intervient après le traitement radiochirurgical. Elle a pour objectif d'éliminer des micrométastases ou de compléter une exérèse imparfaite.

A l'inverse, la chimiothérapie est dite **néoadjuvante** lorsqu'elle survient avant le traitement locorégional du cancer. Cette stratégie précoce permet de traiter les métastases présentes au moment du diagnostic et pour lesquelles l'ablation de la tumeur primitive n'aura pas d'impact. Elle est aussi effectuée pour réduire la masse tumorale en préopératoire pour en faciliter l'ablation.

- **Palliative** : Elle s'adresse à des patients dont la maladie est considérée incurable. Malheureusement, l'état d'avancement de la maladie, au moment de son diagnostic, ou la constatation d'une récurrence importante, rend impossible l'espoir d'une thérapie radicale (21).

Dans ce cas, la chimiothérapie peut espérer et permettre une amélioration de la survie et de la qualité de vie du malade par diminution des symptômes du cancer.

La polychimiothérapie est de règle pour de nombreux types de cancers.

Plusieurs médicaments anticancéreux sont associés pour obtenir un effet additif, parfois synergique, mais aussi pour améliorer leur tolérance en choisissant des molécules dont le profil de toxicité n'est pas totalement le même.

II. LE TRAITEMENT MEDICAMENTEUX : LA CHIMIOTHERAPIE CYTOTOXIQUE

Ces associations sont sélectionnées sur leur capacité à tuer des cellules tumorales in vitro puis testées sur les tumeurs expérimentales chez l'animal et enfin validées en clinique.

Elles constituent les « protocoles de chimiothérapie » propres aux différents cancers, validés au niveau national, européen ou international.

En 2014, 2 563 000 hospitalisations évoquant une chimiothérapie ont été réalisées dans les établissements de santé, dont 90% sont effectuées en séances hospitalisation de jour.

Cette activité concerne 300 763 personnes, soit une hausse de 2,9% (+ 8 357 personnes) par rapport à l'année précédente.

L'âge moyen des personnes concernées est de 62,6 ans.

Les hospitalisations pour chimiothérapie touchent majoritairement :

- les cancers de l'appareil digestif : 26,2% (671 203 séjours ou séances) ;
- les cancers du sein : 21,6% (554 837 séjours ou séances) ;
- les cancers hématologiques : 18,8% (472 730 séjours ou séances) ;
- les cancers de l'appareil respiratoire : 12,9% (331 225 séjours ou séances) ;
- les cancers gynécologiques : 7,1% (182 090 séjours ou séances).

2. PRINCIPES GENERAUX DES MEDICAMENTS ANTICANCEREUX CYTOTOXIQUES

Si l'on devait comparer les médicaments anticancéreux à une autre classe de médicaments, ce serait certainement aux anti-infectieux.

En effet, ces derniers ont pour objectif de détruire les cellules étrangères (bactéries, virus, parasites) qui se sont introduites dans notre corps. Néanmoins, les cellules bactériennes, virales ou parasitaires sont très différentes des cellules eucaryotes humaines qui composent notre organisme, il est donc plus facile de développer des médicaments qui interagissent spécifiquement avec ces éléments étrangers.

La difficulté est beaucoup plus complexe pour les médicaments anticancéreux, puisque les cellules cancéreuses dérivent des cellules eucaryotes « saines » de l'organisme (22).

Les médicaments anticancéreux ciblent le matériel génétique (ADN, ARN) et les protéines impliquées dans la phase M, la mitose. Leur effet est étroitement relié aux différentes phases du cycle cellulaire.

Au sein de la tumeur, les cellules cancéreuses sont très hétérogènes et elles ne sont pas toutes synchrones. Elles peuvent se trouver dans un état de repos (phase G₀) ou être engagées dans une des phases du cycle cellulaire (phases G₁, S, G₂ ou M). On peut aussi retrouver des cellules apoptotiques.

Certains médicaments sont dits « cycle-dépendants » car ils n'agissent que sur les cellules engagées dans un cycle cellulaire quelque soit la phase du cycle.

D'autres médicaments sont dits « phase-dépendants » car ils ne sont actifs que sur une phase donnée du cycle.

Pour finir, d'autres sont dits « non cycle-dépendants », car ils agissent sur les cellules quelque soit la phase du cycle cellulaire, même au repos.

La classification des anticancéreux se fait en fonction de leur action sur le cycle ou la phase puis de leur cible (ADN, ARN ou protéines) (23).

Le principe du traitement médicamenteux anticancéreux est l'utilisation d'une polychimiothérapie (association de plusieurs médicaments) qui a pour but *de combiner des médicaments actifs sur des phases différentes du cycle et d'agir sur des cibles différentes pour obtenir une synergie d'action.*

Premièrement, une cause majeure de l'utilisation de plusieurs médicaments est l'hétérogénéité de la population cellulaire cancéreuse.

Le cancer résulte de la division d'une cellule initiale cancéreuse, dite cellule mère, en cellules filles identiques. Au fur et à mesure des divisions, les cellules cancéreuses vont présenter des phénotypes différents en fonction de leur localisation, de l'influence de facteurs locaux et généraux et de leur instabilité génétique. Ce changement phénotypique constitue une raison d'associer plusieurs médicaments au cours d'une même séquence de traitement pour toucher les différentes populations de cellules malignes.

Deuxièmement, les cellules ne sont pas synchrones dans le cycle cellulaire lors de leur division. Il est donc intéressant qu'à l'instant t de l'administration de la chimiothérapie, les différents médicaments n'aient pas la même action sur l'ensemble de la population pour affecter un maximum de cellules cancéreuses. L'association permet soit de synchroniser les cellules dans une phase puis d'agir sur

II. LE TRAITEMENT MEDICAMENTEUX : LA CHIMIOTHERAPIE CYTOTOXIQUE

cette phase ou bien, de répéter les cures pour atteindre les cellules non affectées lors de la cure précédente.

Troisièmement, la propriété principale des anticancéreux est d'agir sur la division cellulaire à la fois des cellules cancéreuses mais aussi des cellules saines de l'organisme. Les cellules des tissus présentant un taux de renouvellement important sont les plus touchées. La majorité des effets indésirables observés proviennent de cette propriété.

La majorité des médicaments anticancéreux ont *un index thérapeutique étroit*, c'est-à-dire qu'ils possèdent un rapport entre la concentration plasmatique efficace et la concentration toxique faible.

La polychimiothérapie permet la réduction de la toxicité individuelle de chaque molécule tout en maintenant la synergie des effets.

La chimiothérapie est administrée sous forme de cycles (successions de cures de chimiothérapie) qui permettent de détruire les cellules cancéreuses tout en laissant les cellules saines le temps de se régénérer.

Enfin, comme certains micro-organismes infectieux, les cellules cancéreuses sont capables de développer des résistances contre les médicaments.

Elles peuvent être initialement résistantes ou le devenir lors de la répétition des cures. Ce phénomène de résistance est responsable d'un échappement thérapeutique, obligeant l'équipe médicale à passer à un autre protocole thérapeutique. L'association de médicaments anticancéreux avec des mécanismes d'action permet de limiter ces phénomènes.

En raison de ces observations, le choix de la stratégie médicamenteuse est complexe et spécifique à chaque cancer (22).

3. PRINCIPALES CLASSES THERAPEUTIQUES DES MEDICAMENTS ANTICANCEREUX CYTOTOXIQUES

Cette figure illustre schématiquement les différentes cibles des médicaments anticancéreux cytotoxiques. Ils conduisent à la mort cellulaire par action directe ou indirecte sur l'acide désoxyribonucléique (ADN), l'acide ribonucléique (ARN) ou les protéines essentielles à la division cellulaire.

On peut donc classer ces médicaments par rapport à leurs cibles et leurs mécanismes d'action.

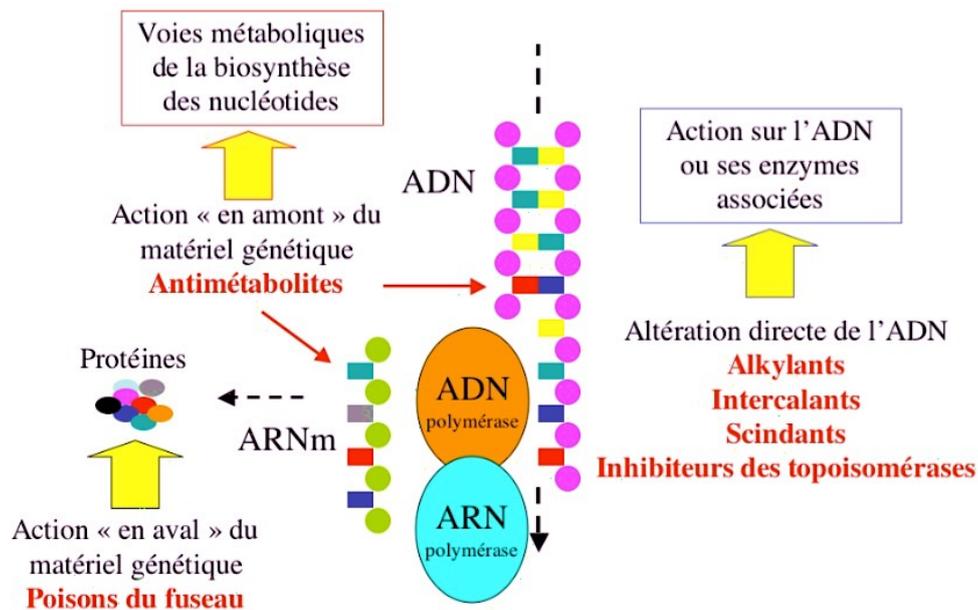


Figure 13 : Les différents mécanismes d'action de la chimiothérapie cytotoxique (d'après (22))

3.1. Les médicaments ayant une action directe sur l'ADN ou ses enzymes associées

Ces produits vont agir directement sur l'ADN ou les protéines qui y sont associées en s'incorporant entre les brins de l'ADN pour y induire des cassures ou en affectant l'activité de l'ADN polymérase.

Ils sont divisés en 4 catégories : les agents alkylants et apparentés, les inhibiteurs des topoisomérases, les agents intercalants et les agents scindants.

Ils sont phase-indépendants (23).

3.1.1. Les agents alkylants et apparentés

LES AGENTS ALKYLANTS

Anticancéreux cytotoxiques

DCI	Nom de spécialité	Voie d'administration
MOUTARDES A L'AZOTE = OXAZAPHOSPHORINES		
Chlorambucil	<i>Chloraminophène®</i>	VO
Chlorméthine ou Méchloroéthamine	<i>Caryolysine®</i>	IV
Cyclophosphamide	<i>Endoxan®</i>	IV
Estramustine	<i>Estracyst®</i>	VO
Ifosfamide	<i>Holoxan®</i>	IV
Melphalan	<i>Alkeran®</i>	VO, IV
NITROSO-UREES		
Carmustine ou BCNU	<i>Bicnu®</i>	IV

II. LE TRAITEMENT MEDICAMENTEUX : LA CHIMIOTHERAPIE CYTOTOXIQUE

Fotémustine	<i>Muphoran®</i>	IV
Lomustine ou CCNU	<i>Belustine®</i>	VO
Streptozotocine	<i>Zanosar®</i>	IV

Tableau 1: Les agents alkylants (d'après (24))

MECANISME D'ACTION

L'alkylation est l'action de remplacer un hydrogène par un groupement alkyl (méthyle, éthyle, propyle, etc.) électrophile.

L'alkylation peut avoir lieu sur toutes les molécules hydrogénées mais en cancérologie, seule l'alkylation du matériel génétique contribue à l'effet cytotoxique.

Les agents alkylants sont très réactifs et engendrent des liaisons covalentes avec les brins d'ADN ayant pour conséquence un arrêt des processus de réplication et de transcription.

La majorité des agents alkylants sont bi-fonctionnels, c'est-à-dire qu'ils possèdent deux groupements alkyls pouvant se lier à deux nucléotides contigus. Cette liaison permet la formation de ponts intra ou inter-caténaux, rendant impossible la transcription ou la réplication de l'ADN.

L'alkylation intervient principalement au moment de la réplication de l'ADN (phase S) quand les deux brins sont séparés et exposent leurs sites à l'action alkylante. Le blocage du cycle cellulaire en phase G₂ conduit à la mort de la cellule.

EFFETS INDESIRABLES

- Toxicité vésicale (due au *Cyclophosphamide*). Cet anticancéreux est inactif et doit être métabolisé par les cytochromes P450 hépatiques avant de donner deux métabolites : l'un actif, **la moutarde phosphoramidée** qui est l'agent alkylant, l'autre inactif et surtout toxique éliminé par voie rénale : **l'acroléine**, responsable d'une altération de la muqueuse s'il stagne dans la vessie pouvant entraîner une cystite hémorragique amicrobienne, une fibrose vésicale et un cancer iatrogène vésical qui compliquent le traitement par le *Cyclophosphamide* ;
- Néphrotoxicité ;
- Toxicité cutanée avec une hyperpigmentation par augmentation de la synthèse de mélanine ;
- Troubles digestifs avec nausées et vomissements ;
- Extravasation (due aux Nitroso-urées) ;
- Alopécie (due au *Cyclophosphamide*) ;
- Mutagène, cancérogène (23).

LES APPARENTES AUX AGENTS ALKYLANTS

Anticancéreux cytotoxiques

DCI	Nom de spécialité	Voie d'administration
DERIVES DU PLATINE		
Cisplatine	<i>Cisplatine®</i>	IV
Carboplatine	<i>Carboplatine®</i>	IV
Oxaliplatine	<i>Eloxatine®</i>	IV
AUTRES		
Altrétamine	<i>Hexastat®</i>	VO
Pipobroman	<i>Vercyte</i>	VO
Thiotépa ou triéthylène-thiophosphoramidate	<i>Thiotépa®</i>	IV, IM
Mitomycine C	<i>Ametycine®</i>	IV

II. LE TRAITEMENT MEDICAMENTEUX : LA CHIMIOThERAPIE CYTOTOXIQUE

Procarbazine	Natulan®	IV
Témozolomide	Témodal®	IV
Dacarbazine	Déticene®	IV
Bendamustine	Levact®	IV
Busulfan	Myleran®, Busilvex®	VO, IV

Tableau 2: Les apparentés aux agents alkylants (d'après (24))

MECANISME D'ACTION

Leur mécanisme d'action est identique à celui des agents alkylants mais les apparentés aux agents alkylants ne possèdent pas de groupements alkyls. Ils agissent comme des agents alkylants créant des ponts intra et inter-caténaux dans l'ADN, principalement entre les groupements phosphates et les guanines.

EFFETS INDESIRABLES

- Néphrotoxicité : Ils provoquent une nécrose tubulaire entraînant une insuffisance rénale aiguë parenchymateuse tubulaire par cytotoxicité directe à posologie classique ;
- Ototoxicité : Le produit s'accumule au niveau de la 8^{ème} paire de nerfs crâniens pouvant entraîner une surdité progressive ;
- Toxicité hématologique très présente avec le *Cisplatine* entraînant une anémie ;
- Toxicité digestive très présente avec le *Cisplatine* : nausées, vomissements ;
- Neurotoxicité due à l'*Oxaliplatine* ;
- Cardiotoxicité due à la *Dacarbazine* (23).

3.1.2. Les inhibiteurs des topoisomérases

LES INHIBITEURS DES TOPOISOMERASES

Anticancéreux cytotoxiques

DCI	Nom de spécialité	Voie d'administration
INHIBITEURS DE L'ADN TOPOISOMERASE I – DERIVES DE LA CAMPTOTHECINE		
Irinotécan	Campto®	IV
Topotécan	Hycamtin®	VO, IV
INHIBITEURS DE L'ADN TOPOISOMERASE II – DERIVES DE LA PODOPHYLOTOXINE		
Etoposide	Celltop® Vépéside®	VO, IV

Tableau 3: Les inhibiteurs des topoisomérases (d'après (24))

MECANISME D'ACTION

Les topoisomérases sont des enzymes clés dans le processus de réplication. Elles permettent de séparer les brins d'ADN pour les dérouler (ADN gyrase ou ADN topoisomérases II) et d'induire des coupures bi-caténaux pour séparer les chromosomes avant la mitose (ADN topoisomérases I).

Ces deux types de topoisomérases sont ciblés par les anticancéreux. Il existe deux inhibiteurs de la topoisomérase : I (dérivés de la camptothécine) et II (dérivés de la podophylotoxine).

II. LE TRAITEMENT MEDICAMENTEUX : LA CHIMIOTHERAPIE CYTOTOXIQUE

Les inhibiteurs des topoisomérases permettent de bloquer l'activité de ces enzymes, de stabiliser des coupures transitoires de l'ADN créées entraînant une coupure définitive des brins d'ADN et une inhibition de la réplication.

Ces anticancéreux vont bloquer les cellules au moment où elles synthétisent de l'ADN, c'est à dire en phase S.

EFFETS INDESIRABLES

- Diarrhées très présentes avec l'Irinotécan, soit immédiates par effet anticholinestérasique (l'acétylcholine augmente les sécrétions et le péristaltisme intestinal) ou retardées ;
- Cardiotoxicité de l'*Etoposide* entraînant une hypotension artérielle ;
- Hépatotoxicité.

3.1.3. Les agents intercalants

LES AGENTS INTERCALANTS Anticancéreux cytotoxiques

DCI	Nom de spécialité	Voie d'administration
ANTHRACYCLINES		
Daunorubicine	<i>Cerubicine®</i> , <i>Daunoxome®</i>	IV
Doxorubicine = Adriamycine	<i>Adriblastine®</i>	IV
Adriamycine liposomale	<i>Myocet®</i>	IV
Adriamycine liposomale pégylée	<i>Caelyx®</i>	IV
Epirubicine	<i>Farmorubicine®</i>	IV
Idarubicine	<i>Zavedos®</i>	VO, IV
AUTRES		
Mitoxantrone	<i>Novantrone®</i>	IV
Actinomycine D ou Dactinomycine	<i>Cosmegen®</i>	IV

Tableau 4: Les agents intercalants (d'après (24))

MECANISME D'ACTION

Les médicaments intercalants ont une structure plane pouvant s'intercaler entre les deux brins d'ADN. Ils se placent dans les sillons de l'ADN et forment un complexe trimérique entre le médicament, l'ADN et la topoisomérase de type II (enzyme responsable de la cassure bi-caténaire de l'ADN nécessaire à la transcription). Cette formation entraîne un blocage de la transcription et de la réplication de l'ADN.

Les anthracyclines sont des antibiotiques extraits d'*Actinobactéries* du genre *Streptomyces*. Leur suffixe *rubicine* rappelle leur couleur rouge intense bien visible dans les flacons de poudre pour solution injectable.

Ces médicaments sont aussi fortement oxydés dans les mitochondries générant ainsi la production importante de radicaux libres d'oxygène. Ces radicaux (anion superoxyde, peroxyde d'hydrogène, hydroxyle radicalaire) sont responsables de leur effet cytotoxique mais aussi d'une cardiotoxicité aiguë (22).

EFFETS INDESIRABLES

- Cardiotoxicité: elle peut être précoce (bloc auriculo-ventriculaire, extrasystoles) ou tardive (insuffisance cardiaque congestive, fibrose cardiaque).

II. LE TRAITEMENT MEDICAMENTEUX : LA CHIMIOTHERAPIE CYTOTOXIQUE

La cardiotoxicité du produit est due à la formation d'un **complexe semi-quinonique** toxique en présence de Fe^{2+} normalement éliminé par une catalase. Cette enzyme est déficiente au niveau du tissu cardiaque. Cela a pour conséquence la formation de radicaux libres cytotoxiques par peroxydation lipidique entraînant une apoptose cellulaire. La cardiotoxicité est majorée par l'association à d'autres anticancéreux (*Cyclophosphamide*, *5-Fluorouracile*, Taxanes), à la radiothérapie locale et par un état cardiaque initialement perturbé (âge, hypertension artérielle) ;

- Alopécie réversible ;
- Toxicité cutanée présente avec l'utilisation d'*Adriamycine* par hyperpigmentation due à une augmentation de la mélanine et photosensibilisation ;
- Mucites, stomatites.

3.1.4. Les agents scindants

LES AGENTS SCINDANTS

Anticancéreux cytotoxiques

DCI	Nom de spécialité	Voie d'administration
Bléomycine	<i>Bléomycine®</i>	IV, IM

Tableau 5: Les agents scindants (d'après (24))

MECANISME D'ACTION

Ce produit est un antibiotique d'origine naturelle, apparenté aux Glycopeptides, chélateurs de métaux. Il agit en induisant des coupures monocaténares de l'ADN et en produisant des radicaux libres par chélation de l'ion ferreux et oxydation générant des ions super-oxydes (23).

Ces cassures de l'ADN inhibent la synthèse et la transcription de l'ADN.

La Bléomycine est active en phase G_2 durant la mitose mais aussi sur les cellules qui ne sont pas en division (G_0).

EFFETS INDESIRABLES

- Toxicité pulmonaire (premiers signes à 150 mg/m^2), inactivée par une hydrolase tissu-spécifique absente au niveau pulmonaire et cutané. Elle peut être immédiate (pneumopathie d'hypersensibilité avec opacité radiologique) ou cumulative (fibrose pulmonaire si dose cumulée $> 300 \text{ mg/m}^2$) ;
- Hyperkératose par hyperplasie de la couche cornée (toxicité cumulative) ;
- Fièvre en l'absence d'infection ;
- Mucites, stomatites.

3.2. Les médicaments ayant une action en « amont » du matériel génétique : Les antimétabolites

Ils affectent le métabolisme des nucléosides. Ce sont des analogues structuraux des bases nucléiques ou faux substrats qui vont s'incorporer dans l'ADN à la place des bases puriques (adénine, guanine) ou pyrimidiques (thymine, cytosine, uracile), ou inhiber des voies métaboliques qui participent à la biosynthèse de ces bases (inhibition de la synthèse d'acide folique par les antifoliques).

Ils sont phase S-dépendants (23).

3.2.1. *Les antagonistes foliques ou antifolates*

LES ANTAGONISTES FOLIQUES : LES ANTIFOLATES

Anti- métabolites - Anticancéreux cytotoxiques

DCI	Nom de spécialité	Voie d'administration
Méthotrexate	Ledertrexate®, Methotrexate®	Injectable
Pémétrexed	Alimta®	VO, IV
Raltitrexed	Tomudex®	IV

Tableau 6: Les antagonistes foliques – Les antifolates (d'après (24))

MECANISME D'ACTION

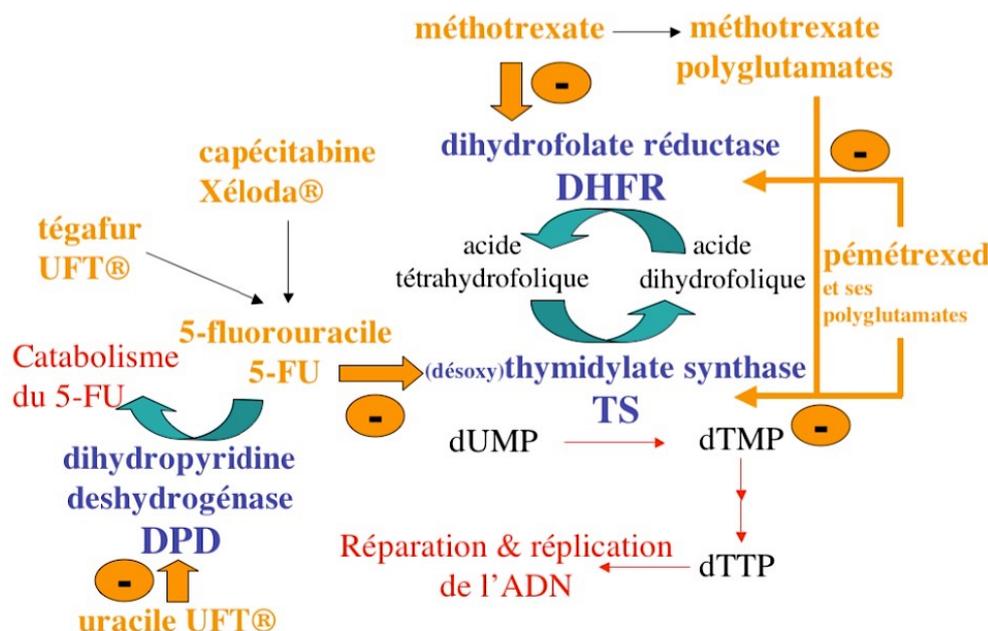


Figure 14 : Mécanisme d'action des anti-métabolites (d'après (22))

L'acide folique ou vitamine B₉ est une substance indispensable à la synthèse de d'ARN et de l'ADN.

Les besoins sont particulièrement importants pour les cellules saines en croissance rapide mais aussi pour les cellules cancéreuses.

L'acide folique va subir plusieurs réductions permettant la production d'acide tétrahydrofolique, cofacteur essentiel à la synthèse d'un nucléotide (thymidine : dTMP).

Deux enzymes clés entrent dans ce processus de réplication de l'ADN : la thymidylate synthase ou TS et la dihydrofolate réductase ou DHFR.

La thymidine est un nucléotide indispensable pour la synthèse d'ADN et la division cellulaire (mécanisme de réparation).

La TS agit sur l'acide tétrahydrofolique et le nucléotide dUMP (désoxyuridine monophosphate) pour produire le nucléotide dTMP et réduire l'acide tétrahydrofolique en acide dihydrofolique.

La DHFR permet la réduction de l'acide dihydrofolique en acide tétrahydrofolique.

II. LE TRAITEMENT MEDICAMENTEUX : LA CHIMIOThERAPIE CYTOTOXIQUE

Le mécanisme d'action de cette famille d'anticancéreux est une inhibition de la DHFR et de la TS par analogie structurale avec l'acide folique. Ces médicaments inhibent la synthèse de thymidine.

La DHFR est bloquée par le *Méthotrexate* alors que la TS est inhibée par les métabolites polyglutamates du méthotrexate.

Le *Pémétrexed* et ses métabolites inhibent les deux enzymes.

Le *Méthotrexate*, analogue des folates, présente une affinité supérieure pour la DHFR que les folates eux-mêmes. Cette compétition conduit rapidement à l'arrêt de la synthèse d'ADN et ainsi à la mort cellulaire.

Des mécanismes de résistance sont retrouvés dans cette classe thérapeutique incluant une diminution du transport intracellulaire, une diminution de l'affinité de la DHFR, une surproduction de cette enzyme et une diminution de la polyglutamination (21).

EFFETS INDESIRABLES

- Néphrotoxicité par précipitation intra-tubulaire à forte dose ;
- Hépatotoxicité par fibrose hépatique voire cirrhose à forte dose ;
- Toxicité hématologique avec une anémie mégalo-blastique par carence en folates (vitamines B₉) ;
- Toxicité cutanée avec hyperpigmentation par augmentation de mélanine et photosensibilisation ;
- Troubles digestifs avec nausées et vomissements ;
- Mucites, stomatites.

3.2.2. Les analogues nucléosidiques

3.2.2.1. Les analogues des bases puriques : Les antipuriques

LES ANALOGUES NUCLEOSIDIQUES: LES ANTIPURIQUES

Anti-métabolites - Anticancéreux cytotoxiques

DCI	Nom de spécialité	Voie d'administration
Thioguanine ou 6-Thioguanine	<i>Lanvis®</i>	VO
Azathioprine	<i>Imurel®</i>	VO
Mercaptopurine ou 6-Mercaptopurine ou 6-MP	<i>Purinethol®, Xaluprine®</i>	VO, IV
Cladribine ou 2-Chlorodéoxyadénosine	<i>Leustatine®, Litak®</i>	IV, SC
Fludarabine	<i>Fludarabine®, Fludara®</i>	VO, IV
Pentostatine	<i>Nipent®</i>	IV
Clofarabine	<i>Evoltra®</i>	IV
Nélarabine	<i>Atriance®</i>	IV

Tableau 7: Les analogues nucléosidiques – Les antipuriques (d'après (24))

MECANISME D'ACTION

Ces médicaments ont des modes d'action très voisins des antiprimidiques puisqu'ils pénètrent dans les cellules pour y être métabolisés et agir comme faux substrats de la voie de biosynthèse des purines. Ils vont altérer la synthèse de l'adénine et de la guanine, deux bases puriques puis être incorporés dans l'ADN et l'ARN comme de «fausses bases» (23).

EFFETS INDESIRABLES

- Hématotoxicité présente avec *Azathioprine* et *6-Mercaptopurine*, s'il y a un déficit en TPMT (thiopurine méthyl-transférase), avec une production augmentée de 6-Thioguanine, nucléotide responsable de leucopénie voire d'aplasie médullaire.

3.2.2.2. *Les analogues des bases pyrimidiques : Les antipyrimidiques*

LES ANALOGUES NUCLEOSIDIQUES: LES ANTIPYRIMIDIQUES

Anti-métabolites - Anticancéreux cytotoxiques

<i>DCI</i>	<i>Nom de spécialité</i>	<i>Voie d'administration</i>
5-Fluorouracile ou 5-FU	<i>Fluorouracile®</i> , <i>Efudix®</i>	IV, Voie cutanée
Capécitabine	<i>Xeloda®</i>	VO
Cytarabine ou Ara-C	<i>Aracytine®</i> , <i>Depocyte®</i>	IV
Gemcitabine	<i>Gemzar®</i>	IV
Azacitidine	<i>Vidaza®</i>	IV
Décitabine	<i>Dacogen®</i>	IV
Tégafur-uracile	<i>UFT®</i>	VO

Tableau 8: Les analogues nucléosidiques – Les antipyrimidiques (d'après (24))

MECANISME D'ACTION

Ces substances exercent des effets complexes passant par l'inhibition d'enzymes impliquées dans la synthèse de l'ADN mais aussi en s'incorporant dans l'ADN et/ou l'ARN à la place des nucléotides normaux.

Le *5-FU* est le chef de file de cette famille puisqu'il est à l'origine de deux métabolites actifs, **le fluorodéoxyuridine monophosphate et le 5-fluorouracile triphosphate**. Le premier, analogue de l'acide folique, inhibe la DHFR et la TS entraînant une inhibition de la synthèse de thymidine et d'ADN. Le deuxième s'incorpore dans l'ARN à la place de l'uracile entraînant un ARN frauduleux et des erreurs de lecture du code génétique lors de la synthèse protéique.

La Capécitabine et le Tégafur sont deux prodrogues orales du *5-FU*.

Le *Tégafur* n'existe qu'en association avec *l'Uracile*. Cette union conduit à deux activités de la molécule anticancéreuse : le *Tégafur* est une prodrogue du *5-fluorouracile (5-FU)* administrée par voie orale, et *l'Uracile* inhibe de manière réversible la dihydropyrimidine déhydrogénase (DPD), enzyme responsable du catabolisme du *5-FU*.

Cette association permet d'augmenter fortement les concentrations plasmatiques du *5-FU*. Dans les protocoles de chimiothérapie, le *5-FU* est souvent combiné à de l'acide folinique (*protocole FU-FOL*) majorant la toxicité du *5-FU* par la production de 5,10-méthylène tétrahydrofolate fortement cytotoxique (22).

EFFETS INDESIRABLES

- Diarrhées ;
- Toxicité cardiaque très présente avec *le 5-FU*, par nécrose myocardique voire une insuffisance cardiaque sévère ou un infarctus du myocarde ;

II. LE TRAITEMENT MEDICAMENTEUX : LA CHIMIOTHERAPIE CYTOTOXIQUE

- Toxicité cutanée avec un érythème palmo-plantaire, le syndrome « main-pied » imposant l'arrêt du traitement s'il y a une forte desquamation ; une hyperpigmentation par augmentation de mélanine ; et une photosensibilisation ;
- Mucites, stomatites (23).

3.2.3. Les hydroxyurées

LES HYDROXYUREES

Anti-métabolites - Anticancéreux cytotoxiques

DCI	Nom de spécialité	Voie d'administration
Hydroxycarbamide	Hydréa®, Skilos®	VO

Tableau 9: Les hydroxyurées (d'après (24))

MECANISME D'ACTION

Ces médicaments sont des inhibiteurs de la ribonucléotide réductase, cela empêche la formation des désoxy-ribonucléotides, unités élémentaires de l'ADN (21).

EFFETS INDESIRABLES

- Hématotoxicité avec une dépression médullaire et une leuco-neutropénie ;
- Atteinte cutanée avec prurit, rash, érythème, ulcérations cutanées.

3.3. Les médicaments ayant une action en « aval » du matériel génétique : Les antimétabolites ou poisons du fuseau mitotique

Ces médicaments affectent le fonctionnement des protéines notamment des microtubules constituant le fuseau mitotique. Ils bloquent les cellules en métaphase de la phase M de la division cellulaire.

Ils sont phase M-dépendants (23).

On retrouve 2 sous classes d'anticancéreux :

- Les alcaloïdes de la Pervenche ou Vinca-alcaloïdes : ils bloquent la mitose et sont des « antimétabolites » vrais. Ils inhibent la polymérisation de la tubuline et désorganisent le réseau microtubulaire lors de la mitose.
- Les taxanes : ils empêchent la dépolymérisation de la tubuline cytoplasmique. Les microtubules sont rigidifiés et polymérisés, aboutissant à la mort de la cellule en phase de mitose.

3.3.1. Les alcaloïdes de la Pervenche : les vinca-alcaloïdes

LES ALCALOÏDES DE LA PERVENCHE (VINCA-ALCALOÏDES)

Poisons du fuseau mitotique – Anti-métabolites - Anticancéreux cytotoxiques

DCI	Nom de spécialité	Voie d'administration
Vinblastine	Velbé®	IV
Vincristine	Oncovin®	IV
Vindésine	Eldisine®	IV
Vinorelbine	Navelbine®	VO, IV
Vinflunine	Javlor®	IV

Tableau 10: Les alcaloïdes de la pervenche (Vinca-alcaloïdes) (d'après (24))

MECANISME D'ACTION

Ces médicaments agissent de manière directe sur les molécules de tubuline indispensables à la composition du fuseau mitotique et à la migration des chromosomes pendant la mitose.

Les alcaloïdes de la Pervenche se lient à la tubuline, protéine cytosolique et empêchent la polymérisation. Cette liaison va s'exprimer sur les cellules en division en bloquant la mitose en métaphase, une des phases de la mitose mais aussi sur les neurones où ces anticancéreux vont perturber la production des neurotubules et ainsi la neurotransmission.

EFFETS INDESIRABLES

- Neuropathies périphériques par altération des microtubules des neurones entraînant un défaut de transport des neuromédiateurs, avec des paresthésies, aréflexies puis polynévrites sensitives et motrices (toxicité cumulative) ;
- Constipation ;
- Photosensibilisation ;
- Alopécie réversible (23).

3.3.2. Les taxanes

LES TAXANES

Poisons du fuseau mitotique – Anti-mitotiques - Anticancéreux cytotoxiques

DCI	Nom de spécialité	Voie d'administration
Paclitaxel	<i>Taxol®</i> , <i>Paxène®</i>	IV
Docétaxel	<i>Taxotère®</i>	IV
Cabazitaxel	<i>Jevtana®</i>	IV

Tableau 11: Les taxanes (d'après (24))

MECANISME D'ACTION

Les taxanes ou les alcaloïdes de l'If (*Taxus baccata*) ont pour rôle de stabiliser la tubuline et d'empêcher les processus de dépolymérisation essentiels à la constitution et à la rétraction du fuseau mitotique.

Ils figent le réseau tubulaire, devenant incapable de se réorganiser, lors de l'interphase et de la mitose.

Ce blocage entraîne la mort de la cellule (23).

EFFETS INDESIRABLES

- Neuropathies périphériques ;
- Alopécie réversible.

II. LE TRAITEMENT MEDICAMENTEUX : LA CHIMIOTHERAPIE CYTOTOXIQUE

ACTION DIRECTE AVEC LE MATERIEL GENETIQUE						
AGENTS ALKYLANTS	Moutardes à l'azote	Chloramucil	Chloraminophène®	VO		
		Chlorméthine ou Méchloroéthamine	Caryolysine®	IV		
		Cyclophosphamide	Endoxan®	IV		
		Estramustine	Estracyst®	VO		
		Ifosfamide	Holoxan®	IV		
		Melphalan	Alkeran®	VO, IV		
		Carmustine ou BCNU	Bicnu®	IV		
		Fotémustine	Muphoran®	IV		
		Lomustine ou CCNU	Belustine®	VO		
		Streptozotocine	Zanosar®	IV		
APPARENTÉS AUX AGENTS ALKYLANTS	Dérivés du platine	Cisplatine	Cisplatine®	IV		
		Carboplatine	Carboplatine®	IV		
		Oxaliplatine	Eloxatine®	IV		
		Altrétamine	Ametycine®	IV		
		Pipobroman	Natulan®	IV		
		Thiotépa ou triéthylène-thiophosphoramide	Témodal®	IV		
		Mitomycine C	Déticene®	IV		
		Procarbazine	Levact®	IV		
		Témazolomide	Myleran® Busilvex®	VO, IV		
		Dacarbazine	Ametycine®	IV		
INHIBITEURS DES TOPOISOMÉRASES	Inhibiteurs de l'ADN topoisomérases I – Dérivés de la camptothécine	Bendamustine	Natulan®	IV		
		Busulfan	Témodal®	IV		
		Irinotécan	Campto®	IV		
		Topotécan	Hycamtin®	VO, IV		
		Etoposide	Celltop® Vépéside®	VO, IV		
		AGENTS INTERCALANTS	Anthracyclines	Daunorubicine	Cerubicine® Daunoxome®	IV
				Doxorubicine = Adriamycine	Adriblastine®	IV
				Adriamycine liposomale	Myocet®	IV
				Adriamycine liposomale pégylée	Caelyx®	IV
				Epirubicine	Farriorubicine®	IV
Idarubicine	Zavedos®			VO, IV		
Mitoxantrone	Novantrone®			IV		
Actinomycine D ou Dactinomycine	Cosmegen®			IV		
Bléomycine	Bléomycine®			IV, IM		
AGENTS SCINDANTS						

Figure 15 : Les différents mécanismes d'action de la chimiothérapie cytotoxique (1/2) (d'après (22))

II. LE TRAITEMENT MEDICAMENTEUX : LA CHIMIOTHERAPIE CYTOTOXIQUE

ACTION « EN AVAL » DU MATERIEL GENETIQUE		ACTION « EN AMONT » DU MATERIEL GENETIQUE			
ANTI-MITOTIQUES OU POISONS DU FUSEAU MITOTIQUE	Alcaloïdes de la pervenche	Méthotrexate	Ledertrexate® Methotrexate®		
		Pémetrexed	Alimta®		
		Raltitrexed	Tomudex®		
		Thioguanine ou 6-Thioguanine	Lanvis®		
		Azathioprine	Imurel®		
		Mercaptopurine ou 6-Mercaptopurine ou 6-MP	Purinethol® Xaluprine®		
		Cladribine ou 2-Chlorodéoxyadénosine	Leustatine® Litak®		
		Fludarabine	Fludarabine® Fludara®		
		Pentostatine	Nipent®		
		Clofarabine	Evofra®		
		Nélarabine	Atriance®		
		5-Fluorouracile ou 5-FU	Fluorouracile® Efudix®		
		Capécitabine	Xeloda®		
		Cytarabine = Ara-C	Aracytine® Depocyt®		
		Gemcitabine	Gemzar®		
		Azacytidine	Vidaza®		
		Décitabine	Dacogen®		
Tégafur-uracile	UFT®				
Hydroxycarbamide	Hydréa® Skilos®				
ANTI-MÉTABOLITES	Antagonistes foliques – Antifolates	Vinblastine	Velbé®		
		Vincristine	Oncovin®		
		Vindésine	Eldisine®		
		Vinorelbine	Navelbine®		
		Vinflunine	Javlor®		
		Paclitaxel	Taxol® Paxène®		
		Docétaxel	Taxotère®		
		Cabazitaxel	Jevtana®		
		Hydroxyurées	Analogues nucléosidiques - Antipyrimidiques	VO, IV	VO, IV
				IV	IV
IV	IV				
IV	IV				
IV	IV				
VO	VO				
VO	VO				
IV, Voie cutanée	IV, Voie cutanée				
VO	VO				
IV	IV				

Figure 16 : Les différents mécanismes d'action de la chimiothérapie cytotoxique (2/2) (d'après (22))

TROISIEME PARTIE :

LES EFFETS INDESIRABLES DE LA CHIMIOOTHERAPIE
ANTICANCEREUSE

III. LES EFFETS INDESIRABLES DE LA CHIMIOThERAPIE ANTICANCEREUSE

Les traitements anticancéreux peuvent engendrer de nombreux effets indésirables difficiles à supporter pour le patient. Ces effets sont fréquents mais ils ne sont pas systématiques. Ils sont variables selon le type de traitement, les doses administrées, l'état général du patient, la durée des cures.

De nombreux progrès ont été faits ces dernières années pour améliorer le confort et le bien-être des personnes soignées pour un cancer.

Le premier Plan Cancer prévoit le développement de soins de support et les définit comme « *l'ensemble des soins et soutiens nécessaires aux personnes malades, parallèlement aux traitements spécifiques mis en place, lorsqu'il y en a, tout au long de la maladie* » (18).

Traduit de l'anglais « *supportive care* », les **soins oncologiques de support (SOS)** sont proposés au début, pendant et après les traitements afin de proposer une qualité de vie optimale et de répondre aux besoins des patients.

L'objectif de ces soins est la diminution des effets toxiques des traitements et des effets de la maladie pour assurer une meilleure qualité de vie possible aux patients et à leur entourage, sur le plan physique, psychologique et social. Ces soins prennent en charge par exemple, la douleur, la fatigue, les problèmes nutritionnels, les troubles digestifs mais également les difficultés sociales, la souffrance psychique, les perturbations de l'image corporelle.

Ils font partie intégrante de la prise en charge des patients atteints de cancers et ne sont donc ni secondaires, ni optionnels.

Pour les professionnels de santé, les SOS se définissent comme « une organisation coordonnée de différentes compétences impliquées, conjointement aux soins spécifiques oncologiques dans la prise en charge des malades » (18). Au travers de ses connaissances du médicament, le pharmacien est le « partenaire naturel » des médecins prescripteurs et de l'équipe soignante. Le pharmacien participe au bon usage du médicament et à l'amélioration de la qualité des SOS.

Les médicaments de chimiothérapie ont la caractéristique d'agir sur les cellules ayant un fort taux de renouvellement. Certains types de cellules saines se multiplient rapidement et sont donc sensibles à la chimiothérapie anticancéreuse. C'est pourquoi elles sont altérées par ces traitements produisant un certain nombre d'effets toxiques.

Les cellules saines concernées sont celles qui constituent les cheveux, les ongles, le revêtement de la paroi du tube digestif et les cellules de la moelle osseuse.

La toxicité des médicaments anticancéreux peut se diviser en **une toxicité aiguë** et **une toxicité chronique**.

La toxicité aiguë survient quelques minutes à quelques jours après l'administration du produit cytotoxique. Elle dure de quelques minutes à quelques jours et semble étroitement liée à la dose administrée.

La toxicité chronique peut se manifester plusieurs mois à plusieurs années après la fin d'un traitement.

La compréhension des mécanismes impliqués peut conduire à une mise en place de méthodes préventives pour limiter les effets indésirables.

1. TOXICITE HEMATOLOGIQUE

La chimiothérapie provoque des effets indésirables sur la moelle osseuse, tissu responsable de l'hématopoïèse. Les 3 éléments sanguins (les globules rouges, les globules blancs et les plaquettes) y sont produits.

La toxicité hématologique peut toucher toutes les lignées hématopoïétiques, sous la forme :

- d'une leucopénie (la plus précoce et la plus fréquente)
- d'une anémie (inconstante)
- d'une thrombopénie (assez fréquente).

La différence du délai d'apparition de ces toxicités provient des différences de durée de vie des cellules sanguines (4 à 5 jours pour les globules blancs, 8 à 12 jours pour les plaquettes et 120 jours pour les globules rouges) (25).

Des examens biologiques réguliers permettent de surveiller les taux de ces éléments pendant le traitement.

1.1. Leucopénie

La leucopénie correspond à une diminution de la quantité des globules blancs (appelés leucocytes), présents dans le sang, descendant sous le seuil des 4 G/L.

Les leucocytes se déclinent en différentes cellules : les polynucléaires neutrophiles (PNN), les polynucléaires éosinophiles (PNE), les polynucléaires basophiles (PNB), les lymphocytes, les monocytes. Chacune de ces cellules jouent un rôle spécifique dans la protection de l'organisme contre les agressions et les infections.

Une leucopénie est un effet indésirable possible de la chimiothérapie anticancéreuse. Lorsque cette baisse est importante, les risques d'infection sont plus grands. Ce sont des cellules qui nécessitent la surveillance la plus scrupuleuse (25).

La quantité des PNN diminue, de façon quasi-systématique, après une chimiothérapie, on parle de **neutropénie**.

Les PNN ont un rôle dans l'élimination, par le mécanisme de phagocytose, des micro-organismes étrangers, en particulier, des bactéries.

Une diminution du nombre de lymphocytes, appelé **lymphopénie**, peut survenir en même temps que la neutropénie. Les lymphocytes ont un rôle dans l'immunité cellulaire et humorale (la synthèse d'anticorps notamment).

La chimiothérapie anticancéreuse a une action toxique sur les précurseurs médullaires des leucocytes ayant un renouvellement cellulaire élevé.

La diminution du taux de leucocytes apparaît en général entre le 7^{ème} et le 10^{ème} jour après la cure de chimiothérapie, pour devenir minimal entre le 14^{ème} et le 18^{ème} jour avant d'augmenter à partir du 21^{ème} jour et revenir à la normale le 28^{ème} jour.

Généralement, une neutropénie n'a pas de retentissement sur la qualité de vie. Elle est souvent sans conséquence car elle est de courte durée.

TOUTES LES MOLECULES DE CHIMIOThERAPIE SONT NEUTROPENIANTES.

III. LES EFFETS INDESIRABLES DE LA CHIMIOThERAPIE ANTICANCEREUSE

Les grades de toxicité sont définis par l'OMS.

Grades de l'OMS	Taux de PNN (G/L)
Grade 1	1,5-1,9
Grade 2	1-1,4
Grade 3	0,5-0,9
Grade 4	< 0,5

Tableau 12: Les grades de neutropénie selon l'OMS (d'après (26))

Le taux des leucocytes est contrôlé avant chaque cure de chimiothérapie. Si la neutropénie est jugé comme dangereuse (en dessous de 1 G/L), l'oncologue peut choisir soit d'adapter les doses de chimiothérapie, soit plus généralement de reporter la cure.

La diminution des leucocytes entre les cures est un événement prévisible et attendu. Le taux sanguin de leucocytes n'est pas surveillé de manière systématique. Cependant, une numération formule sanguine (NFS) sera pratiquée en urgence en cas de fièvre supérieure à 38,3 °C ou supérieure à 38°C à deux reprises avec une intervalle d'au moins une heure ou la présence de frissons (27).

La première complication de la chute du nombre de PNN est la **neutropénie fébrile**. Elle nécessite une prise en charge médicale en urgence. La gravité dépend de sa profondeur et sa durée.

Dans la majorité des cas, la survenue d'une fièvre chez un patient neutropénique est d'origine infectieuse (l'état fébrile peut s'expliquer par d'autres événements qu'un état infectieux : lyse tumorale, événement thrombotique, développement du cancer). Les micro-organismes infectieux sont dans 90% des cas, des bactéries. Des virus, des champignons et des parasites sont aussi retrouvés.

La fièvre n'est pas toujours présente (5 à 10% des cas). Elle peut être masquée par un traitement antipyrétique ou par les corticoïdes (27).

Il est possible de prévenir les risques d'infections en cas de neutropénie avec quelques précautions, en limitant:

- le contact avec des personnes malades (rhumes, grippe, varicelle, herpès),
- les transports en commun,
- les travaux soulevant la poussière,
- la piscine,
- les bains de foule ,
- certains aliments (crustacés, lait cru, fromages au lait cru, œufs durs, charcuterie)
- le contact avec les animaux domestiques et leurs excréments.

Des facteurs de croissance des lignées blanches (G-CSF ou Granulocyte Colony Stimulating Factor) peuvent être prescrits en prévention primaire ou secondaire des neutropénies fébriles.

Ces facteurs sont physiologiquement produits par la moelle osseuse. Ils contrôlent le bon fonctionnement de l'hématopoïèse et agissent sur la différenciation et le développement des cellules souches jusqu'aux cellules matures (28).

DCI	Spécialité	Posologie	A retenir
PEG-Filgrastim	Neulasta®	6 mg en injection SC unique pour chaque cycle de chimiothérapie administrés 24 à 48 heures après la fin	Conservation au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) à l'abri de la lumière. Tolère une période unique maximale de 72h à température ambiante (<

III. LES EFFETS INDESIRABLES DE LA CHIMIOThERAPIE ANTICANCEREUSE

		de la chimiothérapie	30°C)
Lenograstim	Granocyte®	150 µg/m ² /j Début des injections entre J1 et J3 jusqu'à normalisation du taux de PNN (J14 maximum) Injection en SC ou en IV	Conservation à une température ambiante Après reconstitution ou dilution, une utilisation immédiate est recommandée. Si nécessaire, conservation de la solution reconstituée ou diluée pendant 24 heures entre 2°C et 8°C (au réfrigérateur)

Tableau 13: Liste des facteurs de croissance de la lignée blanche utilisés en cancérologie (d'après (24))

Les facteurs de croissance sont parfois responsables d'effets indésirables tels que des douleurs musculo-squelettiques (29).

Un arbre décisionnel a été proposé pour différencier l'utilisation des facteurs de croissance en prévention primaire ou secondaire.

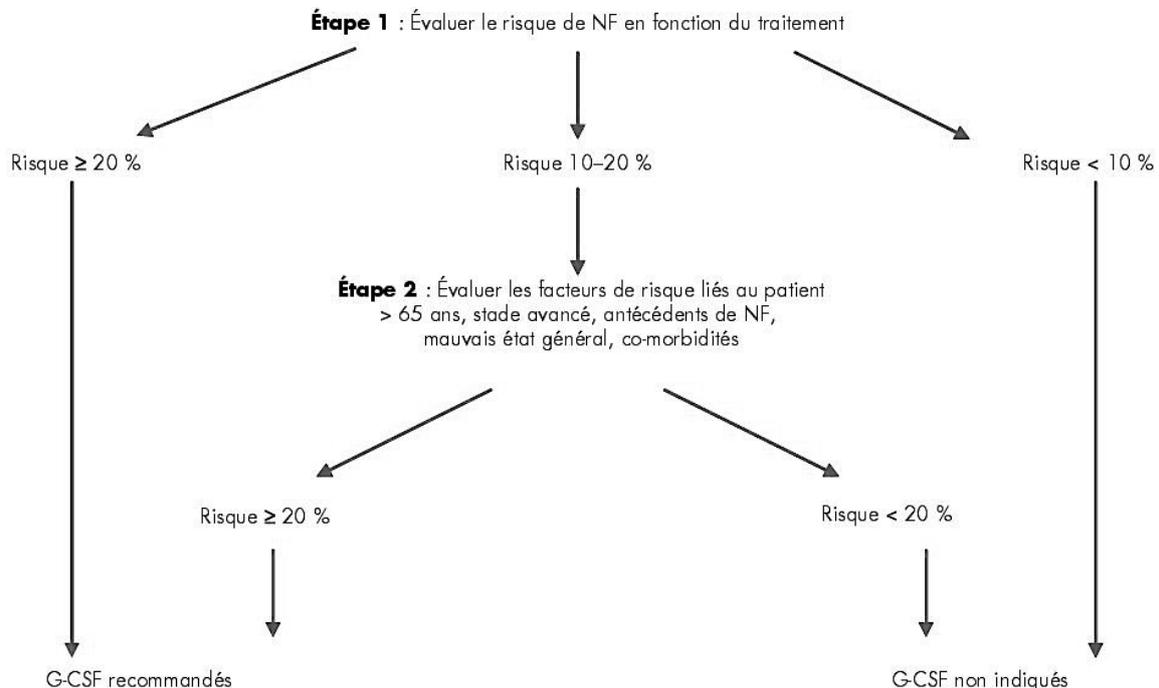


Figure 17 : Recommandations de l'utilisation des G-CSF lors d'une neutropénie fébrile chimio-induite (d'après (30))

- Si le risque de neutropénie est supérieur à 20%, un G-CSF est indiqué en prévention primaire,
- Si le risque de neutropénie est inférieur à 10%, un G-CSF n'est pas indiqué,
- Entre 10 et 20% de risque, une évaluation des facteurs de risque est réalisée : âge supérieur à 65 ans, stade avancé, antécédents de neutropénie fébrile, mauvais état général, comorbidités. Suivant cette évaluation, un G-CSF peut être recommandé.

Dans le cas d'une neutropénie fébrile, plusieurs situations sont possibles :

- La neutropénie est à **bas risque**. Le patient est examiné et une antibiothérapie sera instaurée en fonction des signes cliniques, mais elle n'est pas systématique. Le patient reste à la maison.
- La neutropénie est à **haut risque**. Le patient est hospitalisé en urgence en chambre seule. L'antibiothérapie est systématique *en IV*. Le patient sera étroitement

III. LES EFFETS INDESIRABLES DE LA CHIMIOThERAPIE ANTICANCEREUSE surveillé afin de ne pas sous-estimer une évolution vers une septicémie. La durée de la neutropénie est habituellement inférieure à 7 jours (31).

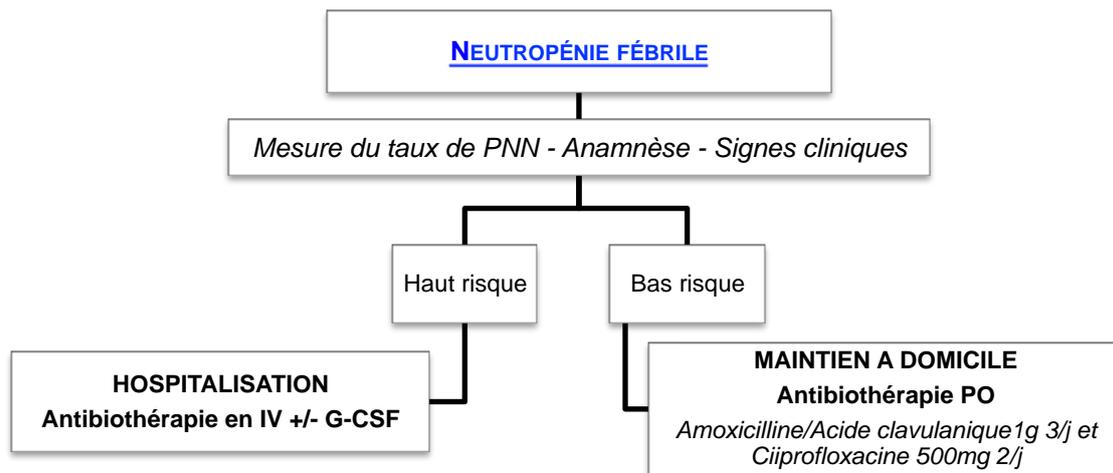


Tableau 14: Prise en charge d'une neutropénie fébrile chimio-induite (d'après (31))

Enfin, une immunodépression induite par une **lymphopénie** peut intervenir simultanément à la neutropénie.

Néanmoins, elle reste moins sévère et plus succincte.

Les manifestations de cette toxicité sont des infections opportunistes fongiques, virales (*virus de l'Herpes*) ou parasitaires (*Pneumocystis Carinii*) pouvant nécessiter des traitements préventifs ou curatifs.

1.2. Thrombopénie

Une diminution du nombre de plaquettes (appelées thrombocytes) est observée au cours d'un traitement par chimiothérapie. On parle de **thrombopénie** lorsque ce nombre est inférieur à 150 G/L (quel que soit l'âge).

Les thrombocytes jouent un rôle essentiel dans l'hémostase. Ils permettent l'arrêt des saignements lors de lésions vasculaires.

Deux mécanismes sont à l'origine de la chute des thrombocytes.

Elle est due à la toxicité cumulative des anticancéreux sur la lignée mégacaryocytaire, mais aussi à certains anticancéreux qui provoquent des thrombopénies non cumulatives par toxicité spécifique sur les thrombocytes.

La baisse est plus tardive que pour les PNN. Elle se fait dans la 2^{ème} à 4^{ème} semaine après la cure de chimiothérapie. Le retour à la normale est lent et peut aller jusqu'à la 6^{ème} semaine.

Le risque principal de la thrombopénie est l'**hémorragie**, non corrélée au taux de thrombocytes mais devenant importante lorsque la thrombopénie chute sous 30 G/L.

D'un point de vue clinique, la thrombopénie peut être découverte par des épistaxis, gingivorragies, ecchymoses, purpura, métrorragies, hématuries ou hémorragies digestives ou du fond de l'œil.

III. LES EFFETS INDESIRABLES DE LA CHIMIOThERAPIE ANTICANCEREUSE
 Les grades de toxicité sont définis par l'OMS.

Grades de l'OMS	Taux de thrombocytes (G/L)
Grade 1	75-99
Grade 2	50-75
Grade 3	25-50
Grade 4	< 25

Tableau 15: Les grades de thrombopénie selon l'OMS (d'après (26))

Les molécules responsables d'une thrombopénie sont :

MOLECULES THROMBOPENIANTES
Nitroso-urées Mitomycine C Témzolomide Carboplatine Gemcitabine Topotécan Busulfan et Cyclophosphamide à fortes doses Melphalan en traitement continu ou à fortes doses <i>La Gemcitabine provoque des thrombopénies non cumulatives par atteinte spécifique de la lignée mégacaryocytaire</i>

Tableau 16: Liste des molécules anticancéreuses thrombopéniantes (d'après (24))

Le moment de survenue de la thrombopénie est généralement connu. Des NFS sont pratiquées durant cette période afin de déceler une thrombopénie de haut grade.

Lorsque la thrombopénie est importante (inférieure à 30 G/L) et/ou des signes hémorragiques, une transfusion de thrombocytes est alors nécessaire. Elle permet une remontée rapide du taux de thrombocytes. Elle est cependant brève, la durée de vie moyenne des thrombocytes transfusés est de 24 à 48 heures.

Il est possible de prévenir les risques de saignements avec quelques précautions:

- Utiliser un rasoir électrique et une brosse à dents souple,
- Eviter impérativement l'aspirine et les médicaments qui en contiennent,
- Signaler tout traitement anticoagulant,
- Eviter la prise de température rectale.

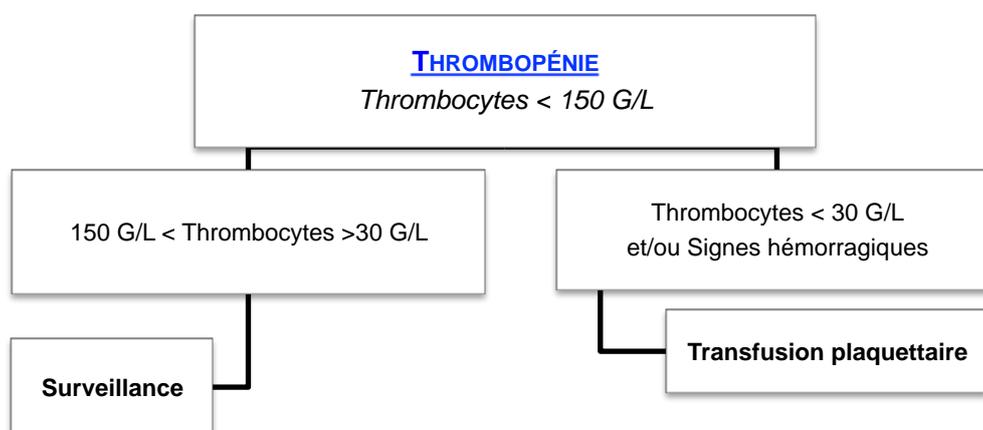


Tableau 17: Prise en charge d'une thrombopénie chimio-induite (d'après (31))

1.3. Anémie

L'**anémie** est une baisse du taux d'hémoglobine (Hb) dans le sang. L'Hb est contenue dans les globules rouges (appelés hématies ou érythrocytes) et permet de transporter l'oxygène vers tous les organes du corps. Des millions d'érythrocytes sont produits chaque jour pour remplacer ceux qui sont normalement détruits. Ils sont fabriqués par la moelle osseuse et nécessitent différents éléments apportés par l'alimentation : le fer, la vitamine B₁₂ et la vitamine B₉ (ou folates) (32).

Le diagnostic d'anémie est posé lorsque le taux d'Hb est inférieur à ces valeurs seuils : 13 g/dl chez l'homme adulte ; 12 g/dl chez la femme adulte.

De nombreuses étiologies de l'anémie chez un patient atteint d'un cancer sont possibles, celles liées au cancer lui-même (syndrome hémorragique, envahissement médullaire métastatique, syndrome hémolytique) ou à des carences nutritionnelles (carence vitaminique). Mais parmi les causes les plus fréquentes, on retrouve la carence martiale (carence en fer) et l'anémie induite par la chimiothérapie.

Le traitement anticancéreux agit sur les précurseurs médullaires des érythrocytes qui possèdent un renouvellement cellulaire élevé.

Les érythrocytes ont une demi-vie plus longue (120 jours) que les autres éléments du sang, ils seront moins affectés par la chimiothérapie. L'anémie n'apparaît qu'après une accumulation de doses de plusieurs cures.

La toxicité est inconstante et varie suivant les individus, les médicaments utilisés, les doses et le nombre de cures.

L'anémie est en général normocytaire (érythrocytes de taille normale), parfois macrocytaire (*c'est le cas du Cisplatine*). Elle est normochrome ou hypochrome (taux d'Hb diminué) avec un taux de réticulocytes (érythrocytes immatures) bas et une mauvaise utilisation du fer (diminution du fer sérique et de la saturation de la transferrine, malgré un taux normal de ferritine) (33). Les anémies dues à une hémolyse aigue sont rares (*c'est le cas de la Mitomycine C par exemple*).

Cliniquement, une anémie provoque une pâleur de la peau et des muqueuses, une dyspnée (difficulté à respirer) surtout lors d'un effort, une asthénie (fatigue), des vertiges, une tachycardie, des palpitations.

Selon les données épidémiologiques AFSOS, la prévalence moyenne de l'anémie est de 75% pour un patient atteint de cancer traité par chimiothérapie (34).

Les grades de toxicité sont définis par l'OMS.

Grades de l'OMS	Taux d'Hb (g/dL)
Grade 1	9,5-10,9
Grade 2	8-9,4
Grade 3	6,5-7,9
Grade 4	< 6,5

Tableau 18: Les grades d'anémie selon l'OMS (d'après (26))

Les molécules responsables d'une anémie sont :

MOLECULES ANEMIANTES
Agents alkylants (surtout les Platines) Nitroso-urées

III. LES EFFETS INDESIRABLES DE LA CHIMIOThERAPIE ANTICANCEREUSE

Busulfan Mitomycine C Melphalan Chlorméthine Chlorambucil

Tableau 19: Liste des molécules anticancéreuses anémiantes (d'après (24))

Les traitements de l'anémie dépendent du taux d'Hb dans le sang et des symptômes que présente le patient.

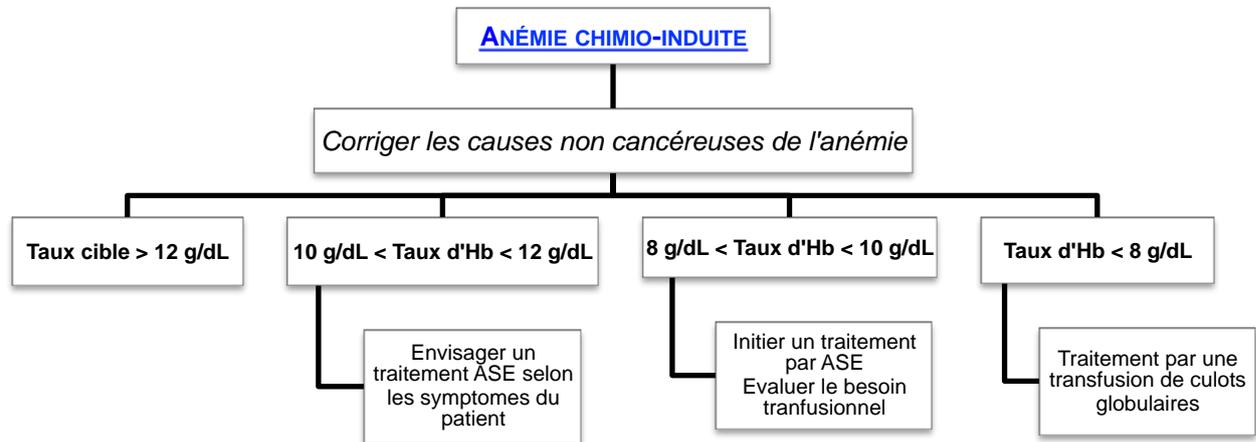


Tableau 20: Prise en charge d'une anémie chimio-induite (d'après (31))

• Lorsque le taux d'Hb **est inférieur à 8 g/dL**, la transfusion de culots globulaires est envisagée par l'équipe médicale.

Le traitement consiste en une transfusion de 2 culots globulaires par 24 heures. La transfusion d'un culot permet l'augmentation du taux d'Hb de 0,7 à 1 g/dL (35).

Les règles de la transfusion sont très encadrées avec la réalisation d'un bilan pré-transfusionnel, l'épreuve ultime au lit du patient (vérification du groupe sanguin) et des surveillances du pouls, de la tension artérielle, de la température et des urines tout au long de la transfusion. Une NFS de contrôle est effectuée en fin de transfusion pour vérifier l'efficacité (36).

• Lorsque le taux d'Hb **est compris entre 8 g/dL et 10 g/dL**, un traitement par un facteur de croissance hématopoïétique spécifique de la lignée érythrocytaire (appelé agents stimulants l'érythropoïèse, abrégés en ASE). Ce médicament stimule la production d'érythrocytes par la moelle osseuse et permet d'éviter ou de diminuer les transfusions sanguines.

L'injection d'ASE provoque parfois une douleur à l'endroit de l'injection, des céphalées, une légère fièvre et/ou des douleurs articulaires.

L'utilisation correcte des ASE suit les recommandations et les règles de bon usage du médicament.

DCI	Spécialité	Posologie	A retenir
Darbépoétine alfa	Aranesp®	6,75 µg/lg toutes les 3 semaines ou 2,25 µg/kg toutes les semaines	Conservation au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) à l'abri de la lumière. Tolère une période unique maximale de 7 jours à température ambiante (< 25°C).
Epoïétine bêta	Mircera®		
Epoïétine alfa	Eprex® Binocrit® Abseamed®	450 UI/kg 1/semaine ou 150 UI/kg 3/semaine	Conservation au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) à l'abri de la lumière. Tolère une période unique

III. LES EFFETS INDESIRABLES DE LA CHIMIOTHERAPIE ANTICANCEREUSE

	Retacrit®		maximale de 3 jours à température ambiante (< 25°C).
Epoiétine bêta	Neorecormon®		
Epoiétine thêta	Eporatio®		Conservation au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) à l'abri de la lumière. Tolère une période unique maximale de 7 jours à température ambiante (< 25°C).

Tableau 21: Liste des facteurs de croissance hématopoïétique spécifique de la lignée érythrocytaire utilisés en cancérologie (d'après (24))

- Lorsque le taux d'hémoglobine **est compris entre 10 g/dL et 12 g/dL**, l'anémie du patient n'est pas considérée comme dangereuse. Le traitement par ASE sera envisagé par l'équipe médicale selon le retentissement sur la qualité de vie et l'état de santé du patient.

L'objectif du traitement de l'anémie est de réduire la fatigue. Cet apport d'érythrocytes assure au patient une meilleure qualité de vie et permet également d'éviter le report de cure ou la diminution des doses.

- En **cas de carence en fer**, la supplémentation devra être réalisée par voie intraveineuse de préférence, à la posologie de 200 à 300 mg par jour si la ferritinémie est inférieure à 100 µg/L ou si le coefficient de saturation en transferrine est inférieur à 20% (34).

1.4. Aplasia médullaire

Les chimiothérapies suspendent temporairement l'activité de la moelle osseuse, entraînant une diminution des éléments sanguins.

Une diminution simultanée et momentanée des trois lignées sanguines constitue **une aplasia médullaire**.

Une aplasia médullaire ne survient pas brusquement. Tous les traitements de chimiothérapie n'entraînent pas d'aplasie. Cela varie suivant l'individu, les doses administrées, le ou les produits de chimiothérapie et le nombre de cures.

Le traitement de l'aplasie médullaire dépend de sa cause. Une guérison spontanée s'opère après 2 à 3 semaines de repos thérapeutique.

2. TOXICITE DIGESTIVE

2.1. Nausée et vomissement

Les nausées et les vomissements chimio-induits (NVCI) sont un des effets indésirables les plus redoutés par les patients. Ce sont deux manifestations différentes qui peuvent survenir isolément mais qui sont souvent associées.

Les **nausées** se définissent par une sensation de malaise ou d'inconfort au niveau de l'estomac provoquant une envie de vomir. Elles peuvent s'accompagner de sueurs, d'une pâleur et d'une tachycardie.

Les **vomissements** correspondent à un réflexe mécanique de défense de l'organisme afin de forcer l'expulsion du contenu de l'estomac par la bouche.

Les NVCI constituent un mécanisme de protection dirigé par le système nerveux central (SNC), ayant pour but d'éliminer immédiatement des substances potentiellement toxiques pour l'organisme.

Différents NVCI sont observés chez les patients débutant un traitement anticancéreux par chimiothérapie : anticipés, aigus et retardés.

- Les NVCI **anticipés** surviennent avant le début du traitement. Ils commencent parfois dès l'entrée dans l'établissement de santé. Ils sont généralement liés à l'anxiété, à des odeurs particulières ou aux souvenirs que le malade associe à un traitement de chimiothérapie antérieur.
- Les NVCI **aigus** surviennent au cours des premières 24 heures de la chimiothérapie. Ils prennent leur origine au niveau du SNC.

Les NVCI sont le résultat de la mise en jeu d'un réflexe complexe dont le centre effecteur est appelé le centre du vomissement. Ce dernier reçoit des signaux des organes viscéraux via le nerf vague (X) et le nerf glossopharyngien (IX) mais aussi du système vestibulaire, du SNC (cortex, thalamus, hypothalamus) et de la trigger-zone chémoréceptrice (*Chemoreceptor trigger zone ou CTZ*), située dans *l'area postrema*.

La CTZ est particulièrement sensible à la présence de substances toxiques dans le sang et le liquide céphalo-rachidien (LCR). Elle possède de nombreux récepteurs à la sérotonine (5-HT₃), la dopamine (D₂) et aux opiacés.

Quand la CTZ est stimulée, le vomissement peut se produire.

Les médicaments cytotoxiques administrés lors de la chimiothérapie induisent un relargage cellulaire de 5-HT₃ à partir des cellules entérochromaffines du tractus gastro-intestinal. A forte dose, la 5-HT₃ entraîne la stimulation des récepteurs sérotoninergiques et l'activation du centre de vomissement à l'origine des NVCI.

- Les NVCI **retardés** surviennent après la 24^{ième} heure de la chimiothérapie sans limite de fin.

Ils sont activés au niveau du noyau du tractus solitaire du nerf vague (X) (*Solitary Tract Nucleus ou NTS*). Ce noyau reçoit des informations en provenance de l'estomac, principalement par le nerf vague (X). Il est riche en récepteurs à

III. LES EFFETS INDESIRABLES DE LA CHIMIOThERAPIE ANTICANCEREUSE

encéphalines, histamine, acétylcholine, substance P (ou Neurokine 1 ou NK1) et contient également des récepteurs sérotoninergiques de type 5-HT₃.

Lors de l'administration de la chimiothérapie, la substance P, présente dans les cellules chromaffines du tube digestif, est relarguée. Le neurotransmetteur stimule les récepteurs NK1 situés au niveau du NTS. Cette action a pour conséquence les NVCI.

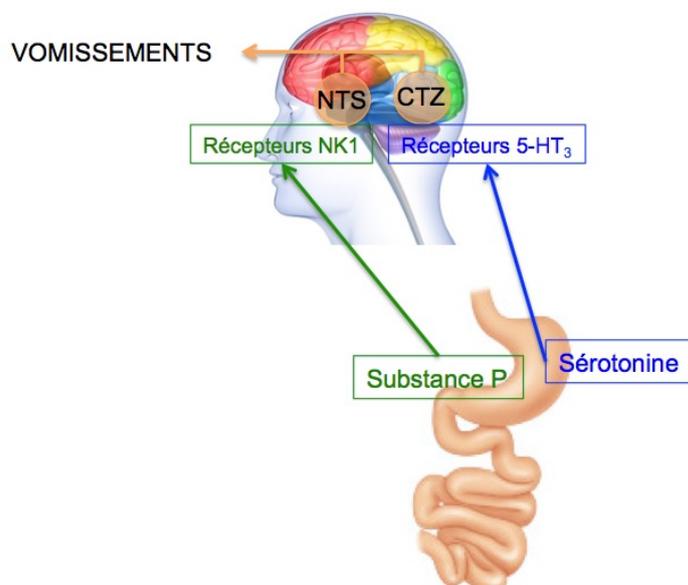


Figure 18 : Les différents mécanismes d'action des NVCI (schéma personnel)

Les grades de toxicité sont définis par l'OMS :

Grades de l'OMS	Signes cliniques
Grade 1	Nausées
Grade 2	Vomissements transitoires
Grade 3	Vomissements requérant un traitement
Grade 4	Vomissements incoercibles

Tableau 22: Les grades des NVCI selon l'OMS (d'après (26))

Les molécules responsables de NVCI sont :

Niveau de risque émétant	Chimiothérapie	Produits de chimiothérapie
Haut (> 90% des cures)	Fortement émétant	Carmustine (> 250 mg/m ²), Cisplatine (> 50 mg/m ²), Cyclophosphamide (> 1500 mg/m ²), Dacarbazine, Streptozocine, Méchloréthamine, Lomustine.
Modéré (entre 30% et 90%)	Moyennement émétant	Carboplatine, Carmustine (< 250 mg/m ²), Cisplatine (< 50 mg/m ²), Cyclophosphamide (< 1500 mg/m ²), Cytarabine (> 1 g/m ²), Doxorubicine (> 20 mg/m ²), Epirubicine, Ifosfamide, Irinotécan, Procarbazine, Méthotrexate (> 250 mg/m ²), Dactinomycine, Mitoxantrone, Melphalan (IV)
Faible (entre 10 et 30%)	Faiblement émétant	Asparaginase, Cytarabine (< 1 g/m ²), Docétaxel, Etoposide, Fluorouracile (< 1000 mg/m ²), Gemcitabine, Mitomycine C, Paclitaxel, Topotécan, Thiotépa, Méthotrexate (50-250 mg/m ²), Doxorubicine (< 20 mg/m ²)
Minimal (< 10%)	Risque émétant minimal	Bléomycine, Busulfan, Fludarabine, Hydroxyurée, Méthotrexate (< 50 mg/m ²), Vinblastine, Vincristine, Vinorelbine, Melphalan (oral), Chlorambucil, Cladribine.

Tableau 23: Evaluation du risque émétant des produits de chimiothérapie (d'après (31))

III. LES EFFETS INDESIRABLES DE LA CHIMIOThERAPIE ANTICANCEREUSE

Le pouvoir émétisant d'une chimiothérapie est celui du médicament le plus émétisant de l'association. Suivant le risque, différents protocoles et recommandations d'anti-émétiques sont prescrits par les médecins, en prévention.

Prévention des NVCI anticipés	
Benzodiazépines (Alprazolam ou Lorazépam) J-1 et J-2 avant la chimiothérapie	
Chimiothérapie à risque émétisant minimal	
NVCI aigus	Pas de traitement
NVCI retardés	Pas de traitement
Chimiothérapie faiblement émétisante	
NVCI aigus	Anti-D ₂ +/- Corticoïde per os
NVCI retardés	Pas de traitement
Chimiothérapie moyennement émétisante	
NVCI aigus	Association Sétron + Corticoïde per os ou association Aprépitant + Sétron + Corticoïde J1 et Aprépitant J2-J3
NVCI retardés	Corticoïde J2 à J5 ou Association Sétron +/- Corticoïde
Chimiothérapie fortement émétisante	
NVCI aigus	Association Aprépitant + Sétron + Corticoïde J1 et Association Aprépitant J2-J3 + Corticoïde J2 à J4
NVCI retardés	Association Aprépitant J2-J3 + Corticoïde J2 à J4 ou Association Sétron +/- Corticoïde

Tableau 24: Schéma thérapeutique selon le caractère des NVCI (d'après (31))

- Les médicaments faisant partie de la famille des « **Sétrons** » sont des **antagonistes des récepteurs sérotoninergiques 5-HT₃**. Ils ont une action sur les NVCI aigus, en périphérie par blocage du tonus vagal du tractus gastro-intestinal et au niveau central par activation de la CTZ et du NTS. Les effets indésirables majeurs sont les céphalées et la constipation.
- Les médicaments **antagonistes du récepteur neurokine 1 (NK1)** ont une action sur les NVCI aigus et retardés. Seule la molécule *PO*, *Aprépitant* compose cette classe de médicaments. Les effets indésirables majeurs sont les céphalées, la constipation et l'augmentation des transaminases.
- Les **corticoïdes** sont également indiqués dans les NVCI et ont un mécanisme d'action mal connu. Le corticoïde le plus utilisé est la Dexaméthasone. Ils potentialisent l'effet des autres anti-émétiques. Ils peuvent entraîner, le plus fréquemment, des insomnies et une hyperglycémie.
- Les **antagonistes dopaminergiques anti-D₂** (*Métoclopramide* ou *Métopimazine*) possèdent une activité centrale faible et agissent sur les récepteurs D₂ périphériques au niveau du tractus gastro-intestinal inhibant les NVCI.
- Les **benzodiazépines** à demi-vie courte (moins de 20 heures) sont indiqués dans le cas de NVCI anticipés.

SETRONS				
Granisétron Kytril®		Ondansétron Zophren®		
ANTAGONISTES DES NK1				
Aprépitant Emend®				
CORTICOÏDES				
Bétaméthasone Betnesol® Célestène®	Dexaméthasone Dectancy®	Méthylprednisolone Médrol®	Prednisone Cortancyl®	Prednisolone Solupred®

III. LES EFFETS INDESIRABLES DE LA CHIMIOThERAPIE ANTICANCEREUSE

ANTAGONISTES D2	
Métopimazine Vogalène®	Métoclopramide Primpéran®
BENZODIAZEPINES	
Alprazolam Xanax®	Lorazépam Témesta®

Tableau 25: Liste des médicaments anti-émétiques utilisés en cancérologie (d'après (31))

Des conseils hygiéno-diététiques vont limiter la survenue des NVCI:

- Privilégier les aliments froids ou tièdes, moins odorants que les aliments chauds,
- Éviter les aliments lourds, difficiles à digérer (aliments frits, gras ou épicés),
- Manger ce qui fait plaisir et ce qui fait envie,
- Adapter sa façon de manger et de boire,
- Fractionner les repas en plusieurs petits repas plutôt que trois repas traditionnels plus longs à digérer,
- Prendre le temps de manger lentement afin de faciliter la digestion,
- Manger légèrement avant et après le traitement,
- Boire plutôt avant ou après les repas que pendant.

Si des vomissements surviennent, il est conseillé de se rincer la bouche à l'eau froide et d'attendre 1 à 2 heures avant de manger.

L'hospitalisation est décidée si le nombre de vomissements est supérieur à 6 par 24 heures et/ou si l'état du patient justifie une réhydratation par voie IV.

2.2. Diarrhée

La chimiothérapie anticancéreuse peut induire une diarrhée.

Les **diarrhées** se caractérisent par une augmentation de plus de deux selles par jour par rapport au nombre de selles émises avant la chimiothérapie.

On distingue les **diarrhées précoces**, qui surviennent durant la perfusion de produits cytotoxiques et sont prévenues par des injections d'atropine, et **les diarrhées retardées**. Ces dernières apparaissent 4 à 10 jours après le traitement. Le mécanisme est principalement sécrétoire. Aucun traitement préventif de la diarrhée tardive n'a fait la preuve de son efficacité (31).

Les anticancéreux touchent les cellules de la muqueuse gastro-intestinale ayant un renouvellement cellulaire rapide.

Les diarrhées peuvent provenir :

- d'une stimulation du péristaltisme (*c'est le cas du Cisplatine*),
- de la toxicité muqueuse directe des produits (*c'est le cas du Fluorouracile et du Méthotrexate*).

La diarrhée a pour conséquence une réduction de l'absorption intestinale et une sécrétion excessive d'eau et d'électrolytes.

Les grades de toxicité sont définis par l'OMS :

Grades de l'OMS	Signes cliniques
Grade 1	Diarrhée passagère < 2 jours
Grade 2	Diarrhée tolérable > 2 jours
Grade 3	Diarrhée intolérable nécessitant un traitement
Grade 4	Diarrhée hémorragique et déshydratation

Tableau 26: Les grades de la diarrhée chimio-induite selon l'OMS (d'après (26))

III. LES EFFETS INDESIRABLES DE LA CHIMIOThERAPIE ANTICANCEREUSE

Les molécules responsables d'une diarrhée chimio-induite sont :

MOLECULES RESPONSABLES DE DIARRHEES
5-FU
Capécitabine
Tégafur-uracile
Oxaliplatine
Irinotécan
Topotécan

Tableau 27: Liste des molécules anticancéreuses responsables de diarrhées (d'après (24))

Les diarrhées peuvent avoir un fort retentissement sur la qualité de vie du patient et limiter les activités de la vie quotidienne.

D'un point clinique, la diarrhée peut entraîner douleur, faiblesse, déshydratation, perte de poids, déséquilibre électrolytique, insuffisance rénale et mettre en jeu le pronostic vital.

Non liée à la toxicité des anticancéreux, une infection digestive due à des bactéries ou à des champignons peut se développer suite à l'immunodépression du patient et entraîner une diarrhée d'origine infectieuse. Elle est traitée par des ralentisseurs du transit ou des antibiotiques. Il est important de faire la différence entre une diarrhée post-chimiothérapie et une diarrhée infectieuse.

Des conseils pratiques et hygiéno-diététiques peuvent limiter la survenue de cet effet indésirable comme :

- Privilégier une alimentation pauvre en fibres (à base de riz, pâtes, pommes vapeur, bananes, gelée de coing, fromage à pâte cuite, biscottes, carotte)
- Evitez les boissons glacées, le café, les produits laitiers, les légumes crus, les céréales et le pain complet.

Il est conseillé de boire au moins deux litres de liquides (eau, thé, tisane, bouillon de légumes, eau de riz, jus de carottes, sodas à température ambiante) pour éviter la déshydratation.

Des anti-diarrhéiques peuvent être prescrits :

- **Ralentisseurs du transit** : Ce sont des opiacées agonistes des enképhalines. Ils provoquent un ralentissement du transit et augmentent les contractions intestinales. On retrouve notamment le *Lopéramide* (Imodium®), l'*Oxyde de Lopéramide* (Arestal®)

- **Anti-sécrétoires intestinaux** : Ce sont des inhibiteurs des enképhalinases. Ils diminuent l'hypersécrétion intestinale d'eau et d'électrolytes, induite par l'inflammation.

On retrouve notamment le *Racécadotril* (Tiorfan®) (27).

Des **topiques intestinaux** peuvent être indiqués pour protéger la muqueuse digestive et limiter les ballonnements, comme les *silicates* (Smecta®), les *silicones* (Polysilane®) par exemple.

En absence de signes de gravité, les conseils hygiéno-diététiques, une réhydratation et le Lopéramide (2 mg toutes les 2 heures) sont préconisés. En cas d'échec, le Racécadotril (300 mg par jour) peut être utilisé seul ou en association avec le *Lopéramide* (31).

III. LES EFFETS INDESIRABLES DE LA CHIMIOThERAPIE ANTICANCEREUSE

L'hospitalisation en urgence s'impose en présence de signes de gravité (déshydratation, fièvre, neutropénie, rectorragies ou fortes douleurs abdominales) ou en l'absence d'amélioration après 48 heures de traitement ambulatoire. Elle associe la réhydratation, la correction des éventuels désordres hydro-électrolytiques, un traitement anti-diarrhéique (*Lopéramide*, *Racécadotril*) et si nécessaire, dans certains cas exceptionnels, un traitement (hors AMM) par *Octréotide* ou par *Budésonide*.

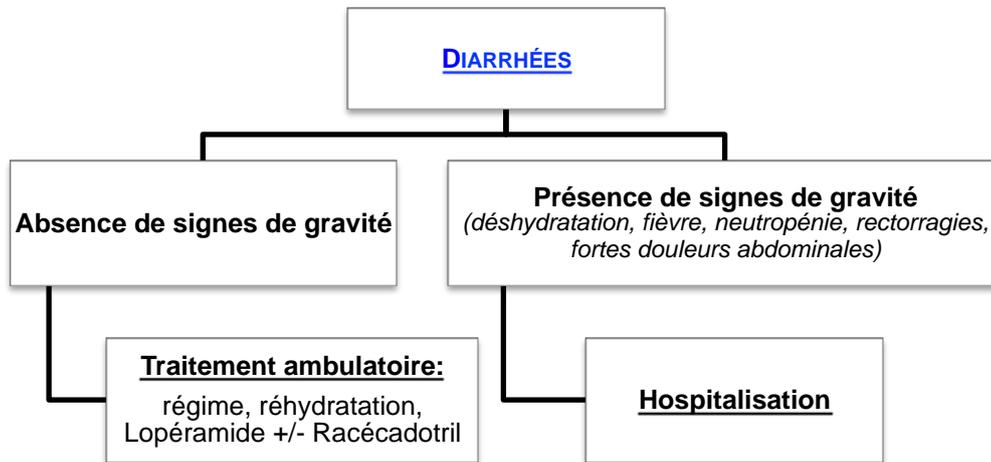


Tableau 28: Prise en charge d'une diarrhée chimio-induite (d'après (31))

2.3. Constipation

La constipation est un trouble du transit qui peut survenir au cours du traitement. La constipation est caractérisée par une déshydratation des selles qui deviennent dures et sèches et un ralentissement du transit (non émission de selles depuis plus de 3 jours).

La constipation affecte environ la moitié des personnes atteintes de cancer (26).

Cliniquement, le malade constipé peut se plaindre de ballonnements, sensation de plénitude, crampes ou douleurs, flatulence, de nausées et vomissements, abdomen enflé ou distendu.

De nombreuses causes peuvent être à l'origine d'une constipation:

- le cancer lui-même, notamment les cancers digestifs.
- les médicaments anticancéreux cytotoxiques. Les cellules qui tapissent le tube digestif se divisent rapidement et sont touchés préférentiellement par la chimiothérapie.
- certains médicaments prescrits contre la nausée (anti-émétiques), contre la douleur (antalgiques opioïdes)
- une alimentation pauvre en fibres
- une perte d'appétit
- une faible consommation de liquides (eau, jus, lait)
- un ralentissement de l'activité physique.

Le mécanisme de la constipation chimio-induite est mal connu.

Certains produits auraient un effet neurotoxique sur les plexus mésentériques (un groupe de fibres nerveuses autonomes et de cellules ganglionnaires présent dans la région musculaire de l'intestin), provoquant une constipation.

Certains produits entraînent un ralentissement du transit, les aliments progressent trop lentement dans le gros intestin (colon) absorbant une trop grande quantité

III. LES EFFETS INDESIRABLES DE LA CHIMIOThERAPIE ANTICANCEREUSE

d'eau. Les selles deviennent dures et sèches. Ce ralentissement et cette déshydratation sont responsables de la constipation.

La constipation constitue un véritable problème pouvant aller du simple trouble du transit, sensible aux laxatifs, à un tableau occlusif nécessitant une aspiration à visée décompressive. Mais surtout, elle entraîne fréquemment une diminution de la nutrition et de la qualité de vie du patient.

Les grades de toxicité sont définis par l'OMS :

Grades de l'OMS	Signes cliniques
Grade 1	Minime
Grade 2	Modérée
Grade 3	Sub-occlusion
Grade 4	Occlusion

Tableau 29: Les grades de la constipation chimio-induite selon l'OMS (d'après (26))

Les molécules responsables d'une constipation chimio-induite sont :

MOLECULES RESPONSABLES D'UNE CONSTIPATION
Alcaloïdes de la pervenche (Vincristine, Vinblastine, Vinorelbine)

Tableau 30: Liste des molécules anticancéreuses responsables de constipation (d'après (24))

La meilleure manière de traiter la constipation est de la prévenir.

Les mesures hygiéno-diététiques habituelles doivent être préconisées au patient :

- Boire au moins 2 litres d'eau par jour,
- Privilégier les aliments riches en fibres comme les fruits et les légumes frais,
- Consommer modérément des céréales et du pain complet,
- Faire de l'exercice de façon régulière,
- Boire un verre d'eau glacée ou un jus de fruit au réveil.

Certains aliments agissent comme **des laxatifs naturels** (pruneaux, raisins, rhubarbe, figes). D'autres, au contraire, ont tendance à la constipation comme le chocolat, le fromage, les œufs.

En cas d'échec, **les laxatifs doux (laxatifs osmotiques ou de lest)** en traitement de fond sont utilisés. Ils attirent l'eau vers les selles favorisant ainsi leur hydratation augmentant la masse.

En cas de constipation réfractaire, **les laxatifs stimulants ou lubrifiants-émollients** peuvent être prescrits. Ils augmentent la motilité intestinale.

En dernier lieu, **des laxatifs utilisés par voie rectale** peuvent être administrés exceptionnellement afin d'évacuer le contenu du bol fécal, nettoyer l'intestin et relancer le transit.

Ils sont toutefois contre-indiqués chez les patients leucopéniques ou thrombopéniques en raison du risque d'infection ou de saignement engendré par l'usage de ces produits.

DCI	Spécialité Adulte	Posologie Adulte
LAXATIFS OSMOTIQUES		
Lactulose =	Duphalac®	
Fructose-Galactose	20 sachets de 10g	
Lactitol =	Importal®	1 à 3 sachets/jour
Sorbitol-Galactose	20 sachets de 10g	
Macrogol 4000 ou Polyéthylèneglycol	Forlax®	

III. LES EFFETS INDESIRABLES DE LA CHIMIOThERAPIE ANTICANCEREUSE

(PEG) 4000	20 sachets à 10g	
Macrogol 3350 ou PEG 3350	Movicol® 20 sachets de 13g	1 à 2 sachets/jour
Sorbitol	Sorbitol® 20 sachets à 5g	1 sachet/jour
Macrogol 3350 ou PEG 3350	Transipeg 5,9g® 20 sachets à 5,9g	1 à 2 sachets/jour
LAXATIFS DE LEST		
Sterculia	Normacol® 30 sachets de 10g	2 à 4 sachets/jour
Psyllium	Psylia® 20 sachets à 3,6g	1 à 3 sachets/jour
Ispaghul	Spagulax® 20 sachets à 7g	
Psyllium	Transilane® 20 sachets de 2,8g Transilane sans sucre® 20 sachets de 3 g	1 à 2 sachets/jour
Sterculia	Karaya® Boite de 1kg (100 cuillères- mesures)	3 à 5 cuillères/jour
LAXATIFS STIMULANTS		
Bisacodyl	Contalax® 30 cp à 5mg Dulcolax® 20 cp à 5 mg 6 suppo Ad. 10mg	1 à 2 cp/jour ou 1 suppo/jour
Docosate sodique	Jamylene® 40 cp à 5 mg	2 à 6 cp/jour
Picosulfate de sodium	Fructines® 30 cp à 5 mg	1 à 2 cp/jour
Sennosides	Modane® 20 cp à 26 mg	1 à 2 cp/jour
Magnésie hydratée	Lubentyl Magnésie® Emulsion : 260 mg	2 cac/jour
LAXATIFS LUBRIFIANTS-EMOLLIENTS		
Huile de paraffine, de vaseline ou d'arachide	Lubentyl® Lubentyl à la magnésie® Lansoyl framboise® Lansoyl sans sucre® Mexalose® Transulose® Restrical®	1 à 3 cas/jour
LAXATIFS PAR VOIE RECTABLE		
Bicarbonate de sodium + Tartate acide de potassium	Edutyl Adulte® 12 suppositoires	1 suppo/jour
Sorbitol + Citrate de sodium	Microfax Adulte® 4 à 12 unidoses de 5 mL	1 tube/jour

Tableau 31: Liste des médicaments laxatifs utilisés en cancérologie (d'après (24))

3. TOXICITE CUTANEO-MUQUEUSE ET DES PHANERES

3.1. Alopécie

L'**alopécie** est une toxicité impressionnante et extrêmement fréquente. Elle correspond à une chute partielle ou complète des cheveux et, parfois, des poils (sourcils, cils, barbe, poils des aisselles, du pubis, etc.).

Sans gravité, elle a de fortes répercussions psychologiques. L'alopécie semble affecter davantage les femmes que les hommes qui la considèrent comme un élément plus spectaculaire que grave.

L'alopécie n'est pas liée à l'efficacité du traitement ou à la gravité de la maladie.

Les cellules des follicules pileux se multiplient toutes les 12 à 24 heures. Environ 95% des follicules pileux sont en phase de croissance.

Les médicaments de chimiothérapie s'attaquent notamment aux cellules souches de la matrice pileuse. Ils entraînent une fragilisation des cheveux qui se cassent sous l'effet d'une simple pression. La chimiothérapie peut entraîner un éclaircissement des poils et de la chevelure jusqu'à la chute partielle ou totale des poils de tout le corps et du visage et en particulier, des cheveux.

La chute commence généralement 2 à 3 semaines après le début du traitement. Elle peut être brutale ou espacée suivant le type de molécules utilisées, les doses administrées, le nombre de cures de chimiothérapie, la qualité du cheveu et de l'âge du patient.

Les autres poils (sourcils et cils, les zones de barbe, les poils pubiens et axillaires) tombent habituellement un peu après les cheveux. Ils possèdent moins de follicules pileux en phase active de division, l'alopécie survient alors plus tardivement (3 à 6 mois après le début du traitement (37)).

La chute est temporaire. Les cheveux repoussent à la fin des traitements, à raison d'environ un centimètre par mois, avec parfois, de petites modifications de couleur et/ou de texture. Le phénomène est réversible également pour les sourcils, cils et poils du corps et du visage.

L'alopécie est souvent mal vécue. Certaines personnes la vivent comme un traumatisme. En effet, en plus des contraintes de la maladie et du traitement, la perte de cheveux atteint les personnes dans leur image corporelle. Cela a parfois un grand impact sur leur bien-être physique et psychologique.

Les grades de toxicité sont définis par l'OMS :

Grades de l'OMS	Signes cliniques
Grade 1	Perte minimale des cheveux
Grade 2	Alopécie modérée en plaque
Grade 3	Alopécie complète mais réversible
Grade 4	Alopécie irréversible

Tableau 32: Les grades de l'alopécie selon l'OMS (d'après (26))

Tous les médicaments de chimiothérapie n'entraînent pas une chute des cheveux, mais certains sont particulièrement alopeciant.

III. LES EFFETS INDESIRABLES DE LA CHIMIOThERAPIE ANTICANCEREUSE

Les molécules responsables d'une alopecie chimio-induite sont :

Grades de l'OMS	Produits de chimiothérapie
Grade 1	Sels de platine, 5-Fluorouracile, Carmustine, Gemcitabine, Pemetrexed, Vinorelbine
Grade 2	Bléomycine, Mitoxantrone, Méthotrexate, Cytarabine, Irinotécan, Alcaloïdes
Grade 3	Phosphamides, Topotécan, Anthracyclines, Taxanes

Tableau 33: Risque de survenue d'alopecie selon la chimiothérapie utilisée (d'après (24))

La chute des cheveux peut être limitée en suivant quelques conseils:

- le jour de la cure de chimiothérapie, il est conseillé de ne pas se brosser les cheveux,
- pendant les 8 jours qui la suivent, il est conseillé de traiter les cheveux avec précaution (lavage à l'eau tiède, faible dose de shampooing doux, séchage à l'air libre ou à basse température, brosse à poils souples ou peigne à larges dents) ;
- entre les cures, il est recommandé d'éviter les teintures, les décolorations, les mises en plis, les brushings, ainsi que les permanentes qui fragilisent les cheveux.

Selon le type de cancer, le protocole de chimiothérapie (produits et durée de la chimiothérapie) et les habitudes de l'équipe soignante, le port d'un casque réfrigérant peut être proposé.

Il est réfrigéré au congélateur avant son utilisation et composé d'un gel glyciné contenu dans une poche. Il a une température aux alentours de 0°C et est appliqué sur les cheveux, si possible, courts et mouillés pour permettre un refroidissement optimal. Son mode d'action repose sur une vasoconstriction des petits vaisseaux sanguins du cuir chevelu diminuant la quantité de produit toxique entrant en contact avec les cellules des follicules pileux. Idéalement, il est posé 10 minutes avant le début de la perfusion, changé environ toutes les 15 minutes et enlevé 30 minutes après la fin de la perfusion. Certains patients supportent mal le casque, car il peut provoquer des céphalées et des douleurs cervicales.

Il est contre-indiqué en cas de métastases osseuses crâniennes ou de localisations crâniennes d'un mélanome.

Dans certains cas où la chute est inévitable, des douleurs, des démangeaisons ou des picotements peuvent être ressentis par les patients, au niveau du cuir chevelu, pendant quelques jours. Des massages et des shampooings doux sont conseillés.

Il est recommandé au malade d'adopter une coupe courte afin que la chute des cheveux soit moins difficile à vivre. Le port d'une casquette, d'un chapeau, d'un bonnet, d'un foulard ou d'une prothèse capillaire (perruque) est une des solutions pour cacher l'alopecie.

3.2. Mucite et autres atteintes buccales

La **mucite** est une inflammation des muqueuses localisée le plus souvent dans la bouche (appelée **stomatite**) mais qui peut aussi être associée à des lésions plus diffuses du tube digestif, des muqueuses génitales ou oculaires. Nous nous intéresserons uniquement à la mucite de la bouche et du tube digestif, effet indésirable fréquent de la chimiothérapie anticancéreuse.

Les **autres troubles buccaux** sont les aphtoses, la sécheresse buccale, les hémorragies et les infections.

III. LES EFFETS INDESIRABLES DE LA CHIMIOThERAPIE ANTICANCEREUSE

Ces atteintes peuvent occasionner une profonde altération de la qualité de la vie ainsi que des risques vitaux puisque la bouche et le tube digestif constituent l'une des principales sources de sepsis chez le sujet immunodéprimé.

LES MUCITES

Le traitement par chimiothérapie se complique fréquemment de **mucites** (10 à 40% de patients traités par médicaments cytotoxiques) (30).

Les mécanismes sont complexes entraînant une toxicité directe sur les cellules en division rapide des muqueuses et indirecte due à la myélosuppression.

Cliniquement, la mucite apparaît sous la forme d'un érythème avec des desquamations qui évoluent vers des ulcérations douloureuses. Elle a de nombreux retentissements dus aux symptômes (douleur, dysphagie, dysphonie). Elles sont également une porte d'entrée infectieuse et entraîne des répercussions sur l'alimentation (modifications du goût (dysgueusie) et de l'appétit, dénutrition et/ou malnutrition, déshydratation) et des anomalies de la salivation (développement de caries, sécheresse buccale).

Les mucites surviennent 1 à 2 semaines après le début de la cure et peuvent durer plusieurs semaines. Le rythme de renouvellement cellulaire des muqueuses est compris entre 10 et 15 jours.

Les grades de toxicité sont définis par l'OMS :

Grades de l'OMS	Signes cliniques
Grade 1	Erythème
Grade 2	Erythème, ulcères, possibilité de manger des solides
Grade 3	Ulcères : nécessité d'un régime hydrique
Grade 4	Alimentation impossible

Tableau 34: Les grades de la mucite chimio-induite selon l'OMS (d'après (26))

Les molécules responsables d'une mucite chimio-induite sont :

MOLECULES RESPONSABLES D'UNE MUCITE
5-Fluoro-uracile (5FU)
Méthotrexate
Bléomycine
Doxorubicine
Epirubicine
Agent alkylants
Vinca-alcaloïdes
Taxanes

Tableau 35: Liste des molécules anticancéreuses responsables de mucite (d'après (24))

Le plus souvent, le traitement des mucites reste symptomatique et basé sur des anesthésiques locaux (lidocaïne, capsaïcine) ou des bains de bouche à base de sucralfate, d'antiseptiques avec comme recommandation une prévention par une hygiène bucco-dentaire stricte.

Des mesures préventives et curatives peuvent limiter l'apparition de mucites.

III. LES EFFETS INDESIRABLES DE LA CHIMIOThERAPIE ANTICANCEREUSE

Le traitement **préventif** est composé :

- En préalable aux traitements : d'une évaluation bucco-dentaire et de soins bucco-dentaires (détartrage, traitement des caries, extractions, soins parodontaux)
- Lors des traitements : de soins de bouche 3 fois par jour avec un brossage de dent doux (brosse très souple, humide, pas de dentifrice au menthol, hydro propulseur) et de bain de bouche au chlorure de sodium 0,9%.

En prévention, l'efficacité des antifongiques et des antiseptiques (voie locale ou générale) n'est pas démontrée. La cryothérapie préventive, qui consiste à faire sucer des glaçons au patient avant les perfusions de chimiothérapie, pourrait réduire le risque de mucite par vasoconstriction locale. Son bénéfice reste à démontrer (31).

Le traitement **curatif** de la mucite comprend :

- l'éviction des prothèses dentaires
- des sprays ou salive artificielle pour maintenir la bouche hydratée (sialagogues)
- des soins et des bains de bouche 4 à 6 fois par jour au chlorure de sodium 0,9% ou médicamenteux (Antiseptique à la *chlorhexidine* sans alcool ou antibiotique ou antifongique).

Un traitement antalgique est nécessaire pour traiter la douleur. *La lidocaïne* peut être efficace, elle est souvent mal tolérée (goût désagréable, anesthésie muqueuse, courte durée d'action).

Un traitement général aura lieu par antibiothérapie si le malade a de la fièvre depuis plus de 3 jours ou par antiviral systématique s'il y a une infection par les virus de l'herpès.

Au niveau alimentaire, il est préférable d'apporter des aliments froids, non acides et d'éviter l'alcool et les épices.

LES APHTOSES

L'apparition d'aphtes au niveau de la bouche signe une **aphtose**. La muqueuse de la bouche est couverte de petites lésions ulcéreuses.

Il est possible de prévenir leur apparition en suivant quelques conseils :

- éviter de manger des aliments comme du gruyère, des ananas, des noix par exemple,
- réaliser des bains de bouche en prévention après chaque repas,
- réaliser des brossages de dents après les 3 principaux repas,
- supprimer ou réduire le tabac et l'alcool
- sucer des glaçons, de la glace pilée, des glaces à l'eau et des sorbets,
- boire beaucoup, au moins 2 litres par jour (eaux minérales, thé, tisanes).

LA SECHERESSE DE LA BOUCHE

Certains médicaments de chimiothérapie entraînent **une sécheresse de la bouche** à l'origine d'ulcérations de la langue ou de la gorge, de mucite, de mycoses et parfois, de douleurs ou d'une altération du goût. On parle de **xérostomie**.

La sécheresse buccale est due à la toxicité sur les glandes salivaires.

Une hygiène bucco-dentaire stricte permet d'éviter ou de limiter l'apparition de cette sécheresse.

LES HEMORRAGIES BUCCALES

Des **saignements de la muqueuse buccale et des gencives** chez un patient peuvent être observés. Bien que ces **hémorragies** soient fréquentes (dues aux ulcérations locales ou à la thrombopénie chimio-induite), elles sont peu importantes pour menacer la vie des patients.

LES INFECTIONS BUCCALES

Une baisse prolongée du taux de leucocytes, d'érythrocytes et des thrombocytes rend la personne atteinte d'un cancer plus sensible aux **infections** de la bouche et des gencives.

Elles sont causées par des bactéries, des virus ou des champignons opportunistes.

La **candidose buccale** est une infection relativement fréquente. Elle est causée par plusieurs types de levures (champignons) du genre *Candida*, dont le plus répandu s'appelle *Candida albicans*. Ces champignons se développent profitant de la période de faiblesse au niveau immunitaire du patient (38).

La candidose de la bouche (appelée aussi **muguet**) se caractérise par la formation de plaques blanchâtres et douloureuses dans la cavité buccale et de fissures à la commissure des lèvres (appelées aussi **perlèche**). La langue apparaît rouge et douloureuse. Lorsque la gorge est atteinte, l'alimentation devient difficile voire quasi-impossible pour le patient.

Une candidose localisée à la bouche se traite à l'aide d'un onguent antifongique appliqué directement sur les parties atteintes. Un antifongique PO pourra aussi être indiqué. Dans les cas les plus graves, un antifongique par voie IV sera recommandé.

3.3. Atteintes unguéales

Les produits cytotoxiques sont aussi capables d'affecter la croissance des ongles. L'ongle est un tissu à renouvellement rapide et est souvent fragilisé et cassant pendant le traitement.

La toxicité unguéale se manifeste par différents mécanismes.

- La toxicité **au niveau de la matrice de l'ongle** se traduit par une activation des mélanocytes de la matrice (partie dure et colorée de l'ongle). On retrouve des troubles pigmentaires.

Les médicaments cytotoxiques peuvent être responsable d'hyperpigmentation à bandes longitudinales ou transversales ou à noircissement complet. En effet, à chaque cure, les ongles arrêtent de pousser laissant apparaître un sillon fin hyperpigmenté sur la surface unguéale (lignes de Beau ou stries noires) entraînant une fragilisation de la structure de l'ongle.

Au contraire, une décoloration des ongles appelée leuconychie est possible.

- La toxicité **au niveau du lit de l'ongle** est visible avec un retard de croissance unguéal, une réduction de la matrice ou de la lunule (partie blanche de l'ongle), un décollement de l'ongle ou une onycholyse (perte partielle ou complète de l'ongle).

- Enfin, la toxicité **sur le repli unguéal** entraîne des paronychies, ce sont des inflammations péri-unguéales.

III. LES EFFETS INDESIRABLES DE LA CHIMIOThERAPIE ANTICANCEREUSE

Ces effets indésirables apparaissent après quelques semaines de traitement et sont réversibles à la fin du traitement.

Les molécules responsables d'une atteinte unguéale sont :

ONYCHOLYSES
Docétaxel
Paclitaxel
Doxorubicine
Epirubicine
HYPERPIGMENTATION UNGUEALE
Busulfan
Cisplatine
Cyclophosphamide
Bléomycine
Dacarbazine
Doxorubicine
Daunorubicine
Etoposide
5-FU
Hydroxyurée
Méthotrexate

Tableau 36: Liste des molécules anticancéreuses responsables d'une atteinte unguéale (d'après (24))

Les onychopathies n'ont pas de répercussion directe sur l'état général du patient et n'impliquent que très rarement l'arrêt ou le report des cures. Néanmoins, elles altèrent la qualité de vie du patient.

Pour prévenir ces manifestations, des gestes simples sont recommandés au patient comme :

- Eviter les traumatismes au niveau des mains et des pieds,
- Porter des gants (ménage, exposition au froid),
- Mettre des chaussures confortables,
- Utiliser un vernis à ongles à base de silicium pour renforcer la résistance de l'ongle pendant la durée du traitement et les six mois qui suivent.

Une hygiène des ongles est importante :

- Hydrater les ongles des pieds et des mains avec une crème,
- Les couper courts au carré afin d'éviter qu'ils ne se fissent, ne se soulèvent ou atteignent les zones péri-unguéales,
- Utiliser un dissolvant sans acétone.

Lors de la perfusion de chimiothérapie, le port d'enveloppes réfrigérantes (gants et/ou chaussons) est réalisé. L'action est identique à celle du casque réfrigérant.

Pour les paronychies invalidantes et douloureuses, la prescription d'antibiotiques (Cyclines) s'impose, elle permet d'éliminer une surinfection par d'éventuelles bactéries.

3.4. Syndrome « main-pied »

Le **syndrome « main-pied » (SMP)**, ou **érythrodysesthésie palmo-plantaire** en langage médical, est un effet indésirable de certaines chimiothérapies.

III. LES EFFETS INDESIRABLES DE LA CHIMIOThERAPIE ANTICANCEREUSE

Il se présente sous la forme d'un érythème douloureux localisé sur la paume des mains et la plante des pieds. Ces atteintes de la peau se manifestent essentiellement par des paresthésies et sensations de brûlure mais aussi par des rougeurs, gonflements, ampoules, crevasses, fourmillements, douleurs.

Le SMP est symétrique et touche plus les mains que les pieds et est relativement fréquent (6 à 64%).

Les anomalies surviennent au cours des 2 premiers cycles de chimiothérapie et disparaissent progressivement après la fin de ces traitements, dans les 2 à 3 semaines. Ce syndrome est réversible à l'arrêt du traitement (39).

En fonction du cytotoxique utilisé, les causes du SMP sont différentes :

- Lors de l'administration de la chimiothérapie, les glandes sudorales eccrines, responsables de la sueur, semblent jouer un rôle important dans la survenue du SMP. Elles sont présentes en nombre important au niveau de la paume de la main et de la plante des pieds. Le cytotoxique est excrété dans la sueur. Cette excrétion est responsable d'une toxicité cutanée. Le renouvellement cellulaire élevé des kératinocytes (cellules de la peau) présents dans les extrémités peut expliquer également leur plus grande sensibilité à la chimiothérapie anticancéreuse.
- Certains traitements cytotoxiques fragilisent les micro-vaisseaux sanguins au niveau des mains et des pieds. Les extrémités sont plus exposées aux micro-traumatismes répétés dans les zones de pression. Cela entraîne une rupture des petits capillaires et une réaction inflammatoire, à l'origine du SMP (40).

D'une personne à l'autre, le SMP peut se manifester avec une intensité très différente.

Les grades de toxicité sont définis par l'OMS :

Grades de l'OMS	Signes cliniques	Impact sur la vie quotidienne
Grade 1	Rougeur discrète, gonflement, hypersensibilité, fourmillements, légère sensation de brûlure	Sans impact sur la vie de tous les jours
Grade 2	Rougeur, ampoules, crevasses, gonflement, douleur	Sans impact important sur la vie de tous les jours
Grade 3	Rougeur, ampoules, crevasses, gonflement, douleur vive, sécheresse puis épaissement et desquamation de la peau	Perturbe fortement les gestes quotidiens (marche douloureuse, difficultés pour prendre des objets)

Tableau 37: Les grades du SMP selon l'OMS (d'après (26))

Il est important de différencier le SMP dû aux cytotoxiques avec des sensations de brûlures et des paresthésies et celui dû aux thérapies ciblées avec apparition de zones d'hyperkératose et des décollements.

Les médicaments en cause sont :

CYTOTOXIQUES LES PLUS IMPLIQUES	CYTOTOXIQUES LES MOINS IMPLIQUES
Capécitabine	Cisplatine
Cytarabine	Cyclophosphamide
Docétaxel	Daunorubicine
Doxorubicine	Etoposide
Doxorubicine liposomale	Hydroxyurée
5-FU	Mercaptopurine
Tégafur-Uracile	Méthotrexate

III. LES EFFETS INDESIRABLES DE LA CHIMIOThERAPIE ANTICANCEREUSE

	Paclitaxel Clofarabine
--	---------------------------

Tableau 38: Liste des molécules anticancéreuses responsables d'un SMP (d'après (24))

- ♦ Avant le début du traitement, la peau devra être généreusement hydratée grâce à des crèmes spécifiques et un soin de manucure et pédicure est recommandé pour enlever les callosités.
- ♦ Pendant l'administration de la chimiothérapie, le port de gants et de chaussons réfrigérés est indiqué. Le froid permet une vasoconstriction et diminue l'exposition locale du médicament.
- ♦ Sur toute la période du traitement,
 - Utiliser un pain surgras pour la toilette quotidienne
 - Hydrater la peau généreusement avec une crème adaptée (1 à 2 fois/jour)
 - Eviter les chaussures serrées et les talons hauts
 - Eviter les vêtements et les bijoux serrants
 - Pas d'exposition aux ultraviolets (UV)
 - Utiliser des gants et des chaussons pour protéger les extrémités
 - Eviter l'exposition des mains et des pieds à la chaleur et au froid intenses.
- ♦ Le traitement curatif comporte plusieurs gestes simples :
 - Faire des bains de pieds et de mains à l'eau fraîche ou application d'une poche de glace
 - Limiter les frottements et toutes irritations de la peau
 - Limiter les pressions sur la peau (éviter la marche à pied, le jogging, le jardinage, le ménage).

Les dermocorticoïdes d'action très forte (de classe I), comme par exemple, *le Clobétasol (Dermoval® gel, crème) et la Bétaméthasone dipropionate (Diprolène® pommade)* appliqués localement une fois par jour (en pommade sur une éruption sèche, en crème sur une éruption humide) dans les formes résistantes, sur des lésions épaisses et de surface limitée, peuvent diminuer l'inflammation.

Des topiques cicatrisants à base d'oxyde/de sulfate de cuivre et de zinc et de vitamine A ont une action assainissante et réparatrice. La vitamine A stimule la production du collagène et accélère le renouvellement cellulaire.

La Vitamine B₆ semble efficace en prévention comme à titre curatif pour le SMP induit par *le 5-FU ou la Doxorubicine*.

Le *Célécoxib (Célébrex®)*, par son action anti-inflammatoire, réduit la sévérité des signes cliniques du SMP engendrés par *la Capécitabine (41)*.

Si ces mesures se révèlent insuffisantes, l'ultime recours consiste à arrêter ou à modifier le traitement.

3.5. Autres atteintes cutanées

En raison de son renouvellement cellulaire rapide, la peau est la cible de nombreuses toxicités. Les atteintes cutanées sont observées sous différentes formes: sécheresse cutanée, troubles de la pigmentation, photosensibilité, hypersensibilité,

La plupart des produits anticancéreux sont responsables de ces troubles cutanés.

LA SECHERESSE CUTANEE

La **sécheresse de la peau ou xérose** est très fréquente.

Les médicaments rendent la peau plus fine et plus sèche et elle devient sensible à des démangeaisons (ou prurit). La xérose évolue tout au long du traitement et peut aboutir à un eczéma. Les personnes les plus sensibles sont les personnes âgées, les sujets atopiques, les personnes avec une xérose préexistante ou traitées antérieurement par chimiothérapie (42).

LES ANOMALIES PIGMENTAIRES

Suivant le cytotoxique utilisé, la peau peut présenter des **anomalies pigmentaires** à type d'**hyperpigmentation** localisée ou diffuse ou d'**hypopigmentation** due à une destruction locale des mélanocytes.

L'**hyperpigmentation** reste localisée à la peau ou se généralise en touchant cheveux, muqueuses, dents et ongles. Elle est due à une surcharge de mélanine dans les kératinocytes. Ces anomalies disparaissent lentement à l'arrêt du traitement (41).

LA PHOTOSENSIBILITE

Certains produits sont **photo-sensibilisants** et contre-indiquent une exposition solaire. Pendant le traitement, l'exposition au soleil augmente la réactivité cutanée de la chimiothérapie qui peut conduire au développement des autres troubles cutanés, surtout l'hyperpigmentation.

L'HYPERSENSIBILITE

Toutes les classes thérapeutiques d'anticancéreux sont responsables de réactions d'**hypersensibilité**. Une réaction anaphylactique peut survenir dans 10 à 20% des cas (42).

Les médicaments les plus allergisants sont *le 5-FU et le Méthotrexate*.

Cliniquement, cette hypersensibilité se traduit par des éruptions cutanées, un urticaire, un oedème de Quincke pouvant aboutir de façon exceptionnelle à un choc anaphylactique.

L'administration *du Paclitaxel* peut provoquer cet effet indésirable. Son excipient, le crémophore, est très allergisant. L'administration du Paclitaxel nécessite obligatoirement une prémédication 12 heures avant la chimiothérapie comprenant des corticoïdes et des antihistaminiques (antagonistes des récepteurs histaminiques H₁). Cette toxicité est réversible avec l'arrêt du traitement.

Pendant le traitement de chimiothérapie, quelques conseils et gestes simples permettent de diminuer cette toxicité cutanée :

- Eviter toute exposition au soleil
- Protéger la peau du soleil avec une crème solaire d'indice de protection 50.
- Utiliser un savon surgras, neutre, non parfumé pour la toilette quotidienne
- Employer une crème hydratante après chaque douche
- Préférer une douche à un bain
- Eviter la chaleur et le froid extrêmes
- Eviter les parfums et les lotions alcoolisés
- Boire 2L d'eau par jour.

L'EXTRAVASATION DES MEDICAMENTS ANTICANCEREUX

La toxicité cutanée concerne **les problèmes d'extravasation des médicaments anticancéreux**.

L'extravasation correspond à une fuite accidentelle d'un agent chimiothérapeutique d'une veine vers un tissu environnant.

D'un point de vue clinique, cette sortie non souhaitée provoque au point d'injection, une rougeur, une enflure, un oedème, des douleurs, une sensation de brûlure et de picotement.

Cette réaction est très grave et peut avoir pour conséquence une nécrose cutanée, une cicatrisation lente pouvant entraîner une résection des tissus.

L'extravasation d'anticancéreux peut avoir lieu dans le cas d'une administration par voie périphérique ainsi que par voie centrale. Le risque d'extravasation lors d'une administration d'anticancéreux dans un cathéter à chambre implantable (CCI) ou port-à-cath (PAC) est de l'ordre de 1% (43).

On distingue 3 niveaux de risques liés à l'extravasation des anticancéreux :

<i>Effet vésicant</i>	<i>Effet irritant</i>	<i>Effet non irritant</i>
Amsacrine	Bendamustine	
Carmustine	Busulfan	
Cisplatine	Carboplatine	Azacitidine
Dacarbazine	Cyclophosphamide	Bléomycine
Dactinomycine	Docétaxel	Cytarabine
Daunorubicine	Doxorubicine liposomale	Fludarabine
Doxorubicine	Etoposide	Fluorouracile
Epirubicine	Fotémustine	Gemcitabine
Idarubicine	Ifosfamide	Irinotécan
Mitomycine C	Melphalan	Méthotrexate
Paclitaxel	Mitoxantrone	Pemetrexed
Vinblastine	Oxaliplatine	Raltitrexed
Vinorelbine	Streptozocine	Topotécan
Vincristine	Thiotépa	
Vindésine		

Tableau 39: Liste des molécules anticancéreuses suivant les différents niveaux de risques liés à l'extravasation (d'après (31))

Les anticancéreux ayant un effet vésicant provoquent une réaction inflammatoire importante évoluant vers une nécrose cutanée.

Les anticancéreux ayant un effet irritant entraînent une réaction inflammatoire locale sans évolution vers une nécrose cutanée.

Les anticancéreux ayant un effet non irritant ne provoquent aucune réaction.

Avant toute injection, le personnel médical vérifie systématiquement la perméabilité veineuse.

La toxicité des anticancéreux peut être réduite par plusieurs mesures:

- ne pas injecter au niveau des zones de flexion (veines sur le dos de la main, au niveau du pli du coude)
- diluer les cytotoxiques avec du sérum physiologique
- commencer par le produit le plus irritant
- rincer la veine par du sérum physiologique entre deux produits et après la dernière injection
- utiliser des produits protecteurs veineux

III. LES EFFETS INDESIRABLES DE LA CHIMIOThERAPIE ANTICANCEREUSE

- préférer une injection par cathéter central ou avec une chambre implantable :
 - cathéter court: si le nombre de cures est restreint (durée de pose 2 à 3 jours)
 - cathéter central (veines jugulaire ou sous-clavière): moins de risque d'extravasation et durée de pose plus longue, pas de risque d'infection
 - cathéter à chambre implantable : faible risque d'extravasation, utilisé pour les produits très toxiques.

En cas d'extravasation, le traitement d'urgence consiste à :

- Arrêter l'injection ou la perfusion en laissant en place l'aiguille ou le cathéter
- Prévenir le médecin référent
- Aspirer à l'aide d'une seringue le maximum de médicament extravasé et 3 à 5 ml de sang
- Injecter par l'aiguille en place 5 à 10 ml de NaCl isotonique à 0,9% (dilution du médicament)
- Retirer le dispositif d'injection
- A l'aide d'une aiguille courte, aspirer par voie sous-cutanée le maximum de liquide infiltré (sous couvert de Xylocaïne) et rincer avec du sérum physiologique par voie sous-cutanée (44).

4. TOXICITE ORGANIQUE SPECIFIQUE

4.1. Toxicité cardiaque

La survenue d'accidents cardiaques pour un patient traité par chimiothérapie est rare et imprévisible.

La prévention et la détection de l'atteinte cardiaque est importante puisque le myocarde est constitué de cellules possédant un faible taux de renouvellement. Cette propriété a pour conséquence l'apparition d'effets indésirables qui peuvent durer des mois voire des années après l'administration du traitement de chimiothérapie cytotoxique.

La toxicité cardiaque concerne de nombreux produits de chimiothérapie anticancéreux.

Premièrement, la classe thérapeutique la plus à risque est celle des *Anthracyclines*. La toxicité est de type *dose-dépendante*, cumulative et le plus souvent, irréversible. Le mécanisme est mal connu. Ces produits anticancéreux engendrent une destruction des cellules du muscle cardiaque entraînant une insuffisance cardiaque sévère avec une altération de la fonction systolique et plus rarement, des troubles du rythme cardiaque. L'apparition d'un essoufflement ou d'un œdème des chevilles peut être un signe d'une insuffisance cardiaque.

A partir d'une dose supérieure à 500 mg/m², il apparaît, dans 10 à 50% des cas, des atteintes infra-cliniques de baisse de la FEVG (fraction d'éjection du ventricule gauche).

La toxicité apparaît quelques heures après la cure voire plusieurs années après la fin du traitement. Les facteurs de risque sont l'âge (jeunes enfants et sujets âgés), la dose totale (> 550 mg/m²), des antécédents de coronaropathie.

En prévention, un bilan cardiologique est réalisé, avec l'évaluation de la FEVG par échographie pendant et à distance du traitement.

Un médicament cardioprotecteur peut être administré : *la dexrazoxane (Cardioxane®)*. Il inhibe les radicaux libres d'oxygène produits par les anthracyclines dans le myocarde. Il doit être administré par voie IV environ 15 à 30 minutes avant le traitement. Il protège le cœur mais ne réduit pas l'activité cytotoxique des Anthracyclines.

Un deuxième médicament est responsable de troubles cardiaque : *Le 5-FU*. Il peut être à l'origine, très fréquemment, de troubles du rythme bénins et transitoires et, plus rarement (0,1% des cas), de symptômes pouvant rappeler une angine de poitrine. Ces atteintes sont réversibles à l'arrêt du traitement.

D'autres produits anticancéreux peuvent s'avérer cardiotoxiques lors de polychimiothérapie ou lors de l'utilisation de doses très fortes tels que *Paclitaxel, Cyclophosphamide, Ifosfamide, Cisplatine, Alcaloïdes de la Pervenche, Mitomycine C, Mitoxantrone*.

Les Alcaloïdes de la pervenche peuvent être responsable de troubles du rythme cardiaque (bradycardies réversibles).

III. LES EFFETS INDESIRABLES DE LA CHIMIOThERAPIE ANTICANCEREUSE

En résumé, la toxicité cardiaque **aigüe** est relativement rare. Elle survient dans les heures ou les jours suivant la perfusion et disparaît avant la cure suivante. Elle apparaît, cliniquement, par une arythmie, des troubles de la conduction, une péricardite et une myocardite.

La toxicité cardiaque **chronique** peut être observée d'un mois jusqu'à deux ans après la fin du traitement sous la forme d'une insuffisance cardiaque.

Le suivi de la fonction cardiaque se fait par différents examens, avant, pendant et après le traitement : échographie cardiaque, ECG, scinti-angiographie (22).

4.2. Toxicité hépatique

Les médicaments de la chimiothérapie anticancéreuse peuvent atteindre le foie, certains sont métabolisés et éliminés par cette voie métabolique.

La toxicité hépatique **aigüe** se présente sous deux formes :

- une atteinte directe de la molécule ou de ses métabolites sur les cellules hépatiques,
- une atteinte indirecte impliquant une toxicité vasculaire.

La toxicité directe hépatique est exceptionnelle lors des chimiothérapies. L'atteinte du foie est très souvent asymptomatique mais se décèle au niveau biologique.

Des altérations du bilan hépatique sont principalement des signes de cytolyse hépatique (élévation des transaminases dues à la Cytarabine) et une cholestase (élévation des γ -GT et des phosphatases alcalines lors d'un traitement par 6-Mercaptopurine). Néanmoins, les causes de la perturbation biologique peuvent être dues à la chimiothérapie, mais aussi au cancer ou à une hépatite associée (hépatite virale par exemple).

La maladie veino-occlusive hépatique correspond à une occlusion des veines sus- et intra-hépatiques. Elle est liée à la toxicité directe de certains anticancéreux pour les cellules endothéliales de ces vaisseaux. Elle conduit à une nécrose centro-lobulaire et ainsi, à un risque de décès. Les molécules responsables sont l'Azathioprine et ses métabolites, la 6-Mercaptopurine, la 6-thioguanine, la Cytarabine et la Dacarbazine.

Enfin, une toxicité hépatique **chronique** survient à distance de la chimiothérapie sous la forme de fibroses post-chimiothérapie avec une persistance d'anomalies du bilan hépatique. Le médicament en cause est la Bléomycine (22).

4.3. Toxicité neurologique

Certains produits de chimiothérapie peuvent être responsables d'une toxicité au niveau des nerfs.

Cette neurotoxicité se manifeste sous plusieurs formes:

- sur le système nerveux central, on parle de neuropathies centrales,
- sur le système nerveux périphérique, on parle de neuropathies périphériques.

La neurotoxicité d'origine iatrogène devra être différenciée d'une atteinte due à la maladie ou d'une neuropathie antérieure (épilepsie, diabète par exemple).

III. LES EFFETS INDESIRABLES DE LA CHIMIOThERAPIE ANTICANCEREUSE

Les neuropathies centrales regroupent des crises convulsives généralisées (c'est le cas des *Alcaloïdes de la pervenche*, très épileptogènes), un syndrome cérébelleux (c'est le cas du *5-FU*) ou un tableau d'encéphalopathie (confusion mentale, hallucinations, agitation anxieuse, coma).

Les neuropathies périphériques se manifestent par des paresthésies des mains et des pieds, une diminution des réflexes ostéotendineux, des paralysies légères des membres inférieurs, de douleurs mandibulaires.

Une atteinte des nerfs crâniens oculaires peut être observée sous la forme d'une diplopie (vision double) ou d'une ophtalmoplégie (paralysie oculomotrice).

Une atteinte des nerfs faciaux entraîne une paralysie faciale.

Une atteinte des nerfs autonomes se traduit par des douleurs abdominales, une rétention urinaire, une hypotension orthostatique ou une dysphagie.

Une atteinte cochléaire peut provoquer une hypoacousie (diminution de l'audition).

Ces atteintes apparaissent le plus souvent après administration de plusieurs cures et régressent lentement mais parfois de façon incomplète à l'arrêt du traitement.

Cette neurotoxicité peut entraîner une adaptation des doses et éventuellement, l'arrêt du traitement. Les molécules responsables sont principalement *les Alcaloïdes de la Pervenche, le Cisplatine et les Taxanes*.

4.4. Toxicité sur les organes reproducteurs

Certains médicaments de chimiothérapie peuvent avoir une toxicité sur les organes reproducteurs. Les gamètes sont des cellules reproductrices qui ont un pouvoir de renouvellement important.

Les agents cytotoxiques sont susceptibles d'altérer la fertilité, de façon temporaire ou définitive.

Des solutions sont proposées par l'équipe médicale pour prévenir ce risque.

LES AGENTS ALKYLANTS SONT LES PLUS FREQUEMMENT RESPONSABLES.

CHEZ L'HOMME

Certains produits cytotoxiques diminuent le nombre de spermatozoïdes. On parle **d'azoospermie**. Elle provoque une diminution de la fertilité voire une stérilité masculine. Cet effet peut être définitif ou temporaire. Il dépend du type de traitement, des doses, de l'âge et de l'état général du patient.

En fonction de la chimiothérapie et du désir d'enfants du patient, l'équipe médicale propose la réalisation d'un prélèvement de sperme et sa conservation dans une banque de sperme (*CECOS*) avant la chimiothérapie.

Selon les médicaments de chimiothérapie utilisés, la fertilité peut revenir.

Si la spermatogenèse revient normale, les risques de malformations congénitales ne semblent pas plus importants que normalement. Les fonctions endocrines sont en général bien conservées (45).

CHEZ LA FEMME

Certains produits cytotoxiques perturbent le cycle menstruel des femmes (cycles irréguliers, aménorrhée). Ces modifications peuvent entraîner des symptômes

III. LES EFFETS INDESIRABLES DE LA CHIMIOThERAPIE ANTICANCEREUSE

identiques à ceux de la ménopause (bouffées de chaleur, sécheresse de la peau et des muqueuses, sécheresse vaginale).

Chez la femme, la chimiothérapie anticancéreuse est responsable d'une aménorrhée qui pourrait être irréversible dans près de 80% des femmes de plus de 45 ans. Cette irréversibilité est inférieure à 50% chez la femme de moins de 30 ans.

Afin de palier à ces effets indésirables, un traitement hormonal substitutif de la ménopause peut être recommandé et prescrit, sauf en cas de cancer hormono-dépendant. Des crèmes, des gels et des lubrifiants locaux peuvent être utilisés pour atténuer la sécheresse vaginale (46).

Si la patiente n'est pas ménopausée, le cycle menstruel revient très souvent à la normale quelques mois à un an après la fin du traitement. Néanmoins, après 40 ans, il est possible qu'une ménopause précoce se déclare.

La conservation des ovocytes est plus compliquée que celle des spermatozoïdes. L'équipe médicale, suivant le type de chimiothérapie et le désir de la patiente, propose des méthodes de conservation par congélation d'ovocytes matures, ou maturés in vitro, ou la préservation de cortex ovarien prélevé par chirurgie ou coelioscopie. Ces techniques médicales permettent de limiter les risques de stérilité.

Une grossesse est parfois possible malgré les perturbations du cycle menstruel. Elle est néanmoins contre-indiquée pendant le traitement, car la majorité des produits cytotoxiques sont **foetotoxiques** et risquent d'entraîner des malformations du fœtus. Pendant le traitement, un moyen de contraception est nécessaire.

Les grossesses menées après un traitement par chimiothérapie se déroulent normalement en dehors d'une légère augmentation du risque de fausses couches spontanées (47).

4.5. Toxicité pulmonaire

Certains produits de chimiothérapie peuvent entraîner une toxicité pulmonaire.

Le mécanisme est mal connu mais il se pourrait que les médicaments provoquent une inflammation dans les cellules pulmonaires et une infection pulmonaire (aggravée chez un patient leucopénique). La chimiothérapie pourrait également entraîner la formation d'un tissu fibreux de type cicatriciel dans les poumons, on parle de fibrose pulmonaire.

Une toux sèche, des essoufflements et une respiration sifflante pourront être retrouvés chez un patient traité par chimiothérapie développant une atteinte pulmonaire. Ces symptômes peuvent survenir au moment du traitement jusqu'à plusieurs mois après la fin du traitement. Ils sont le plus souvent, irréversibles.

La radiographie du thorax permet de poser un diagnostic.

Le principal médicament responsable de cette toxicité est la *Bléomycine* lorsqu'elle est administrée à forte dose (> 300 mg/m²). Elle est cumulative et responsable d'une fibrose pulmonaire chronique. Cette dernière est symptomatique dans 10% des cas et mortelle dans 1% des cas. Une pneumopathie immuno-allergique peut apparaître sous traitement. La survenue de cet effet indésirable impose l'arrêt du traitement et un traitement avec de fortes doses de corticoïdes.

Ce médicament cytotoxique impose une surveillance respiratoire régulière.

III. LES EFFETS INDESIRABLES DE LA CHIMIOThERAPIE ANTICANCEREUSE

Le *Méthotrexate* provoque un processus allergique sous la forme d'infiltrats pulmonaires. Le patient développe un état pseudo-grippal. On retrouve dans le cliché pulmonaire, une image à type d'infiltrat. Un retour à la normale, sans traitement, se fait en 3 à 4 jours.

D'autres produits de chimiothérapie (*Busulfan, Mitomycine C, Carmustine*) peuvent aussi être responsables de cette toxicité mais elle est toutefois très rare (22).

4.6. Toxicités rénale et vésicale

Plusieurs produits anticancéreux peuvent affecter le bon fonctionnement des reins. Les reins filtrent et éliminent du corps ces produits et leurs métabolites, pouvant altérer les cellules des reins, des uretères et de la vessie.

La ***néphrotoxicité*** induite par les cytotoxiques passent par deux mécanismes :

- un effet direct du principe actif ou de ses métabolites sur les cellules rénales,
- un effet indirect impliquant une lyse cellulaire massive due à l'efficacité de la chimiothérapie.

- Ayant un effet direct sur l'organe, la molécule entraîne différents types d'atteinte rénale allant de l'obstruction (calculs, précipitation dans le rein des médicaments), au déficit fonctionnel par déshydratation, et à une atteinte organique secondaire au traitement ou au cancer lui-même.

Les médicaments les plus néphrotoxiques sont le Cisplatine, la Mitomycine C, l'Ifosfamide, les Nitroso-urées et le Méthotrexate.

Par exemple, le CISPLATINE.

La toxicité est pratiquement systématique et apparaît chez 30 % des patients traités avec une seule dose de *Cisplatine*. Elle est cumulative au delà de 800 mg/m² (22).

Les signes cliniques montrent une insuffisance rénale rapidement progressive et une tubulopathie (atteinte des tubules rénaux). Cette dernière atteinte se manifeste par une fuite urinaire de magnésium, une hypokaliémie, une hypocalcémie et une fuite rénale de sodium responsable d'hypovolémie et d'hypotension.

En prévention, la perfusion de *Cisplatine* est lente, administrée sur 3 heures. Une réhydratation est prescrite.

Par exemple, le METHOTREXATE.

Sa toxicité rénale est rare et surtout observée pour des doses fortes.

Elle provient de sa précipitation dans les tubules rénaux et de celle de son métabolite hydroxylé. Elle a lieu lorsque le pH urinaire devient acide (< 6) et lorsque la fonction rénale diminue.

En prévention, le *Méthotrexate* (dose >1g/m²) n'est administré qu'après avoir obtenu un pH urinaire basique (> 7) grâce à la perfusion de bicarbonates par voie IV.

On administre pour limiter cet effet indésirable de l'acide folinique.

La surveillance du traitement repose sur le dosage plasmatique du taux résiduel de la molécule. L'acide folique (ou folate) est l'antidote du *Méthotrexate* en cas d'effets indésirables jugés trop dangereux pour la santé du patient.

- La toxicité rénale par effet indirect est liée à un syndrome de lyse tumorale. Il représente un ensemble de troubles qui résultent du relargage massif de produits de la dégradation des cellules tumorales par la chimiothérapie dans la circulation

III. LES EFFETS INDESIRABLES DE LA CHIMIOThERAPIE ANTICANCEREUSE

sanguine et qui dépassent les capacités d'épuration des reins. Ce syndrome s'observe dans de nombreuses hémopathies malignes et, rarement dans les tumeurs solides.

Sur le plan biologique, une élévation du taux sanguin d'acide urique (hyperuricémie), du potassium (hyperkaliémie), du phosphore (hyperphosphorémie) associée à une baisse du calcium (hypocalcémie) caractérise ce syndrome de lyse.

Les risques majeurs sont liés à l'hyperkaliémie et à la précipitation tubulaire dans le rein d'acide urique et de phosphates. Ces troubles biologiques peuvent être à l'origine d'une insuffisance rénale oligoanurique.

En cas d'affection à risque, un traitement curatif est administré allant de l'administration d'urate oxydase à la dialyse rénale.

La **toxicité vésicale** est due à une accumulation de métabolites toxiques d'agents cytotoxiques dans la vessie et est responsable cliniquement d'une cystite hémorragique amicrobienne.

Les médicaments responsables de cette toxicité sont le Cyclophosphamide, l'Ifosfamide, la Fludarabine et le Méthotrexate.

Cet effet indésirable peut être prévenu par une hyperhydratation et par l'administration d'un protecteur urinaire, *le MESNA*.

L'hyperhydratation consiste à administrer au patient par perfusion du liquide physiologique en quantité abondante et/ou à lui faire boire beaucoup d'eau.

Elle a pour but de diluer le médicament et donc de diminuer sa toxicité.

Une surveillance de la fonction rénale est systématiquement prévue avant chaque cure de chimiothérapie afin de surveiller le bon fonctionnement des reins.

Le MESNA ou Mercapto-2-éthane sulfonate de sodium (Uromitexan®) neutralise les métabolites toxiques des molécules anticancéreuses.

Dans le cas de l'Ifosfamide ou le Cyclophosphamide, un métabolite toxique est produit, **l'acroléine**. *Le MESNA* va réagir avec l'acroléine et donner un produit non toxique pour la vessie. Ce complexe sera éliminé dans l'urine, sans danger pour l'organisme (23).

Le traitement curatif impose l'arrêt de la chimiothérapie et l'évacuation de la vessie par hyperhydratation, hyperdiurèse et éventuellement des lavages vésicaux.

5. TROUBLES GENERAUX

5.1. Asthénie

La fatigue est un effet indésirable majeur et constant du cancer et de ses traitements.

La fatigue, plus communément appelé **asthénie**, est un état qui se manifeste par « une difficulté à effectuer des efforts physiques et à maintenir une activité intellectuelle (48). »

La fatigue d'une personne « en bonne santé » est un symptôme normal après une journée de travail ou après des activités physiques ou intellectuelles. La mise au repos et le sommeil restaurent cet état de fatigue.

Lors d'un traitement par chimiothérapie ou liée au cancer, la fatigue est nettement plus importante. Elle subsiste malgré le repos et le sommeil. Elle est gênante et souvent invalidante. En effet, de simples activités quotidiennes comme la lecture, le ménage, la marche, la prise de décision sont des épreuves difficiles pour le patient. Le patient ressent un déséquilibre entre ce qu'il doit effectuer et ce qu'il est capable de faire.

Ainsi, « une grande fatigue sans effort particulier ou un affaiblissement général de l'organisme éprouvés par une personne atteinte d'un cancer sont très différents de ceux d'une personne en « bonne santé » (48). »

La fatigue est fréquente lors d'un traitement par chimiothérapie et varie en fonction de la personnalité, du ressenti du patient et du type de molécules administrées.

La fatigue apparaît dans la semaine qui suit la chimiothérapie (3 à 10 jours) puis elle revient à la normale avant la cure suivante (en 2 à 3 semaines).

Néanmoins, les patients souffrent d'une fatigue qui s'accumule au fur et à mesure des cures car elle ne disparaît pas totalement avant la cure suivante et devient plus sévère. Elle devient chronique et peut mettre plusieurs mois à disparaître.

Il existe différents mécanismes de fatigue :

- L'action cytotoxique des anticancéreux provoque la destruction des cellules cancéreuses ainsi que les cellules saines de l'organisme. Le corps a un surplus de travail pour restaurer les cellules détruites. Il s'agit d'un épuisement métabolique entraînant une fatigue physique.

- Le traitement provoque des effets indésirables qui fatiguent.

L'action de la chimiothérapie sur la moelle osseuse conduit à une anémie, une neutropénie et une thrombopénie. L'anémie est la principale cause de fatigue physique. La neutropénie rend le malade vulnérable et plus sensible aux infections. Le corps affaibli lutte pour les combattre.

Les autres effets indésirables comme les nausées, les vomissements, la diarrhée, la constipation, la douleur sont sources de fatigue physique.

Quant à l'alopécie, la toxicité unguéale et la toxicité cutanée, ils touchent la fatigue mentale et morale du patient.

III. LES EFFETS INDESIRABLES DE LA CHIMIOThERAPIE ANTICANCEREUSE

La fatigue d'une personne traitée pour un cancer ne doit pas être banalisée. La fatigue a des répercussions importantes sur les activités quotidiennes et sur la qualité de vie.

La fatigue est causée par différents facteurs:

- la maladie cancéreuse elle-même,
- la peur des traitements (chimiothérapie, thérapie ciblée, chirurgie, radiothérapie, hormonothérapie) et leur association,
- l'appréhension des hospitalisations, des consultations et des examens médicaux,
- l'absence d'activité physique,
- certains effets indésirables des traitements du cancer,
- les problèmes occasionnés par la maladie (peur de l'avenir, stress, dépression).

Différents conseils permettent de limiter cet état de fatigue :

- Planifier des temps de repos dans la journée et dans la semaine,
- Déléguer les tâches difficiles ou les fractionner dans la semaine,
- Dormir suffisamment la nuit,
- Faire une courte sieste après le repas de midi,
- Rester en contact avec vos amis proches, votre famille (rencontre, téléphone, mails selon votre état),
- Garder une activité physique régulièrement dans la mesure du possible,
- Ne pas culpabiliser.

Différents professionnels de santé peuvent être sollicités comme le masseur-kinésithérapeute, le psychomotricien, le diététicien, le psychologue, la socio-esthéticienne. Ces différents professionnels font partie de l'équipe soignante et par leurs connaissances, permettent de limiter le développement et l'évolution de la fatigue physique ou morale.

5.2. Douleurs

La douleur est difficile à définir, c'est une sensation subjective et personnelle. Selon *l'International Association for the Study of Pain (IASP)*, la douleur est « une expérience sensorielle ou émotionnelle désagréable, associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle ou décrite dans ces termes » (49).

Cette définition est complexe et prend en compte :

- une dimension physique et sensorielle (localisation, intensité, évolution),
- une composante émotionnelle,
- une possibilité que la douleur existe sans lésion objectivable.

Dans la majorité des cas, la douleur est un signal d'alerte que le corps envoie à la conscience. Elle permet de réagir rapidement à une anomalie et de préserver le corps dans son intégrité.

Les douleurs diffèrent suivant leur origine :

- La **douleur nociceptive** : la plus fréquente, elle correspond à l'agression ou à la lésion d'un organe ou d'un tissu (type brûlure, piqûre, coup),
- La **douleur neuropathique** : elle est due à des altérations partielles ou totales du système nerveux (périphérique ou central) (type décharge électrique, perturbation de la sensibilité),
- La **douleur psychogène** : elle correspond à un dysfonctionnement du système neuropsychique (trouble émotionnel, trouble psychiatrique, hypochondrie).

III. LES EFFETS INDESIRABLES DE LA CHIMIOThERAPIE ANTICANCEREUSE

Suivant la durée de la douleur, on distingue les **douleurs aiguës** (douleurs récentes et transitoires), des **douleurs chroniques** (douleurs persistantes supérieures à 3 mois).

Il existe diverses causes à la douleur : (50)

- Le cancer lui-même : la tumeur ou les métastases peuvent comprimer ou envahir un organe voisin et entraîner des douleurs nociceptives. Si la tumeur se forme au niveau d'un nerf, elle peut provoquer des douleurs neuropathiques.
- Le traitement par chimiothérapie : Il a pour but de détruire les cellules qui se divisent rapidement, comme celles des muqueuses, des nerfs. Les nerfs touchés par la chimiothérapie peuvent engendrer des paresthésies, des engourdissements. Une réaction inflammatoire peut se développer au niveau des muqueuses de la bouche et du tube digestif entraînant des douleurs nociceptives (mucite, stomatite).
- Les autres traitements (chirurgie, radiothérapie).
- Les soins et examens médicaux (pose d'une chambre implantable, ponctions, biopsies).

La souffrance psychique est à prendre en considération chez un patient atteint de cancer. La fatigue, la douleur, la maladie et son traitement peuvent induire du stress, de la peur, de l'anxiété, des troubles du sommeil, des dépressions. Ces troubles psychiques entraînent une douleur psychogène et réciproquement.

La majorité des personnes traitées pour un cancer (70%) ressentent des douleurs à un moment donné de la maladie.

La douleur est une sensation subjective rapportée par le patient, qui est difficilement qualifiable et quantifiable pour un professionnel de santé. L'intensité de la douleur est mesurée grâce à des échelles (échelle verbale simple (de pas mal du tout à extrêmement mal), échelle numérique (de 0 sur 10 à 10 sur 10), échelles spécifiques pour les enfants ou les personnes ayant du mal à communiquer, prenant par exemple en compte des réponses à des questions simples, le comportement, les plaintes et les mimiques du patient.) (49).

La douleur peut avoir un impact important sur la qualité de vie, le moral, la vie professionnelle, les relations sociales de la personne atteinte de cancer. Peu importe sa cause et son intensité, la prévention et le traitement de la douleur sont des priorités tout au long de la maladie.

De nombreuses possibilités existent pour soulager la douleur :

- Des médicaments qui agissent directement sur la douleur ;
- Des techniques non médicales, qui complètent l'action des médicaments en améliorant le bien-être physique et moral (relaxation, acupuncture)
- Des techniques médicales spécialisées, utilisées lorsque les autres traitements ne suffisent pas à la soulager (soutien psychologique, sophrologie, radiothérapie à visée antalgique, neurostimulation électrique simultanée)

Les médicaments antalgiques sont choisis en fonction de l'intensité de la douleur (légère à forte voire rebelle), de son type (nociceptive, neuropathique) et de son mode de survenue (une douleur aiguë aura besoin d'un médicament à action rapide alors qu'une douleur continue va nécessiter un médicament à action prolongée).

III. LES EFFETS INDESIRABLES DE LA CHIMIOThERAPIE ANTICANCEREUSE

- Les **antalgiques de paliers I à III** sont utilisés conformément aux recommandations de l'OMS pour traiter les douleurs nociceptives (31).

Pour une douleur légère à modérée, le médecin débute le traitement antalgique par l'administration d'un antalgique de classe I. Si la douleur n'est pas suffisamment soulagée, un antalgique de classe II puis de classe III pourront être associés. Deux antalgiques opioïdes ne peuvent pas être associés ensemble (risque de majoration des effets indésirables).

Pour une douleur intense ou rebelle, la prescription d'un antalgique de classe III comme la morphine est recommandée. L'ajustement des doses des opioïdes se fait progressivement jusqu'à soulagement de la douleur.

Les antalgiques opioïdes possèdent de nombreux effets indésirables dont les plus fréquents sont nausées, vomissements, constipation, sédation, vertiges, hypotension, dépression respiratoire. Il existe une tolérance et une dépendance physique et psychique aux antalgiques opioïdes (24).

- Des **anxiolytiques, des antidépresseurs, des neuroleptiques, des corticostéroïdes, des antispasmodiques, des anti-inflammatoires non stéroïdiens et des myorelaxants** peuvent être prescrits en association aux antalgiques et suivant la localisation de la douleur.

- Les **antidépresseurs ou antiépileptiques** font actuellement partie des recommandations pour le traitement des douleurs neuropathiques.

ANTALGIQUES NON OPIOÏDES : PALIER I DE L'OMS					
Paracétamol Doliprane® Efferalgan® Dafalgan® Perfalgan® Geluprane®	Acide acétylsalicylique Aspégic®	MEOPA Kalinox® Medimix®	Floctafénine Idarac®	Néfopam Acupan®	
ANTALGIQUES OPIOÏDES : PALIER II DE L'OMS					
Codéine Efferalgan codéine® Dafalgan codéine®		Dihydrocodéine Dicodin LP®		Tramadol Contramal® Topalgic® Orozamudol® Takadol® Monocrixo®	
ANTALGIQUES OPIOÏDES : PALIER III DE L'OMS					
Sulfate de morphine - LI Actiskenan® Oramorph® Sevredol® - LP Moscontin® Skenan®	Chlorhydrate de morphine (IV)	Péthidine Péthidine®	Oxycodone Oxynorm® Oxycontin LP®	Hydromorphone Sophidone®	Fentanyl Durogésic® Actiq® Breakyl® Abstral® Effentora® Instanyl® Pecfent®
ANTIDEPRESSEURS TRICYCLIQUES					
Amitriptyline Laroxyl®		Imipramine Tofranil®		Clomipramine Anafranil®	
ANTIÉPILEPTIQUES					
Gabapentine Neurontin®		Prégabaline Lyrica®		Carbamazépine Tégretol®	

Tableau 40: Liste des médicaments utilisés pour le traitement de la douleur cancéreuse (d'après (24))

5.3. Troubles sexuels

La chimiothérapie n'entraîne pas de modification du désir sexuel. La vie sexuelle est compatible avec un traitement de chimiothérapie. Il n'est pas dangereux pour le patient, ni pour son partenaire. Il n'est pas contagieux (46).

Toutefois, certains facteurs peuvent être à l'origine d'une diminution du désir sexuel :

- la maladie elle-même : elle peut provoquer une asthénie, des douleurs, des modifications hormonales, une anxiété ou une dépression provoquant une baisse de l'activité sexuelle.
- les effets indésirables de la chimiothérapie : les difficultés sexuelles varient suivant le type de traitement et leurs effets indésirables (alopécie, asthénie, perte de poids sévère, douleurs, sècheresse vaginale, perturbation du cycle menstruel, nausées et vomissements, etc.).
- les répercussions dues à certains traitements (chirurgie, radiothérapie, hormonothérapie) : fragilité passagère des muqueuses, sècheresse vaginale en cas de cancers gynécologiques, problème d'érection ou d'éjaculation dans les cancers prostatiques.
- le ressenti personnel : difficulté à se sentir désirable, dévalorisation de soi, altération de l'image personnelle, crainte de l'avenir, choc psychologique à l'annonce de la maladie ou du traitement.

Chaque personne est différente.

Chaque patient a son individualité et sa personnalité.

Chaque individu a des envies, des problèmes, des peurs différentes.

Il est important pour le patient et son partenaire d'en parler avec des médecins spécialisés (sexologue) ou un psychologue pour palier à ces troubles.

« Une vie sexuelle est possible après le traitement d'un cancer. La confiance réciproque et des sentiments forts favorisent l'entente entre les partenaires et sont une clé de la reprise de la sexualité. (45)»

5.4. Troubles psychologiques

Depuis l'Antiquité, le cancer est assimilé à une bête qui ronge et détruit de l'intérieur. Cette image persiste dans l'inconscient collectif. Le cancer reste une longue et douloureuse maladie difficile à guérir.

Le cancer pose de nombreux problèmes psychologiques pour le malade et pour son entourage.

L'annonce du cancer est très difficile. Il est compréhensible d'éprouver des difficultés à faire face à une telle épreuve, à assumer tant cette nouvelle a été très longtemps considérée comme celle d'une mort imminente.

L'étude des réactions du malade, face à l'annonce du diagnostic, a permis d'identifier un certain nombre de situations pathologiques.

L'aide d'un psychiatre et d'une équipe de soutien psychologique est nécessaire dans ces situations.

III. LES EFFETS INDESIRABLES DE LA CHIMIOThERAPIE ANTICANCEREUSE

La moitié des patients ont ressenti des difficultés d'adaptation à leur état de santé. Les troubles de l'adaptation sont fréquents et induisent une réaction non justifiée au stress provoqué par l'annonce.

Ils sont généralement de courte durée (quelques mois).

A chaque phase de la maladie, l'individu va réagir en fonction de son histoire, de son vécu, de ses expériences passées, de sa sensibilité, de sa capacité d'accommodation et de sa gestion d'anticipation. La synthèse de ces réactions va permettre une adaptation dans les moments de sa maladie, ou, au contraire, un échec de cette adaptation.

Cet échec pourra susciter une détresse psychologique, des angoisses, une anxiété, une solitude voire une dépression.

Les troubles psychologiques surviennent, selon les individus, à des moments différents, avec des symptômes divers et seront d'intensité et de durée variables. Selon plusieurs études, il a été démontré qu'il n'y avait pas de différence entre le sexe, l'éducation, le salaire, la profession, le type de cancer, la durée de la maladie et le traitement (51).

Les symptômes observés sont :

• des manifestations anxieuses

L'anxiété est une réaction fréquente et habituelle dans une maladie cancéreuse. Elle peut être vécue au moment des examens médicaux, lors de l'annonce du diagnostic, pendant le traitement ou lorsque le cancer récidive.

L'anxiété est un mécanisme de défense de l'organisme, elle a pour but d'anticiper les dangers.

Les manifestations anxieuses peuvent apparaître sous forme de :

- modification du comportement : de la nervosité, des angoisses.

Pour diminuer les effets de ces symptômes, il est recommandé de pratiquer des exercices de relaxation, de prendre des médicaments ou de suivre des formations de soutien.

- panique : des troubles respiratoires dus à l'anxiété, des troubles cardiaques, des crises de tremblements, des sueurs, des nausées.

La prescription de médicaments anxiolytiques est nécessaire pour aider le patient.

- phobies : des craintes, des peurs, des fuites de certaines situations.

Elles touchent surtout les patients qui craignent les soins, les espaces réduits ou les machines utilisées pour les traitements.

- obsessions : des pensées persistantes, des images, des idées accompagnées de comportements répétitifs.

La prise de médicaments ou une psychothérapie sont alors indispensables pour compenser ces désordres.

Enfin, l'anxiété peut aussi être causée par des médicaments ou par la maladie cancéreuse elle-même.

• des manifestations dépressives

La dépression touche environ 25% des individus atteints de cancer.

III. LES EFFETS INDESIRABLES DE LA CHIMIOThERAPIE ANTICANCEREUSE

Toute personne confrontée au diagnostic d'un cancer vit un stress et une forte émotion.

La crainte de mourir, les changements de la vie quotidienne, le changement de l'aspect physique, la modification des projets futurs sont des facteurs susceptibles d'entraîner une dépression chez le patient.

Les symptômes sont :

- Une tristesse quasi permanente, avec parfois des pleurs
- Une perte d'intérêt et de plaisir dans tous les domaines
- Un sentiment de dévalorisation et de culpabilité excessif ou inutile
- Un ralentissement psychomoteur
- Une fatigue (asthénie), souvent le matin
- Une perte d'appétit, souvent associée à une perte de poids
- Des troubles du sommeil, en particulier des insomnies matinales
- Des difficultés d'attention, de concentration et de mémoire
- Des idées de mort voire de suicide.

Pour diagnostiquer une dépression, ces symptômes doivent être ressentis depuis au moins deux semaines.

On qualifie la dépression sévère si la personne présente plus de 8 des 9 symptômes présents dans la liste ou modérée si elle ressent entre 5 et 7 de ces symptômes ou légère si le nombre de symptômes est inférieur à 5 (52).

La dépression est soignée le plus souvent par des antidépresseurs.

- **des troubles relationnels (irritabilité, conflits)**
- **des troubles de conduite (refus de traitement)**
- **des préoccupations corporelles excessives, des difficultés de réinsertion.**

L'entourage du patient, son équipe médicale ou bien lui-même peuvent faire la demande d'un soutien psychologique. Le patient sera adressé à un psychiatre, un psychologue ou un psycho-oncologue.

Ces professionnels de santé ont pour rôle de prévenir ou de traiter les répercussions négatives de la maladie cancéreuse sur le patient ou sur son entourage.

L'accompagnement se fait avant, pendant, après le traitement du malade et peut se faire individuellement ou en groupe.

Contrairement au psychologue, le psychiatre pourra prescrire des médicaments anxiolytiques ou antidépresseurs.

Ce soutien psycho-oncologique peut être complété par d'autres formes de soutien tels que :

- la reprise d'activité physique adaptée (APA) : reconnue bénéfique, un programme sportif personnalisé peut réduire certains effets indésirables et améliorer la qualité de vie,
- la réinsertion ou le maintien professionnel,
- les rencontres et les groupes de paroles dédiés au cancer (53).

III. LES EFFETS INDESIRABLES DE LA CHIMIOThERAPIE ANTICANCEREUSE

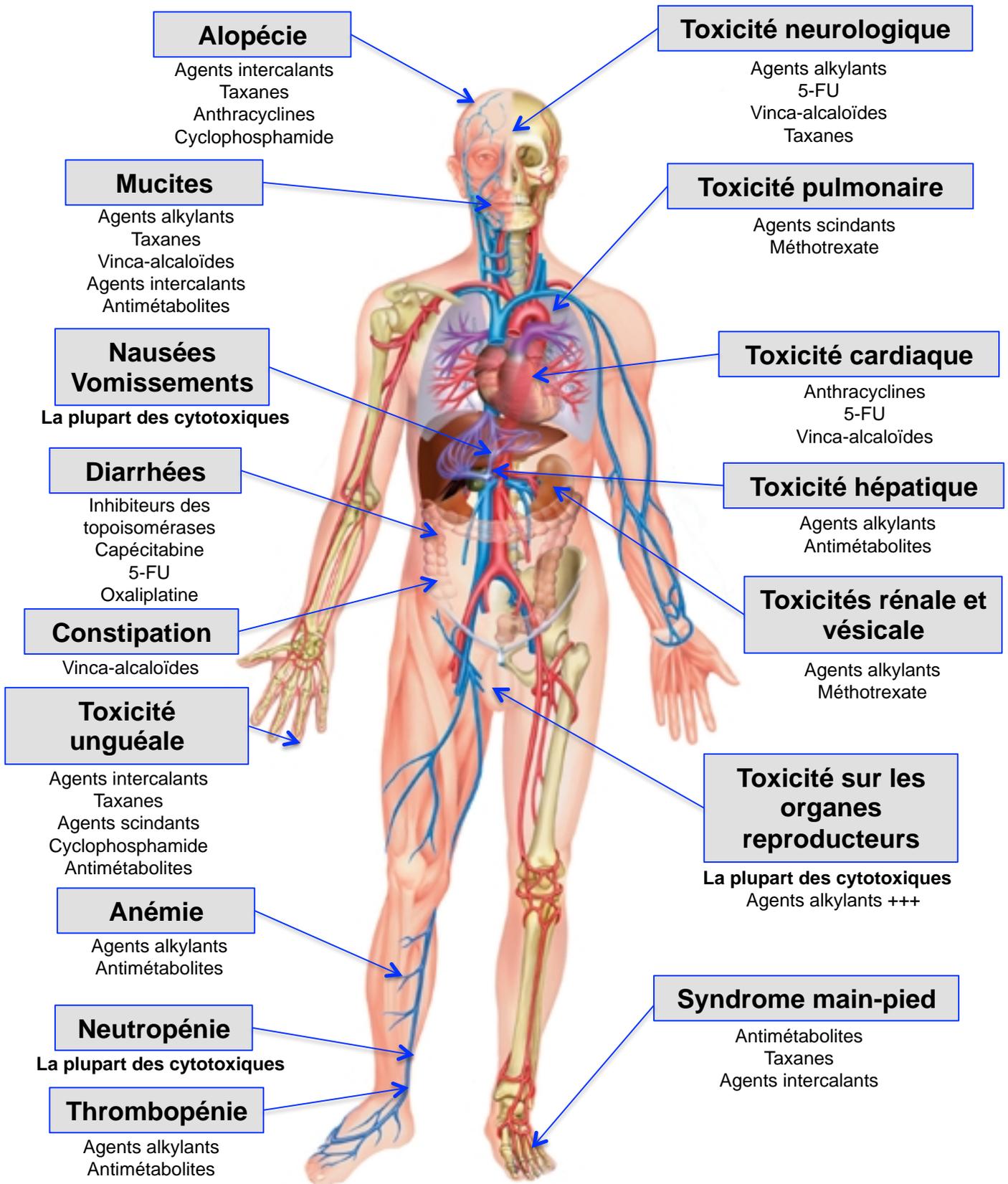


Figure 19 : Schéma récapitulatif des principaux effets indésirables de la chimiothérapie cytotoxique (schéma personnel)

QUATRIEME PARTIE:

LE CONSEIL OFFICINAL
PAR LES MEDECINES ALTERNATIVES ET COMPLEMENTAIRES

IV. LE CONSEIL OFFICINAL PAR LES MEDECINES ALTERNATIVES ET COMPLEMENTAIRES

Recevoir un traitement anticancéreux n'a rien d'anodin. Si la chimiothérapie conventionnelle est indispensable pour soigner la maladie cancéreuse, les médecines douces telles que l'homéopathie, l'aromathérapie et la phytothérapie peuvent être utilisées pour soulager les effets indésirables et/ou pour améliorer la qualité de vie du patient. Dans ce cas, certains oncologues, médecins et pharmaciens peuvent recourir aux médecines alternatives et complémentaires.

Cependant, chaque individu réagit différemment face à la maladie et à ses traitements. Il est important, en tant que pharmacien d'officine, de comprendre les raisons et les manifestations de certains signes cliniques ou effets indésirables puis d'agir en conseillant, au mieux, le malade.

1. LES MEDECINES ALTERNATIVES ET COMPLEMENTAIRES

1.1. Définitions

Selon la définition du *National Center for Complementary and Alternative Medicine*, « les thérapies complémentaires regroupent des approches, de pratiques, des produits de santé qui ne sont pas habituellement considérés comme faisant partie de la médecine conventionnelle, à un endroit et à une période donnée. (54) »

D'après l'OMS, les termes de « médecine complémentaire », « médecine parallèle », « médecine non conventionnelle » ou « médecine alternative » renvoient à un ensemble de pratiques de soins de santé qui ne sont pas intégrées par notre système de santé en France (55).

Cette définition comprend les thérapies médicales allant de l'utilisation de préparations à base de plantes, des souches homéopathiques à des approches non médicamenteuses telles que l'hypnose, l'ostéopathie, la sophrologie, etc.

1.2. Objectifs

Les principales raisons d'utilisation des thérapies complémentaires en soins oncologiques de support sont :

- de limiter les effets indésirables du traitement anticancéreux,
- de stimuler le système immunitaire et de renforcer les défenses de l'organisme pour mieux supporter le traitement,
- d'augmenter la qualité de vie des malades (56).

Une autre cause provient principalement des malades. Certains ont l'impression et l'envie de participer activement à son traitement, de devenir acteur de sa guérison.

De nos jours, on parle de plus en plus de guérir un cancer, mais aussi de la notion de qualité de vie.

La qualité de vie est un terme présent dans le programme du dernier *Plan Cancer* (2014-2019). Il énonce l'objectif de « préserver la continuité et la qualité de vie. Le soin doit de plus en plus s'insérer dans une prise en compte plus large de la personne, touchée dans toutes les sphères de sa vie par la maladie. L'ambition du Plan Cancer est de préserver au maximum l'autonomie, la continuité et la qualité de vie des personnes atteintes de cancer, pendant, mais aussi après la période des traitements. (18) »

Les traitements conventionnels en cancérologie se sont développés avec de nombreuses améliorations et de meilleurs résultats pour un bon nombre de cancers, mais aussi, avec des effets indésirables importants et parfois lourds de conséquence.

Ainsi, l'objectif de la prise en charge du patient anticancéreux est la guérison de son cancer mais aussi la conservation de sa qualité de vie, en tenant compte de son ressenti. Elle a pour but d'avoir une médecine plus humaine puisqu'elle améliore les relations et les échanges entre l'équipe médicale et le patient. Ce dernier se sent pris en charge dans sa globalité, et pas seulement dans le traitement de son cancer.

IV. LE CONSEIL OFFICINAL PAR LES MEDECINES ALTERNATIVES ET COMPLEMENTAIRES

De plus, une meilleure prévention et gestion des effets toxiques permettent une meilleure acceptation et compliance au traitement de la part du patient.

Une meilleure tolérance a pour conséquence une meilleure administration des traitements dans de bonnes conditions, sans arrêt, sans espacement ou diminution des doses. Une meilleure stratégie thérapeutique avec le maximum d'efficacité et le minimum de toxicité est essentielle pour le malade.

Ainsi, un « **effet indésirable grave ou mal vécu peut interférer avec le succès du traitement** » (56).

Plusieurs études réalisées auprès de patients recevant une chimiothérapie ont mesuré la prévalence des effets indésirables chez ces derniers.

Une étude australienne réalisée en 2004 a examiné les 10 effets indésirables les plus fréquemment déclarés par les patients (177 personnes inclus dans l'étude). Parmi les effets indésirables énoncés, 88% d'entre eux sont des effets connus et prévisibles, 1,6% d'entre eux sont définitivement évitables et 46,1 % le sont probablement. Les 10 effets indésirables les plus courants, par ordre décroissant sont : constipation, nausées et vomissements, fatigue, alopecie, somnolence, myélosuppression, anorexie, troubles cutanés, mucite et diarrhée. La raison de l'apparition de ces effets indésirables évitables est l'omission, l'insuffisance ou l'utilisation inappropriée des mesures préventives (57).

Les patients recevant une chimiothérapie témoignent avoir une qualité de vie physique et psychique très inférieure par rapport à celle qu'ils avaient avant la maladie. Une étude américaine de 1988 a recueilli auprès de 107 patients atteints de malignité hématologique des informations sur les effets indésirables avant le traitement puis 6 mois plus tard. Selon eux, les effets indésirables les plus difficiles à tolérer sont les nausées, la fièvre et la douleur (58).

Il est donc important que les patients disposent de conseils et mesures d'hygiène de vie pour prévenir ou soigner leurs effets indésirables.

Ainsi, les **Médecines Complémentaires et Alternatives** (MAC) sont en plein essor et font l'objet de nombreuses études.

Une étude de 2016, en France, incluant 644 personnes atteintes d'un cancer, a montré que 30 à 60% des malades déclarent consulter un médecin pour avoir recours aux MAC, en plus de leur oncologue (59). D'autres études rapportent que le taux varie de 37 à 87% en Europe.

Une étude française de 2017 a permis d'évaluer l'utilisation des MAC dans un échantillon représentatif de 4349 patients 2 ans après le diagnostic de cancer. Elle rapporte que l'homéopathie est le traitement le plus utilisé (64%), suivie de l'acupuncture (22,1%), l'ostéopathie (15,1%), la phytothérapie (8,1%), les régimes alimentaires (7,3%) et les thérapies énergétiques (5,8%).

L'utilisation des MAC s'est révélée significativement associée à un âge plus jeune, à un sexe féminin et à un niveau d'éducation supérieur (60).

Selon une étude de 2005, menée dans 14 pays différents, 60% des patients utilisent des MAC pour diminuer des effets indésirables de la chimiothérapie (61).

Quelque soit le traitement utilisé, les professionnels de santé doivent insister sur le fait que le patient doit mentionner à l'équipe médicale la prise de tout traitement ou produit n'entrant pas dans la prise en charge traditionnelle de son cancer.

2. L'HOMÉOPATHIE

L'homéopathie ne guérit pas le cancer mais elle peut être un avantage inestimable à chaque étape de la maladie pour permettre de palier à certains effets indésirables de la maladie ou des traitements et pour améliorer l'état général du patient.

Le médecin homéopathe et le pharmacien, en complément de l'oncologue, peuvent accompagner le patient tout au long de son parcours de soins.

2.1. Histoire de l'homéopathie

En **1790**, *Samuel Hahnemann*, médecin allemand, découvre les principes de l'homéopathie.

En traduisant le *Traité de matière médicale* de *William Cullen*, médecin britannique, *Samuel Hahnemann* s'interroge sur les effets du quinquina décrit dans l'ouvrage, couramment utilisé pour traiter la fièvre des marais (paludisme).

Il décide alors d'expérimenter sur lui-même pour connaître les effets réels de cette substance et d'absorber une dose. En bonne santé, *Samuel Hahnemann* remarque que le quinquina, à dose faible, lui déclenche une fièvre. Cette dernière est identique à la fièvre des marais combattue par le même quinquina à dose pondérale.

A partir de ces observations, il poursuit ses recherches pendant de nombreuses années et propose une méthode de soins, en rupture avec les saignements et les lavements de l'époque, qu'il nomme **homéopathie**.

En **1796**, *S. Hahnemann* publie les bases de cette nouvelle méthode dans *Essai sur un nouveau principe pour découvrir les vertus curatives des substances médicinales*, suivi, en **1810**, de *l'Organon de l'art de guérir*, traité de médecine homéopathique, dont il publiera cinq éditions de **1811 à 1833**.

L'homéopathie est introduite en France en **1830** par *le comte Sébastien Des Guidi*, médecin d'origine napolitaine naturalisé français.

Deux approches de l'homéopathie vont s'affronter en France dès **1835** : le courant des « **puristes** » fidèle aux principes Hahnemanniens et les « **éclectiques** » qui prônent une thérapeutique mixte qui associe homéopathie et allopathie.

Ces deux courants vont finalement s'entendre sur les principes de base de l'homéopathie : le principe de similitude, les doses infinitésimales, la méthode expérimentale et la matière médicale pure. Les deux sociétés fusionnent en **1889** en une seule entité : **la Société Française d'Homéopathie**.

En **1932**, *les frères Boiron* fondent le **Laboratoire Central Homéopathique de France** à Paris. *René Baudry et Henri Boiron* développent le laboratoire parisien qui devient **Les Laboratoires Homéopathiques Modernes**. De son côté, *Jean Boiron* gère le développement de l'entité lyonnaise qui devient la **Pharmacie Homéopathique Rhodanienne**. En **1967**, ces différentes entreprises fusionnent et deviennent les **Laboratoires Boiron**.

En **1945**, les médicaments homéopathiques sont remboursables par la sécurité sociale. Trois ans plus tard, le *Journal officiel* publie un arrêté ministériel codifiant, pour la première fois, la préparation des médicaments homéopathiques.

En **1965**, l'homéopathie est ajoutée au *Codex de la Pharmacopée française*.

En **1992**, les médicaments homéopathiques sont soumis à l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) mais, à la différence des autres médicaments, « *la preuve de l'effet thérapeutique n'est pas requise* ».

Lors du 5ème congrès de l'Organisation médicale homéopathique internationale, en Octobre **1994**, l'homéopathie est officiellement reconnue comme médecine traditionnelle par l'OMS. Le Conseil National de l'Ordre des Médecins reconnaît, en **1997**, l'exercice médical de l'homéopathie (62).

Aujourd'hui, l'industrie homéopathique est dominée sur le plan mondial par les Laboratoires Boiron. L'homéopathie est pratiquée dans plus de 80 pays (55).

2.2. Principes de l'homéopathie

L'homéopathie repose sur trois principes fondamentaux : le principe de similitude, le principe d'infinitésimalité (ou des hautes dilutions) et le principe de globalité (ou individualisation) (63).

- Le **principe de similitude**, d'après *Samuel Hahnemann*, correspond au fait que toute substance médicinale (végétale, minérale ou animale) « capable d'induire à des doses pondérales chez le sujet sain des symptômes pathologiques, et susceptible, à doses spécialement préparées, de faire disparaître des symptômes semblables chez le malade qui les présente ». En d'autres termes, il s'agit de soigner par les semblables : *Similia similibus curentur* (« que le semblable soit soigné par le semblable »). « La loi de similitude établit que ce qui peut rendre malade à forte dose peut guérir à faible dose » (63).

- Le **principe d'infinitésimalité ou des hautes dilutions**. La substance est administrée en très faible quantité ou doses infinitésimales afin de ne pas être toxique. La substance active, appelée « souche », est diluée dans un volume de liquide (le plus souvent de l'eau ou de l'alcool). La dilution de la souche homéopathique dans 99 volumes de liquide correspond à une centésimale hahnemannienne (1CH, c'est-à-dire un taux de 1%). En France les dilutions courantes vont jusqu'à 30CH. Chacune des dilutions successives est suivie de nombreuses secousses du contenant, c'est « le principe de dynamisation ». Selon *Hahnemann*, c'est ce procédé qui permettrait de conserver les qualités thérapeutiques et pharmacologiques du remède, la dilution ne servant qu'à diminuer les effets toxiques.

- Le **principe de globalité ou d'individualisation**. La souche est adaptée en fonction du patient et prend en compte son état de santé global et non pas uniquement ses signes cliniques. Ainsi, deux malades ayant les mêmes symptômes ne seront pas traités de la même manière en homéopathie (63).

L'homéopathie s'oppose à l'allopathie, terme également inventé par *Samuel Hahnemann*. L'allopathie comprend tout traitement médicamenteux ne recourant pas au principe de similitude, mais au « principe des contraires », formule utilisée depuis *Hippocrate*. L'allopathie consiste à lutter contre des symptômes en absorbant des substances allant contre ces symptômes.

IV. LE CONSEIL OFFICINAL PAR LES MEDECINES ALTERNATIVES ET COMPLEMENTAIRES

Ainsi, l'allopathie inclut les traitements médicamenteux habituels, mais aussi les médecines non conventionnelles telles que la phytothérapie, l'aromathérapie. Néanmoins, par abus de langage, le terme est réservé à la médecine conventionnelle et exclut les médecines alternatives et complémentaires.

2.3. Définitions

D'après le Code de la Santé Publique (Art. L.5121-1,11°), le médicament homéopathique est défini par la réglementation en vigueur comme « *tout médicament obtenu à partir de substances appelées souches homéopathiques, selon un procédé de fabrication homéopathique décrit par la pharmacopée européenne, la pharmacopée française ou, à défaut, par les pharmacopées utilisées de façon officielle dans un autre Etat membre de l'Union européenne. Un médicament homéopathique peut aussi contenir plusieurs principes* » (63).

En France, 56% des Français ont déjà eu recours aux médicaments homéopathiques, soit plus d'une personne sur deux (64).

On différencie deux types de médicaments homéopathiques :

- Les médicaments homéopathiques à nom commun,
- Les médicaments homéopathiques spécialités homéopathiques ou à nom de marque.

LES MEDICAMENTS HOMEOPATHIQUES A NOM COMMUN

Ces médicaments peuvent être fabriqués par les laboratoires homéopathiques et se présentent sous forme unitaire, selon différentes formes pharmaceutiques: tubes de granules à prises multiples, doses de globules à prise unique, forme liquide.

Ils sont vendus sous leur dénomination scientifique latine et présentent comme caractéristique 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.

Ces produits regroupent :

- Les souches à nom commun : médicaments composés d'une seule souche ayant subi une (ou plusieurs) dilution homéopathique, et fabriqués en série à l'avance par un laboratoire.
- Les formules de prescriptions courantes : médicaments composés d'une association de souches homéopathiques à une certaine dilution, et préparés en série à l'avance par un laboratoire. Ces formules sont standardisées.
- Les préparations magistrales homéopathiques : médicaments préparés selon une prescription médicale, destinée à un malade déterminé en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible disposant d'une AMM, extemporanément en pharmacie. Les préparations magistrales homéopathiques peuvent être composées d'une seule souche (préparation magistrale unitaire) ou de plusieurs (préparations magistrales complexes).

LES MEDICAMENTS HOMEOPATHIQUES A NOM DE MARQUE OU SPECIALITES HOMEOPATHIQUES

Ce sont des spécialités pharmaceutiques développées spécifiquement par les laboratoires homéopathiques, et distribuées sous un nom de marque. Ils associent généralement plusieurs principes actifs homéopathiques. Contrairement aux médicaments homéopathiques à nom commun, les spécialités homéopathiques

IV. LE CONSEIL OFFICINAL PAR LES MEDECINES ALTERNATIVES ET COMPLEMENTAIRES
comportent une indication thérapeutique, une posologie et sont accompagnées d'une notice. Ce sont des médicaments adaptés à l'automédication (63).

La dénomination d'un médicament homéopathique comporte le nom de la souche, écrit en latin, suivi de la dilution exprimée en dilutions décimales (DH) ou centésimales (CH) hahnemanniennes.

En règle générale, on utilisera plutôt des :

- basses dilutions (4 à 5 CH) pour des symptômes locaux ;
- moyennes dilutions (7 à 9 CH) pour des symptômes généraux ;
- hautes dilutions (15 à 30 CH) pour des symptômes comportementaux.

Plus les symptômes traités sont aigus, plus la fréquence des prises est grande.

On espace les prises en fonction de l'amélioration des symptômes.

On les arrête à disparition des symptômes.

Il n'y a pas de contre-indication, ni d'interaction médicamenteuse concernant la prise simultanée de médicaments allopathiques et homéopathiques.

La posologie est indépendante de l'âge et du poids du malade.

Les préparations homéopathiques sont très sensibles, il faudra donc les manier avec précautions :

- Ne pas toucher les granules et globules avec les doigts
- Utiliser les bouchons distributeurs.

La prise se fait au moins un quart d'heure avant les repas ou une heure et demie après. Il est important de n'avoir aucun goût particulier dans la bouche au même moment (menthe, café, tabac, alcool, etc).

Les granules ou la totalité de la dose sont à laisser fondre lentement sous la langue. Le principe actif passe alors directement dans la circulation sanguine. La prise est idéale le matin à jeun et le soir au coucher avant le brossage des dents.

2.4. Conseils officinaux

D'après une publication anglaise de 2016, les médicaments homéopathiques les plus fréquemment prescrits dans le cas d'une chimiothérapie sont *Ignatia amara*, *Nux vomica* et *Gelsemium sempervirens*, deux souches utilisées pour l'anxiété et une pour les nausées et vomissements (65).

2.4.1. Homéopathie pour lutter contre la toxicité hématologique

En cas de leucopénie, thrombopénie ou anémie, l'organothérapie est recommandée pour stimuler la moelle osseuse.

L'organothérapie consiste en l'administration d'extraits d'organes tissulaires ou glandulaires d'animaux sains. Ces substances sont diluées et dynamisées, comme les médicaments homéopathiques. On considère qu'un organe utilisé en dilution interagit sur l'organe homologue pour réguler son fonctionnement.

♦ *Meduloss (Moelle osseuse)* appartient à l'organothérapie à visée hématologique et stimule la fabrication des 3 éléments sanguins au sein de la moelle osseuse. Une ampoule à jeun, tous les matins, est conseillée en dilution 8DH.

LEUCOPENIE

L'insuffisance immunitaire liée à la leucopénie peut être prévenue par homéopathie :

♦ *Natrum muriaticum* est une souche homéopathique qui a pour origine le sel marin provenant des marais salants de Guérande. 5 granules, en 9CH, le soir permettent de réduire les effets de la leucopénie chimio-induite.

♦ *Silicea* provient de la silice colloïdale anhydre. Cette souche est un excellent stimulant de l'immunité et limite l'apparition d'infections répétées et les phénomènes suppuratifs. 5 granules, en 9CH, le soir permettent de réduire cette toxicité hématologique (66).

THROMBOPENIE

L'apparition d'effets indésirables liés à la thrombopénie peut être prévenue par homéopathie :

♦ *Crotalus horridus* est une souche homéopathique qui a pour origine un venin d'un crotale des bois (serpent à sonnette), *Crotalus horridus horridus* L. 5 granules, en 9CH, le soir permettent de stimuler la production plaquettaire et limitent les épistaxis persistantes, les hémorragies sanguines.

♦ *Bothrops lanceolatus* provient du venin de la vipère fer de lance, *Bothrops lanceolatus* Lacépède. Cette souche est un excellent activateur plaquettaire et limite l'apparition de pétéchies et d'ecchymoses. 5 granules, en 9CH, le soir permettent de réduire les effets de la thrombopénie chimio-induite (66).

En cas de saignements, la souche homéopathique :

♦ *Phosphorus* est le principal médicament des saignements abondants et répétés. Il provient du phosphore blanc. 3 granules, en 9CH, toutes les 15 minutes dès le début du saignement est recommandé (67).

ANEMIE

L'apparition d'effets indésirables liés à l'anémie peut être prévenue par homéopathie :

♦ *China rubra* est une souche homéopathique provenant de l'écorce séchée du quinquina, *Cinchona pubescens* (Rubiaceae). 5 granules en 9CH le soir permettent de lutter contre l'anémie à la suite de destruction des érythrocytes et préviennent l'asthénie, la pâleur et les vertiges causés par l'anémie.

♦ *Ferrum muriaticum* provient du chlorure ferrique. Elle prévient l'anémie suite à des pertes sanguines et réduit l'atteinte de l'état général. 5 granules, en 9CH, le soir permettent de réduire les effets indésirables.

2.4.2. Homéopathie pour lutter contre la toxicité digestive

NAUSEE ET VOMISSEMENT

Un traitement homéopathique pourra être pris, en complément des traitements allopathiques prescrits, pour limiter les NVCI.

Les médecins homéopathes peuvent conseiller *Cocculine®* aux patients atteints de cancer. Ce produit homéopathique est composé de *Cocculus indicus* 4CH, *Nux vomica* 4CH, *Tabacum* 4CH, *Petroleum* 4CH. Son indication principale est les nausées et vomissements dans le mal des transports mais agit aussi les NVCI.

IV. LE CONSEIL OFFICINAL PAR LES MEDECINES ALTERNATIVES ET COMPLEMENTAIRES

Une dose le matin et le soir est recommandée le premier jour de la chimiothérapie ou 2 comprimés 3 fois par jour, à débiter le premier jour de la cure. Ce protocole est à recommencer avant chaque cure.

Pour compléter le traitement, on pourra associer:

- ♦ *Nux vomica* est une souche homéopathique qui a pour origine la graine séchée de la noix vomique (*Strychnos nux vomica* L. (Loganiacées)). 5 granules, en 5CH, à la demande permettent de lutter contre les nausées dont les vomissements soulagent.
- ♦ *Ipeca* provient de la racine de l'Ipéca (*Cephaelis ipecacuanha* (Rubiacees)). 5 granules, en 5CH, à la demande permettent de réduire les nausées qui ne sont pas soulagées par les vomissements.
- ♦ *Colchicum autumnale* provient des bulbes frais cueillis à la fin du printemps de la Colchique (*Colchicum autumnale* L. (Liliacées)). 5 granules, en 9CH, à la demande permettent de réduire les nausées aggravées par l'odeur (66).
- ♦ *Ignatia amara* a pour origine la graine sèche de la fève de Saint-Ignace (*Strychnos ignatii* Berg. (Loganiacées)). 5 granules, en 15CH, à commencer la veille de la chimiothérapie et à la demande permettent de limiter les NVCI anticipés, liés à l'angoisse de la chimiothérapie (66).

DIARRHEE

Il est possible de conseiller *Diaralia*® aux patients atteints de cancer. Un comprimé toutes les heures est recommandé en cas de diarrhées, s'il y a une amélioration, espacer les prises. Ce produit homéopathique est composé de *Arsenicum album* 9CH, *China rubra* 5CH, *Podophyllum peltatum* 9CH.

Pour compléter le traitement, on pourra associer :

- ♦ *Aloe* est une souche homéopathique qui a pour origine le suc concentré desséché issu de feuilles de l'Aloès du Cap (*Aloe ferox* Mill. (Asphodélacées)). 5 granules, en 5CH, après chaque selle permettent de limiter les diarrhées impérieuses et l'émission involontaire de selles ou de mucus gélatineux lors de l'émission d'un gaz ou l'action d'uriner.
- ♦ *Phosphoricum acidum* provient de l'acide phosphorique concentré. 5 granules, en 15CH, au coucher réduisent les diarrhées aiguës ou chroniques indolores, chez un individu fatigué physiquement et psychologiquement.
- ♦ *Veratrum album* provient de la racine fraîche de l'Ellébore blanc (*Veratrum album* L. (Liliacées)). 5 granules, en 9CH, après chaque selle permettent de réduire les diarrhées douloureuses et fréquentes.

CONSTIPATION

Il est conseillé, en homéopathie, en complément ou en remplacement des laxatifs standards :

- ♦ *Nux vomica*. 5 granules, en 5CH, matin et soir permettent de limiter la constipation, l'impression de selles incomplètes ou de faux besoins.
- ♦ *Opium* provient du latex du pavot somnifère (*Papaver somniferum* L. (Papavéracées)). 5 granules, en 5CH, matin et soir permettent de réduire la constipation sous médicaments opioïdes ou sous anti-émétiques, la production de selles noires, dures, difficiles à expulser.
- ♦ *Alumina* provient de l'oxyde d'aluminium ou d'alumine. 5 granules, en 5CH, matin et soir permettent de réduire la constipation dont les matières fécales s'accumulent dans le rectum (66).

IV. LE CONSEIL OFFICINAL PAR LES MEDECINES ALTERNATIVES ET COMPLEMENTAIRES

2.4.3. Homéopathie pour lutter contre la toxicité cutanéomuqueuse et des phanères

ALOPECIE

L'homéopathie ne permet pas de prévenir l'alopecie mais elle peut être utile pour stimuler la repousse des cheveux une fois la chimiothérapie terminée grâce à différentes souches homéopathiques :

- ♦ *Natrum muriaticum*. 5 granules, en 9CH, matin et soir permettent la stimulation de la repousse capillaire.
- ♦ *Selenium metallicum* provient du sélénium. 5 granules, en 9CH, matin et soir permettent de limiter l'alopecie et les troubles des phanères.
- ♦ *Thallium aceticum* provient de l'acétate de thallium. 5 granules, en 15CH, au coucher sont recommandés lors d'une alopecie massive et complète (66).

MUCITE ET AUTRES ATTEINTES BUCCALES

Un traitement homéopathique peut réduire l'intensité et la fréquence de mucites:

- ♦ *Kalium bichromicum* est une souche homéopathique qui a pour origine le bichromate de potassium. 5 granules, en 9CH, une fois par jour en prévention et 3 à 5 fois par jour en traitement curatif permettent de palier aux aphtoses buccales et aux ulcérations profondes.
- ♦ *Mercurius corrosivus* provient du chlorure mercurique, sublimé corrosif. 5 granules, en 7CH, une fois par jour en prévention et 3 à 5 fois par jour en traitement curatif permettent de limiter les mucites, gingivites, stomatites ulcéreuses pouvant évoluer vers un saignement et des aphtes multiples.

Un autre traitement homéopathique peut être proposé : un bain de bouche à base de bicarbonate de soude et de *teinture mère de Calendula* (20 gouttes pour ½ cuillère à café de bicarbonate dans un verre d'eau).

Ce médicament homéopathique contient un extrait de plante, le Souci officinal (*Calendula officinalis*) à visée adoucissante et protectrice.

ATTEINTES UNGUEALES

Il n'existe pas de traitement allopathique en cas d'atteintes unguéales. Il sera donc très intéressant de palier à ces effets par l'homéopathie :

- ♦ *Antimonium crudum* est une souche homéopathique qui a pour origine le trisulfure d'antimoine. 5 granules, en 9CH, matin et soir permettent de palier aux douleurs unguéales provenant d'une excroissance kératosique et aux changements de couleur, d'épaisseur, de texture des ongles.
- ♦ *Graphites* provient de la plombagine (mine de plomb). 5 granules, en 9CH, matin et soir permettent de limiter les déformations unguéales, l'épaississement des ongles, les irritations péri-unguéales (66).

SYNDROME « MAIN-PIED »

A ce jour, il n'existe pas de traitement allopathique efficace pour soigner le SMP. L'homéopathie sera très intéressante pour lutter contre cet effet indésirable et permettre de continuer la chimiothérapie.

On pourra utiliser :

En phase érythémateuse :

♦ *Bovista gigantea* est une souche homéopathique qui a pour origine le champignon frais entier à maturité de la Vesse-de-loup géante (*Bovista gigantea* Bull. (Lycoperdaceés)). 5 granules, en 5CH, matin et soir permettent de limiter l'eczéma, l'urticaire, l'œdème cutané et le prurit.

♦ *Carbo animalis* provient du charbon animal purifié (*Carbo animalis*). 5 granules, en 5CH, matin et soir permettent de limiter les douleurs cutanées avec la sensation de chaleur, la rougeur et la cyanose avec la présence d'un oedème cutané.

En phase de desquamation :

♦ *Graphites*. 5 granules, en 9CH, matin et soir permettent de limiter la dermatose prurigineuse avec une desquamation localisée dans les plis et le prurit aggravé par la chaleur du lit.

♦ *Petroleum* provient du pétrole blanc (mélange d'hydrocarbures). 5 granules, en 9CH, matin et soir permettent de limiter les crevasses et les fissures des extrémités des doigts, la sècheresse cutanée et l'eczéma (66).

AUTRES ATTEINTES CUTANÉES

Pour l'ensemble des troubles cutanés, on pourra associer en application locale la **pommade au Calendula** à 4 % pour son action apaisante, cicatrisante, protectrice et désinfectante en 1 à 2 applications par jour. Composée de vaseline et de calendula en teinture mère, elle est bien tolérée.

Xérose

Proposer en traitement homéopathique :

♦ *Petroleum*. 5 granules, en 9CH, matin et soir avant les repas permettent de limiter les crevasses, les fissures des extrémités des doigts, la sècheresse et l'épaississement de la peau.

♦ *Natrum muriaticum*. 5 granules, en 9CH, au coucher permettent de palier aux lèvres sèches fissurées et à la desquamation de la peau sèche.

ou

♦ *Arsenicum album* provient de l'anhydride arsénieux. 5 granules au coucher, en 9CH, permettent de limiter la sècheresse de la peau et le prurit cutané soulagé par l'eau chaude et par le grattage.

Prurit et urticaire

En homéopathie, proposer en traitement symptomatique:

♦ *Apis mellifica* est une souche homéopathique qui a pour origine l'abeille entière (*Apis mellifica* L. (Apidés)). En aigu, en 15CH, 5 granules toutes les 15 minutes pendant 1 à 2 heures puis 5 granules toutes les 1 à 2 heures permettent de palier à l'éruption prurigineuse sur tout le corps, l'urticaire et l'oedème rosé améliorés par les applications fraîches. En prévention de la réaction allergique, 5 granules, en 15CH, une fois par jour suffisent.

♦ *Poumon histamine* provient du poumon de cobaye soumis à un choc anaphylactique provoqué. En aigu, en 15CH, 5 granules toutes les 15 minutes pendant 1 à 2 heures puis 5 granules toutes les 1 à 2 heures permettent de limiter

IV. LE CONSEIL OFFICINAL PAR LES MEDECINES ALTERNATIVES ET COMPLEMENTAIRES

l'oedème, l'urticaire, l'érythème, l'eczéma. En prévention de la réaction allergique, 5 granules, en 15CH, une fois par jour suffisent. C'est le médicament homéopathique antiallergique de référence en aigu comme en traitement de fond.

Si le prurit est intense, il peut être recommandé :

♦ *Dolichos pruriens* provient des poils séchés de la gousse du pois velu (*Mucuna pruriens* DC (Fabacées). 5 granules, en 5CH, toutes les heures permettent de limiter l'intensité du prurit aggravé la nuit et par la chaleur du lit.

2.4.4. Homéopathie pour lutter contre la toxicité organique spécifique

TOXICITE HEPATIQUE

La chimiothérapie entraîne une toxicité hépatique car le foie métabolise la majorité des anticancéreux. Cette toxicité peut être prévenue par homéopathie :

♦ *Chelidonium composé* est une préparation homéopathique constituée de *Chelidonium majus* 3 DH, *Taraxacum dens leonis* 3 DH, *Carduus marianus* 3DH, *Solidago virga aurea* 3 DH, *Cinchona succirubra (China rubra)* 3 CH, *Hydrastis canadensis* 3CH, *Magnesii chloridum (Magnesia muriatica)* 3 CH. Cette préparation est un draineur hépato-biliaire. Sa posologie est de 5 granules ou 15 gouttes avant les principaux repas. (66)

Cette préparation homéopathique doit être commencée seulement 48 heures après la chimiothérapie.

TOXICITE NEUROLOGIQUE

La neurotoxicité est due à une action directe de la chimiothérapie sur la tubuline qui permet de déplacer les vésicules contenant les neuromédiateurs du cytoplasme vers la périphérie du neurone. Cette atteinte peut être prévenue par homéopathie :

♦ *Nerfs* appartient à l'organothérapie à visée neurologique. 1 ampoule, en 8DH, le matin à jeun entraîne une action protectrice du tissu nerveux et prévient les neuropathies périphériques à type de fourmillements.

♦ *Phosphorus*. 5 granules, en 15CH, le matin à jeun permettent de limiter la neurotoxicité des anticancéreux notamment les névrites et polynévrites, la sensation de brûlure aux paumes de la main, entre les omoplates et le long de l'épine dorsale.

♦ *Petroleum*. 5 granules, en 15CH, matin et soir permettent de palier aux fourmillements et fissures des extrémités des doigts aggravés par le froid ou l'eau froide, et aux douleurs généralement piquantes, apparaissant et disparaissant brusquement.

TOXICITE SUR LES ORGANES REPRODUCTEURS

Chez l'homme ou chez la femme, l'homéopathie peut être recommandée pour limiter les bouffées de chaleur.

♦ *Acthéane®* est une spécialité utilisée pour traiter les bouffées de chaleur de la ménopause. *Acthéane®* est composée de souches homéopathiques telles qu'*Actaea racemosa* 4CH, *Arnica montana* 4CH, *Glonoinum* 4CH, *Lachesis mutus* 5CH, *Sanguinaria canadensis* 4CH. 1 comprimé 4 fois par jour (au rythme des bouffées de chaleur) permet de limiter leur apparition.

IV. LE CONSEIL OFFICINAL PAR LES MEDECINES ALTERNATIVES ET COMPLEMENTAIRES

- ♦ *Lachesis mutus* est produit à partir de venin du Lachesis muet ou surucucu (Lachesis muta L. (Vipérides)). 1 dose, en 15CH, une fois par semaine prévient les bouffées de chaleur congestives.
- ♦ *Belladonna* provient de la plante, Belladonne, entière fleurie fraîche (Atropa belladonna L. (Solanacées)). 5 granules, en 9CH, à chaque bouffée de chaleur permettent de limiter leur survenue et les sueurs abondantes (66).

TOXICITE RENALE ET VESICALE

L'atteinte rénale peut être prévenue par homéopathie :

- ♦ *Rénine* appartient à l'organothérapie à visée rénale. 1 ampoule, en 8DH, le matin à jeun protège la fonction rénale.
- ♦ *Berberis vulgaris* provient de l'écorce sèche des racines de l'Epine vinette (Berberis vulgaris L. (Berbéracées)). 5 granules, en 4CH, matin et soir permettent de protéger le rein, stimulent le drainage et limitent la diurèse insuffisante et les douleurs rénales.

Le traitement homéopathique doit être commencé seulement 48 heures après la chimiothérapie.

La cystite et autres troubles urinaires peuvent être prévenus par homéopathie :

- ♦ *Serum anticolibacillaire* appartient à la biothérapie, c'est un sérum purifié d'origine caprine. 1 ampoule perlinguale, en 8DH, 4 fois par jour pendant 3 jours permet de soulager une colibacillose urinaire en phase aiguë.
- ♦ *Cantharis* provient de l'insecte desséché, le Cantharide (Lytta vesicatoria F. (Méluidés)). 5 granules, en 9CH, toutes les heures le 1^{er} jour puis 4 fois par jour les suivants permettent de limiter les douleurs brûlantes avant, pendant et après la miction mais aussi les mictions fréquentes et peu abondantes (66).
- ♦ *Mercurius corrosivus*. 5 granules, en 9CH, toutes les heures le 1^{er} jour puis 4 fois par jour les suivants permettent de palier aux cystites ayant des urines albumineuses, sanglantes, brûlantes et peu abondantes.
- ♦ *Sepia officinalis* provient de l'encre de seiche (Sepia officinalis L. (Sépiidés)). 5 granules, en 9CH, au coucher permettent de limiter le besoin impérieux d'uriner avec sensation de pesanteur vésicale et l'apparition d'urines troubles et fétides.

2.4.5. Homéopathie pour lutter contre les troubles généraux

ASTHENIE

Pour évaluer l'atout l'homéopathie associée aux soins conventionnels, une étude prospective d'observation en Suisse et en Allemagne en 2015 a étudié deux cohortes de patients atteints de cancer. Une cohorte a été traitée avec une thérapie complémentaire homéopathique en plus des soins conventionnels (chirurgie, chimiothérapie, radiation, hormonothérapie) et une cohorte a été traitée avec seulement des soins conventionnels. Dans cette étude de 639 patients, les chercheurs ont observé que la qualité de vie et les symptômes de fatigue se sont améliorés chez les patients cancéreux qui ont reçu le traitement complémentaire homéopathique (68).

L'asthénie est très difficile à prendre en charge. En homéopathie, il est possible de proposer des souches en complément des mesures hygiéno-diététiques.

IV. LE CONSEIL OFFICINAL PAR LES MEDECINES ALTERNATIVES ET COMPLEMENTAIRES

♦ *Aceticum acidum* est une souche homéopathique qui a pour origine l'acide acétique. 5 granules, en 15CH, matin et soir permettent de limiter la fatigue extrême, l'amaigrissement rapide, le teint cireux.

♦ *China rubra*. 5 granules, en 9CH, matin et soir permettent de réduire l'asthénie en raison de l'anémie mais aussi la fatigue consécutive à des pertes liquidiennes (diarrhées, vomissements).

♦ *Phosphoricum acidum* provient de l'acide phosphorique concentré. 5 granules, en 30CH, matin et soir permettent de réduire l'asthénie physique et psychique. Ce médicament homéopathique est l'antiasthénique de choix en homéopathie.

DOULEURS

L'homéopathie est très insuffisante pour traiter la douleur mais elle peut potentialiser les traitements antalgiques dans certains cas.

En cas de douleurs musculo-squelettiques, proposer :

♦ *Rhus toxicodendron* est une souche homéopathique qui a pour origine les jeunes rameaux feuillés frais du Sumac vénéneux (*Rhus toxicodendron* L. (Anacardiaceae)). 5 granules, en 9CH, tous les matins permettent de réduire les douleurs rhumatismales aggravées par le repos mais améliorées par le mouvement et aggravées par l'humidité mais améliorées par la chaleur.

C'est le médicament par excellence des douleurs et des raideurs articulaires.

♦ *Ruta graveolens* provient des sommités fleuries de la Rue fétide (*Ruta graveolens* L. (Rutaceae)). 5 granules, en 9CH, tous les matins permettent de palier aux douleurs musculo-tendineuses localisées principalement aux poignets, aux chevilles et au niveau de la colonne vertébrale et aux douleurs aggravées par le repos ou le froid et améliorées par le mouvement et la chaleur.

♦ *Radium bromatum* provient du bromure de radium. 5 granules, en 15CH, au coucher permettent de limiter les douleurs rhumatismales améliorées par le mouvement, par les bains chauds, et aggravées la nuit (66).

TROUBLES PSYCHOLOGIQUES

Pour agir sur le psychisme, les traitements homéopathiques peuvent être recommandés :

Pour la peur liée à l'annonce:

♦ *Ignatia amara* est une souche homéopathique qui a pour origine la graine séchée de la fève de Saint-Ignace (*Strychnos ignatii* Berg. (Loganiaceae)). 1 dose, en 15CH, dès l'annonce à répéter environ 6 heures après permettent de réduire les manifestations psychiques changeantes, superficielles, paradoxales, les suites de chocs affectifs, d'émotions et de chagrins, la sensation de boule à la gorge ou au ventre, les crises de pleurs.

♦ *Zenalia®* provient d'un médicament homéopathique composé de *Gelsemium sempervirens* 9CH, *Ignatia amara* 9CH, *Kalium phosphoricum* 15CH. 1 comprimé matin et soir permet de palier aux symptômes du trac, de l'appréhension, de l'anxiété (tremblements, diarrhée, sommeil agité, palpitations émotionnelles).

♦ *Sédatif PC®* provient d'une spécialisation homéopathique composée d'*Abrus precatorius* 6CH, *Aconitum napellus* 6CH, *Belladonna* 6CH, *Calendula officinalis* 6CH, *Chelidonium majus* 6CH, *Viburnum opulus* 6CH. 2 comprimés matin, midi et soir permettent de palier aux troubles anxieux.

IV. LE CONSEIL OFFICINAL PAR LES MEDECINES ALTERNATIVES ET COMPLEMENTAIRES

Pour une peur panique:

♦ *Aconitum napellus* provient de la plante, Aconit napel, entière fraîche (*Aconitum napellus* L. (Renonculacées). 5 granules, en 30CH, à la demande permettent de limiter les crises d'angoisse, de panique, d'agitation et d'anxiété (66).

Pour le sentiment d'injustice:

♦ *Staphysagria* provient de la graine du Staphysaigre, herbe aux poux (*Delphinium staphysagria* L. (Renonculacées)). 5 granules, en 15CH, au coucher permettent de limiter les colères violentes et le syndrome dépressif (dévalorisation, isolement).

Pour l'agitation :

♦ *Argentum nitricum* provient du nitrate d'argent. 5 granules, en 15CH, matin et soir permettent de limiter l'état d'anxiété chez un individu appréhendant le futur proche.

2.5. Avantages et inconvénients de l'homéopathie chez le patient anticancéreux

Les avantages de l'homéopathie sont multiples. Les traitements sont simples et faciles à employer.

L'homéopathie ne présente aucun effet indésirable, aucune contre-indication, aucune interaction, aucune dépendance, aucune accoutumance. De ce fait, elle peut être utilisée par des nourrissons, des jeunes enfants, des femmes enceintes ou allaitantes, des personnes atteintes de maladies chroniques, des personnes âgées, etc.

Cependant, il existe des inconvénients. Etant donné que l'homéopathie repose sur le principe d'individualisation, le patient doit être à l'écoute de son corps, de son esprit pour décrire ses symptômes, analyser l'amélioration de son état général.

De plus, l'utilisation des médicaments homéopathiques ne s'appuie pas sur des essais cliniques, contrairement à la thérapeutique allopathique mais sur la notion d'usage traditionnel. Des études scientifiques ont toutefois été faites sur l'homéopathie.

3. L'AROMATHERAPIE

3.1. Histoire de l'aromathérapie

Aussi loin que l'on puisse remonter dans son histoire, l'homme a toujours cherché, dans les plantes, son alimentation et ses médicaments.

La légende dit qu'en **1918**, le pharmacien lyonnais, chimiste et parfumeur, *René-Maurice Gattefossé* se brûle la main lors d'une explosion dans son laboratoire. Par réflexe, il plonge sa main dans un contenant rempli d'huile essentielle de lavande vraie. Il découvre alors les propriétés calmantes, antiseptiques et cicatrisantes de cette huile essentielle ce qui l'incite à se consacrer à l'étude des huiles essentielles. Il crée en **1928** le mot « *aromathérapie* » et publie en **1931**, un ouvrage du même nom dans lequel il décrit la relation entre la structure biochimique de l'huile essentielle et son activité.

Avant lui, l'aromathérapie et la phytothérapie étaient traitées sur le même terrain depuis des millénaires.

De **1929 jusqu'à 1931**, le pharmacien *Sevelinge* met en évidence le rapport entre la structure chimique et l'activité thérapeutique des huiles essentielles.

Dans les années **1960**, le *Docteur Jean Valnet*, chirurgien français, reprend le flambeau de *René-Maurice Gattefossé*. Il crée des organisations destinées à la recherche scientifique et à l'enseignement des praticiens. Il rédige de nombreux ouvrages sur le sujet afin de faire connaître l'aromathérapie. Il produit ses propres compositions aromatiques et étudie les propriétés anti-infectieuses et antibactériennes des huiles essentielles.

Les Docteurs, *Daniel Pénéol* et *Pierre Franchomme*, introduisent les notions d'aromathérapie scientifique et de chémotype (type chimique) qui ont permis de comprendre les propriétés thérapeutiques des huiles essentielles (69).

Aujourd'hui, l'aromathérapie est répandue dans le monde entier et constitue une des techniques les plus naturelles possibles contre les affections du corps humain. Elle est aussi efficace en prévention qu'en guérison.

3.2. Définitions

Le mot **aromathérapie** vient du grec « arôma » (arôme, odeur) et de « therapeia » (soin, cure). L'aromathérapie est « une thérapeutique utilisant les essences, les huiles essentielles et les hydrolats aromatiques issus des parties aromatiques des plantes médicinales » (56).

L'aromathérapie est une branche de la phytothérapie.

L'**huile essentielle** est produite de la distillation à la vapeur d'eau de l'essence végétale, sécrétion naturelle synthétisée par la plante aromatique et excrétée dans ses organes spécifiques (poches à essence).

La définition officielle des huiles essentielles selon la Pharmacopée Française 10^{ème} édition est : « une substance fluide, volatile, odorante, de composition complexe produite par un appareil sécréteur » (70).

IV. LE CONSEIL OFFICINAL PAR LES MEDECINES ALTERNATIVES ET COMPLEMENTAIRES

Une **plante aromatique** est une plante qui renferme des molécules aromatiques ou odorantes dans un ou plusieurs de ses organes producteurs. Parmi les 800 000 espèces végétales, les plantes aromatiques sont peu nombreuses. Elles représentent 10% du règne végétal.

3.3. Généralités

PROPRIETES PHYSIQUES DES HUILES ESSENTIELLES

Elles ont des propriétés communes et variées suivant leurs constituants. Elles sont généralement liquides à température ambiante et volatile. Cette volatilité est l'origine de leur caractère odorant et permet leur entraînement à la vapeur d'eau. Elles sont plus ou moins colorées ou incolores. Leur densité est le plus souvent inférieure à celle de l'eau. Elles sont liposolubles et peu solubles dans l'eau. Elles sont miscibles dans les huiles végétales, la crème, le beurre de karité, le miel, l'alcool ou d'autres solvants organiques.

Le parfum et les propriétés d'une huile essentielle sont dus à sa composition biochimique et à l'interaction entre ses différents constituants.

PROPRIETES CHIMIQUES DES HUILES ESSENTIELLES

Les huiles essentielles sont composées de plusieurs substances sécrétées par des cellules végétales spécialisées.

Il existe deux grandes classes de constituants chimiques:

- *les terpènes et leurs dérivés* : 90% de tous les constituants
- *les composés aromatiques*.

Les familles biochimiques les plus fréquemment rencontrées sont *les alcools, les phénols, les cétones, les esters, les oxydes, les éthers, les coumarines, les aldéhydes terpéniques, les aldéhydes aromatiques, les monoterpènes, les sesquiterpènes*.

Les huiles essentielles ne contiennent ni vitamines, ni sels minéraux.

MODE D'ACTION DES HUILES ESSENTIELLES

Les propriétés thérapeutiques sont nombreuses. Démontrées scientifiquement, certaines sont bien connues mais d'autres sont encore à découvrir.

Chaque huile essentielle entraîne « des vibrations internes et revitalise l'ensemble des cellules du corps humain. L'aromathérapie agit directement en augmentant la force vitale et permet le renforcement des immunités naturelles. (56)»

L'association d'huiles essentielles est intéressante pour leurs effets de synergie d'action.

CONSERVATION DES HUILES ESSENTIELLES

Pour éviter leur oxydation, les huiles essentielles sont conservées dans des flacons en verre teinté, et ce, durant plusieurs années, 3 à 5 ans en moyenne à l'abri de la chaleur et de la lumière.

IV. LE CONSEIL OFFICINAL PAR LES MEDECINES ALTERNATIVES ET COMPLEMENTAIRES

Toutefois, le délai de conservation est plus court (un an environ) pour les essences de Rutacées (agrumes) obtenues par pression mécanique, Cette différence résulte du fait qu'une huile essentielle n'ayant subi aucune transformation chimique est plus sensible à l'oxydation qu'une huile essentielle obtenue par distillation à la vapeur d'eau.

VOIES D'ADMINISTRATION DES HUILES ESSENTIELLES

Par voie interne

La voie orale est régulièrement utilisée chez l'adulte.

Certaines huiles essentielles sont irritantes pour les muqueuses. Pour contrer cet effet, l'huile essentielle est mélangée à de l'huile végétale, du miel ou déposée sur un morceau de sucre ou de pain de mie. Il existe des oléocapsules (préparées avec une base d'huile végétale) ou des préparations avec de l'alcool.

D'autres voies internes peuvent être utilisées comme les voies vaginale ou rectale.

Par voie externe

La voie cutanée peut être utilisée en aromathérapie. En effet, les huiles essentielles traversent les couches cutanées et peuvent atteindre la circulation sanguine.

L'action peut être locale (par massage) mais aussi générale (par bain). Certaines huiles essentielles peuvent être irritantes et/ou dermocaustiques, les zones sensibles et les muqueuses sont à éviter dans ce cas.

Les huiles essentielles s'utilisent le plus souvent en dilution dans une huile végétale. L'application se fait soit à proximité de la zone concernée, soit sur un centre nerveux (plexus solaire), soit le long de la colonne vertébrale, soit sur une zone bien vascularisée (face interne des avant-bras, des cuisses).

Par voie aérienne

L'huile essentielle dans l'air est absorbée par les voies respiratoires.

Par diffusion atmosphérique

Certaines huiles essentielles s'utilisent pures dans un diffuseur électrique par nébulisation à froid. Les huiles essentielles sont projetées en minuscules gouttelettes et se dispersent dans l'atmosphère (surface de 20 à 100 m² environ).

La diffusion peut être contre-indiquée pour les personnes souffrant d'allergies respiratoires ou d'asthme.

En inhalation

Les molécules aromatiques pénètrent facilement par les capillaires sanguins de la muqueuse nasale. L'inhalation s'utilise notamment pour les affections des voies aériennes supérieures et des bronches.

L'inhalation humide consiste à ajouter quelques gouttes d'huile essentielle dans un bol d'eau chaude et d'en respirer les vapeurs, une serviette sur la tête.

L'inhalation sèche consiste à déposer quelques gouttes sur un mouchoir propre que l'individu respire profondément.

Par voie olfactive

Les huiles essentielles possèdent l'avantage d'agir grâce à l'odorat, sur le psychisme et le mental. Elles produisent par leur parfum un effet à la fois apaisant et rééquilibrant sur le psychisme.

CONTRE-INDICATIONS, PRECAUTIONS D'EMPLOI ET EFFETS INDESIRABLES

Les huiles essentielles sont des substances très actives et très concentrées biochimiquement. Les huiles essentielles et les essences sont extrêmement puissantes : 6 gouttes maximum d'huiles essentielles par jour suffisent pour avoir une action thérapeutique.

L'aromathérapie utilise des produits « naturels » mais ce n'est pas une médecine dénuée de danger. Une grande prudence et des précautions d'emploi sont nécessaires.

Les huiles essentielles ne doivent jamais être utilisées par voie intramusculaire, intraveineuse ou oculaire. Si accidentellement, l'huile essentielle est en contact avec l'œil, il est préférable d'utiliser de l'huile végétale pour calmer l'inflammation plutôt que de l'eau.

Certaines huiles essentielles peuvent causer des effets indésirables ou être toxiques. D'autres sont contre-indiquées dans certaines pathologies.

Parmi les effets indésirables les plus graves, on peut citer :

- les vésicantes et les nécroses
- l'allergie et l'hypersensibilité
- la photosensibilité (dues aux furo-coumarines)
- la neurotoxicité (dues aux cétones)
- la néphrotoxicité (dues aux terpènes)
- l'hépatotoxicité (dues aux phénols).

L'utilisation d'aromathérapie est déconseillée, en général, pour les très jeunes enfants due à leur immaturation enzymatique, pour les femmes enceintes (surtout au cours des trois premiers mois lorsque les tissus sont en formation) ou allaitantes et pour les personnes allergiques (asthmatiques, etc.).

En France, ni la production, ni la vente des huiles essentielles, ni la pratique de l'aromathérapie ne sont réglementées. Il est important de se procurer des huiles essentielles de qualité garantie et de s'adresser à des personnes qualifiées en aromathérapie.

3.4. Conseils officinaux

Les indications de traitement d'huiles essentielles données dans cette thèse n'ont qu'une valeur bibliographique. Elles sont variables suivant l'individu, la phase de la maladie, le type de cancer, le traitement chimiothérapeutique. Les huiles essentielles sont des substances puissantes, leur utilisation doit être encadrée par un aromathérapeute ou un médecin qualifiés. Un avis de l'oncologue est souhaitable.

IV. LE CONSEIL OFFICINAL PAR LES MEDECINES ALTERNATIVES ET COMPLEMENTAIRES

3.4.1. Huiles essentielles pour lutter contre la toxicité hématologique

La toxicité hématologique est la toxicité limitante la plus redoutée en cancérologie.

Une étude française menée par *Dr Blanchard*, en 2007, sur 2 ans, dans un service de soins intensifs a montré une diminution de l'incidence des infections nosocomiales en utilisant la diffusion atmosphérique **d'huile essentielle de Ravintsara (71)**.

L'huile essentielle de Ravintsara (*Cinnamomum camphora*) possède des propriétés pour prévenir et limiter la survenue des infections dues à l'effet d'immunosuppression induit par les traitements.

Genre	Espèce	Sous-espèce	O.P.E	Huile essentielle
<i>Cinnamomun</i>	<i>Camphora</i>	<i>Cineoliferum</i>	Feuilles	Ravintsara

Origine : Chine, récolté à Madagascar.

Obtention : Distillation par entraînement à la vapeur d'eau des feuilles.

Caractéristiques : Fluide, incolore à jaune très clair. Odeur légèrement camphrée, fraîche et douce.

Molécules actives majoritaires :

- 1,8-cinéole, un oxyde terpénique (65 à 70% de l'huile essentielle)
- des alcools terpéniques (10%)
- des monoterpènes (20%).

Propriétés :

- Antivirale : bonne efficacité dans les infections virales (grippe, mononucléose, varicelle, zona, herpès, hépatites, entérites virales), stimule le système immunitaire.

- Anticatarrhale et expectorante (bronchite, rhinopharyngite).

- Antibactérienne: limite certains risques de surinfection.

- Neurotonique : stimule le système nerveux (fatigue nerveuse et physique, dépression, angoisses) et facilite l'endormissement.

- Drainage lymphatique (72).

Le 1,8-cinéole stimule les glandes à mucines et l'activité cilomotrice de la muqueuse de l'arbre respiratoire. L'activité virale est le résultat d'une synergie entre le 1,8-cinéole et les alcools terpéniques.

Elle peut être utilisée :

- par voie orale : 2 gouttes 3 fois par jour sur un support neutre (miel ou huile végétale) pour toutes les infections virales et les troubles nerveux,
- par voie locale : 4 gouttes au niveau de la voûte plantaire ou sur le thorax, matin et soir.

Son atout majeur est une bonne tolérance. Sans toxicité, l'huile essentielle peut être utilisée chez l'adulte pure sur la peau. Son utilisation est également permise chez le nourrisson (voie cutanée, diluée, à partir de 3 mois).

3.4.2. Huiles essentielles pour lutter contre la toxicité digestive

NAUSEE ET VOMISSEMENT

D'après le *Dr Giraud*, médecin généraliste, spécialisée en aromathérapie, phytothérapie et homéopathie, **l'huile essentielle de Citronnier (Citrus Limon Zeste)** permet de diminuer les nausées et les vomissements chimio-induits (56).

Genre	Espèce	O.P.E	Huile essentielle
<i>Citrus</i>	<i>Limon ou limonum</i>	Zeste	Citronnier ou Essence de citron

Origine : Inde, cultivé dans le Sud de l'Europe et en Californie.

Obtention : Par pression à froid du zeste.

Caractéristiques : Très fluide, généralement limpide, jaune pâle à jaune doré. Odeur douce, fraîche et citronnée.

Molécules actives majoritaires :

- le limonène, un terpène (60 à 75% de l'huile essentielle)
- des coumarines et des furocoumarines (> 1,5%).

Propriétés :

- Antiseptique: intéressante en diffusion atmosphérique pour désinfecter l'air.
- Antivirale et antibactérienne: utilisée en cas d'infections respiratoires, furoncles, acné, verrue ou herpès.
- Actions toniques digestive, carminative, apéritive, dépurative: calme les nausées.
- Litholytique et diurétique: employée contre les calculs et les coliques néphrétiques.
- Vitamine-P-mimétique et fluidifiante sanguine: diminue la perméabilité des capillaires et augmente leur résistance (phlébite, couperose, hémorroïdes).
- Drainage lymphatique.
- Déstockage des graisses.
- Calmante: utilisée en cas de perte de concentration.

Le limonène stimule les glandes digestives et les néphrons et est responsable des propriétés antibactériennes et antivirales de l'essence.

Les coumarines s'opposent à l'agrégation plaquettaire en diminuant la synthèse hépatique de prothrombine en thrombine. Les coumarines antagonisent également la vitamine K au niveau des cellules hépatiques.

L'action calmante de l'essence serait liée à la modulation de l'activité dopaminergique et sérotoninergique.

Elle peut être utilisée :

- par voie orale : 2 gouttes 3 fois par jour sur un support adapté.
- par voie cutanée : 2 gouttes d'essence dans 2 gouttes d'huile végétale en application locale, 2 fois par jour.

Elle possède plusieurs précautions d'emploi.

- A l'état pur, l'essence de citron peut irriter la peau.
- En raison de la présence de furo-coumarines (bergamotène, psoralènes, bergaptène) photosensibilisantes, cette HE ne doit pas être appliquée sur la peau avant une exposition au soleil.
- Fluidifiante sanguine, elle doit être conseillée avec prudence chez les patients thrombopéniques.

Une étude iranienne réalisée en 2013 a révélé que **les huiles essentielles de menthe verte (*mentha spicata* L.) et de menthe poivrée (*mentha x piperita* L.)** étaient efficaces pour soulager les nausées et vomissements chez des patients sous chimiothérapie. Il s'agit d'une étude randomisée en double aveugle. A chaque cycle, les patients recevaient leur traitement allopathique anti-émétique puis soit une capsule placebo, soit une capsule d'huiles essentielles menthe verte et de menthe poivrée (deux gouttes de chaque huile puis du sucre) (73).

L'huile essentielle de Menthe poivrée (*Mentha x Piperita* L.) est reconnue pour traiter les NVCI. Elle peut être associée à **l'huile essentielle de Citronnier** en cas de vomissements très importants (56).

Genre	Espèce	O.P.E	Huile essentielle
<i>Mentha</i>	<i>Piperita</i> L.	Partie aérienne récoltée avant floraison	Menthe poivrée

Origine : Moyen-Orient, cultivée dans les régions tempérées. Issue de l'hybridation naturelle entre la menthe aquatique et la menthe verte.

Obtention : Distillation par entraînement à la vapeur d'eau de la partie aérienne récoltée juste avant floraison.

Caractéristiques : Jaune pâle voire incolore, très fluide. Odeur rafraichissante, poivrée, caractéristique du menthol.

Molécules actives majoritaires :

- le menthol, un monoterpénol (30 à 55% de l'huile essentielle)
- la menthone (14 à 32%), une cétone
- un acétate de menthyle, un ester
- le limonène, un monoterpène.

Propriétés :

- Stomachique, carminative, antispasmodique, cholagogue, cholérétique: conseillée en cas de dyspepsie, d'indigestion, de flatulences et aide à limiter les nausées et les vomissements.

- Antalgique, anesthésiant: soulage les céphalées, les névralgies, les rhumatismes.

- Antibactérienne, antivirale, antifongique, vermifuge.

- Neurotonique: employée en cas d'asthénie physique et mentale.

- Anti-inflammatoire.

- Hypertensive.

- Vasoconstrictrice.

Les effets anesthésiants et antalgiques proviennent de la vasoconstriction provoquée par le menthol à l'origine de la sensation de froid (72).

Le menthol confère également des propriétés stimulantes digestives, nerveuses et cardiaques. La menthone justifie l'effet cholagogue et cholérétique.

L'action antispasmodique résulte du blocage de l'influx du calcium vers les muscles.

L'utilisation est variable. L'huile essentielle peut être employée:

- par inhalation : 1 à 2 gouttes sur un mouchoir que l'on respire fréquemment
- par voie orale : 2 gouttes 3 fois par jour sur un support adapté.

Elle possède plusieurs précautions d'emploi.

IV. LE CONSEIL OFFICINAL PAR LES MEDECINES ALTERNATIVES ET COMPLEMENTAIRES

- *Neurotoxique et abortive par la présence de menthone, l'huile essentielle de menthe poivrée est contre-indiquée chez la femme enceinte, allaitante, chez l'enfant de moins de 7 ans, chez les personnes âgées et les patients épileptiques.*
- *Elle ne doit pas être appliquée sur une surface étendue par voie cutanée, en raison de la réaction glacée due au menthol.*

*Selon plusieurs études cliniques, l'huile essentielle de **Menthe poivrée** per os augmente les concentrations plasmatiques de principes actifs métabolisés par le CYP3A4. Ces résultats, ayant été obtenus sur un petit panel et avec des doses d'huile essentielle de menthe poivrée supérieures aux doses recommandées en aromathérapie, méritent d'autres investigations (74).*

3.4.3. Huiles essentielles pour lutter contre la toxicité cutanéomuqueuse et des phanères

ALOPECIE

Aucune huile essentielle ne peut contrer la perte et la chute des cheveux. Toutefois, certaines huiles essentielles peuvent être utilisées pour stimuler la repousse des cheveux à la fin du traitement de chimiothérapie.

En 1998, les résultats d'une étude randomisée, en double aveugle avec un placebo indiquent qu'une association de 4 huiles essentielles (**Romarin (*Rosmarinus officinalis*)**, **Lavande vraie (*Lavandula angustifolia*)**, **Thym (*Thymus vulgaris*)** et **Cèdre de l'Atlantique (*Cedrus atlantica*)**) peut favoriser la repousse de cheveux chez les personnes atteintes de cancer.

Durant 7 mois, 86 personnes atteintes d'alopecie ont participé à l'étude. 43 personnes ont appliqué le mélange d'huiles essentielles chaque jour pendant 2 minutes, en massant le cuir chevelu puis ils ont appliqué une serviette chaude pour augmenter l'absorption. Les 43 autres individus ont utilisé des huiles neutres. 44% des 43 patients dans le groupe actif ont montré une amélioration par rapport à 15% des autres patients dans le groupe témoin (75).

La préparation utilisée lors cette étude est : 3 gouttes d'HE de romarin, 2 gouttes d'HE de thym, 3 gouttes d'HE de lavande et 2 gouttes d'HE de cèdre de l'Atlantique dans 23 ml d'huile végétale (3 ml d'huile de jojoba et 20 ml d'huile de pépin de raisin). Cette préparation est à appliquer 1 fois par jour en massage sur le cuir chevelu.

3.4.4. Huiles essentielles pour lutter contre les troubles généraux

ASTHENIE

Une asthénie importante peut survenir lors d'un traitement par chimiothérapie. **Les huiles essentielles de Menthe poivrée (*Mentha x piperata*)**, **de Ravintsara (*Cinnamomun camphora*)** aident à conserver une énergie vitale ou à la retrouver (56).

TROUBLES PSYCHOLOGIQUES

D'après le *Dr Giraud*, médecin généraliste, spécialisée en aromathérapie, phytothérapie et homéopathie, **l'huile essentielle de Petit Grain Bigarade (*Citrus*)**

aurantium spp aur feuilles) aide à combattre les angoisses, les peurs liées à la maladie et aux traitements (56).

Genre	Espèce	O.P.E	Huile essentielle
<i>Citrus</i>	<i>L. aurantium ssp.</i>	Feuilles	Petit grain bigarade

Origine : Chine ou Inde, cultivé sur les rives de la Méditerranée ou d'Amérique du Sud.

Obtention : Distillation par entraînement à la vapeur des rameaux portant les feuilles.

Caractéristiques : Jaune. Odeur caractéristique et agréable, proche de l'orange amère.

Molécules actives majoritaires :

- des monoterpénols (32%) : linalol (25%), nérol, géraniol, alphaterpinéol,
- des esters (58%) : acétate de linalyle (50%), de néryle, de géranyle, de terpényle,
- des monoterpènes (10%) : paracymène.

Propriétés :

- Anti-infectieuse, astringente, cicatrisante: recommandée dans des dermatoses (acné, eczéma, furoncles).
- Dystonies et troubles d'origine nerveuse: Manifestations cardiaques (arythmies, tachycardies, hypertension), digestives (gastralgie, colite), psychiques (anxiété, stress, agitation, insomnie, fatigue mentale, tendance dépressive, obsession), respiratoires (dyspnées), musculaires (spasmes) ou sexuelles.
- Régulateur nerveux et émotionnel: adaptée aux sujets hyperémotifs.

La présence des monoterpènes et des monoterpénols, neurotoniques et stimulants, associés aux esters, calmants et relaxants, confère à cette huile essentielle une action rééquilibrante nerveuse.

Les esters sont anti-spasmodiques, antalgiques (en usage cutané) et anti-inflammatoires.

Les monoterpènes et les monoterpénols présentent des propriétés anti-infectieuses.

Elle peut être utilisée :

- par voie orale : 2 gouttes dans une cuillère de miel ou d'huile d'olive. Son goût est amer.
- par voie cutanée: en massage aromatique, en dilution dans une huile végétale.
- par inhalation : 2 gouttes dans 2 gouttes d'une huile végétale en application sur les plexus nerveux (poignets, plexus solaire) ou en olfaction (porter le flacon ouvert sous le nez ou porter les poignets imprégnés sous le nez, puis faire 2 ou 3 inspirations profondes),
- en diffusion atmosphérique ou dans le bain, pour bénéficier de ses vertus apaisantes et relaxantes.

Elle possède plusieurs précautions d'emploi.

- Elle est contre-indiquée chez la femme enceinte et allaitante, chez l'enfant de moins de 3 ans.
- Cette huile essentielle peut présenter des risques d'allergies chez les personnes sensibles du fait de la présence de certains monoterpénols.

En 2015, une étude réalisée dans un centre de cancérologie au Royaume-Uni concluait que l'aromathérapie semblait avoir un effet bénéfique sur l'endormissement. La perturbation du sommeil est un problème fréquent chez les

IV. LE CONSEIL OFFICINAL PAR LES MEDECINES ALTERNATIVES ET COMPLEMENTAIRES

patients diagnostiqués atteints d'un cancer. Un aromastick (dispositif inhalateur personnel contenant **des huiles essentielles de Lavande vraie** notamment) le soir au moment du coucher est utilisé pour améliorer et faciliter le sommeil. 94% des patients ont déclaré qu'ils ont utilisé leur aromastick sur les 13 semaines d'étude et 92% des patients continueraient à s'en servir après l'étude (76).

De plus, en 2004, la Grande Bretagne a travaillé sur les huiles essentielles employées chez les patients atteints d'un cancer. Une étude randomisée incluant plusieurs centaines de malades a montré que le massage en aromathérapie améliorait la qualité de vie et réduisait la détresse psychologique avec **l'huile essentielle de Lavande vraie (77)**.

En 2016, une étude qualitative à Hong Kong s'est concrétisée dans le but d'étudier l'utilisation du massage par aromathérapie et d'examiner les avantages perçus par ce massage, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein.

Quinze femmes ont participé à l'étude.

Les avantages perçus du massage par aromathérapie sont *confort global, relaxation, douleur réduite, sommeil amélioré*. Quelques patientes ont signalé que le massage a contribué à améliorer l'acceptation de soi et à faire face à leur blessures et cicatrices (78).

D'après de nombreuses études, l'huile essentielle de **Lavande vraie, appelée Lavande officinale ou fine (Lavandula vera)** permet d'atténuer l'anxiété, l'angoisse et les troubles du sommeil.

Genre	Espèce	O.P.E	Huile essentielle
<i>Lavandula</i>	<i>Angustifolia ou officinalis ou vera</i>	Sommités fleuries	Lavande vraie

Origine: Collines et basses montagnes du bassin méditerranéen, cultivée en Provence.

Obtention: Distillation par entraînement à la vapeur des sommités fleuries.

Caractéristiques: Jaune très pâle voire incolore et très fluide. Odeur fine et caractéristique.

Molécules actives majoritaires:

- le linalol, un alcool terpénique (20 à 45%)
- l'acétate de linalyle, un ester terpénique (25 à 46%)

Propriétés:

- Calmante, sédative et antidépressive: conseillée pour toutes les affections d'origine nerveuse.

- Antispasmodique, décontractant musculaire: crampes, contractures.

- Cicatrisant puissant, régénérateur cutané, antiseptique, anti-bactérien: plaie, brûlure, cicatrice, escarre, couperose, vergeture, etc.

- Hypotensive.

- Anti-coagulante.

Ses effets anxiolytique et sédatif sont liés au linalol via le système GABA. Le linalol est aussi responsable de son activité anti-bactérienne et antalgique (72).

Elle peut être utilisée :

- par voie orale : 2 gouttes 3 fois par jour sur un support adapté.

IV. LE CONSEIL OFFICINAL PAR LES MEDECINES ALTERNATIVES ET COMPLEMENTAIRES

- par voie cutanée: 3 gouttes sur la voute plantaire, la face interne des poignets ou le plexus solaire dans les indications nerveuses et en application locale pour les autres indications.

Elle possède de nombreux atouts. Elle n'a aucune contre-indication aux doses thérapeutiques. Elle fait partie des rares huiles essentielles autorisées chez la femme enceinte. De par son innocuité, elle peut être utilisée chez l'enfant et le nourrisson (à partir de 3 mois). Elle peut s'appliquer pure sur la peau, sur une petite surface. En cas d'usage prolongé, il vaut mieux la diluer.

Toutefois, elle peut provoquer des réactions allergiques, dues au linalol. Un test de tolérance au niveau du pli du coude est à réaliser avant la délivrance.

3.5. Avantages et inconvénients de l'aromathérapie chez le patient anticancéreux

L'aromathérapie présente plusieurs avantages.

Les huiles essentielles sont des produits 100% naturels, c'est-à-dire non dénaturées avec des molécules d'hémi-synthèse ou de synthèse totale. Elles possèdent de nombreuses vertus thérapeutiques et n'entraînent aucune accoutumance. Elles sont facilement éliminées (élimination rapide et complète) de l'organisme.

L'aromathérapie est facile d'utilisation, relativement peu coûteuse.

Cependant, parmi les inconvénients, l'aromathérapie utilise des produits 100% naturels mais ce n'est pas une médecine sans danger. Une grande prudence est nécessaire.

Les huiles essentielles ont des mécanismes d'action très variés et complexes. Certains modes d'actions ne sont pas encore élucidés aujourd'hui. De ce fait, elles ne peuvent pas être prescrites, délivrées n'importe comment et sans connaissance approfondie.

Elles possèdent diverses toxicités (allergie, photosensibilité, etc.) et leur utilisation doit être encadrée.

Elles peuvent interagir avec d'autres médicaments ou molécules et sont contre-indiqués dans certaines pathologies, comme par exemple :

- *Les huiles essentielles à base de méthylchavicol (**Huiles essentielles de Basilic exotique, d'Estragon**) seraient cancérigènes, d'après plusieurs études scientifiques, mais non démontrées à ce jour. Leur emploi doit rester ponctuel. Elles doivent être proscrites chez l'enfant et les patients cancéreux ou ayant un antécédent de cancer (74).*

- *Certaines huiles essentielles ont une activité œstrogène-like. Elles ont une structure proche de l'œstrogène et peuvent stimuler les récepteurs hormonaux de la tumeur. Ainsi, les huiles essentielles suivantes : **Sauge sclarée, Sauge officinale, Cyprès toujours vert, Genévrier de Virginie, Niaouli** sont contre-indiquées en cas de cancer du sein hormono-dépendant.*

- *Certaines huiles essentielles contenant du salicylate de méthyle (**Huile essentielle de Gaulthérie**) ou des furo-coumarines (**Huile essentielle de Citronnier**) peuvent avoir un effet fluidifiant sanguin et sont à éviter en cas de traitement anticancéreux (risque majoré hémorragique en cas de thrombopénie).*

COMPOSES CHIMIQUES	EXEMPLES	PROPRIETES GENERALES	PROPRIETES SPECIFIQUES	PRECAUTIONS D'EMPLOI
MONOTERPENES				
Pinènes	<i>Pin sylvestre, genévrier commun, épinette noire, cyprès toujours vert</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Toniques et stimulants généraux - Antiseptiques atmosphériques (diffusion), décongestionnants respiratoires et expectorants - Révulsifs et antalgiques - Lymphotoniques - Immunostimulant - Cortisone-like 		<ul style="list-style-type: none"> - Irritation cutanée (dilution à 30% max) - Néphrotoxicité à doses élevées et au long cours
Paracymène	<i>Sarriette des montagnes</i>		Antalgique percutané	
Limonène	<i>Citron, orange, mandarines</i>		Stimulant digestif	
Delta-3-carène	<i>Cyprès toujours vert</i>			
SESQUITERPENES				
β-caryophyllène	<i>Mélisse, verveine odorante, giroflier</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Anti-inflammatoires - Anti-allergiques - Calmants (Antalgiques) - Hypotenseurs - Anti-prurigineux - Décongestionnants veineux et lymphatiques 		Pas de toxicité aux doses usuelles
Chamazulène	<i>Camomille allemande (matricaire)</i>		Anti-histaminique	
Farnésène	<i>Ylang-Ylang</i>			
Zingibérène	<i>Gingembre</i>			
PHENOLS				
Thymol	<i>Thym CT thymol</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Anti-infectieux puissants à large spectre (bactéricides, virucides, fongicides, parasitocides) - Immunostimulants - Toniques et stimulants du SNC 		<ul style="list-style-type: none"> - Dermocaustiques à l'état pur (diluer à 20% max), pas de diffusion atmosphérique - Hépatotoxiques à doses élevées et répétées dans le temps - Excitantes à hautes doses - Contre-indication : femme enceinte, enfant, antécédents hépatiques
Carvacrol	<i>Origan compact, Sarriette des montagnes</i>			
Eugénol	<i>Giroflier (clou), cannelle de Ceylan (feuille)</i>		Anti-spasmodique, anesthésiant	
SESQUITERPÉNOLS (ALCOOLS SESQUITERPÉNIQUES ALIPHATIQUES OU CYCLIQUES) ET DITERPÉNOLS				
Cédrool	<i>Cyprès toujours vert, genévrier de Virginie</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Anti-infectieux puissants à large spectre, antiparasitaires - Toniques généraux - Immunostimulants 	Phlébotonique	<ul style="list-style-type: none"> - Contre-indiqué en cas d'antécédents de cancers hormono-dépendants - Contre-indiqué chez la femme enceinte
Viridiflorol	<i>Niaouli</i>			
Sclaréol	<i>Sauge sclarée</i>			

Figure 20 : Tableau récapitulatif des huiles essentielles (1/3) (d'après (74))

MONOTERPENOLS		
Linalol	Thym CT linalol, lavande officinale (lavande vraie ou fine), bois de rose	Astringent cutané, calmant et sédatif Insectifuge Hépatostimulant, vasoconstricteur, anesthésiant Tropicisme ORL, régénérateur hépatocellulaire Sédatif, antiparasitaire
Géranol	Palmarosa	
Citronellol	Géranium rosat, eucalyptus citronné, citronnelle de Java	
Menthol	Menthe poivrée	
Thujanol-4	Thym CT thuyanol, marjolaine à coquille	
Alphaterpinéol	Ravintsara, niaouli, arbre à thé, eucalyptus radié	
Terpinène-1-ol-4	Arbre à thé, marjolaine à coquille	
ALDEHYDES AROMATIQUES		
Cinnamaldéhyde	Cannelle de Ceylan (écorce), canelle de Chine	- Anti-infectieux puissants à large spectre, antiparasitaires - Toniques généraux - Immunostimulants - Dermocaustiques pour la peau et les muqueuses : à diluer (10% max), pas de diffusion atmosphérique - Allergisants par voie cutanée - CI chez l'enfant < 7 ans
ALDÉHYDES TERPÉNIQUES		
Citrais (néral et géranial)	Lemongrass, verveine citronnée	Irritation cutanée possible (à diluer à 50% max) Répulsive (moustique)
Citronellal	Géranium rosat, eucalyptus citronné, citronnelle de Java	
CÉTONES		
Menthone	Menthe poivrée	- Neurotoxiques et psychotropes à doses élevées ou répétées - Abortives - Contre-indication : femme enceinte ou allaitante, enfant, troubles du système nerveux central - Anti-oedémateux - Action sur la resorption des hématomes
Bornéone = camphre	Romarin à camphre, lavande aspic, lavandin super	
Thuyone	Sauge officinale, thuya	
Pinocarvone	Eucalyptus globuleux	
Italidione	Hélichryse italienne	
ESTERS		
Acétate de linalyle	Lavande officinale (lavande fine ou vraie), Ylang-ylang, laurier noble, petit grain bigarade	- Antispasmodiques - Anti-inflammatoires - Antalgiques (voie cutanée) - Calmans et sédatifs - Hypotenseurs
Salicylate de méthyle	Gaulthérie couchée	
Benzoate de benzyle	Ylang-ylang	Pas de toxicité aux doses usuelles - Irritant cutané - CI: patient sous anticoagulant, allergie aux salicylés, UGD en évolution, femme enceinte

Figure 21 : Tableau récapitulatif des huiles essentielles (2/3) (d'après (74))

ETHERS			
Méthylchavicol (estragole)	<i>Basilic exotique, estragon</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Spasmolytiques puissants - Antalgiques puissants - Anti-inflammatoires (sur terrain infectieux) - Antibactériens, antiviraux - Stomachiques 	<ul style="list-style-type: none"> - Limiter la durée du traitement à quelques jours (suspicion de cancer) - A diluer à 50% max - Déconseillé avant 12 ans - Psychotrope - Les HE à anéthole nécessitent une ordonnance pour la délivrance : anis, fenouil, badiane, hysope, absinthe (Art. L. 3322-5 du CSP)
Anéthole	<i>Fenouil, badiane, anis vert</i>		Estrogène-like, galactogène
OXYDES TERPÉNIQUES			
1,8-cinéole (eucalyptol)	<i>Eucalyptus globuleux, eucalyptus radié, ravintsara, niaouli, arbre à thé, laurier noble, myrte verte</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Expectorants, mucolytiques - Décongestionnants respiratoires - Antiviraux, antibactériens modestes, antifongiques et antiparasitaires - Immunomodulants - Neurotoniques 	<ul style="list-style-type: none"> - Epileptogène à doses élevées - A éviter chez les asthmatiques - Contre-indication : Enfants de moins de 30 mois
COUMARINES			
Furocoumarines	<i>Citrus (zeste)</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Sédatifs nerveux, hypnotiques - Anti-coagulants, hypotensifs - Antiparasitaires - Anticonvulsivants - Hépatostimulants 	<ul style="list-style-type: none"> - Phototoxiques - Contre-indication : association avec les anticoagulants
LACTONES			
Costunolide	<i>Laurier noble</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Mucolytiques, expectorants - Cholagogues, cholérétiques - Antiparasitaires, antifongiques - Hépatostimulants 	<ul style="list-style-type: none"> - Allergisants possibles par voie cutanée - Neurotoxicité possible (à doses élevées non thérapeutiques)

Figure 22 : Tableau récapitulatif des huiles essentielles (3/3) (d'après (74))

4. LA PHYTOTHERAPIE

4.1. Histoire de la phytothérapie

L'utilisation des plantes médicinales est aujourd'hui la forme de médecine la plus répandue à travers le monde (55). C'est **vers 3000 avant J-C**, que l'on découvre le premier texte sur la médecine par les plantes médicinales gravé sur une tablette d'argile par *les Sumériens*. Ils utilisaient plusieurs plantes en décoctions filtrées comme le chanvre, le saule, le thym par exemple.

Puis, **vers 1500 avant J-C**, des papyrus égyptiens citent des centaines de plantes. La civilisation égyptienne disposait d'une médecine avancée basée sur l'utilisation de plantes médicinales.

En **400 avant J-C**, *Hippocrate*, fondateur de la médecine, écrit un traité sur 250 plantes médicinales.

Durant des milliers d'années, la phytothérapie était la principale source de médicament contre de nombreuses maladies.

Aujourd'hui, elle est considérablement utilisée dans le monde par des millions d'individus, car la médecine conventionnelle occidentale reste en grande partie inaccessible (55).

En Europe, **au 19^{ème} siècle**, avec l'avancée de la chimie moderne et la découverte de nouveaux médicaments, les plantes sont placées au second plan, considérées comme des « remèdes de grand-mère ».

Ce n'est **qu'en 1980** que la phytothérapie est officiellement reconnue par le Ministère de la Santé, en France, comme une médecine à part entière.

En 1986, le Ministère de la Santé propose une réglementation de mise sur le marché pour les préparations à base de plantes.

Le 21^{ème} siècle est marqué par l'apparition d'une nouvelle phytothérapie qui réconcilie grâce à des preuves d'une efficacité scientifique, une haute technicité garante de la qualité et sécurité des produits ainsi que le respect du végétal et de la nature.

4.2. Définitions

Le mot **phytothérapie** vient du grec « phytos » qui signifie plante et de « therapeuo » qui signifie soigner.

D'après l'OMS, la **phytothérapie** désigne la médecine fondée sur « *les médicaments à base de plantes, c'est-à-dire des médicaments dont les principes actifs sont exclusivement des plantes ou des extraits de plante* » (55).

Une **plante** peut être qualifiée de **médicinale** lorsqu'elle renferme, au niveau de ses organes, un ou plusieurs principes actifs utilisables à des fins thérapeutiques.

Aujourd'hui, plus de 800 000 espèces végétales sont présentes sur la surface de la terre mais 250 000 sont connues. L'OMS a recensé plus de 22 000 plantes

IV. LE CONSEIL OFFICINAL PAR LES MEDECINES ALTERNATIVES ET COMPLEMENTAIRES

médicinales employées dans les médecines traditionnelles, mais seulement quelques centaines sont utilisées couramment aujourd'hui.

Environ 1200 plantes sont inscrites à la pharmacopée française.

Elles ont toutes une activité pharmacologique reconnue et constituent un réservoir de matières premières, à l'origine d'environ la moitié des spécialités pharmaceutiques conventionnelles.

Par exemple, deux antalgiques majeurs, *la morphine et la codéine*, sont extraits de l'Opium, suc du Pavot blanc. En cancérologie, les alcaloïdes de la Peruvénche entrent dans la composition de plusieurs médicaments anticancéreux, les dérivés de l'If également.

4.3. Généralités

TYPES DE PHYTOTHERAPIE

Les autorités de santé distinguent **deux types de phytothérapie** :

- l'usage traditionnel de la plante : il repose sur une tradition ancestrale qui s'appuie sur l'expérience pour découvrir les bienfaits des plantes. C'est une médecine traditionnelle, non conventionnelle selon l'OMS, du fait de l'absence d'étude clinique.

- l'usage médical bien établi : il se fonde sur des études scientifiques et cliniques visant à rechercher les principes actifs des plantes et leurs effets. Il permet la production de médicaments à base de plantes, reconnus par l'OMS.

L'usage traditionnel d'une plante inscrite à la Pharmacopée française est accepté après des études bibliographiques. La Pharmacopée est un recueil à caractère officiel et réglementaire des matières premières autorisées dans un pays ou dans un groupe de pays pour la fabrication des médicaments.

L'usage médical bien établi s'appuie sur le niveau de sécurité (jugé acceptable) et sur l'efficacité reconnue d'une substance active depuis au moins 10 ans (en France et au sein de la Communauté Européenne).

Les monographies des plantes médicinales publiées par les autorités de santé sont des fiches regroupant les caractéristiques regroupant les qualités physicochimiques d'une plante, les méthodes de contrôle, les parties utilisées. Elles peuvent mentionner les plantes utilisées traditionnellement, qui relèvent de l'usage populaire non confirmé par des recherches, les indications mentionnées par les médecines et les pharmacopées traditionnelles et les indications confirmées par des études cliniques.

Les autorités de santé publique reconnues sont :

- au niveau international : **l'OMS**. En 1986, lors de la Conférence Internationale des Instances Réglementaires sur les Médicaments, l'OMS a été mandatée pour établir des spécifications internationales sur les plantes médicinales les plus utilisées.
- au niveau européen : **l'EMA (European Medicines Agency)**. L'Agence Européenne du Médicament a publié un ensemble de monographies phytothérapeutiques comprenant l'avis scientifique du Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) et mentionnant systématiquement l'usage médical bien établi et l'usage traditionnel de la plante.

IV. LE CONSEIL OFFICINAL PAR LES MEDECINES ALTERNATIVES ET COMPLEMENTAIRES

- au niveau national : **l'ANSM (en France) (Agence nationale de sécurité du médicament)** ; L'ANSM est l'autorité compétente qui délivre les AMM pour les médicaments et en particulier, ceux à base de plante. C'est la Commission Nationale de Pharmacopée qui valide l'intérêt thérapeutique d'une plante.

La Pharmacopée a publié une liste des 365 plantes médicinales utilisées traditionnellement.

PROPRIETES DES PLANTES

La **phytothérapie** traditionnelle utilise une partie ou la totalité de la plante sous plusieurs formes alors que la phytothérapie médicale extrait les principes actifs des plantes pour en faire des médicaments à base de plante.

FORMES GALENIQUES

Différentes formes galéniques sont disponibles :

- **les infusions (ou tisanes)**: forme très populaire, l'infusion consiste à verser sur la plante séchée (en vrac ou en sachet) de l'eau chaude pendant 10 minutes. Les parties de la plante utilisées le plus souvent sont les feuilles, les fleurs et les organes fragiles. Le principe est une dissolution par l'eau des principes hydrosolubles.

- **les décoctions**: elle consiste à porter à ébullition le mélange eau froide/plante séchée puis de laisser en contact pendant 15 à 30 minutes. Les parties de la plante utilisées le plus souvent sont les racines, les écorces et les rhizomes. Le principe est une dissolution par l'eau des principes hydrosolubles.

- **la macération** : elle consiste à maintenir la drogue en contact avec l'eau à température ambiante pendant 30 minutes. Le principe est une dissolution par l'eau des principes hydrosolubles.

- **la poudre de plante** : elle est le résultat d'une pulvérisation de plante sèche (pulvérisation mécanique, cryobroyage), la totalité des principes actifs sont présents. Cette poudre de plante peut être retrouvée dans des gélules ou des comprimés.

- **la teinture mère**: elle se prépare en laissant macérer pendant 1 mois environ des plantes fraîches dans de l'alcool (40 à 60°). Seuls les principes actifs alcool-solubles de la plante choisie se dissolvent dans l'alcool. La teinture mère se consomme en très faibles quantités (quelques gouttes par jour) diluée dans de l'eau, par voie orale.

- **les extraits**:

L'extrait sec provient d'une extraction aqueuse ou hydro-alcoolique de plante sèche, suivie d'une élimination du solvant par lyophilisation ou nébulisation

L'extrait fluide provient d'une extraction par lixiviation aqueuse ou alcoolique de la drogue sèche pulvérisée.

Les extraits présentent pour avantage la garantie d'une certaine concentration en principe actif.

- **la suspension intégrale de plante fraîche** : la plante fraîche subit un cryobroyage puis elle est mise en suspension dans de l'alcool à 30°. La totalité des principes actifs sont présents.

- **l'extrait fluide de plantes standardisées (EPS)** : la plante fraîche est cryobroyée puis elle est extraite plusieurs fois dans un mélange hydro-alcoolique à différents degrés d'alcool. L'évaporation du solvant est réalisée suivie d'une mise en suspension dans la glycérine.
- **le macérât glycéринé (ou sirop)**: il est produit suite à une macération des tissus végétaux frais en pleine croissance dans un mélange alcool-glycérine-eau (74).

CONTRE-INDICATIONS, PRECAUTIONS D'EMPLOI ET EFFETS INDESIRABLES

Généralement, les plantes médicinales d'usage courant ne provoquent que très peu d'effets indésirables. Cependant, on a tendance à penser que tout ce qui est « naturel » est inoffensif. Certaines plantes sont toxiques et d'autres peuvent être nocives en interaction avec d'autres plantes ou des médicaments.

La phytothérapie est généralement contre-indiquée, *per os*, chez les enfants de moins de 12 ans.

4.4. Conseils officinaux

Actuellement, grâce à leurs propriétés thérapeutiques, certaines plantes peuvent accompagner les chimiothérapies pour atténuer les effets indésirables, en concertation avec l'oncologue.

Toutefois, si certaines sont recommandées, d'autres doivent être évitées.

Nous étudierons cinq plantes communément citées en médecine complémentaire et alternative: *le Desmodium, le Curcuma, l'Echinacée, le Gingembre et la Passiflore.*

4.4.1. Plantes pour lutter contre la toxicité hématologique

L'Echinacée (*Echinacea purpurea*) est une plante médicinale traditionnellement utilisée pour stimuler les défenses immunitaires et prévenir les infections (respiratoires ou urinaires).

Origines : Amérique du nord.

Parties utilisées : Racines, feuilles et fleurs.

De nombreuses préparations à base d'Echinacées sont vendues sous forme de compléments alimentaires. Elles sont très variables quant à leur composition. Cette absence de standardisation rend difficile les études scientifiques évaluant leur efficacité.

Propriétés: Les possibles propriétés immunostimulantes des Echinacées ont fait l'objet de très nombreuses études. Les principes actifs de la plante (l'acide cichorique, les échinacosides, les alkylamides et les polysaccharides) stimuleraient l'activité immunitaire de certains leucocytes (monocytes et polynucléaires). Sur les plaies, les fragments d'Echinacée sembleraient agir en inhibant la prolifération des bactéries et en favorisant la cicatrisation par stimulation de la synthèse de collagène.

Une analyse de 22 essais cliniques, réalisée en 2006 par la *Cochrane Collaboration*, n'a pas mis en évidence d'efficacité de l'Echinacée dans la prévention ou le traitement du rhume. Cette étude randomisée, en double aveugle avec placebo, portant sur 524 enfants souffrant d'infections respiratoires n'a pas montré d'effet

IV. LE CONSEIL OFFICINAL PAR LES MEDECINES ALTERNATIVES ET COMPLEMENTAIRES

positif dans le traitement de ces infections, mais a clairement mis en évidence leur efficacité dans la prévention des rechutes. Les résultats divergents observés lors des nombreuses études sont probablement liés à la difficulté d'obtenir des préparations homogènes et standardisées (79).

L'EMA considère comme « bien établi » l'usage des Echinacées dans « la prévention et le traitement des rhumes et des coups de froid ». Elle recommande d'en réserver l'usage aux adultes et aux enfants de plus de douze ans.

Effets indésirables : réactions allergiques, nausées, vomissements et fièvre.

Contre-indications : *Les Echinacées ayant probablement des propriétés immunostimulantes sont contre-indiquées chez les personnes qui souffrent d'immunosuppression (chimiothérapie) ou de troubles sanguins de la lignée des globules blancs (leucémie, lymphome, etc.).*

Les Echinacées peuvent provoquer des réactions allergiques plus ou moins sévères. Elles sont donc à utiliser avec prudence, chez les personnes allergiques.

Intéactions médicamenteuses : *L'Echinacée présente des interactions avec plusieurs médicaments de chimiothérapie. En effet, la plante est un inducteur enzymatique, elle a une activité inductrice du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4). Elle peut ainsi modifier l'efficacité et la toxicité de nombreux médicaments anticancéreux.*

Compte-tenu des différentes interactions, l'utilisation de l'Echinacée pendant la chimiothérapie est contre-indiquée.

4.4.2. Plantes pour lutter contre la toxicité digestive

NAUSEE ET VOMISSEMENT

D'après une étude américaine de 2009, 640 patients atteints d'un cancer et recevant au moins 3 cycles de chimiothérapie ont été repartis en 3 groupes. En complément des traitements conventionnels contre les NVCI, les groupes ont pris des gélules contenant de **la poudre de Gingembre** selon 3 dosages différents: 0,5g, 1g ou 1,5g. Les personnes ayant pris du gingembre à la dose la plus élevée, 3 jours avant et 3 jours après la chimiothérapie ont rapporté une baisse de 40 % des NVCI. Les individus recevant une dose moyenne ont également décrit une différence, moins importante cependant que le dernier groupe ayant reçu la plus faible dose (80).

Une étude randomisée, en double aveugle, chez des patients atteints de tumeurs solides recevant une chimiothérapie modérément à hautement émétisante a été réalisée à Chicago en 2017.

88 patients recevant une chimiothérapie adjuvante ont été randomisés pour recevoir 10mg de **6-gingérol** ou un placebo par voie orale 2 fois par jour pendant 12 semaines. *Ondansétron, Métopropramide et Dexaméthasone* ont été administrés à tous les patients. Aucune toxicité liée au 6-gingérol n'a été observée.

Le taux de réponse complète est significativement plus élevé dans le groupe des 6-gingérol par rapport à celui du placebo (77 contre 32%) (81).

En phytothérapie, le **Gingembre (*Zingiber officinale*)** est utilisé pour lutter contre les nausées et vomissements, pour stimuler la production de bile par le foie et pour faciliter la digestion.

Origine : Plante rampante d'Asie du Sud-Est.

Parties utilisées : Rhizome épluché, lavé, cuit et séché avant d'être réduit en poudre. Le Gingembre est proposé pour prévenir les nausées et les vomissements dans une grande variété de situations : mal des transports, mal de mer, réveil post-chirurgical, chimiothérapie anticancéreuse, grossesse, etc.

Propriétés: Le rhizome de Gingembre contient des essences (responsables de son arôme) ainsi que des sesquiterpènes, des alcools monoterpéniques, des citrals et des phénols. Parmi ceux-ci, les gingérols et les shogaols sont considérés comme responsables des propriétés anti-nauséuses du Gingembre en agissant directement sur la muqueuse de l'estomac. Le 6-gingérol a également une activité anti-émétique en inhibant les récepteurs de la neurokinine-1, de la sérotonine et de la dopamine au niveau central.

Formes et posologie : Le Gingembre s'utilise frais ou séché, ou sous forme de poudre ou de jus (obtenu avec une centrifugeuse ménagère). En cas de nausée, on peut mâchonner une tranche de Gingembre frais ou faire une infusion (une tranche de rhizome frais ou 0,5 à 1 g de rhizome séché dans une tasse d'eau bouillante). La posologie conseillée est une dose journalière de 1,5 g pendant les 3 jours précédents et les 3 jours suivant l'administration de la chimiothérapie.

Effets indésirables : brûlures d'estomac en cas de doses élevées.

Contre-indications : Le Gingembre est contre-indiqué en cas d'obstruction des voies biliaires (calculs).

Intéactions : Les produits contenant du Gingembre pourraient interagir avec les médicaments fluidifiants du sang, ainsi qu'avec les plantes aux propriétés anticoagulantes (ail, curcuma, ginkgo, ginseng, etc.) (72).

Les recherches effectuées sur le Gingembre ne montrent ni toxicité ni interaction avec les médicaments anticancéreux utilisés contre le cancer aux doses recommandées.

Néanmoins, le gingembre doit être employé avec vigilance car en accélérant la vidange gastrique, il peut modifier l'efficacité de certains médicaments pris par voie orale en diminuant leur temps de séjour dans le tube digestif. Actuellement, aucune étude clinique n'a mis en évidence ce phénomène chez l'Homme. Il est recommandé de prendre cette plante à distance des autres médicaments afin d'écartier tout risque.

PROTECTEUR DIGESTIF

Une étude de 2008 énonce les effets bénéfiques et néfastes de la curcumine, principal constituant du Curcuma, épice alimentaire (82).

Les données précliniques ont démontré que la curcumine agit comme inducteur de l'apoptose. Cependant, elle pourrait altérer l'efficacité de la chimiothérapie par ses propriétés anti-oxydantes et pro-oxydantes connues.

Le Curcuma (*Curcuma longa*) agit en favorisant la production de la bile par le foie et en stimulant sa sécrétion dans l'intestin, en cas de digestion difficile et pour stimuler l'appétit. Il est utilisé en cancérologie pour son action protectrice digestive.

Origine : Asie.

Parties utilisées : Rhizome, découpé en petits fragments, étuvé ou ébouillanté, puis séché avant d'être réduit en poudre (83).

Propriétés : Le rhizome de Curcuma contient un ensemble de principes actifs, les curcuminoïdes, dont la curcumine est la plus abondante. Chimiquement, cette molécule possède des propriétés anti-oxydantes ainsi que des propriétés anti-inflammatoires.

La propriété oxydante permet de limiter la prolifération des cellules cancéreuses. Le Curcuma est également anti-angiogénique, il bloque la formation de nouveaux vaisseaux sanguins qui se développent pour nourrir la tumeur. Mais bloquant les vaisseaux, il peut aussi gêner l'action des traitements anticancéreux. Ainsi, le curcuma est exclusivement utilisé en dehors des chimiothérapies (82).

Formes et posologie : Le Curcuma se présente sous forme de poudre de rhizome ou d'extraits standardisés à 95 % de curcumine. Les troubles digestifs sont soulagés par la prise de 0,5 à 1 g de poudre, en infusion dans 150 ml d'eau, de préférence pendant les repas. Les extraits de Curcuma se prennent en général à la dose de 200 à 400 mg par jour.

Effets indésirables : sécheresse de la bouche, flatulences, brûlures d'estomac, allergies.

Contre-indications : obstruction des voies biliaires (calculs), maladie du foie, allergies.

Intéactions : les médicaments fluidifiants du sang, en particulier la warfarine (Coumadine®), les plantes aux propriétés anticoagulantes (ail, gingembre, ginkgo, ginseng, etc.), médicaments anti-inflammatoires.

En pratique, le Curcuma est à prendre préventivement ou en dehors des périodes de chimiothérapie.

4.4.3. Plantes pour lutter contre la toxicité organique spécifique

TOXICITE HEPATIQUE

Le Desmodium (*Desmodium adscendens*) possède une action détoxifiante et protectrice sur le foie. Il participe au bon fonctionnement hépatique et aide le foie à faire face aux agressions extérieures (notamment au cours d'une chimiothérapie).

Origine : Afrique équatoriale.

Parties utilisées : Parties aériennes, tiges, feuilles (83).

Propriétés : Le Desmodium est hépatoprotecteur, il augmente la résistance des hépatocytes en cas d'inflammation d'origine toxique ou infectieuse, particulièrement suite à un traitement médicamenteux ou à une chimiothérapie.

IV. LE CONSEIL OFFICINAL PAR LES MEDECINES ALTERNATIVES ET COMPLEMENTAIRES

Le Desmodium possède de nombreux principes actifs mais le mode d'action de la plante sur l'organisme est encore mal connu.

Il contient plusieurs principes actifs : flavonoïdes, alcaloïdes d'isoquinoline, acides gras (environ 3%), saponosides, anthocyanosides, dérivés de tryptamine.

Les saponosides seraient à l'origine des propriétés hépatoprotectrices de la plante.

Posologie : Pour prévenir les effets secondaires d'une chimiothérapie, le desmodium doit être consommé deux jours avant et au moins pendant dix jours après la séance. La plante est généralement utilisée en infusion ou en décoction (10 g de desmodium par litre d'eau bouillante pendant environ 15 minutes).

Effets indésirables : Aucun

Contre-indications : Pas de contre-indication

Intéactions : Pas d'intéaction connue.

Pour accompagner les chimiothérapies, le Desmodium prévient efficacement les effets indésirables et aide ainsi à mieux supporter les traitements : les nausées sont diminuées, la récupération devient plus rapide. Le desmodium en EPS est à privilégier plutôt que des gélules (83).

4.4.4. Plantes pour lutter contre les troubles généraux

Des études en double aveugle contre placebo ont montré les effets bénéfiques de la **Passiflore officinale (*Passiflora incarnata* L.)** sur la qualité du sommeil et son intérêt dans l'anxiolyse (72).

L'utilisation de la Passiflore repose essentiellement sur son usage traditionnel.

Administrée à 36 patients souffrant d'anxiété généralisée, la passiflore a montré une activité supérieure à un anxiolytique de la famille des benzodiazépines, mais cet effet a disparu au bout d'une semaine de traitement (83).

Origine : Mexique et Amérique du Sud

Parties utilisées : feuilles, fleurs, fruits. Les feuilles sont séchées, pour être utilisées en infusion. On les trouve aussi sous forme d'extrait fluide ou en poudre.

La Passiflore est traditionnellement utilisée comme sédatif dans les insomnies, les états anxieux, les palpitations.

Propriétés : Les principes actifs de la Passiflore sont des flavonoïdes, des bêtacarbolines, ainsi que des composants très minoritaires comme le maltol et, peut-être, des alcaloïdes de la famille des harmalines.

Les mécanismes d'action de la passiflore sont mal connus. La Passiflore aurait chez l'animal des effets sédatifs, hypnotiques, anxiolytiques, antispasmodiques et anticonvulsivants en interférant avec le système GABAergique. Les flavones pourraient être à l'origine de ces effets.

L'EMA considère comme « traditionnellement établi » l'usage de la passiflore pour « soulager les symptômes modérés de stress et les troubles du sommeil

qui en découlent ». Elle recommande d'en réserver l'usage aux adultes et aux enfants de plus de douze ans (83).

Formes et posologie : En infusion, pour 150 ml d'eau bouillante, la dose est d'une cuillerée à café (soit 1 à 2 g) de poudre de passiflore, infusée pendant 10 minutes. Une à quatre prises par jour sont recommandées, entre les repas, dont une de préférence 30 minutes avant le coucher en cas de troubles du sommeil.

Effets indésirables : Rares : nausées, troubles digestifs, vomissements et réactions allergiques.

En raison de son effet sédatif, la passiflore peut être responsable d'une baisse de la vigilance et se révéler dangereuse pour les personnes qui conduisent des véhicules ou qui utilisent des machines-outils.

Contre-indications : Aucune

Intéactions : *Du fait de son action sédatif, la passiflore pourrait augmenter le risque de somnolence de nombreux médicaments : benzodiazépines, antidépresseurs, antiépileptiques, neuroleptiques antipsychotiques, etc.*

La passiflore pourrait augmenter l'effet des médicaments destinés à fluidifier le sang (anticoagulants) et aggraver le risque de saignement.

Enfin, la passiflore peut interagir avec d'autres plantes qui agissent sur le système nerveux ou la coagulation sanguine : angélique, ail, gingembre, ginkgo, trèfle rouge, valériane, millepertuis, kava, etc.

Dénuée de toxicité, la passiflore est une alternative phytothérapeutique intéressante pour les troubles du sommeil et l'anxiété provoqués par la chimiothérapie.

D'autres plantes sédatives possèdent les mêmes propriétés que la Passiflore : *Tilleul, Valériane, Eschscholtzia, Mélisse, Aubépine, Houblon.*

4.5. Avantages et inconvénients de la phytothérapie chez le patient anticancéreux

Les plantes possèdent de nombreux avantages. Elles sont d'origine naturelle.

Généralement, les plantes médicinales ne provoquent que très peu d'effet indésirable. Les plantes possèdent des principes actifs très puissants et très nombreux dans les différentes parties de la plante.

La phytothérapie ouvre un très large champ thérapeutique.

Cependant, elle présente aussi des inconvénients : tout ce qui est « naturel » n'est pas inoffensif. Certaines plantes sont toxiques et d'autres peuvent être nocives en interaction avec d'autres plantes, des médicaments ou contre-indiquées dans certaines pathologies.

- *Les femmes atteintes d'un cancer hormono-dépendant doivent éviter les plantes qui contiennent des phyto-oestrogènes, des molécules qui imitent l'action des hormones féminines dans l'organisme. Ces plantes sont le trèfle rouge (*Trifolium pratense*), l'actée à grappes noires (*Actea* ou *Cimicifuga racemosa*), le soja (*Glycine max*), la ballote (*Ballota nigra*), la bourrache (*Borago officinalis*).*

- Les plantes à effet circulatoire comme *la Vigne Rouge (Vitis vinifera)*, *le Marron*

d'Inde (*Aesculus hippocastanum*), le Ginkgo Biloba (*Ginkgo Biloba*), le Petit Houx (*Ruscus aculeatus*) sont déconseillées lors du traitement par chimiothérapie. Ces substances ont montré des effets protecteurs sur les parois des vaisseaux sanguins: augmentation du tonus des veines, diminution de la perméabilité des plus petits vaisseaux (les capillaires), fluidifiant le sang (ce qui améliore l'irrigation des organes), en protégeant la paroi des vaisseaux sanguins, voire en augmentant leur diamètre. Elles sont contre-indiquées lors d'une thrombopénie chimio-induite, car il existe un risque hémorragique.

- Le millepertuis (***Hypericum perforatum***) est une plante utilisée dans le traitement des états dépressifs transitoires, légers à modérés. Cet usage est confirmé par de nombreuses études cliniques. Toutefois, le millepertuis interagit avec un très grand nombre de médicaments et de plantes, ce qui en limite fortement l'utilisation. Ce phénomène est dû à l'augmentation de l'activité enzymatique hépatique par l'hyperforine, principe actif du millepertuis. La plante est un inducteur des CYP 2C/3A et augmente l'élimination des anticancéreux représentant un risque d'échec du traitement. Cette plante est donc contre-indiquée avec certaines chimiothérapies (72).

5. TABLEAU RECAPITULATIF DE LA PRISE EN CHARGE OFFICINALE

Tableau récapitulatif de la prise en charge des effets indésirables de la chimiothérapie anticancéreuse par homéopathie, aromathérapie et phytothérapie

Effets indésirables		HOMEOPATHIE		AROMATHERAPIE	PHYTOTHERAPIE
Anémie	Toxicité hématologique	Medulloss 8DH 1 ampoule le matin, à jeun	China rubra 9CH Ferrum muriaticum 9CH 5 granules de chaque le soir	Huile essentielle de Ravintsara 2 gouttes 3 fois par jour sur un support neutre, per os 4 gouttes au niveau de la voute plantaire ou sur le thorax, matin et soir	Gingembre (frais ou sec) Mâchonner une tranche de gingembre frais Faire une infusion (une tranche de rhizome frais ou 0,5 à 1 g de rhizome séché dans une tasse d'eau bouillante) Dose journalière: 1,5g pendant les 3 jours précédents et les 3 jours après la chimiothérapie
Thrombopénie			Crotalus horridus 9CH Bothrops lanceolatus 9CH 5 granules de chaque le soir		
Leucopénie			Natrum muriaticum 9CH Silicea 9CH 5 granules de chaque le soir		
Nausée et vomissement	Cocculine® Le jour de la chimiothérapie: 1 dose matin et soir ou 2 comprimés 3 fois par jour pendant 3 jours	Si nausées améliorées par vomissements Nux vomica 5CH 5 granules à la demande si nausées	Huile essentielle de Citronnier 2 gouttes 3 fois par jour sur un support adapté., per os 2 gouttes d'essence dans 2 gouttes d'huile végétale en application locale, 2 fois par jour. ! PATIENTS THROMBOPÉNIQUES		
Constipation		Si nausées non améliorées par vomissements Ipeca 5CH 5 granules à la demande si nausées			
		Si nausées avec intolérance aux odeurs Colchicum automnale 9CH 5 granules à la demande			
Toxicité digestive	Nux vomica 5CH 5 granules matin et soir	Si patient sous opiacés Opium 5CH 5 granules matin et soir			
		Si sécheresse des muqueuses et inertie rectale Alumina 5CH 5 granules matin et soir			
Diarrhée	Diaralia® 1 comprimé toutes les heures	Si insécurité sphinctérienne Aloe 5CH 5 granules après chaque selle			
		Si épuisement Phosphoricum acidum 15CH 5 granules au coucher Si diarrhées très fréquentes et douloureuses Veratum album 9CH 5 granules après chaque selle			

IV. LE CONSEIL OFFICINAL PAR LES MEDECINES ALTERNATIVES ET COMPLEMENTAIRES

Toxicité cutanéomuqueuse et des phanères					
Alopécie		<p><i>Pour stimuler la repousse après la fin du traitement</i></p> <p>Natrum muriaticum 9CH Selenium metallicum 9CH <i>5 granules de chaque matin et soir</i> Thallium aceticum 15 CH <i>5 granules au coucher</i></p>			
Mucite et autres atteintes buccales		<p>Kalium bichromicum 9CH Mercurius corrosivus 7CH <i>5 granules de chaque une fois par jour en prévention et 3 à 5 fois par jour en curatif</i></p>			
Atteintes unguéales		<p>Antimonium crudum 9CH Graphites 9CH <i>5 granules de chaque matin et soir</i></p>			
Syndrome « main-pied »		<p>En phase érythémateuse Bovista gigantea 5CH Carbo animalis 5CH <i>5 granules de chaque matin et soir</i></p>			
		<p>En phase de desquamation Graphites 9CH Petroleum 9CH <i>5 granules de chaque matin et soir</i></p>			
Autres atteintes cutanées		<p>Pommade au calendula à 4% <i>1 à 3 applications par jour</i></p>	<p><i>Si sécheresse cutanée</i> Petroleum 9CH <i>5 granules matin et soir</i> Natrum muriaticum 9CH Arsenicum album 9CH <i>5 granules au coucher</i></p>		
			<p><i>Si prurit et urticaire</i> Apis mellifica 15CH Poumon histamine 15 CH <i>En prévention, 5 granules de chaque 1 fois par jour</i> <i>En curatif, 5 granules de chaque toutes les 15' pendant 1 à 2h puis esa</i></p>		

IV. LE CONSEIL OFFICINAL PAR LES MEDECINES ALTERNATIVES ET COMPLEMENTAIRES

Hépatique	<p>Chelidonium composé 5 granules ou 15 gouttes avant les principaux repas A COMMENCER 48h APRES LA CHIMIOTHERAPIE</p>	Desmodium <i>En infusion, la dose est de 10g pour 1L d'eau pendant 15 minutes, 1/jour</i>
Neurologique	<p>Nerfs 8DH 1 ampoule à jeun Phosphorus 15CH 5 granules le matin à jeun</p>	<p><i>Si oxalipatine</i> Oxalicum acidum 15CH 5 granules le soir</p> <p><i>Si fourmillements et fissures</i> Petroleum 9CH 5 granules matin et soir</p>
Organes reproducteurs	<p>Achéane® 1 comprimé 4 fois par jour Lachesis mutus 15CH 1 dose par semaine Belladonna 9CH 5 granules à chaque bouffée</p>	
Rein	<p>Rénine 8DH 1 ampoule à jeun Berberis vulgaris 4CH 5 granules matin et soir A COMMENCER 48h APRES LA CHIMIOTHERAPIE</p>	
Vessie	<p>Serum anticolibacillaire 8DH 1 ampoule perlinguale 4 fois par jour pendant 3 jours Cantharis 9CH Mercurius corrosivus 9CH 5 granules de chaque toutes les heures le 1^{er} jour puis 4 fois par jour les jours suivants Septia officinalis 9CH 5 granules au coucher</p>	
Asthénie	<p>Aceticum acidum 15CH China rubra 9CH Phosphoricum acidum 30CH 5 granules de chaque matin et soir</p>	
Douleur	<p>Rhus toxicodendron 9CH Ruta graveolens 9CH 5 granules de chaque ts les matins</p>	<p><i>Si aggravation la nuit</i> Radium bromatum 15CH 5 granules au coucher</p>
Troubles psychologiques	<p>Ignatia amara 15CH 1 dose à répéter selon les besoins Zenalia® 1 comprimé matin et soir</p>	<p>Passiflore <i>En infusion, la dose est d'une cuillerée à café (soit 1 à 2 g) de poudre de passiflore, infusée pendant 10 minutes, 1 à 4 fois par jour</i></p> <p>Huile essentielle de Petit Grain Bigarade - 2 gouttes dans une cuillère de miel ou d'huile - 2 gouttes dans 2 gouttes d'huile végétale en application sur les plexus nerveux ou en olfaction - En diffusion atmosphérique ou dans le bain</p> <p>Huile essentielle de Lavande Officinale - 2 gouttes 3 fois par jour sur un support adapté. - 3 gouttes sur la vouite plantaire, la face interne des poignets ou le plexus solaire</p> <p>! PATIENTS THROMBOPENIQUES ! SEDATION</p>
Toxicité organique spécifique		
Troubles généraux		

CONCLUSION

Le cancer est une maladie complexe et constitue un problème majeur en Santé Publique touchant tous les pays. La prise en charge d'un cancer ne s'arrête pas seulement au traitement de la maladie. En parcourant les différentes thérapeutiques cytotoxiques du cancer, nous avons pu constater qu'elles étaient à l'origine de nombreux effets indésirables. Ces derniers peuvent considérablement modifier la qualité de vie des patients atteints de cancer.

A l'échelle du pharmacien, en complément de la thérapeutique allopathique, une nouvelle approche se développe, encore très peu connue en cancérologie : les médecines alternatives et complémentaires. Parmi ces médecines, l'homéopathie, l'aromathérapie et la phytothérapie constituent une véritable richesse thérapeutique.

Utilisée par un tiers des patients atteints de cancer, l'homéopathie est un atout précieux dans la prise en charge officinale, puisqu'elle est dénuée d'effets indésirables, de contre-indication, d'interactions avec les anti-cancéreux, de dépendance ou d'accoutumance. Large choix de médicaments homéopathiques et facile d'emploi, l'homéopathie a fait ses preuves dans l'amélioration de la qualité de vie des malades.

L'aromathérapie, issues de plantes aromatiques, et la phytothérapie, provenant de plantes médicinales, sont « la médecine naturelle par excellence ». Toutefois, « naturelle » ne signifie pas sans danger. L'aromathérapie et la phytothérapie possèdent des effets indésirables, des contre-indications et des interactions avec de nombreux anti-cancéreux. L'utilisation de ces thérapeutiques doit faire appel à des professionnels sérieux et formés à l'aromathérapie et à la phytothérapie, et être discutés avec l'oncologue. Si elles sont employées correctement, elles peuvent être dotées de vertus thérapeutiques remarquables.

Les médecines alternatives et complémentaires possèdent un avenir prometteur et pourraient devenir des médecines innovantes grâce aux études scientifiques et à la délivrance de brevets, dans le domaine de la cancérologie. Des recherches restent à poursuivre pour mieux comprendre les mécanismes d'action et les effets indésirables, contre-indications et interactions médicamenteuses.

Les médecines alternatives et complémentaires et l'allopathie offrent de nouvelles possibilités thérapeutiques avec des mécanismes d'action et des propriétés différents alliant le côté naturel et le côté chimique.

Enfin, une des principales missions du pharmacien est l'accompagnement personnalisé du patient. Les échanges et le suivi font partie intégrante de la prise en charge en cancérologie. La communication et l'information permettent au patient atteint de cancer de devenir acteur de sa santé mais aussi d'obtenir une meilleure acceptation et compliance au traitement. Le pharmacien a pour objectif de prendre en compte la diversité des besoins des malades ainsi que ceux de leur entourage.

BIBLIOGRAPHIE

1. Institut national du cancer. Les cancers en France en 2016 - L'essentiel des faits et chiffres [Internet]. 2017 Février. Disponible sur: e-cancer.fr
2. Institut national du cancer. Vivre pendant et après un cancer [Internet]. 2007 oct. Disponible sur: e-cancer.fr
3. Institut national du cancer. Qu'est-ce qu'un cancer? [Internet]. 2008 Juin. Disponible sur: e-cancer.fr
4. Centre Paul Strauss - Centre régional de lutte contre le cancer. Cancer & Soins - Comprendre le cancer. Disponible sur: <http://www.centre-paul-strauss.fr>
5. WHO/OMS. Cancer - Aide mémoire n°297. mars 2017; Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/fr/>
6. Symbiose et évolution: à l'origine de la cellule eucaryote [Internet]. Encyclopédie de l'environnement. 2016. Disponible sur: <http://www.encyclopedie-environnement.org/vivant/symbiose-evolution-lorigine-de-cellule-eucaryote/>
7. Thinglink. Les chromosomes se situent dans le noyau de la cellule [Internet]. 2016. Disponible sur: <https://www.thinglink.com/scene/781537682185519105>
8. Dr Marie-Claude Lebart - Université Pierre et Marie Curie - Paris VI. La régulation du cycle cellulaire [Internet]. 2004. Disponible sur: <http://www.snv.jussieu.fr/bmedia/index.htm>
9. BBC Bitezise Biology - DNA and the genome. Genome - Mutations [Internet]. Disponible sur: <http://www.bbc.co.uk/education/guides/zc499j6/revision>
10. Lacave R, Larsen C-J, Robert J. Cancérologie fondamentale. Montrouge: John Libbey Eurotext; 2005. 437 p.
11. Biologie cellulaire et moléculaire [Internet]. 2017. Disponible sur: <http://www.deboecksuperieur.com/ouvrage/9782804160111-biologie-cellulaire-et-moleculaire>
12. Université Pierre et Marie Curie. Cancérologie générale; Chapitre 3 : Biologie du cancer - Niveau DCEM1. 2015.
13. Cortèse Thomas et Zemmar Abdel. Etudes de p53 et blocage du cycle cellulaire en G1/S. Université Paul Sabatier à Toulouse; 2006 2007.
14. Douglas Hanahan, Robert A. Weinberg. The Hallmarks of Cancer. Cell Rev. janv 2000;100.
15. Bellesoeur A, Cabel L, Hutt E, Moustarhif M, Kurtz J-E. Cancérologie : Module 10. Edition 2013. Editions Vernazobres-Grego; 2013. 381 p.
16. Centre François Besse, centre de lutte contre le cancer de Basse-Normandie. Cancer et environnement [Internet]. 2006. Disponible sur: <http://www.sante-environnement-travail.fr>
17. Eléonore Lamoglia/Institut Curie. De la tumeur initiale aux métastases: une multite d'évènements [Internet]. 2013. Disponible sur: <https://curie.fr>
18. Le plan cancer [Internet]. Gouvernement.fr. Disponible sur: <http://www.gouvernement.fr/action/le-plan-cancer>
19. Institut national du cancer. Réduire le risque de cancer [Internet]. 2017. Disponible sur: e-cancer.fr
20. Anticancéreux: Les points essentiels [Internet]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anticancereux-les-points-essentiels>
21. Pr. J-F Heron. La chimiothérapie. In Faculté de Médecine de Caen - France; 2003.
22. L. Monassier. Les anticancéreux - DCEM3 Pharmacologie à Strasbourg. 2012.
23. Vincent Bianchi, Sarra El Anbassi. Médicaments. De boeck. 2012.

24. Durand DV, Le Jeune C. Guide pratique des médicaments Dorosz 2016. 35e édition. MALOINE; 2015. 1940 p.
25. Dr. Chantal KOHLER. Les cellules sanguines. 2010.
26. Pr. J-F Heron - Faculté de Médecine de Caen - France. Toxicités de la chimiothérapie [Internet]. 2017. Disponible sur: <http://www.oncoprof.net>
27. Centre Léon Berard à Lyon. Toxicité médullaire - Gestion des effets indésirables [Internet]. Disponible sur: <http://www.centreleonberard.fr>
28. Apro MS, Bohlius J, Cameron DA, Dal Lago L, Donnelly JP, Kearney N, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. janv 2011;47(1):8-32.
29. Smith TJ, Hatcheressian J, Lyman GH, Ozer H, Armitage JO, Balducci L, et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 juill 2006;24(19):3187-205.
30. Driffa Moussata. Prise en charge des principaux effets secondaires de la chimiothérapie cytotoxique [Internet]. 2017. Disponible sur: www.jle.com
31. Vidal Recos [Internet]. 2017. Disponible sur: [vidal.fr](http://www.vidal.fr)
32. Choices NHS. Vitamin B12 or folate deficiency anaemia - NHS Choices [Internet]. 2016. Disponible sur: <http://www.nhs.uk/conditions/Anaemia-vitamin-B12-and-folate-deficiency/Pages/Introduction.aspx>
33. M. Milano. Cancer, anémie et place de l'érythropoïétine [Internet]. *J. Pharm. Clin.* Vol. 24; 2005. Disponible sur: www.jle.com
34. Anémie et cancer - AFSOS [Internet]. Association Francophone des Soins Oncologiques de Support. Disponible sur: <http://www.afsos.org/fiche-referentiel/anemie-et-cancer/>
35. Les Soins Oncologiques de Support d'hier à demain: les facteurs de croissance hématopoïétiques - ReCoPrat [Internet]. Disponible sur: www.recopratt.com
36. L'Acte transfusionnel [Internet]. Disponible sur: www.ints.fr
37. Daly-Schweitzer N. Suivi et accompagnement des patients traités pour cancer. Issy les Moulineaux: Elsevier Masson; 2008. 320 p.
38. Candidoses [Internet]. Institut Pasteur. 2015. Disponible sur: www.pasteur.fr
39. Syndrome main pied - Effets secondaires des traitements anti cancer | Roche [Internet]. Disponible sur: www.roche.fr
40. Nuria Kotecki, Christine Janicki, Eve Desmedt. Le syndrome main-pied [Internet]. *Bulletin infirmier du cancer*; 2012. Disponible sur: projet.chu-besancon.fr
41. G.E. Piérard, P. Paquet, C. Piérard-Franchimont, A. Rorive, P. Quatresooz. Réactions cutanées indésirables à la chimiothérapie et leurs traitements. 2007.
42. Bessis D, Guillot B, Dereure O. Effets cutané-muqueux indésirables des chimiothérapies antitumorales. In: *Manifestations dermatologiques des maladies du système hématopoïétique et oncologie dermatologique* [Internet]. Springer Paris; 2009. p. 286-99. Disponible sur: http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-2-287-72092-5_23
43. Bonnes Pratiques d'utilisation d'une Chambre à Cathéter Implantable (CCI) - L'extravasation [Internet]. Disponible sur: www.omedit-centre.fr
44. Oncomip - Prise en charge de l'extravasation de chimiothérapie [Internet]. Disponible sur: oncomip.org
45. Ligue contre le cancer. Sexualité et cancer - Information destinée aux hommes. 2011.
46. Ligue contre le cancer. Sexualité et cancer - Information destinée aux femmes

- [Internet]. 2011. Disponible sur: ligue-cancer.net
47. Institut national du cancer. Conséquences des traitements des cancers et préservation de la fertilité - Ref: ETAABMFERT13 | Institut National Du Cancer [Internet]. 2013. Disponible sur: e-cancer.fr
48. Fatigue et cancers - Fatigue [Internet]. Santé.fr. 2016. Disponible sur: <https://sante.fr/fatigue-et-cancers-fatigue-0>
49. Société française d'étude et de traitement de la douleur. Définition de la douleur [Internet]. Disponible sur: <http://www.sfetd-douleur.org/definition>
50. D'où vient la douleur cancéreuse ? [Internet]. Institut Curie. Disponible sur: curie.fr
51. Psycho-oncologie: anxiété et troubles anxieux en cancérologie - AFSOS [Internet]. Association Francophone des Soins Oncologiques de Support. Disponible sur: afsos.org
52. Psycho-oncologie : Dépression - AFSOS [Internet]. Association Francophone des Soins Oncologiques de Support. Disponible sur: afsos.org
53. Les moniteurs des pharmacies - Formation. Accompagner le patient anticancéreux à l'officine. Cahier 2 du n°3094. sept 2015; Vol n° 237.
54. NCCAM. Complementary and alternative medicine [Internet]. 2017. Disponible sur: <https://nccih.nih.gov>
55. OMS | Médecine traditionnelle: définitions [Internet]. WHO. Disponible sur: who.int
56. Dr Giraud Anne-Marie. Huiles essentielles et cancer. 2016.
57. Lau PM, Stewart K, Dooley M. The ten most common adverse drug reactions (ADRs) in oncology patients: do they matter to you? Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer. sept 2004;12(9):626-33.
58. Richardson JL, Marks G, Levine A. The influence of symptoms of disease and side effects of treatment on compliance with cancer therapy. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. nov 1988;6(11):1746-52.
59. Danno K, Colas A, Freyer G, Guastalla J-P, Duru G, Musial E, et al. Motivations of patients seeking supportive care for cancer from physicians prescribing homeopathic or conventional medicines: results of an observational cross-sectional study. Homeopathy J Fac Homeopathy. nov 2016;105(4):289-98.
60. Sarradon-Eck A, Bouhnik A-D, Rey D, Bendiane M-K, Huiart L, Peretti-Watel P. Use of non-conventional medicine two years after cancer diagnosis in France: evidence from the VICAN survey. J Cancer Surviv Res Pract. 1 févr 2017;
61. Verhoef MJ, Balneaves LG, Boon HS, Vroegindewey A. Reasons for and characteristics associated with complementary and alternative medicine use among adult cancer patients: a systematic review. Integr Cancer Ther. déc 2005;4(4):274-86.
62. Société Française d'Homéopathie - Historique [Internet]. Disponible sur: www.homeopathie-francaise.fr
63. Les médicaments homéopathiques [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2016. Disponible sur: <http://social-sante.gouv.fr>
64. Homeopathie Boiron, laboratoire pharmaceutique - Boiron [Internet]. Disponible sur: <http://www.boiron.fr/>
65. Fisher P. Cancer and quality of life. Homeopathy. 1 nov 2016;105(4):287-8.
66. Boiron M, Roux F, Wagner J-P. Accompagnement en oncologie. Courbevoie: Le Moniteur des pharmacies; 2014.
67. Bagot J-L. Cancer & homéopathie : Rester en forme et mieux supporter les traitements. Kandern (Allemagne): UNIMEDICA; 2012. 306 p.
68. Frenkel M. Is There a Role for Homeopathy in Cancer Care? Questions and

- Challenges. *Curr Oncol Rep.* sept 2015;17(9):43.
69. Dominique Baudoux. L'aromathérapie scientifique [Internet]. Disponible sur: <http://www.college-aromatherapie.com/aromatherapie-et-publications/aromatherapie-scientifique-preserver-la-sante>
70. Pharmacopée française - Substances d'origine végétale - ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Pharmacopee-francaise-Substances-d-origine-vegetale>
71. Blanchard J-M. Cinnamomum camphora à cinéole (ravintsara), une plante au service de la prévention des infections nosocomiales en milieu hospitalier? *Phytothérapie.* 1 févr 2007;5(1):15-20.
72. Les moniteurs des pharmacies. *Aroma&Phyto. Compil' de l'été 2015.* n°3090. 18 juill 2015;
73. Tayarani-Najaran Z, Talasaz-Firoozi E, Nasiri R, Jalali N, Hassanzadeh M. Antiemetic activity of volatile oil from *Mentha spicata* and *Mentha × piperita* in chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Ecancermedicalscience.* 2013;7:290.
74. Les moniteurs des pharmacies - Formation. Les huiles essentielles. Cahier 2 du n°3104. 21 nov 2015;
75. Hay IC, Jamieson M, Ormerod AD. Randomized trial of aromatherapy. Successful treatment for alopecia areata. *Arch Dermatol.* nov 1998;134(11):1349-52.
76. Dyer J, Cleary L, McNeill S, Ragsdale-Lowe M, Osland C. The use of aromasticks to help with sleep problems: A patient experience survey. *Complement Ther Clin Pract.* févr 2016;22:51-8.
77. Fellowes D, Barnes K, Wilkinson S. Aromatherapy and massage for symptom relief in patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(2):CD002287.
78. Ho SSM, Kwong ANL, Wan KWS, Ho RML, Chow KM. Experiences of aromatherapy massage among adult female cancer patients: A qualitative study. *J Clin Nurs.* 2 mars 2017;
79. Linde K, Barrett B, Wölkart K, Bauer R, Melchart D. Echinacea for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev.* 25 janv 2006;(1):CD000530.
80. Ryan J. et coll . 45ème Congrès de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO). 2009.
81. Konmun J, Danwilai K, Ngamphaiboon N, Sripanidkulchai B, Sookprasert A, Subongkot S. A phase II randomized double-blind placebo-controlled study of 6-gingerol as an anti-emetic in solid tumor patients receiving moderately to highly emetogenic chemotherapy. *Med Oncol Northwood Lond Engl.* avr 2017;34(4):69.
82. López-Lázaro M. Anticancer and carcinogenic properties of curcumin: considerations for its clinical development as a cancer chemopreventive and chemotherapeutic agent. *Mol Nutr Food Res.* juin 2008;52 Suppl 1:S103-127.
83. Vidal. Les plantes de A à Z [Internet]. Disponible sur: eureka-vidal.fr

Prise en charge des effets indésirables de la chimiothérapie anticancéreuse à l'officine par homéopathie, aromathérapie et phytothérapie

Présentée et soutenue publiquement par : CAROL Marlène

Directeur de thèse : COSTE Agnès, MCU-PH, Parasitologie

Faculté des sciences pharmaceutiques, à Toulouse, le Vendredi 30 Juin 2017

RESUME

Première cause de décès en France, le cancer résulte d'un dysfonctionnement de certaines cellules de l'organisme. La chimiothérapie anticancéreuse constitue une des thérapeutiques pour soigner la maladie. Cependant, elle est à l'origine de nombreux effets indésirables tels que la toxicité hématologique (anémie, neutropénie, thrombopénie), la toxicité digestive (nausées, vomissements), la toxicité cutanéomuqueuse et des phanères (alopécie, mucite, syndrome main-pied). Les répercussions sur la vie quotidienne sont fréquentes : fatigue, anxiété, insomnie, douleur. Les médecines alternatives et complémentaires représentent un atout précieux dans la prise en charge officinale des effets indésirables, en complément du traitement allopathique prescrit par l'oncologue. L'homéopathie, l'aromathérapie et la phytothérapie offrent plusieurs possibilités thérapeutiques pour améliorer la qualité de vie des patients. Dans cette thèse seront décrits les différents conseils officinaux en homéopathie, aromathérapie et phytothérapie, puis synthétisés sous forme d'un tableau, à l'aide d'un ouvrage ainsi que d'études scientifiques.

Side effects care of anticancer chemotherapy at the pharmacy by homeopathy aromatherapy and herbal medicine

Cancer, the first cause of death in France, results from some of the body cells dysfunctioning. Anticancer chemotherapy constitutes one of the therapies meant to treat the disease. However, it causes numerous side effects such as haematological toxicity (anemia, neutropenia, thrombopenia), digestive toxicity (nausea, vomiting), cutaneous-mucosal and skin appendage toxicity (alopecia, mucositis, hand-foot syndrome). Consequences on every day life are common: weakness, anxiety, insomnia, pain. Alternative and complementary medicine represent a precious asset in the officinal care of side effects, in addition to the allopathic treatment prescribed by the oncologist. Homeopathy aromatherapy and herbal medicine provide several therapeutic possibilities to improve the patients' life quality. In this thesis, there will be described various officinal advice in homeopathy aromatherapy and herbal medicine, then synthesized in a chart, using a book as well as scientific studies.

MOTS-CLES : *Effets indésirables, chimiothérapie, cancer, homéopathie, aromathérapie, phytothérapie, médecine alternative et complémentaire.*

Discipline administrative : Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie.

Faculté des sciences pharmaceutiques – 35, chemin des Maraîchers – 31400 Toulouse, France.