

2022-2023

Thèse pour le diplôme d'état de Docteur en pharmacie d'Officine

Place de la phytothérapie dans la population pédiatrique traitée par anticancéreux

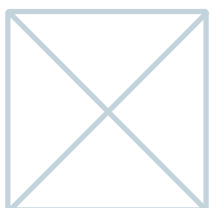
Analyse de la prise en charge complémentaire des troubles digestifs, nausées et vomissements, troubles de l'appétit et troubles du sommeil et de l'anxiété

MAHOT Orianne |

Sous la direction de Mme DERBRE Séverine |
Et Mme BOURNEAU-MARTIN Delphine

Membres du jury

Anne LANDREAU | Présidente
Séverine DERBRE | Directrice
Delphine BOURNEAU-MARTIN | Co-directrice
Mylène DUPLAN | Membre
Laurence SPIESSER-ROBELET | Membre
Mathieu CORVAISIER | Membre
Mathieu LATTE | Membre



Soutenue publiquement le :
30 janvier 2023



L'auteur du présent document vous autorise à le partager, reproduire, distribuer et communiquer selon les conditions suivantes :



- Vous devez le citer en l'attribuant de la manière indiquée par l'auteur (mais pas d'une manière qui suggérerait qu'il approuve votre utilisation de l'œuvre).
- Vous n'avez pas le droit d'utiliser ce document à des fins commerciales.
- Vous n'avez pas le droit de le modifier, de le transformer ou de l'adapter.

Consulter la licence creative commons complète en français :
<http://creativecommons.org/licences/by-nc-nd/2.0/fr/>

Ces conditions d'utilisation (attribution, pas d'utilisation commerciale, pas de modification) sont symbolisées par les icônes positionnées en pied de page.



REMERCIEMENTS

A ma directrice, **Séverine DERBRE** et à ma co-directrice, **Delphine BOURNEAU MARTIN**. Un grand merci pour m'avoir accompagnée dans ce travail. Merci pour votre confiance, votre rigueur et vos conseils qui m'ont permis de toujours m'améliorer dans l'élaboration de cette thèse.

Mme DERBRE, merci pour la qualité de vos enseignements en pharmacognosie et phytothérapie et de m'avoir transmis cette passion. Mme BOURNEAU-MARTIN, merci à vous de m'avoir accueillie dans le service de pharmacovigilance lors de l'année hospitalo-universitaire, j'ai beaucoup appris à vos côtés.

A **Anne LANDREAU**. Merci de me faire l'honneur de présider cette thèse. J'ai pris beaucoup de plaisir à suivre vos enseignements de qualité, merci de nous avoir fait partager vos connaissances et votre passion pour la mycologie et la botanique.

A **Céline & Mathieu LATTE**. Un grand merci de m'avoir accueillie lors de mon stage de 6^{ème} année. Je n'oublierai jamais tout ce que vous m'avez appris. J'ai passé des mois incroyables à vos côtés. C'est à vous que je dois la pharmacienne que je suis aujourd'hui. Merci Mathieu d'être présent aujourd'hui.

A **Mylène DUPLAN, Laurence ROBELET-SPIESSER** et **Mathieu CORVAISIER**. Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse.

Merci à **l'ensemble de l'équipe enseignante de la faculté de pharmacie d'Angers**, pour votre accompagnement, votre rigueur et tout ce que vous nous avez appris durant ces 6 années d'études.

Merci à **toutes les équipes officinales** qui m'ont accueillie lors de ces années d'études, et à la **pharmacie du Boulevard** pour m'avoir fait confiance et pour m'accompagner dans ces débuts.

Merci à **mes parents**, Denis et Stéphanie, pour leur amour et leur soutien sans failles durant les bons moments comme les plus difficiles. Merci d'avoir fait de moi celle que je suis aujourd'hui. A mon frère, Thibaut, et à toute ma famille qui m'ont toujours épaulé. Merci à eux. Merci à Marie-Laure et Thierry pour m'avoir accueillie.

Merci à **tous les copains de la fac** : Jade, Pauline, Marine, Mélissa, Charline, Viviane, Brian, Maëlle, Lucie, Antoine et Tuan, sans qui rien n'aurait été pareil durant ces belles années. A tous ces instants partagés ensemble, aux traquenards et à ces fous rire. Et à tous les moments à venir.

Merci à **tous les copains qui sont toujours présents** : Adeline, Pauline, Mathilda, Charline et Morgan, présentes depuis tant d'années ; Jeanne, merci d'avoir contribué à ma formation et de m'avoir soutenue et sauvée dans mon premier remplacement que je n'oublierai jamais ; et à tous les autres.

A la **road trip family** : Emeline, Hamza, Brice, Elsa et Valou. A tous nos voyages passés et futurs, à ces moments passés à vadrouiller sur les routes, à toutes nos parties de jeux et nos délires, à toutes ces belles découvertes ensemble. Hâte de partager de nouvelles aventures choses avec vous ! Vous êtes une deuxième famille. *Buleria*.

A **Valentin**, pour ta patience devant ce travail de thèse. Merci pour ton amour et ton soutien. Merci d'être à mes côtés. Merci pour tout.

A **mon papi**, pour qui le travail et la rigueur étaient de belles valeurs et pour qui j'ai continué de « bien travailler ». Je pense fort à toi aujourd'hui.

Merci à tous

Sommaire

LISTE DES ABREVIATIONS

INTRODUCTION

1. Enquête au CHU d'Angers

- 1.1. Matériels et Méthodes
- 1.2. Résultats
- 1.3. Discussions
- 1.4. Conclusion

2. Matériels et Méthodes

- 2.1. Etablissement de la liste des traitements anticancéreux et traitements adjuvants
- 2.2. Etudes bibliographiques des plantes utilisées pour soulager les nausées/vomissements, les troubles de l'appétit, digestifs, du sommeil et l'anxiété.
 - 2.2.1. Etablissement de la liste de plantes et des « fiches plantes »
 - 2.2.2. Indication
 - 2.2.3. Mécanisme d'action
 - 2.2.4. Efficacité
 - 2.2.5. Interactions médicamenteuses
 - 2.2.6. Toxicité
 - 2.2.7. Population cible
 - 2.2.8. Rapport bénéfice risque
 - 2.2.9. Produits de phytothérapie

3. Résultats et discussion

- 3.1. Traitements anticancéreux et traitements adjuvants utilisés en pédiatrie
 - 3.1.1. Traitements anticancéreux²¹
 - a) Cytotoxiques
 - b) Thérapie ciblée
 - c) Immunothérapie anti tumorale et immunomodulateurs
 - d) Autres
 - 3.1.2. Traitements adjuvants
 - a) Antiémétiques
 - b) Antibiotiques et antimycosiques
 - c) Troubles digestifs
 - d) Anti inflammatoire
 - e) Antalgiques
 - f) Anticoagulants
 - g) Supplémentation et autres
- 3.2. Liste de plantes utilisées dans la prise en charges des troubles digestifs bas, troubles de l'appétit, nausées et vomissements et troubles mineurs du sommeil et de l'anxiété
- 3.3. Sphère digestive : troubles digestifs bas
 - 3.3.1. Curcuma (*Curcuma longa*) - Rhizomes
 - a) Indication et mécanisme d'action
 - b) Efficacité
 - c) Toxicité
 - d) Interactions médicamenteuses
 - e) Discussion
 - 3.3.2. Fenouil doux (*Foeniculum vulgare var dulce*) - Graines
 - a) Indications et mécanisme d'action
 - b) Efficacité
 - c) Toxicité
 - d) Interactions médicamenteuses
 - e) Discussion
 - f) Produits de phytothérapie
 - 3.3.3. Gentiane (*Gentiana lutea*) - racines
 - a) Indication et mécanisme d'action
 - b) Efficacité

- c) Toxicité
- d) Interactions médicamenteuses
- e) Discussion
- 3.3.4. Mélisse (*Melissa officinalis*) – parties aériennes
 - a) Indication et mécanisme d'action
 - b) Efficacité
 - c) Toxicité
 - d) Interactions médicamenteuses
 - e) Discussion
 - f) Produit de phytothérapie
- 3.3.5. Menthe poivrée (*Mentha piperita*) - Feuilles et Huile essentielles (HE)
 - a) Indication
 - b) Efficacité
 - c) Toxicité
 - d) Interactions médicamenteuses
 - e) Discussion
 - f) Produits de phytothérapie
- 3.4. Sphère digestive : troubles de l'appétit
- 3.4.1. Absinthe (*Artemisia absinthium*) – sommités fleuries
 - a) Indication et mécanisme d'action
 - b) Efficacité
 - c) Toxicité
 - d) Interactions médicamenteuses
 - e) Discussion
- 3.4.2. Fenugrec (*Trigonellae foenumgraecum*) - graines
 - a) Indication et mécanisme d'action
 - a) Efficacité
 - b) Toxicité
 - c) Interactions médicamenteuses
 - d) Discussion
- 3.4.3. Gentiane (*Gentiana lutea*) - racines
 - a) Indication et mécanisme d'action
 - b) Efficacité
 - c) Toxicité
 - d) Interactions médicamenteuses
 - e) Discussion
- 3.5. Sphère digestive : Nausées et vomissements
- 3.5.1. Gingembre (*Zingiber officinale*) - Rhizomes
 - a) Indication et mécanisme d'action
 - b) Efficacité
 - c) Toxicité
 - d) Interactions médicamenteuses
 - e) Discussion
 - f) Produits de phytothérapie
- 3.5.2. Menthe poivrée (*Mentha piperita*) – Huile essentielle
 - a) Indication
 - b) Efficacité
 - c) Toxicité
 - d) Interactions médicamenteuses
 - e) Discussion
- 3.6. Sphère du système nerveux central : troubles du sommeil et troubles mineurs de l'anxiété
- 3.6.1. Aubépine (*Crataegus monogina*, *Crataegus laevigata*, *Crataegus pentagyna* ou *Crataegus azarolus*) – Sommités fleuries
 - a) Indication et mécanisme d'action
 - b) Efficacité
 - c) Toxicité
 - d) Interactions médicamenteuses

- e) Discussion
- 3.6.2. Houblon (*Humulus lupulus*) - cônes
 - a) Indication et mécanisme d'action
 - b) Efficacité
 - c) Toxicité
 - d) Interactions médicamenteuses
 - e) Discussion
- 3.6.3. Mélisse (*Melissa officinalis*) – sommités fleuries
 - a) Indication et mécanisme d'action
 - b) Efficacité
 - c) Toxicité
 - d) Interactions médicamenteuses
 - e) Discussion
- 3.6.4. Passiflore (*Passiflora incarnata*) – parties aériennes
 - a) Indications et mécanisme d'action
 - b) Efficacité
 - c) Toxicité
 - d) Interactions médicamenteuses
 - e) Discussion
- 3.6.5. Pavot de Californie (*Eschscholtzia californica*) – parties aériennes
 - a) Indication et mécanisme d'action
 - b) Efficacité
 - c) Toxicité
 - d) Interactions médicamenteuses
 - e) Discussion
- 3.6.6. Tilleul (*Tilia cordata*) – Fleurs
 - a) Indication et mécanisme d'action
 - b) Efficacité
 - c) Toxicité
 - d) Interactions médicamenteuses
 - e) Discussion
 - f) Produits de phytothérapie
- 3.6.7. Valériane (*Valeriana officinalis*)
 - a) Indication et mécanisme d'action
 - b) Efficacité
 - c) Toxicité
 - d) Interactions médicamenteuses
 - e) Discussion
 - f) Produit de phytothérapie
- 3.7. Autres sphères
- 3.7.1. Desmodium (*Desmodium adscendens*)
 - a) Indication et mécanisme d'action
 - b) Efficacité
 - c) Toxicité
 - d) Interactions médicamenteuses
 - e) Discussion
- 3.7.2. Ginkgo (*Ginkgo biloba*) – feuilles
 - a) Indication et mécanisme d'action
 - b) Efficacité
 - c) Toxicité
 - d) Interactions médicamenteuses
 - e) Discussion
- 3.7.3. Conclusion
- 3.8. Discussion

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

TABLE DES TABLEAUX
ANNEXES

Liste des abréviations

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

AINS : Anti Inflammatoire Non Stéroïdien

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANSES : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

ANSM : Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des produits de santé

BCR/ABL : *Breakpoint Cluster Region/ Abelson*

CA : Complément Alimentaire

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

CMBP : Comité de Médicament à Base de Plantes

CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance

CYP : Cytochrome P

DER : Ratio Drogue sur Extrait

DGCCRF : Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes

EGF : *Epidermal Growth Factor*

EP : Embolie Pulmonaire

EMA : Agence Européenne du Médicament

HE : Huile Essentielle

ITK : Inhibiteur des Tyrosines Kinases

INR : *International Normalized Ratio*

IRSS : Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine

MSKCC : *Memorial Sloan Kettering Cancer Center*

PgP : P-GlycoProtéine

RGO : Reflux Gastro-Œsophagien

TGI : Troubles Gastro-Intestinaux

TVP : Thrombose Veineuse Profonde

UGT : UDP glucuronyl-transférases

VEGF : *Vascular endothelial growth factor*

Introduction

Dans un contexte où les plantes sont de plus en plus utilisées à des fins thérapeutiques, beaucoup de patients atteints de cancer ont recours à ces médicaments pour pallier les effets indésirables de leur maladie ou de leurs traitements anticancéreux. C'est notamment le cas dans les services d'oncopédiatrie où les parents utilisent des produits à base de plantes pour aider leur enfants à mieux surmonter la maladie¹. À la suite d'une étude dans le service d'oncopédiatrie du CHU d'Angers, il est ressorti que les questionnements autour de l'utilisation de ces thérapeutiques sont en augmentation. Les réponses données par le service de pharmacovigilance impliquaient de nombreuses suspicions d'interactions entre les produits de phytothérapie et les traitements en cours. Mais bien souvent les recherches n'aboutissaient pas par manque de données.

Les produits naturels sont réputés pour être dénués de danger. Il est donc primordial d'alerter les familles quant aux interactions possibles et aux effets indésirables propres à ces plantes médicinales². D'autant plus que les familles des jeunes patients ne jugent pas utiles de maintenir informés les professionnels de santé en charge de leur enfant de l'utilisation concomitante de plantes alors qu'elles se trouvent démunies et ne savent pas toujours vers quel produit se tourner pour soulager leur enfant.

Cette thèse pose la problématique suivante : Peut-on proposer des produits de phytothérapie chez les enfants traités par des anticancéreux ? Et si oui, quels sont les plantes médicinales et les produits avec le meilleur rapport bénéfices/risques ?

Ainsi, ce plan de thèse suivra une démarche rigoureuse basée sur les preuves en analysant la littérature scientifique disponible sur le sujet. La première partie sera axée sur le travail réalisé au sein du CHU d'Angers lors de l'année hospitalo-universitaire de 2020. Il s'agit d'un état des lieux portant sur l'utilisation des plantes par les familles dans le service d'oncopédiatrie. La deuxième partie portera sur l'étude bibliographique exhaustive des plantes retenues pour cette étude. L'objectif étant de mettre en lumière leur intérêt dans la prise en charge des enfants atteints de cancer, ainsi que les interactions médicamenteuses possibles avec les traitements anticancéreux et adjuvants utilisés en pédiatrie, un point sera également réalisé sur ces différents traitements. Finalement, à des fins de communication de ces résultats vers le grand public, un livret à destination des familles et des équipes médicales et paramédicales sera proposé afin de guider les parents des patients et améliorer aux mieux leur prise en charge.

1. Enquête au CHU d'Angers

1.1. Matériels et Méthodes

Au CHU d'Angers, les questions relatives à la prise de produits de phytothérapie chez les patients sous anticancéreux ont augmenté ces dernières années dans le service d'oncopédiatrie. Le service de pharmacovigilance d'Angers étudie toutes ces demandes, pour connaître les risques d'interactions de ces plantes avec les traitements en cours. L'objectif principal du travail réalisé dans ce CHU, était de décrire notamment les plantes et les traitements les plus concernés par ces interrogations.

Pour cela, toutes les questions traitées par le centre régional de pharmacovigilance (CRPV) d'Angers, entre le 01/01/2016 et le 31/12/2019, ont été recueillies. Les variables qualitatives ont été analysées en nombre et en pourcentage et les médianes et leurs fourchettes ont été calculées pour les variables quantitatives.

Les produits d'origine animale ou humaine ont été exclus. Dans les cas où certaines demandes concernaient un produit commercial avec une formulation donnée, le CRPV a analysé une par une les plantes entrant dans la composition de ces produits.

Afin d'examiner de possibles interactions entre les plantes et les traitements, diverses sources bibliographiques ont été analysées : base de données PubMed, Hedrine, le *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (MSKCC) et l'Agence Européenne du Médicament (EMA). Des ouvrages ont également été consultés : *Stockley's herbal medicines interactions*³ et *Phytopharmacy an evidence-based guide to herbal medicinal products*⁴.

1.2. Résultats

L'étude a compris l'analyse de 20 dossiers, répartis sur 4 ans ([ANNEXE I](#)). Le nombre de ces dossiers a été multiplié par plus de 5 de 2016 à 2019.

Sur cette vingtaine de dossiers, il a été dénombré 118 interactions médicamenteuses, dont 82 d'ordre pharmacocinétique et 36 d'ordre pharmacodynamique. 80% de ces interactions concernent les anticancéreux, contre 20% pour les traitements adjuvants. La médiane d'interaction par dossier est de 1. A noter que pour la grande majorité des plantes, un manque de données concernant les interactions empêche de conclure.

Parmi ces dossiers, il a été cité 63 plantes différentes. La médiane du nombre de plantes par dossier est de 3. La plante la plus citée est le *Desmodium adscendens*. Les autres plantes les plus retrouvées sont les suivantes : l'armoise (*Artemisia annua*), le cassis (*Ribes nigrum*), la chlorelle (*Chlorella vulgaris*), le curcuma (*Curcuma longa*), le gingko (*Ginkgo biloba*), le gingembre (*Zingiber officinale*), la menthe poivrée (*Mentha piperita*), le ricin (*Ricinus communis*) et la spiruline (*Arthrospira platensis*).

Il était également question de 47 traitements, dont 25 anticancéreux : la vincristine et le méthotrexate étaient les plus fréquemment retrouvés. Quant aux traitements adjuvants, le cotrimoxazole, la dexaméthasone et l'ondansétron, ainsi que les antalgiques sont les molécules les plus souvent retrouvées.

1.3. Discussions

Les limites de cette étude sont marquées par l'absence de données concernant l'indication réelle des plantes, ainsi que les parties utilisées. En effet, il faut rappeler que l'organe concerné a son importance. Qu'on utilise une racine ou une feuille par exemple, cela n'impliquera pas les mêmes métabolites. Donc il ne s'agira pas des mêmes indications selon la drogue utilisée. L'efficacité, pour une indication donnée, qui en découle est donc compromise. Il a également été relevé l'absence de précision sur la préparation [poudre de plante, type d'extrait (solvant d'extraction, ratio drogue sur extrait)] et de la voie d'administration de ces produits.

Cet état des lieux est poursuivi par un travail bibliographique qui sera détaillé sur quelques-unes de ces plantes. L'objectif final étant d'établir une liste de produits de phytothérapie pouvant être utilisés chez les enfants atteints d'un cancer. Les plantes les plus utilisées et donc citées dans la partie précédente ont fait l'objet d'une analyse dans ce travail de thèse.

Parmi les plantes citées lors de cet état des lieux, l'armoise annuelle, la spiruline et la chlorelle ont été écartées. En effet, elles peuvent être utilisées dans un but chimio préventif⁵ ou anti-inflammatoire⁶. Or ce travail

traitera des plantes qui sont consommées dans l'idée de pallier les principaux effets indésirables des traitements anticancéreux ou de la maladie en elle-même. Il pourrait être intéressant de les étudier dans une étude plus large. Il en est de même pour le cassis. Les indications de cette plante selon l'agence européenne du médicament (EMA) sont la prise en charge des douleurs articulaires mineurs ou bien la prise en charge des troubles mineurs de la circulation⁷. Ici, il est probable que cette plante ait été utilisée pour la première indication. Celle-ci ne fera pas partie des indications traitées dans ce travail de thèse.

Pour établir la liste des indications à étudier, les monographies des plantes citées précédemment ont été consultées via le site de l'agence européenne du médicament pour connaître leur indication selon l'usage traditionnel ou l'usage bien établi. A cela, ont été ajoutés les troubles les plus rencontrés chez les personnes atteints d'un cancer⁸ pouvant être soulagés par des produits de phytothérapie.

Le travail de thèse qui suit cette étude préliminaire devra donc concerner les indications suivantes :

- Troubles du sommeil et troubles anxieux ;
- Troubles de l'appétit
- Nausées et vomissements
- Autres troubles digestifs

Ces derniers comprendront d'abord les ballonnements ou flatulences. Ce sont des problématiques qui, si on les traite, peuvent influencer sur l'appétit et l'appétence des patients. Les troubles digestifs bas de types diarrhées ou constipations ne seront pas traités dans ce travail de recherche qui exclura aussi le ricin. De même, les plantes à visée principalement cholagogues et cholérétiques ne seront pas abordées ici. Néanmoins une hépatotoxicité est également décrite en tant qu'effet indésirable importantes des chimiothérapies⁹. De ce fait, les plantes influençant la détoxification hépatique sont beaucoup utilisées. A notre connaissance aucun étude menée chez l'adulte et l'enfant, n'a démontré une réelle efficacité des produits de phytothérapie dans cette indication. Etant donné que le Desmodium est la plante la plus citée dans ce précédent état des lieux, une partie de ce travail va comprendre l'étude de cette plante avec l'allégation « détoxifiant ».

1.4. Conclusion

Ce travail a montré que l'usage de la phytothérapie devient une problématique de plus en plus fréquente dans le service d'oncopédiatrie du CHU d'Angers. Diverses plantes et produits sont utilisés. Il est à noter que ce sont des interactions d'ordre pharmacocinétiques prédominant dans cette étude préliminaire.

Pour répondre à la problématique de cette thèse, une étude bibliographique sur les plantes utilisées pour les troubles du sommeil et anxieux, les troubles de l'appétit, troubles digestifs hauts, et les nausées et vomissement a été réalisée. Des recherches sur le Desmodium ont également été effectuées.

Les indications, mécanisme d'action, données d'efficacité, effets indésirables et les interactions médicamenteuses seront détaillés pour chaque plante.

2. Matériels et Méthodes

2.1. Etablissement de la liste des traitements anticancéreux et traitements adjuvants

La liste des traitements anticancéreux et des traitements adjuvants utilisés dans le service d'oncopédiatrie a été établie à partir du travail de notre poster évoqué précédemment ([Partie 1, Annexe I](#)).

2.2. Etudes bibliographiques des plantes utilisées pour soulager les nausées/vomissements, les troubles de l'appétit, digestifs, du sommeil et l'anxiété.

2.2.1. Etablissement de la liste de plantes et des « fiches plantes »

La liste des plantes a été établie à partir de l'état des lieux au sujet de l'usage de la phytothérapie réalisé dans le service d'oncopédiatrie au CHU d'Angers ([Partie 1, Annexe I](#)). A ces dernières, ont été ajoutées les plantes dont nous connaissons un usage bien établi ou un usage traditionnel selon l'EMA chez les adultes dans les indications retenues : troubles du sommeil et anxieux, troubles de l'appétit et troubles digestifs bas, et les nausées et vomissements. Pour cela, le site de l'EMA > Medecine > Search a été consulté¹⁰. Les catégories « Herbal » puis « European union herbal monograph » ont été sélectionnées. Dans la barre de recherche, il restait à indiquer les indications voulues en anglais. Il en résultait une liste de plantes, d'où découle la liste présentée ici.

Avec cette liste de plantes, nous avons établi des « fiches plantes » selon quatre points : l'indication et le mécanisme d'action, l'efficacité, la toxicité et les interactions médicamenteuses. Si les données nous le permettent, un ou plusieurs produits de phytothérapie ont été proposés.

2.2.2. Indication

Pour confirmer l'indication des plantes, les monographies de chacune ont été consultées via le site de l'EMA¹¹. Ces monographies renseignent le type d'usage : traditionnel ou bien établi.

- Un usage traditionnel implique que l'organe de la plante est utilisé, sous une forme donnée, à une dose donnée, dans une indication donnée depuis plus de 30 ans, dont 15 ans dans l'union européenne. Si des études cliniques ont été réalisés afin d'évaluer l'efficacité, ils ne sont pas suffisamment convergents pour conclure à un usage bien établi.
- Un usage bien établi indique que, sous une forme donnée, à une dose donnée, dans une indication donnée les études cliniques sont suffisamment nombreuses et convergent pour conclure à une efficacité.^{12,13}

2.2.3. Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action, est la plupart du temps détaillé sur le site du Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) dans la section « Search about herbs »¹⁴. Si une plante n'y est pas référencée, l'information a été cherchée sur la base de données PubMed en utilisant les mots clés suivants : « mechanism of action » ou « pharmacology ».

2.2.4. Efficacité

Pour établir l'efficacité des préparations à base de plantes en pédiatrie, d'abord, la drogue végétale a été recherchée sur le site de l'EMA, dans l'onglet Medicines > Search > Categories > Herbal. 199 accès sont référencés. Dans l'onglet de recherche, le nom latin de la plante a été indiqué. Ainsi, si la drogue végétale est référencée, l'accès à l'analyse bibliographique des experts est possible via le Final assessment report¹⁰.

Afin de vérifier les données entre la date de publication de ce rapport d'expertise et 2022, une recherche par mots-clés a également été effectuée dans les bases de données Pubmed ou Google scholar. Les mots clés utilisés ont été les noms latins des plantes, l'opérateur booléen AND et les mots clés « *pediatric* » ou « *pediatric oncology* ». Le nombre de résultats trouvés sur les bases de données pour une espèce végétale nous donne également un aperçu des connaissances globales sur la plante.

Les études cliniques priorisées ont été celles comportant un échantillon relativement conséquent pour l'objet de recherche (>15 personnes) et/ou celles précisant l'organe, la forme d'utilisation (poudre, extrait) et la dose la plante utilisée. Les études réalisées avec un petit échantillon (<15 personnes) ou avec des données relatives à la plante manquantes ou partielles ont été écartées. Quant au type d'essai clinique, les études randomisées (en aveugle ou en double aveugle) sont de meilleures sources que les études observationnelles et ont donc été priorisées.

Finalement, un avis sur le niveau de l'efficacité suivant 4 niveaux (qui n'engage que ce travail de thèse) a été établi :

- **Bonne** : Les études bibliographiques collectées sont sérieuses (échantillon important et études randomisées), concernent la population pédiatrique et leurs résultats tendent vers les usages reconnus de l'EMA. Elles ont été réalisées dans un contexte oncologique.
- **Moyenne** : Les études bibliographiques semblent relativement pertinentes (études randomisées), concernent la population pédiatrique, leurs résultats tendent vers les usages reconnus de l'EMA, mais ne font pas mention d'un contexte oncologique.
- **Faible** : Les résultats trouvés semblent tendre vers les usages reconnus de l'EMA mais les études ne concernent ni la population pédiatrique ni la population de patients atteints de cancers.
- **Nulle** : les études retrouvées n'ont pas été en faveur d'une quelconque utilisation de la plante selon les usages reconnus de l'EMA.
- **Aucune** : Aucune étude sur le sujet n'a pu être collectée.

2.2.5. Interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses sont présentées sous forme d'un tableau sur la fiche plante, selon la ou les source(s) utilisée(s). Ces interactions concernent les mécanismes pharmacologiques (pharmacodynamiques ou pharmacocinétiques) entre les plantes et les traitements médicamenteux ou les plantes, relevées dans les sources suivantes : MSKCC¹⁴, Hedrine¹⁵, EMA¹¹, *Stockley's herbal medicines interactions*³ et *Phytopharmacy an evidence-based guide to herbal medicinal products*⁴. Ce sont celles qui ont été précédemment utilisées pour réaliser le

travail d'état des lieux sur l'utilisation de la phytothérapie dans le CHU d'Angers ([Partie 1](#), [Annexe I](#)). Ce relevé d'informations relatif au contexte oncopédiatrique est exhaustif.

Les différentes sources sont détaillées ci-dessous :

- Le Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) est un centre de recherche et de traitement sur le cancer aux Etats-Unis. Un pharmacien et un botaniste mettent à jour de façon continue la base de données des plantes utilisées dans la prise en charge des effets indésirables liés au cancer. Ils s'aident d'autres experts du service du centre et fournissent des informations qui jugent l'utilité d'un produit sur les utilisations traditionnelles, les effets indésirables ou les interactions médicamenteuses par exemple.¹⁴
- Hedrine est une base de données qui recense les études cliniques et les cas rapportés d'interactions entre des plantes médicinales et des traitements médicamenteux. Elle fait aussi mention des interactions possibles via les mécanismes pharmacodynamiques ou pharmacocinétiques. Cette base de données est hébergée sur le site de Thériaque¹⁶.
- Le site de l'agence européenne du médicament¹¹ (EMA) coopère avec le Comité des Médicaments à Base de Plantes (CMPB, ou HMPC en anglais). Ce comité émet des avis scientifiques précis et complets sur les substances et les préparations à base de plantes. C'est sur ces appréciations que s'appuient les autorités compétentes, dont l'EMA, pour évaluer puis accorder ou non l'autorisation de mise sur le marché de médicaments à base de plantes. C'est donc sur ce site que nous récupérerons les monographies des plantes où seront détaillés les usages recommandés, les informations de sécurité ou les interactions médicamenteuses potentielles.

Stockley's herbal medicines interactions et *Phytopharmacy an evidence-based guide to herbal medicinal products* sont deux ouvrages papier de référence dans le domaine de la phytothérapie.

- *Stockley's herbal medicines interactions*¹⁷ est un guide facilement accessible pour les professionnels de santé. Il s'appuie sur les études cliniques contrôlées, des données animales ou *in vitro* quand ces premières n'ont pas été réalisées. Il a notamment été écrit par Elizabeth Williamson, membre de la commission de la pharmacopée britannique et d'un groupe consultatifs expert pour les médicaments à base de plante et les compléments alimentaires.
- *Phytopharmacy an evidence-based guide to herbal medicinal products*⁴, a été rédigé par 4 professeurs d'une prestigieuse école de pharmacie au Royaume-Uni (dont Elizabeth Williamson). Ce livre apporte des informations sous forme de monographie de très nombreux produits de *phytothérapie*. Sont ainsi renseignés les indications, le résumé et l'évaluation des preuves cliniques et précliniques, des interactions potentielles, des contre indications et des effets indésirables possibles.

A l'aide de ces cinq sources, un tableau synthétise les interactions trouvées. Le niveau de preuve est classé en fonction des critères suivants :

- **0 (Inconnu)** : Le manque ou l'absence de données ne permet pas de déterminer l'existence d'une interaction.
- **1 (Pertinence clinique non démontrée)** : mise en évidence d'une interaction ou non dans des études *in vivo* ou *in vitro* mais qui ne permettent de conclure sur l'interaction chez l'Homme.

- **2 (Moyen)** : Étude(s) *in vivo* chez l'animal complète(s) mettant en évidence une interaction ou non avec une probabilité qu'elle s'observe dans un cas clinique à dose thérapeutique ou présence d'un cas clinique non concluant quant à la seule implication de la plante ; d'autres plantes pouvant être aussi suspectées.
- **3 (Bon)** : Présence d'au moins une étude clinique réalisée chez l'Homme qui démontre une interaction ou non entre la plante et le médicament
- **4 (Très bon)** : Présence de plusieurs cas cliniques ou de plusieurs études chez l'Homme dont la preuve de l'implication de la plante ou non est avancée dans l'effet observé.

Ainsi, cela constituera une aide pour conclure si oui ou non l'interaction énoncée est à prendre réellement en compte et s'il s'agit simplement d'une précaution d'emploi ou d'une contre-indication.

Si ces 5 sources ne suffisent pas, les recherches ont été complétées avec les bases de données bibliographiques telles que PubMed ou Google scholar. Les noms latins des plantes ont été utilisés pour faire les recherches, associés aux termes « *interactions* », « *cytochromes* », « *bioavailability* » ou bien « *P-gp* ».

2.2.6. Toxicité

Pour qu'une plante soit utilisée à des fins thérapeutiques, le rapport bénéfice/risque doit être positif. C'est pourquoi il faudra être attentif à la possible toxicité de ces plantes. De nouveau, ce sont Hedrine et MSKCC qui renseignent correctement ces risques^{14,15}. Les bases de données comme PubMed ont également été consultées pour rechercher, si dans les dernières études menées, de nouvelles toxicités sont renseignées pour une plante et une utilisation donnée. Les plantes dont les données prouvent une toxicité trop importante et un rapport bénéfice/risque trop faible ont été rejetées.

2.2.7. Population cible

Nous considérons ici la population pédiatrique comme une population dont l'âge varie de 0 à 18 ans.

2.2.8. Rapport bénéfice/risque

Pour établir ce rapport bénéfice/risque, il s'agit de s'appuyer sur les différents points suivants : le niveau d'efficacité de la plante, la présence de toxicité ou non, les différentes interactions médicamenteuses, et l'avis de l'EMA.

Si les données collectées au sujet de ces 4 points semblent trop limitées, l'usage de la plante n'est pas recommandé. Si les données collectées semblent au contraire pertinentes pour un usage sécurisé, cette plante pourra être recommandée. Dans ce cas, alors différents produits de santé à base de plantes ont été étudiés pour répondre aux attentes de ce travail de thèse.

Les résultats de cette réflexion autour de la recommandation d'une plante ou non, ont été présentés comme dans le tableau 1.

Plante	Efficacité prouvée	Toxicité	Interaction	Avis EMA	Rapport bénéfices/risques	Recommandation

Tableau 1 : Rapport bénéfice/risque et recommandation d'une plante pour une indication donnée

2.2.9. Produits de phytothérapie

Sur le marché français, les produits de santé à base de plantes sont catégorisés en phytomédicaments, compléments alimentaires ou dispositifs médicaux à base de plantes. Mais cette dernière catégorie n'a que peu de place dans ce travail.

Un médicament à base de plante est un « médicament dont la substance active est exclusivement une ou plusieurs substances végétales, ou préparation à base de plantes, ou une association de plusieurs substances végétales » selon le code de santé publique¹⁸. Ce sont des produits uniquement disponibles en pharmacie, dont l'autorisation de mise sur le marché (AMM) est accordée par l'agence nationale de santé du médicament et des produits de santé (ANSM) et l'EMA. Ces médicaments doivent être garants d'une sécurité et d'une qualité pharmaceutique (contrôle des matières premières, des produits de transformation et des produits finis). Les parties des plantes utilisées dans ces produits doivent impérativement répondre au critère suivant : être utilisés traditionnellement depuis au moins 30 ans dont 15 ans dans un pays de l'union européenne sous une forme et à une dose donnée dans une indication thérapeutique définie. Ils peuvent également se retrouver sous une forme et une dose correspondant à un usage bien établi¹⁹. Ces différents usages sont décrits dans les monographies des drogues végétales disponibles sur le site de l'EMA.

Les compléments alimentaires (CA) sont moins contraints par les exigences de sécurité et de qualité. Les laboratoires doivent toutefois pouvoir communiquer sur l'identité, l'origine et les pratiques culturelles de la plante, le procédé de transformation et la préparation (pureté, stabilité et caractérisation) du produit. Pour la commercialisation d'un CA, une déclaration à la direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) est nécessaire. Les CA n'ont pas d'effet thérapeutique, mais des effets physiologiques et nutritionnels. Ainsi, ils ne peuvent pas mentionner d'indication thérapeutique, mais les allégations nutritionnelles et de santé sont acceptées si les études scientifiques les démontrent. Ce sont l'agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) et l'autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) qui encadrent ces produits. La France a établi une liste de 540 plantes médicinales qui peuvent entrer dans la composition de CA. Ils peuvent également être formulés à base de plantes alimentaires, ou de plantes médicinales autorisées dans l'union européenne (selon conditions). Les pharmacies n'ont pas le monopole sur les compléments alimentaires.¹⁹

Il conviendra de hiérarchiser les produits présents sur le marché français. Pour identifier les produits à proposer préférentiellement aux familles, le site du Vidal²⁰ disponible sur internet a été une référence. Une recherche avec le nom d'une plante définie a été effectuée. A partir de la liste de médicaments, compléments alimentaires et dispositifs médicaux formulés avec cette plante, une sélection a été élaborée.

Les phytomédicaments ont été priorisés en raison de leurs effets thérapeutiques et des contrôles qualité effectués. Les compléments alimentaires éventuellement intéressants ont également été examinés dans un second temps. Il faut noter que, sur le marché français, il y a de plus en plus de CA et de moins en moins de phytomédicaments du fait de l'augmentation des exigences de la réglementation des produits de santé à base de plantes. Beaucoup ont été retirés du marché pour y revenir comme compléments alimentaires.

Pour les compléments alimentaires, les monographies de chaque drogue végétale ont été consultées pour comparer les formes et les doses de ces produits de santé proposées par les laboratoires. Nous nous sommes rapprochés des laboratoires pharmaceutiques qui ont une approche de qualité : accès possible pour les

pharmaciens aux titres des plantes s'ils le demandent, accès également possible au mode d'extraction ou à la fiche d'identité de la plante par exemple.

3. Résultats et discussion

3.1. Traitements anticancéreux et traitements adjuvants utilisés en pédiatrie

3.1.1. Traitements anticancéreux²¹

Pour donner suite au travail de poster, dans le service d'oncologie pédiatrique les traitements anticancéreux les plus couramment utilisés sont la Vincristine et le Méthotrexate. Mais il a également été cité le 6-mercaptopurine, le 6-thioguanine, le bévacicumab, la carboplatine, le cyclophosphamide, la cytarabine, le dasatinib, la doxorubicine, l'erlotinib, l'étoposide, l'ifosfamide, l'imatinib, l'irinotécan, la mitoxantrone, le nivolumab, le pazopanib, la pegasparginase, le témozolomide, le thiotépa, le topotécan, la vinblastine.

Ces traitements de chimiothérapie sont classés par famille, selon leur mode d'action sur les cellules cancéreuses. On retrouve les cytotoxiques, les thérapies ciblées et les traitements immunomodulateurs. D'une façon générale, les traitements cytotoxiques sont les plus utilisés dans la population pédiatrique. Cela s'explique par l'arrivée très récente de ces thérapies ciblées et des immunomodulateurs sur le marché. Bien qu'elles se soient considérablement démocratisées chez les adultes, de nombreuses études sont encore en cours sur l'utilisation de ces traitements chez les enfants. S'il est connu et s'il y en a, le métabolisme hépatique de ces molécules sera précisé et retranscrit dans [l'annexe 2](#) et [l'annexe 4](#).

a) Cytotoxiques

i. Alkylants

Cette famille concerne les molécules visant l'ADN des cellules cancéreuses. Ces agents possèdent un ou plusieurs groupements alkyles qui vont être responsable de la formation de liaisons covalentes avec des sites nucléophiles, comme certaines bases puriques et pyrimidiques de l'ADN des cellules cancéreuses. Ainsi, ils inhibent la transcription et/ou la réplication de l'ADN. Les dommages causés provoquent la mort de la cellule²².

Ces agents qui relarguent également des radicaux libres provoquent une cassure des brins d'ADN et conduisent à la mort cellulaire²².

Les alkylants sont définis en sous familles :

- Moutarde azotée : **Cyclophosphamide, ifosfamide**

Il faut noter que le cyclophosphamide doit être métabolisé par le cytochrome CYP2B6, 2C9, 2C19 et 3A4 pour être actif.

- Aziridines : **Thiotépa**

Le thiotépa subit un métabolisme par les isoenzymes 2B et 3A du cytochrome P450²³

- Triazène : **Témozolomide**

Le métabolisme du témozolomide ne dépend pas des cytochromes hépatiques, mais est dû à son hydrolyse à pH physiologique²⁴

- Nitrisourées (carmustine, lomustine, fotémustine non prescrits dans notre étude)
- Dérivés du platine platines : **Carboplatine**

Le carboplatine ne subirait pas de métabolisme et est excrétée dans les urines sous formes inchangée²⁵.

Ce sont des molécules, non dotées de groupements alkyles mais d'autres groupements électrophiles comme un atome de platine qui vont agir de la même manière.

Du fait de leur mécanisme d'action, les agents alkylants sont responsables de nombreux effets indésirables parfois sévères. En effet, ils ne ciblent pas uniquement les cellules tumorales mais également toutes les cellules saines en cours de prolifération. Les effets indésirables les plus couramment retrouvés avec ces traitements sont les toxicités hématologiques, digestives, cutanées, gonadiques et parfois rénales.

ii. Antimétabolites

Il s'agit d'une classe pharmacologique permettant de piéger les enzymes nécessaires à la synthèse d'acide nucléiques. Ainsi, la synthèse de l'ADN ne peut se réaliser, causant l'arrêt de la prolifération cellulaire tumorale.

- Analogues de l'acide folique : **méthotrexate**

La thymidilate synthétase permet la synthèse de la thymine, base pyrimidique, *via* le cycle des folates. Ces analogues de l'acide folique sont des molécules dont la structure ressemble à l'acide folique. Elles vont donc être intégrées à leur place dans le cycle des folates. Ainsi, le méthotrexate va inhiber l'enzyme responsable de la synthèse de la thymidilate synthétase (la dihydrofolate réductase), ce qui va empêcher in fine la synthèse de la thymine. Sans cette base pyrimidique qui entre dans la composition de l'ADN, il en découle une mort cellulaire. Un faible pourcentage de méthotrexate est métabolisé par voie hépatiques ; les cytochromes impliqués ne sont pas connus²⁶. Le méthotrexate est connu pour sa toxicité hématologique.

- Analogues pyrimidiques : **cytarabine**

Il s'agit ici de molécules qui inhibent la synthèse des nucléotides pyrimidiques. La cytarabine va être intégrée dans l'ADN, engendrant un mauvais empilement des bases lors de la synthèse. Les fonctions de l'ADN se voient donc être fortement altérées. La cytarabine serait métabolisée par le foie et les reins ; les cytochromes impliqués ne sont pas connus²⁷.

- Analogues puriques : **6-mercaptopurine, 6-thioguanine**

La 6-mercaptopurine et la 6-thioguanine sont des analogues de l'hypoxanthine et de la guanine qui sont respectivement converties en 6-thioinosine monophosphate (TIMP) et en acide 6-thioguanilylique (TGMP), tous deux à l'origine de 6-thioguanosine triphosphate (TGTP) et de 6-thiodésoxyguanine triphosphate (TdGTP), capables de s'incorporer frauduleusement, le premier dans l'ARN et le second dans l'ADN lors de la biosynthèse des acides nucléiques²².

- Hydroxyurée

C'est une molécule qui vient bloquer la synthèse de l'ADN en agissant contre une enzyme responsable de la synthèse des ribonucléotides : la ribonucléotide réductase.

Les antimétabolites sont une famille d'anticancéreux surtout connus pour leur toxicité hématologique et digestive²⁸.

iii. **Inhibiteurs d'enzyme liées à l'ADN**

Les topoisomérases sont des enzymes nécessaires à la division cellulaire. Lors de la réplication de l'ADN, elles permettent de maintenir une cohésion dans la structure de la double hélice. Les deux brins peuvent alors s'enrouler et se dérouler selon le processus de division cellulaire. Ces enzymes sont divisées en 2 sous familles : les topoisomérases I (gère la topologie des chromosomes) et les topoisomérase II (gère l'enroulement des 2 brins de l'ADN).

- Inhibiteur de la topoisomérase I : **irinotécan, topotécan**

Les molécules médicamenteuses vont venir se fixer sur cette enzyme pour la bloquer : les coupures transitoires simples-brins produites par cette enzyme vont être stabilisées. Cela va entraîner un arrêt de l'élongation et de la réplication de l'ADN, provoquant la mort de la cellule.

L'irinotécan est principalement excrété sous forme inchangée, mais une partie de son élimination dépend du cytochrome P450 3A²⁹. Quant au topotécan, son métabolisme est peu étudié mais les cytochromes hépatiques ne sont à priori pas impliqués³⁰.

A noter que l'irinotécan provoque des diarrhées profuses. Le topotécan possède quant à lui une toxicité hématologique et digestive. Il est également responsable d'une alopecie.

- Inhibiteur de la topoisomérase II :

Il existe différents mécanismes d'action pour cette famille d'anticancéreux.

- o Anthracyclines : **doxorubicine**

Ces molécules peuvent s'intercaler dans l'ADN, induisant des cassures de l'ADN et provoquant la mort cellulaire. Elles peuvent également relâcher des radicaux libres et interagir avec la membrane plasmique des cellules. Cette molécule cardiotoxique. L'élimination de la doxorubicine est essentiellement due à la voie biliaire majoritairement sous forme inchangée³¹.

- o Epipodophyllotoxines : **étoposide**

L'étoposide induit des cassures de l'ADN et se liant directement à la topoisomérase II. Il ne s'intercale pas dans les brins de l'ADN. Il est surtout responsable d'une leucopénie, mais aussi d'une thrombocytopénie, des troubles digestifs et parfois d'une alopecie. L'étoposide subit un métabolisme hépatique via le cytochrome 3A4³².

- Autres : **mitoxantrone**

La mitoxantrone est une apparentée aux anthracyclines. Elle aussi va venir s'intercaler dans l'ADN en induisant une stabilisation de ses brins. Cette agression est ressentie par la cellule comme une agression létale. La voie de métabolisation du mitoxantrone n'est pas encore connue³³. Cette molécule est cardiotoxique, mais elle présente surtout une toxicité hématologique (anémie, leucopénie, neutropénie).

iv. **Antimitotique**

Ce sont des molécules qui, en se liant avec la tubuline, vont venir désorganiser la ségrégation des chromosomes au moment de la mitose. Cela va conduire à une mort cellulaire.

- Poison du fuseau : **vinblastine, vincristine**

Ces traitements vont direction bloquer la mitose en empêchant la polymérisation de la tubuline cytoplasmique. Cela va perturber le réseau microtubulaire lors de la mitose, entraînant une mort cellulaire. Le métabolisme de ces deux molécules passe par les isoenzymes 3A4 du cytochrome P450^{34,35}. Les principaux effets secondaires retrouvés sont la leucopénie, des troubles neurologiques et un ralentissement du transit intestinal.

- Stabilisant du fuseau (ou taxanes) :

Ils inhibent la dépolymérisation de la tubuline. La formation de ces microtubules, rigidifiés, en "paquet" est à l'origine d'une mort cellulaire.

v. **Autre : Pegasparginase**

Cette L-apsarginase va détruire la L-asparagine. Les cellules tumorales, en particulier les blastes leucémiques, ne savent pas synthétiser cet acide aminé. Ce traitement va donc rendre ces cellules défailtantes puisqu'elles ne peuvent plus synthétiser les protéines nécessaires à sa survie. Il en découle une apoptose.

b) **Thérapie ciblée**

i. **Anticorps monoclonaux**

Les anticorps monoclonaux agissent de façon générale sur l'angiogenèse. Pour cela, ils vont venir bloquer le domaine extra cellulaire d'un récepteur ou venir bloquer le ligand directement. Ainsi, en empêchant la liaison « ligand-récepteurs » ils limitent la croissance tumorale. Ils agissent par ciblage extracellulaire.

- Anti VEGF (Vascular endothelial growth factor): **bévacizumab**

Le VEGF est un facteur de croissance vasculaire endothélial. Le bévacizumab, en se liant au VEGF, va empêcher la liaison de ce facteur de croissance à ces récepteurs. Ainsi, la croissance tumorale est inhibée par réduction de sa vascularisation. Les voies hépatique et rénale ne sont pas impliquées dans le métabolisme du bévacizumab³⁶.

Les effets indésirables principaux des anticorps monoclonaux sont des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées), des troubles cardiovasculaires ou hématologiques.

ii. Inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK)

Contrairement aux anticorps monoclonaux, les ITK ont la capacité de passer la membrane cellulaire pour inhiber de façon spécifique les protéines à activité tyrosine kinase. Ce sont des protéines couplées à un récepteur ou faisant même parties intégrantes de ce récepteur. Il est à noter que la majorité de ces ITK sont métabolisés par le cytochrome CYP3A4.

- Inhibiteur de BCR/ABL (*Breakpoint Cluster Region/ Abelson*) : **imatinib, dasatinib**

BCR/ABL est une protéine à activité tyrosine kinase qui augmente de manière incontrôlée la prolifération cellulaire. En bloquant son activité, les ITK vont venir s'opposer à la prolifération cellulaire des cellules porteuses de cette protéine et induire une apoptose.

- Inhibiteur des EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*) : **erlotinib**

L'EGF est un facteur de croissance épidermique qui vient se fixer sur le récepteur EGFR. En venant bloquer l'activité tyrosine kinase de ce récepteur, la prolifération cellulaire est limitée.

- Inhibiteur des VEGFR (*Vascular Endothelial Growth Factor*) : **pazopanib**

Ces traitements, en se fixant sur le récepteur du facteur de croissance vasculaire endothélial, ont une activité anti angiogénique et antiproliférative sur les cellules tumorales.

Les effets indésirables notamment décrits avec l'utilisation des ITK sont des troubles cutanéomuqueux à type d'urticaire et de rash cutané pour certains. Ils sont également responsables de diarrhées, nausées et vomissements, troubles hématologiques, troubles cardiovasculaires et troubles musculosquelettiques (crampes).

c) Immunothérapie anti tumorale et immunomodulateurs

Le but de cette thérapie est d'optimiser l'action du système immunitaire afin qu'il puisse reconnaître les cellules tumorales pour les éliminer. Il s'agit soit de renforcer ces défenses en apportant directement des cytokines immunostimulantes, soit de contrer les moyens mis en place par les cellules tumorales pour contourner les défenses immunitaires de l'organisme.

- Inhibiteur du PD-1 : **nivolumab**

Le PD-1 est un récepteur transmembranaire. Il va induire un signal inhibiteur de l'activation et la prolifération des lymphocytes T. Le but de cette thérapie est de lever de signal inhibiteur pour que ces lymphocytes T puissent lutter contre les cellules tumorales. Ce sont des traitements provoquant une hémato-toxicité, des troubles gastro intestinaux, cutanés, musculaires et métaboliques.

d) Autres

Dactinomycine : les actinomycines sont une famille d'antibiotiques à part. Etant donné leur forte toxicité cellulaire, elles ne sont pas utilisées en antibioprophylaxie mais en tant qu'agent antinéoplasique dans certains types de cancer. ³⁷

3.1.2. Traitements adjuvants

Selon l'état des lieux réalisé au CHU d'Angers en 2020, les traitements adjuvants les plus couramment utilisés en oncopédiatrie sont le cotrimoxazole, la dexaméthasone, l'ondansétron et les antalgiques de façon générale. Mais dans ce travail, il a également été question de nombreux autres traitements adjuvants. Sont considérés comme traitement adjuvants, tous les traitements médicamenteux ne relevant pas de la chimiothérapie. Il est à noter qu'il s'agit ici d'une liste non exhaustive et qu'il existe de nombreuses autres molécules utilisées suivant les protocoles de chaque hôpital. De plus, tous les dossiers recueillis sur ces 3 ans n'étaient que parcellaires quant aux traitements adjuvants utilisés.

a) Antiémétiques

On distingue plusieurs types de vomissements chimio induits :

- Vomissements aigus : survenant dans les heures qui suivent la prise de traitements anticancéreux
- Vomissements retardés : survenant plus de 24h après la prise de traitement anticancéreux et pouvant durer plusieurs jours
- Vomissements anticipés : survenant dans les heures avant la prise de traitement anticancéreux. Ici, la prise en charge sera par le biais d'anxiolytiques.

Les vomissements chimio-induits aigus sont provoqués par les anticancéreux qui vont induire un relargage massif de la sérotonine par les cellules intestinales. Les antiémétiques type sétrons (**ondansétron**, granisétron, tropisétron, palonosétron) utilisés dans ce contexte oncologique, sont des antagonistes compétitifs sélectifs des récepteurs 5HT3 au niveau des terminaisons vagales, au niveau central et de la Central Time Zone (CTZ ou zone gâchette chimio-réceptrice). A noter que l'ondansétron subit un métabolisme hépatique via les cytochromes 1A2, 2D6 et 3A4. Il est aussi substrat de la P-gp³⁸.

Les vomissements chimio-induits retardés seraient quant à eux provoqués par la substance P, stimulant de façon exacerbée les récepteurs NK1. **L'aprépitant** est un antagoniste hautement sélectif pour ces récepteurs NK1. Il est toujours utilisé avec un sétron et un corticoïde. Il subit un métabolisme hépatique via les cytochromes 3A4, et, dans une moindre mesure, les cytochromes 1A2 et 2C19³⁹.

b) Antibiotiques et antimycosiques

Les personnes traitées par anticancéreux voient généralement leur immunité diminuer. La prophylaxie anti-infectieuse a donc une place primordiale dans la prise en charge. Il s'agit de lutter contre les parasites, bactéries, virus ou mycoses opportunistes qui pourraient venir compliquer l'évolution du cancer.

Dans l'état des lieux au CHU d'Angers, il était question surtout de cotrimoxazole (triméthoprime et sulfaméthoxazole), mais aussi de dactinomycine, et d'amphotéricine B.

- **Cotrimoxazole** : Association de triméthoprime et sulfaméthoxazole

C'est une association appartenant à la famille des sulfamides. C'est un antibiotique indiqué dans la prévention des infections à *Pneumocystis jirovecii*⁴⁰ responsable de pneumopathies sévères (la pneumocystose). Ces molécules subissent un métabolisme hépatique via le cytochrome 2C9³⁸.

- **Diiséthionate de pentamidine :**

Il s'agit d'un antifongique utilisé pour la prévention des pneumocystoses à *Pneumocystis jirovecii* chez les patients immunodéprimés en cas de contre-indication à l'utilisation du cotrimoxazole.

- **Amphotéricine B :**

C'est un antibiotique antifongique, utilisé pour la prévention des candidoses œsophagiennes et buccales chez les patients immunodéprimés ou traités par chimiothérapie antinéoplasique.³⁷ C'est une molécule qui ne subit pas de métabolisme hépatique⁴¹.

c) Troubles digestifs

i. Antidiarrhéiques

Un des effets indésirables le plus fréquemment rencontré sous chimiothérapie est le risque de diarrhées. Les chimiothérapies induisent des lésions au niveau des cellules épithéliales intestinales. Il en résulte un déséquilibre entre l'absorption et la sécrétion, se concluant par des épisodes de diarrhées pouvant très rapidement impacter la qualité de vie des patients en oncologie⁴².

La molécule la plus souvent utilisée est le **lopéramide**. Au CHU d'Angers, lors de l'étude des dossiers il était également question du **racécadotril**. Bien que leur mécanisme d'action diffère, ce sont deux antisécrétoires efficaces dans les cas non compliqués. Le lopéramide subit un métabolisme hépatique via le cytochrome 3A4. Il est également substrat de la P-gp. Tandis que le métabolisme du racécadotril n'est pas dépendant de la voie hépatique⁴³.

ii. Douleurs abdominales

Pour les douleurs abdominales simples, le CHU d'Angers utilise le **phloroglucinol** dans le service d'oncologie pédiatrique. Le **phloroglucinol** est un antispasmodique qui agit sur les spasmes des voies biliaires, de la vessie, des intestins et de l'utérus. Il est métabolisé par le foie par glucorono-conjugaison⁴⁴. Il est également substrat de l'UGT³⁸.

iii. Reflux gastro-œsophagiens (RGO)

Pour les RGO, **l'oméprazole est** l'inhibiteur de la pompe à proton le plus prescrit. Il vise à diminuer l'acidité gastrique. L'oméprazole est substrat des cytochromes 2C19 et 3A4³⁸.

iv. Constipation

Pour lutter contre la constipation provoquée d'une part par les traitements de chimiothérapie, mais également par les traitements adjuvants comme les opioïdes, le **lactulose** est co-prescrit. Il est métabolisé par la flore intestinale et est éliminé sous forme inchangée⁴⁵.

d) Anti inflammatoire

Dans un contexte oncologique, les antiinflammatoires stéroïdiens (ou glucocorticoïdes) sont utilisés pour limiter les conséquences des processus tumoraux (leucémie, néoplasie). Ils sont également donnés en association

avec des antiémétiques pour aider à lutter contre les nausées et vomissements chimio-induits, mais aussi pour diminuer les réactions de rejets des organes greffés (moelle osseuse, rein, ...)

La **dexaméthasone** (surtout), la **méthylprednisolone**, et la **prednisolone** sont les corticoïdes les plus administrés. Ces molécules subissent un métabolisme hépatique via le cytochrome 3A4. Ils sont également substrats de la P-gp³⁸.

e) Antalgiques

Un des effets très connus des traitements oncologiques ou de l'atteinte carcinologique elle-même sont les douleurs. Qu'elles soient musculaires ou articulaires, elles sont bien présentes et peuvent diminuer la qualité de vie des patients qui en souffrent.

Les antalgiques sont classés suivant 3 paliers selon leur intensité d'action :

- Palier I : pour les douleurs légères. On retrouve le **paracétamol** ou l'**aspirine** à doses antalgiques ou bien les anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Le paracétamol est substrat du cytochrome 3A4³⁸.

- Palier II : pour les douleurs modérées à sévères et non soulagées par le palier I. On retrouve la **codéine** et le **tramadol**.

La codéine et le tramadol subissent un métabolisme hépatique via les cytochromes 2D6 et 3A4. Ils sont également substrats de l'UGT^{38(p5)}.

- Palier III : pour les douleurs intenses et rebelles aux autres paliers. Il s'agit de la **morphine** et de ses autres dérivés (**oxycodone**, **fentanyl**, ...) ⁴⁶

Ces dérivés morphiniques sont substrats des cytochromes 2D6 et 3A4. La morphine est en plus substrat de l'UGT³⁸.

f) Anticoagulants

La prolifération cellulaire anormale du cancer ou certains traitement anti cancéreux peuvent être thrombogènes. Le **Lovenox®** ou l'héparine sodique peut être co-prescrit comme antithrombotique de façon prolongée dans la thrombose veineuse profonde (TVP) ou l'embolie pulmonaire (EP) et dans la prévention de leur récurrence⁴⁷. Cette molécule est métabolisée par voie hépatique par désulfatation ou dépolymérisation⁴⁸.

g) Supplémentation et autres

Le contexte oncologique, les traitements, la pathologie en elle-même et tous les effets qui en résultent impliquent une supplémentation en nutriments ou minéraux pour les patients.

Il peut s'agir de l'apport de calcium (Calcidose®) par exemple, ou bien de vitamine D. Le CHU d'Angers propose également de la mélatonine aux patients souffrants de troubles du sommeil dans leur service.

Il existe de nombreuses autres supplémentations dont peuvent bénéficier les patients, mais ici nous ne citons que ceux relevés dans les dossiers de l'état des lieux dans le service d'oncopédiatrie au CHU d'Angers.

3.2. Liste de plantes utilisées dans la prise en charge des troubles digestifs bas, troubles de l'appétit, nausées et vomissements et troubles mineurs du sommeil et de l'anxiété

Des plantes susceptibles de pouvoir soulager les symptômes étudiés ont été sélectionnées selon la méthode énoncée plus haut. Ces plantes sont récapitulées dans le tableau suivant selon leur indication (*tableau 2*).

Sphère de prise en charge	Plantes (organes)
Troubles digestifs bas	Curcuma (rhizome) Fenouil (graine) Gentiane (racine) Mélisse (feuille) Menthe poivrée (huile essentielle ou feuille)
Troubles de l'appétit	Absinthe (sommités fleuries) Fenugrec (graine) Gentiane (racine)
Nausées et vomissements	Gingembre (rhizome) Menthe poivrée (huile essentielle)
Troubles du sommeil et troubles mineurs de l'anxiété	Aubépine (sommités fleuries) Houblon (cônes) Mélisse (feuille) Passiflore (sommités fleuries) Pavot de Californie (sommités fleuries) Tilleul (inflorescence) Valériane (racine)

Tableau 2 : Liste de plantes utilisées dans la prise en charge des troubles digestifs bas, troubles de l'appétit, nausées et vomissements et troubles mineurs du sommeil et de l'anxiété

Les indications de ces plantes, leur mécanisme d'action, leur efficacité, leur toxicité et leur mécanisme d'action ont ensuite été détaillés (§ 3.3., § 3.4 et § 3.5). Si l'analyse de ces données nous indique un rapport bénéfice / risque favorable pour une drogue végétale définie, des produits de santé à base de cette plante ont été proposés (§ 3.3.X.f))

3.3. Sphère digestive : troubles digestifs bas

3.3.1. Curcuma (*Curcuma longa*) - Rhizomes

a) Indication et mécanisme d'action

Le curcuma est traditionnellement utilisé (EMA) dans les troubles digestifs tels que les digestions lentes, les flatulences ou les sensations de satiété ⁴⁹. Il serait également utilisé pour réduire les inflammations digestives.

La curcumine est le composant majoritaire du rhizome, responsable des activités biologiques de la drogue végétale. Elle diminuerait la concentration du facteur de nécrose tumorale-alpha responsable de nombreuses maladies inflammatoires ⁵⁰. Quant à son activité sur les troubles digestifs tels que les flatulences ou les ballonnements, aucun mécanisme d'action clair n'a été décrit.

En raison de l'absence de données suffisantes, l'agence européenne du médicament ne recommande pas l'utilisation de ce rhizome chez les patients de moins de 18 ans ⁴⁹.

b) Efficacité

Il n'a été trouvé aucune étude visant à démontrer l'utilisation du rhizome de curcuma dans les troubles de la digestion chez la population pédiatrique. En revanche, une étude a été menée pour démontrer l'efficacité de la curcumine chez des jeunes patients atteints de maladie inflammatoire de l'intestin et de réduire leurs symptômes. Cette étude s'est révélée être concluante pour cette indication. Cela a également mis en évidence que la curcumine était très bien tolérée à 2 grammes deux fois par jour ⁵¹.

c) Toxicité

Une étude réalisée chez des souris démontre une baisse significative des globules blancs et rouges lors d'une prise chronique d'extrait éthanolique de rhizome de curcuma ⁵². La curcumine serait aussi hépatotoxique à dose dépendante ⁵³.

Un rapport de l'ANSES met en garde contre l'utilisation de la curcumine devant le nombre croissant d'hépatites recensées chez les consommateurs. L'agence fixe une limite quotidienne à 180mg de curcuma pour un adulte de 60kg⁵⁴.

d) Interactions médicamenteuses

Ce qu'il faut retenir du tableau 3 synthétisant les interactions médicamenteuses documentées avec le curcuma :

Les métabolites du rhizome curcuma seraient des inhibiteurs possibles des isoenzymes CYP2B8, CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2D6, CYP2C9. Ils augmenteraient la concentration plasmatique, et donc la toxicité d'un médicament qui serait substrat de ces cytochromes.

Le rhizome de curcuma serait également un inducteur possible du cytochrome CYP2A6. Il diminuerait la concentration plasmatique (et donc l'efficacité) d'un médicament qui serait substrat de cette isoenzyme du cytochrome. Il est également contre indiqué avec les anticoagulants et antiagrégants à cause de la majoration du risque hémorragique, le curcuma étant décrit comme un antiagrégant plaquettaire. Des précautions d'emplois sont à prendre avec le tacrolimus pour des risques d'augmentation de la concentration plasmatique du tacrolimus, mais aussi avec les bêta bloquants en raison du risque de diminution de leur absorption.

Molécules	Description des IAM	Sources	Niveau de preuve
Paclitaxel	IAM pharmacodynamique : Probable hépatotoxicité	MSKCC	Moyen
Méchlorétamine	Inhibition de la régression tumorale par le curcuma	MSKCC	Pertinence clinique non déterminée
Doxorubicine	Inhibition de l'apoptose des cellules anticancéreuses induites par le traitement par le curcuma	MSKCC	Pertinence clinique non déterminée
Cyclophosphamide	Inhibition de la régression tumorale par le curcuma	MSKCC	Pertinence clinique non déterminée
Antiagrégants	IAM pharmacodynamique : Augmentation du risque de saignement	MSKCC Hédrine	- Bon (MSKCC) - Inconnu (Hédrine)
Paracétamol, ibuprofène ou aspirine	Pas d'interaction	Hédrine	Bon
Fer	Pas d'interaction	Stockley's	Moyen
Caféine	Diminution des taux plasmatiques de caféine par le curcuma	Hédrine	Bon
Substrat CYP3A4	Inhibition du CYP 3A4 par le curcuma	MSKCC Stockley's	- Pertinence clinique non déterminée (MSKCC) - Moyen (Stockley's)
Substrat CYP1A2	Inhibition du CYP 1A2 par le curcuma	MSKCC Hédrine	- Pertinence clinique non déterminée (MSKCC) - Bon (Hédrine)
Substrat du CYP2A6	Induction du CYP2A6 par le curcuma	Hédrine	Moyen
Substrat CYP2B8	Inhibition du CYP 2B8 par le curcuma	Hédrine	Bon
Substrat CYP2D6	Inhibition du CYP 2D6 par le curcuma	MSKCC Hédrine	- Pertinence clinique non déterminée (MSKCC) - Bon (Hédrine)
	Induction du CYP 2D6 par le curcuma	MSKCC Hédrine	- Pertinence clinique non déterminée (MSKCC) - Moyen (Hédrine)
Substrat CYP3A5	Inhibition du CYP 3A5 par le curcuma	Hédrine	Bon
Substrat CYP2C9	Inhibition du CYP 2C9 par le curcuma	Hédrine	Bon
Substrat P-gp	Inhibition	MSKCC Hédrine Stockley's Phytopharmacy	- Pertinence clinique non déterminée (MSKCC, Stockley's et Phytopharmacy) - Moyen (Hédrine)

Tableau 3 : Interactions documentées avec le curcuma

e) Discussion

Bien que le curcuma soit présent dans notre alimentation, l'agence européenne du médicament ne recommande pas l'usage thérapeutique de ce rhizome chez les personnes de moins de 18 ans. De plus, le peu d'études réalisées chez des enfants relèvent également un manque de données supplémentaires pour extrapoler leurs résultats à toute la population pédiatrique. Une seule publication d'une étude réalisée chez des enfants a été trouvée, mais il s'agissait de l'utilisation de la curcumine chez des enfants souffrant d'inflammation de l'intestin. Malgré tout, dans cette étude les doses de curcumine étaient considérablement élevées par rapport aux recommandations françaises visant à limiter les risques d'hépatotoxicité (180mg de curcumine/jour chez l'adulte)⁵⁴. Certes, la curcumine aurait prouvé son efficacité anti-inflammatoire, mais son action cholagogue et cholérétique chez une population pédiatrique dans le contexte d'une prise en charge oncologique n'est pas connue (Tableau 4).

Plante	Efficacité	Toxicité	Interactions	Avis EMA	Rapport bénéfices/risques	Recommandation
Curcuma		Hépatotoxicité dose dépendante	Inhibition possible des CYP2B8, CYP1A2, CYP3A5, CYP2D6, CYP2C9, 3A4 Inhibition de la P-gP			
	Aucune dans les dyspepsies	Diminution des leucocytes et globules rouges	Diminution de l'activité de la doxorubicine, du cyclophosphamide et du méchlorétamine	Usage traditionnel chez les personnes de plus de 18ans	Faible	Non
		Antiagrégant plaquettaire	Synergie d'action avec les anticoagulants / antiagrégants plaquettaires			

Tableau 4 : Rapport bénéfices/risques du curcuma

3.3.2. Fenouil doux (*Foeniculum vulgare var dulce*) - Graines

a) Indications et mécanisme d'action

Selon l'EMA, la graine du fenouil est traditionnellement consommée pour lutter contre les symptômes digestifs tels que les flatulences, spasmes intestinaux et ballonnements⁵⁵. Ce sont des troubles qui peuvent conduire à une diminution de l'appétence.

C'est une drogue végétale à huile essentielle (HE). L'anéthole est le principal métabolite de cette HE à l'action antispasmodique sur les parois intestinales. La fenchone, autre métabolite présent dans les graines de fenouil et l'HE, agirait également de la même façon⁵⁶.

b) Efficacité

Une étude réalisée en double aveugle a fait ses preuves sur l'utilisation du fenouil (en association avec la matricaire et la mélisse) dans les coliques du nourrisson⁵⁷. Dans cette étude, les enfants pouvaient consommer jusqu'à 65,71mg/kg/j de fenouil doux sous forme de solution buvable (?) ou extrait aqueux (?) (non clairement défini).

Une autre étude clinique suggère l'intérêt d'une émulsion d'huile végétale de graine de fenouil dans la prise en charge des coliques infantiles, chez des nourrissons de 2 à 12 semaines⁵⁸.

Une autre encore a cette fois-ci été réalisée avec une préparation de tisane de fenouil (i.e. extrait aqueux de fenouil), toujours pour étudier l'impact de cette plante sur les coliques infantiles⁵⁹. La tisane proposée aux nourrissons était également composée de camomille, verveine, réglisse et mélisse. L'étude ne précise pas les doses exactes de chacune de ces drogues végétales dans la préparation. Malgré un temps de recueil court (7 jours), les résultats de cette étude indiquent que les constituants de la tisane ont été efficaces pour réduire l'intensité des coliques chez ces nourrissons.

c) Toxicité

Différentes études de toxicité des graines de fenouil ont été réalisées chez des rats, et toutes sont d'accord sur l'innocuité de cette plante à des doses thérapeutiques. Seule l'anéthole contenue dans l'huile essentielle du fenouil serait très légèrement hépatotoxique à des doses thérapeutiques sur une utilisation chronique⁶⁰. L'anéthole serait aussi responsable d'excitation générale, d'hallucination, de convulsions et de troubles cardiaques à forte dose⁶¹.

d) Interactions médicamenteuses

Molécules	Description des IAM	Sources	Niveau de preuve
Hormonothérapie	IAM pharmacodynamique : Interaction avec les hormonothérapies due à l'effet phytoœstrogène du fenouil	Hédrine	Inconnu
Substrat CYP3A4	Inhibition du CYP 3A4 par le fenouil	Hédrine	Pertinence clinique non déterminée

Tableau 5 : Interactions documentées avec les graines de fenouil doux

Les sources précédentes étant insuffisantes, des recherches supplémentaires ont été réalisées *via* PubMed :

- Les graines de fenouil (extrait sec méthanolique) seraient inhibitrices du cytochrome 3A4 selon une étude *in vitro*. Cette inhibition serait temps dépendante⁶².
- On déconseille également le fenouil aux personnes qui prennent des traitements photosensibilisants en raison de la présence de furanocoumarines photosensibilisantes : des extraits de cette drogue végétale en contenant pourraient potentialiser cet effet. De même, une étude chez le Rat met en avant que la

prise de fenouil entraîne une diminution de l'efficacité de la ciprofloxacine ou autres antibiotiques de la famille des quinolones⁶¹.

- Une seule publication a relevé une augmentation du temps de saignement chez une patiente en bonne santé, qui prenait de façon chronique des graines de fenouil avec de la propolis. Mais le lien n'a pas été démontré⁶³.

Ce qu'il faut retenir du tableau 5 sur les interactions documentées avec les graines de fenouil et les recherches via PubMed :

Il peut être retenu que le fenouil sous forme d'extrait méthanolique est un possible inhibiteur de cytochrome 3A4 temps dépendant : il peut augmenter la concentration plasmatique (et donc la toxicité) d'un médicament qui serait substrat de ce cytochrome.

e) Discussion

La première étude citée au sujet de l'efficacité de fenouil sur les coliques du nourrisson sous forme d'extrait (solvant non défini) présente des résultats en faveur de l'utilisation de ces graines pour cette indication.⁵⁷ Avec un échantillon acceptable (88 enfants), elle était randomisée et réalisée en double aveugle avec contrôle de placebo. Mais cette étude n'a pas été conçue avec la seule présence de fenouil versus placebo. En effet, les effets bénéfiques ont été démontrés avec une association de fenouil (graine), mélisse (mélisse) et la matricaire (capitule). Ces résultats sont donc à considérer avec précautions.

Mais les deux autres études présentées plus haut, montrent également un réel intérêt de cette drogue végétale dans la prise en charge des coliques infantiles. La première utilise une émulsion d'huile de graine de fenouil, et l'autre utilise le fenouil sous forme de tisane. Cette dernière préparation est conforme à ce qu'a décrit l'EMA sur l'utilisation des graines de fenouil pour l'indication donnée. Il est à noter que cette préparation ne concernait pas uniquement les graines de fenouil (présence également de camomille, réglisse et mélisse) et qu'il manquait la dose de ces drogues végétales contenues dans ce mélange pour tisane.

Au vu des résultats de ces publications scientifiques, malgré une probable hépatotoxicité relative et en accord avec les conclusions de l'EMA, l'utilisation des graines de fenouil sous forme de tisane, d'extrait sec aqueux et de poudre, selon les doses recommandées par l'EMA dans les prises en charges des ballonnements et des spasmes intestinaux chez les enfants atteints de cancer nous semble acceptable (Tableau 6). Il faudra néanmoins rester vigilant à son utilisation avec les traitements en cours, du fait des propriétés inhibitrices de cette plante (Tableau 5).

Plante	Efficacité	Toxicité	Interaction	Avis EMA	Rapport bénéfices/risques	Recommandation
Fenouil doux	Moyenne dans les dyspepsies	Légère hépatotoxicité si utilisation chronique	Inhibition du cytochrome 3A4	Usage traditionnel chez les personnes de plus de 4 ans	Bon	Oui mais pas avec les substrats du 3A4

Tableau 6 : Rapport bénéfices/risques du fenouil doux

f) Produits de phytothérapie

Phyto-médicament : Il n'existe pas de médicament à base de graines de fenouil sur le marché français.

Mélange pour tisane :

D'après l'EMA les graines de fenouil doux fraîchement broyées se prennent sous forme de tisane (extrait aqueux) pour un usage par voie oral. Chez les personnes de plus de 12 ans, il faut entre 1,5 et 2,5 grammes de graine dans environ 0,25L d'eau bouillante, à laisser infuser 15 minutes. Cette infusion peut être répétée jusqu'à 3 fois dans la journée, pour une quantité maximale de 7,5g de graines.

Quant aux patients de 4 à 11 ans il est recommandé entre 3 et 5 grammes de graines de fenouil fraîchement broyées à infuser 15 minutes également, et à répartir sur la journée en 2 ou 3 prises⁵⁵.

Dans le commerce beaucoup de tisane de fenouil sont déjà sous forme de sachets individuels. Il est préférable d'orienter son choix vers les graines de fenouil en vrac. En effet, il faut préalablement les broyer avant de les faire infuser, ce qu'il est difficilement faisable dans le premier cas. De plus, dans ces sachets tout faits, il n'est jamais mention de la quantité de graines contenue dans une portion.

Le laboratoire pharmaceutique IPHYM propose des sachets de 100 g, 250 g ou même de 1kg de semences de fenouil. Les quantités et la posologie seront à adapter en fonction des besoins, selon les recommandations de l'EMA chez les personnes de plus de 4 ans.⁵⁵

Pour les plus jeunes, on peut également leur proposer des graines de fenouil en tisane, mais il s'agit d'adapter les doses et les posologies vues plus haut. L'EMA a publié un avis où elle autorise l'utilisation du fruit du fenouil pour les enfants dès 3 mois. Ces recommandations n'apparaissent pas dans la monographie car l'EMA considère qu'il serait préférable d'avoir un avis d'un pédiatre pour la consommation de ce fruit pour les enfants de moins de 4a ns. Toujours est-il qu'elle propose les posologies suivantes⁶⁴ :

- De 3 mois à 1 an : 1 à 2g de fruit de fenouil en infusion par jour
- De 1 an à 4 ans : 1,5g à 3g de fruit de fenouil en infusion par jour.

Complément alimentaire :

- Poudre

L'EMA reconnaît aussi l'utilisation traditionnelle des graines de fenouil doux sous forme de poudre, à raison de 400mg par prise et 2g maximum en dose journalière chez les personnes de plus de 12 ans.

Pour cette préparation sous forme de poudre, il faut être vigilant : seul le fenouil doux (*Foeniculum vulgare var dulce*) est reconnu par l'EMA pour un usage traditionnel. Le fenouil amer (*Foeniculum vulgare var vulgare*) est seulement reconnu sous forme de tisane. Or beaucoup de laboratoires commercialisant ces produits n'indiquent pas toujours la variété utilisée.

Le laboratoire IPHYM propose des gélules de poudre de semences de fenouil doux, dosée chacune à 200mg. Il indique la prise de 1 à 3 gélules (soit 200 à 600 mg de poudre) par jour chez les enfants de plus de 12ans.

- Extrait sec aqueux :

Il existe également un produit proposé par le laboratoire Havéa à base d'extrait sec aqueux de graine de fenouil, à destination des enfants dès le plus jeune âge : Calmosine digestion®. Une dose de 5mL sera composée d'un extrait aqueux équivalent à 10mg de graines de fenouil sèches. Le laboratoire préconise une prise de 5mL avant chaque repas, jusqu'à 6 fois par jour.

La forme d'extrait sec aqueux n'est pas proposée par l'EMA mais correspond à la forme tisane et la dose journalière est un peu en dessous de ce que préconise l'Agence en quantité de plante sèche (60mg ici). Malgré tout, c'est un produit à destination des nourrissons dès le plus jeune âge. Il peut donc être conseillé aux parents cherchant une solution pour soulager les troubles digestifs de leurs jeunes enfants traités par des anticancéreux. A partir de 1 an, si les symptômes persistent malgré la prise de Calmosine digestion®, compte tenu de la dose apportée, il faudra étudier de nouvelles solutions pour accompagner l'enfant et peut être se tourner vers les mélanges pour tisane présentées plus haut.

Ce produit contient également une petite quantité de tilleul qui est acceptable chez les nourrissons (§ 3.6.6).

Les autorités de santé mettent en garde contre la toxicité de l'anéthole présent dans les graines de fenouil. Il ne faut pas dépasser la dose journalière de 7g de fruits de fenouil. De plus, il n'est pas recommandé une utilisation de plus de 15 jours. L'anéthole sera peu présent dans les extraits aqueux.

3.3.3. Gentiane (*Gentiana lutea*) - racines

a) Indication et mécanisme d'action

Selon l'agence européenne du médicament, les racines de gentiane sont utilisées traditionnellement pour des propriétés apéritives et des troubles d'ordre digestif chez les adultes.⁶⁵ Elles sont à utiliser sous forme d'extrait sec ou liquide, de teinture ou d'infusion.

b) Efficacité

Il n'a été trouvé aucune étude pertinente au sujet de la prise en charge des troubles de la digestion chez les enfants atteints de cancer avec cette plante.

c) Toxicité

Il n'y a pas de toxicité connue à ce jour, ni d'effet mutagène⁶¹.

d) Interactions médicamenteuses

Les sources MSKCC, Hédrine et Stockley's ne référencent pas la gentiane. L'EMA et Phytopharmacy recensent la gentiane mais ne mentionnent pas d'interaction médicamenteuse. Aucune étude complémentaire ne fait part d'éventuelles interactions médicamenteuses existant avec la gentiane.

e) Discussion

L'EMA ne conseille pas cette plante chez les enfants de moins de 18 ans et aucune étude clinique ne valide l'efficacité des racines de gentiane en cas de dyspepsie. Devant ce manque de données, il est difficile de proposer l'utilisation des racines de gentiane dans la population pédiatrique traitée par anticancéreux. Par principe de précaution et au vu de la population ciblée, les racines de gentiane ne sont pas recommandées ici pour soulager les troubles de la digestion tels que les ballonnements, flatulences et spasmes intestinaux (Tableau 7).

L'indication relative aux troubles de l'appétit seront abordés dans une partie suivante (§3.4.3)

Plante	Efficacité	Toxicité	Interaction	Avis EMA	Rapport bénéfices/risques	Recommandation
Gentiane	Aucune dans les troubles de la digestion	Pas de données	Pas de données	Usage traditionnel chez les personnes de plus de 18ans	Faible	Non

Tableau 7 : Rapport bénéfices/risques de la gentiane

3.3.4. Mélisse (*Melissa officinalis*) – parties aériennes

a) Indication et mécanisme d'action

Les parties aériennes de mélisse sont utilisées pour deux indications : pour aider à s'apaiser afin de trouver le sommeil, ainsi que pour les troubles digestifs (dyspepsies). Ces indications traditionnelles sont reconnues par l'EMA ⁶⁶.

Son utilisation dans les troubles digestifs seraient associés à une activité cholérétique de la mélisse et antispasmodique.

Cette lamiacée contient une huile essentielle en faible quantité (0,5 mL/kg) à laquelle on peut également attribuer les propriétés antispasmodiques digestives. Cette dernière renferme des aldéhydes monoterpéniques : citral (géraniol = odeur de citron + néral = odeur plus douce) et citronellal. Cette huile essentielle est antibactérienne et antifongique et serait responsable, en partie, des propriétés spasmolytiques de la drogue.

Concernant l'usage de la mélisse, malgré les conclusions de l'EMA ou de l'OMS, plusieurs études cliniques semblent appuyer l'utilisation de la mélisse pour faciliter l'endormissement. La mélisse y est employée sous forme d'extraits secs hydro-éthanoliques (70 ou 80 %) (300 ou 600 mg/j) parfois associée à la valériane.

L'activité sédative de la mélisse pourrait être due à l'acide rosmarinique, présent dans les feuilles, et qui serait inhibiteur de l'enzyme GABA-T. Cet effet sédatif pourrait également par la présence de linalol dans les parties aériennes de mélisse, qui exercerait un effet agoniste sur les récepteurs GABA⁶⁷. Il se pourrait également que l'activité sédative de la mélisse découle de son activité antispasmodique, entraînant une sensation d'apaisement.

b) Efficacité

Troubles du sommeil : Voir §3.6.3.

Troubles digestifs :

Diverses études ont été effectuées chez des nourrissons pour analyser l'effet de la mélisse sur les coliques. Il s'est avéré que cette plante était efficace, en comparaison à d'autres traitements médicamenteux à base de siméticone. Mais ces études n'ont pas étudié la mélisse seule. Il y avait également présence de matricaire, ou bien de probiotiques en association^{68,69}. Dans une de ces études il est question d'extrait standardisé de feuille de mélisse mais sans plus de précision⁶⁸, et dans l'autre il est question d'extrait liquide de feuilles de mélisse titré à 2% d'acide rosmarinique⁵⁷.

Aucune autre étude en lien avec la cancérologie chez la population pédiatrique n'a été trouvée.

c) Toxicité

Aucune démonstration de toxicité chez l'Homme à dose thérapeutique n'a été prouvée. Un risque aurait cependant un risque de sédation a été décrit⁴.

d) Interactions médicamenteuses

Molécules	Description des IAM	Sources	Niveau de preuve
Lorazépam et phénobarbital	IAM pharmacodynamique : Augmentation de la sédation	Phytopharmacy	Inconnu

Tableau 8 : Interactions documentées avec les feuilles de mélisse

Les sources MSKCC, Hédrine et Stockley's ne référant pas la mélisse, des recherches supplémentaires ont été conduites via PubMed. Une étude *in vitro* met en avant qu'un extrait aqueux de mélisse engendre une inhibition de l'hormone stimulatrice de la thyroïde (TSH), entraînant une hypothyroïdie. Mais les études cliniques ne l'ont pas prouvée⁶⁷.

Ce qu'il faut retenir du tableau 8 sur les interactions documentées avec les feuilles de mélisse et les recherches via PubMed :

Aucun accident avec l'utilisation des feuilles de mélisse ne semble avoir été relevé. Mais de par son activité sédative, il est conseillé d'avoir un avis médical en cas de prise concomitante avec des médicaments psychotropes ou agissant sur le système nerveux central⁶¹.

e) Discussion

Bien que l'EMA déconseille l'utilisation de la mélisse chez l'enfant de moins de 12 ans, il existe quelques publications où cette plante a été utilisée chez des nourrissons pour le traitement des coliques : ces études analysées démontrent une bonne tolérance de la mélisse chez les jeunes enfants. Mais encore une fois, les études menées n'ont pas été réalisées avec la mélisse seule. Elle était utilisée sous forme d'extrait liquide, les doses n'étant pas précisées. De plus, le contexte des études n'était pas celui d'une prise en charge en oncopédiatrie.

Malgré tout, en l'absence de toxicité et d'interactions médicamenteuses prouvées, il est possible de recommander cette plante pour les troubles digestifs dès l'âge de 12 ans selon l'EMA, et éventuellement en association (Tableau 9).

Plante	Efficacité	Toxicité	Interaction	Avis EMA	Rapport bénéfices/risques	Recommandation
Mélisse	Moyenne Dans les troubles de la digestion	Pas de données	Probablement inhibition de la TSH	Usage traditionnel chez les personnes de plus de 12ans	Moyenne	Oui

Tableau 9 : Rapport bénéfices/risques de la mélisse dans la prise en charge des troubles digestifs

f) Produit de phytothérapie

Les feuilles de Mélisse peuvent se prendre sous différentes formes selon l'EMA :

- Tisane : 1,5 à 4,5 grammes dans 150mL d'eau bouillante – 1 à 3 fois par jour
- Poudre : 0,19 à 0,55g – 2 à 3 fois par jour
- Extrait liquide (DER 1:1 et extraction par l'éthanol à 45-53% V/V) : 2 à 4ml – 1 à 3 fois par jour
- Teinture (DER 1:5 et extraction par l'éthanol à 45-53% V/V) : 2 à 6ml – 1 à 3 fois par jour
- Extrait sec hydraulique ou éthanolique (45% V/V) : correspond aux posologies de la tisane, de l'extrait liquide ou de la teinture.

Ce sont les posologies indiquées pour les personnes de plus de 12 ans.

Phyto-médicament :

- Poudre

Le laboratoire ARKOPHARMA a commercialisé des gélules de poudre de feuille de mélisse. Depuis le 03/02/2017 ce produit a le statut de médicament. Les gélules sont dosées à 275mg de poudre de feuilles de mélisse, et il s'agit d'en prendre 3 par jour à partir de 12 ans. Pour les personnes de plus de 15 ans, il est possible de monter à 5 gélules par jour en fonction des besoins.

Ce phyto-médicament possède les 2 indications : troubles du sommeil/nervosité et troubles digestifs de type ballonnements.

Mélange pour tisane :

Le laboratoire IPHYM commercialise des feuilles de mélisse, découpée ou bien entière, en vrac. Il propose des paquets de 25g, 100g, 250g ou bien de 1kg en fonction des besoins. Selon les recommandations de l'EMA il convient de prendre entre 1,5g et 4,5g de feuille de mélisse par prise, à répéter jusqu'à 3 fois dans la journée si besoin.

Pour les autres formes de feuilles de mélisse, nous n'avons pas trouvé de produits qui respectaient scrupuleusement les recommandations de l'EMA.

3.3.5. **Menthe poivrée (*Mentha piperita*) -Feuilles et Huile essentielles (HE)**

a) Indication

L'huile essentielle (HE)

L'huile essentielle de menthe poivrée est utilisée dans la prise en charge des spasmes du tube gastro-intestinal, des flatulences et des douleurs intestinales, surtout chez les personnes souffrant du côlon irritable. Dans cette dernière indication, un usage bien établi est constaté par l'EMA⁷⁰.

Cette activité serait due au menthol majoritaire dans l'huile essentielle qui inhiberait les canaux calciques présents dans les sphères coliques, intestinales et gastriques. La diminution de calcium aurait des effets antispasmodiques⁷¹.

Feuilles

Les feuilles de menthe poivrée auraient aussi des vertus selon un usage traditionnel pour lutter contre les spasmes gastro-intestinaux et les flatulences⁷². Ces feuilles contiennent de l'huile essentielle, et donc sont riches en menthol qui a des propriétés antispasmodiques. Elles sont également composées de flavonoïdes en quantité variable (l'ériocitrodiside étant le majoritaire). Ces composés jouent aussi un rôle antispasmodique, venant s'ajouter à l'effet du menthol.

b) Efficacité

L'huile essentielle (HE) :

Il n'a pas été recueilli d'étude clinique démontrant l'intérêt de l'utilisation de l'huile essentielle de menthe poivrée chez les enfants dans un contexte oncologique.

Une étude a été retenue, mais elle traitait de l'usage de l'huile essentielle de menthe poivrée en vue de soulager les nausées et les vomissements chez les adultes atteints de cancer. Cette étude sera détaillée dans le §3.5.2.b).

Feuilles :

Une étude comparative a été menée entre l'utilisation des feuilles de menthe poivrée et la siméticone dans le traitement de la colique infantile. Cette étude a été réalisée chez des nourrissons. D'après cette étude, il y aurait un réel intérêt à l'utilisation des feuilles de menthe poivrée (sous forme de solution), montrant des résultats similaires ou avantageux par rapport au siméticone⁷³. L'étude ne précise pas ici la forme exacte de l'utilisation des feuilles de menthe poivrée ni la dose précise.

c) Toxicité

L'Huile Essentielle (HE) :

Un surdosage d'huile essentielle de menthe poivrée peut causer des troubles gastro-intestinaux sévères, ulcérations rectales, convulsions, perturbations du rythme cardiaque et une perturbation de l'équilibre et de la coordination motrice⁷⁰.

Cette huile contient également du menthofurane et du pulégone. L'exposition maximale par jour de ces composées chez les adultes est de 37,5mg et de 0,75mg/kg chez les enfants. Effectivement, ces derniers sont considérés comme agents cancérigènes (non génotoxiques) pour les voies urinaires et le foie chez les rats et les souris⁷⁰. La dose létale de l'huile essentielle de menthe poivrée est de 50 gouttes en une seule prise par voie orale⁷⁴. Elle est contre indiquée chez les enfants de moins de 7 ans sous forme non diluée (peu importe la voie d'administration) pour des risques de bronchospasmes, dus au menthol⁷⁴.

Les feuilles :

Aucune toxicité n'a été rapportée pour les feuilles de menthe poivrée.

d) Interactions médicamenteuses

Ce qu'il faut retenir du tableau 10 sur les interactions documentées avec l'huile essentielle et les feuilles de menthe poivrée :

Il existerait une inhibition du cytochromes 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 et 3A4 par l'HE de menthe poivrée. C'est-à-dire qu'il augmenterait la concentration plasmatique (et donc la toxicité) d'un médicament anticancéreux ou adjuvant métabolisé par ce cytochrome.

Il existerait également une interaction avec la ciclosporine, provoquant une augmentation de sa concentration plasmatique pouvant être dangereuse pour le jeune patient.

De plus, il est à déconseiller en prise concomitante avec la nourriture ou les antiacides.

Les feuilles de menthe poivrée quant à elles seraient inhibitrices du CYP 2E sous forme d'extrait aqueux.

Molécules	Description des IAM	Sources	Niveau de preuve
5-fluorouracil (5-FU) (usage cutané)	Augmentation de l'absorption du 5-FU par l'HE	MSKCC Stockley's	Pertinence clinique non déterminée (MSKCC) Moyen (Stockley's)
Antiacides et la nourriture	Dissolution prématurée de l'enveloppe gastro-résistante des capsules d'HE de menthe poivrée et augmentation du risque des brûlures d'estomac	EMA Stockley's	Moyen (EMA) Inconnu (Stockley's)
Fer	Diminution de l'absorption du fer avec le thé à base de feuilles de menthe poivrée	Stockley's Phytopharmacy	Inconnu
Caféine et substrats du CYP1A2	Légère diminution de leur absorption (30 minutes)	Stockley's	Bon
Substrat CYP1A2	Inhibition du CYP1A2 par l'HE de menthe poivrée	MSKCC Hédrine Phytopharmacy	Pertinence clinique non déterminée (MSKCC et Hédrine) Moyen (phytopharmacy)
Substrat CYP2C8	Inhibition du CYP2C8 par l'HE de menthe poivrée	MSKCC Stockley's Phytopharmacy	Pertinence clinique non déterminée
Substrat CYP2C9	Inhibition du CYP2C9 par l'HE de menthe poivrée	MSKCC Hédrine Stockley's Phytopharmacy	Pertinence clinique non déterminée
Substrat CYP2C19	Inhibition du CYP2C19 par l'HE de menthe poivrée	MSKCC Hédrine Stockley's Phytopharmacy	Pertinence clinique non déterminée
Substrat CYP2D6	Inhibition du CYP2D6 par l'HE de menthe poivrée	MSKCC Stockley's Phytopharmacy	Pertinence clinique non déterminée
Substrat CYP3A4	Inhibition du CYP3A4 par l'HE de menthe poivrée	MSKCC Hédrine Phytopharmacy	Pertinence clinique non déterminée
Substrat CYP2E	Inhibition du CYP2E par les feuilles de menthe poivrée	Stockley's Phytopharmacy	Moyen

Tableau 10 : Interactions documentées avec l'huile essentielle et les feuilles de menthe poivrée

e) Discussion

Il existe une monographie de l'EMA pour la menthe poivrée pour ses feuilles et une autre pour son huile essentielle. C'est cette dernière qui est recommandée selon un usage bien établi pour la prise en charge des spasmes intestinaux, des flatulences et des ballonnements chez les personnes souffrants du syndrome du côlon irritable⁷⁰.

Huile essentielle (HE) :

Dans les publications scientifiques au sujet de l'utilisation de la menthe poivrée, il n'en existe aucune qui traitait de l'huile essentielle chez la population pédiatrique et seulement une chez les personnes adultes atteintes de cancer. Dans cette dernière il était question de mettre en avant l'usage de cette HE dans la prise en charge des nausées chimio-induites. Ce n'est pas l'indication qui nous intéresse dans cette partie. Cette huile essentielle implique des interactions probables avec de nombreux cytochromes. Les anticancéreux étant des médicaments à marge thérapeutiques étroites, il est difficile dans ce contexte d'encourager la prise de cette huile essentielle pour ces enfants. De plus, ce sont des jeunes patients pouvant être atteints de gliome et qui sont donc déjà à risque de convulsions. Donc ici, la forme d'huile essentielle ne peut convenir. De même, devant à sa composition en riche menthol pouvant être dangereuse chez les enfants, l'huile essentielle de menthe poivrée n'est pas retenue pour la suite de ce travail dans la prise en charge des troubles digestifs (ballonnement, flatulences et spasmes intestinaux) chez les enfants traités par anticancéreux (Tableau 11).

Feuilles :

Pour l'utilisation des feuilles de menthe poivrée, les résultats et de publications scientifiques sont plus nombreux que celles concernant l'utilisation de l'huile essentielle. Elles étaient principalement utilisées sous forme d'extrait aqueux. L'intérêt de ces formes aqueuses c'est que les doses de menthol retrouvées dans la préparation sont moindres par rapport à celles contenues dans l'huile essentielle. Les interactions médicamenteuses relevées sont peu nombreuses avec les feuilles. Devant ces données, il est possible de reconnaître un usage relativement sûr des feuilles de menthe poivrée sous forme d'extrait aqueux chez la population pédiatrique en oncologie pour la prise en charges des troubles digestifs (dyspepsie) (Tableau 11).

Plante	Efficacité	Toxicité	Interaction	Avis EMA	Rapport bénéfices/risques	Recommandation
Menthe poivrée (HE)	Aucune dans les dyspepsies	TGI sévères, perturbation du rythme cardiaque et de l'équilibre si surdosage Cancérigène non génotoxique pour des doses <0,75mg/kg chez les enfants Bronchospasmes si utilisée chez les enfants de moins de 7 ans	Inhibition possible des cytochrome 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 et 3A4	Usage bien établi pour le syndrome du côlon irritable chez les personnes de plus de 8 ans Pas d'usage pour les troubles de dyspepsie	Faible	Non
Menthe poivrée (Feuilles)	Moyenne dans les dyspepsies	Aucune donnée	Inhibition possible du cytochrome 2E	Usage traditionnel chez les enfants de plus de 4 ans pour les troubles de dyspepsie	Elevé	Oui

Tableau 11 : Rapport bénéfices/risques de la menthe poivrée

f) Produits de phytothérapie

i. Feuilles de menthe poivrée

Phyto-médicament :

Il n'existe pas de médicament à base de feuille de menthe poivrée

L'EMA reconnaît l'utilisation des feuilles de menthe poivrée pour l'indication qui nous intéresse sous deux formes : tisane et teinture. Au vu des conclusions précédentes, seule la forme de tisane sera proposée ici.

Mélange pour tisane :

- 4 à 11 ans : 1 à 2 grammes dans 100 à 150mL d'eau bouillante, 2 à 3 fois par jour
- 12 ans et plus : 1,5 à 3 grammes dans 100 à 150mL d'eau bouillante, 2 à 3 fois par jour

Les laboratoires IPHYM font aussi des feuilles de menthe poivrée en vrac, pour les formes de tisane. Ils proposent des paquets de 50g, 100g, 250g et de 1kg selon les besoins.

3.4. Sphère digestive : troubles de l'appétit

3.4.1. Absinthe (*Artemisia absinthium*) – sommités fleuries

a) Indication et mécanisme d'action

L'absinthe est utilisée traditionnellement pour lutter contre les troubles de l'appétit mais aussi les désordres d'ordre gastro-intestinaux⁷⁵. Les lactones sesquiterpéniques présents dans la plante sont des métabolites amers. C'est ce qui est responsable des propriétés apéritives de l'absinthe.

b) Efficacité

Il n'a été trouvé aucune étude pertinente au sujet de la prise en charge des troubles de l'appétit chez les enfants atteints de cancer avec cette plante.

Une seule étude réalisée sur des rats a été repérée, mais elle ne montre pas des résultats significatifs en faveur de l'utilisation de l'absinthe pour lutter contre le manque d'appétit⁷⁶.

c) Toxicité

Certaines études tendent à démontrer l'activité cytotoxique des métabolites de l'absinthe⁷⁷.

d) Interactions médicamenteuses

L'absinthe n'est pas référencée dans les sources bibliographiques suivantes : Hedrine, Phytopharmacy, Stockley's et MSKCC. Les données de toxicité disponibles sur le site de l'EMA étant insuffisantes, des recherches supplémentaires ont été conduites via PubMed. Un cas clinique révèle une interaction entre la warfarine et l'absinthe. L'utilisation concomitante des deux produits est responsable d'une augmentation de l'INR, causant une hémorragie digestive⁷⁸.

Ce qu'il faut retenir :

Il y a très peu d'informations sur les interactions avec l'absinthe.

e) Discussion

L'EMA ne recommande pas l'utilisation de cette plante chez les personnes de moins de 18 ans. En l'absence de données sérieuses visant à prouver ses propriétés apéritives, nous ne recommandons pas cette plante chez les enfants atteints de cancer (Tableau 12).

Plante	Efficacité	Toxicité	Interactions	Avis EMA	Rapport bénéfices/risques	Recommandation
Absinthe	Nulle dans les troubles de l'appétit	Cytotoxique	Warfarine : augmentation de l'INR	Usage traditionnel chez les personnes de plus de 18 ans	Faible	Non

Tableau 12 : Rapport bénéfices/risques de l'absinthe

3.4.2. Fenugrec (*Trigonellae foenumgraecum*) - graines

a) Indication et mécanisme d'action

Les graines de fenugrec sont utilisées de façon traditionnelle pour lutter contre le manque d'appétit selon l'agence européenne du médicament ⁷⁹.

Certaines études tendent à démontrer également que cette plante pourrait avoir des effets préventifs contre le cancer, de part une activité cytotoxique envers les cellules cancéreuses ⁸⁰. Mais ces études sont peu nombreuses et les résultats ne sont que très peu significatifs.

a) Efficacité

Nous n'avons relevé aucune étude concrète qui peut nous renseigner sur une efficacité apéritive chez la population pédiatrique.

b) Toxicité

L'extrait hydro éthanolique de fenugrec ne serait ni néphrotoxique ni hépatotoxique et ni hématotoxique. En revanche, il aurait des effets hypoglycémiants et entraînerait des troubles gastriques sur une utilisation chronique ⁸¹.

Un cas clinique a été rapporté concernant un patient de 14 ans, ayant fait une réaction anaphylactique après avoir consommé une pâte à base de fenugrec. Cela a été confirmé par des tests immunologiques. Deux autres cas de réactions allergiques chez des enfants après avoir consommé du fenugrec ont été relevés⁸².

Il y aurait également un risque de syndrome sérotoninergique, augmenté en cas d'association avec les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRSS).

Le fenugrec peut contenir des dérivés coumariniques qui peuvent augmenter l'INR et donc le risque de saignement. Un cas clinique évoque cette augmentation de l'INR à la suite de la prise de fenugrec et de boldo chez une patiente stabilisée sous warfarine (2mg). Après l'arrêt de ces préparations à base de plante, l'INR de la patiente est redevenu normal⁸³.

c) Interactions médicamenteuses

Ce qu'il faut retenir du tableau 13 sur les interactions documentées avec les graines de fenugrec :

Le fenugrec est un inhibiteur du cytochromes 3A4. De même, la prise de fenugrec avec des anticoagulants, antiagrégants, des médicaments hypoglycémiants, l'insuline ou bien les IRSS est à éviter ou nécessite au moins une surveillance médicale.

Molécules	Description des IAM	Sources	Niveau de preuve
Antiagrégants et anticoagulants	IAM pharmacodynamique : Augmentation de l'INR et de l'effet antiagrégant plaquettaire donc du risque hémorragique	MSKCC (warfarine) Hédrine Stockley's Phytopharmacy	Bon (MSKCC, Stockley's, Phytopharmacy) Moyen (Hédrine)
IRSS	IAM pharmacodynamique : Augmentation du risque du syndrome sérotoninergique	MSKCC	Bon
Substrat CYP3A4	Inhibition du CYP3A4 par le fenugrec	Hédrine	Bon
Substrat P-gp	Inhibition de P-gp par le fenugrec	Hédrine	Pertinence clinique non connue
Antidiabétiques	IAM pharmacodynamique : Augmentation du risque d'hypoglycémie	Hédrine (glibenclamide et glimépiride) Stockley's (Sulfonylurés)	Moyen (Hédrine) Bon (Stockley's)

Tableau 13 : Interactions documentées avec les graines de fenugrec

d) Discussion

L'EMA ne se prononce pas sur l'utilisation de cette plante chez les personnes de moins de 18 ans ⁷⁹ et nous n'avons trouvé aucune étude permettant de recommander les préparations de graines de fenugrec aux enfants. Par manque de données, nous ne conseillons pas l'utilisation de cette plante (Tableau 14).

Plante	Efficacité	Toxicité	Interactions	Avis EMA	Rapport bénéfices/risques	Recommandation
Fenugrec	Aucune Dans les troubles de l'appétit	Effets hypoglycémiant et troubles gastriques si utilisation chronique Allergie	Inhibition des cytochromes 3A4 Surveillance avec hypoglycémiant et anticoagulants, antiagrégant plaquettaire	Usage traditionnel chez les personnes de plus de 18 ans	Faible	Non

Tableau 14 : Rapport bénéfices/risques du fenugrec

3.4.3. Gentiane (*Gentiana lutea*) - racines

a) Indication et mécanisme d'action

Voir [§ 3.3.3.a\)](#)

b) Efficacité

Voir [§ 3.3.3.b\)](#)

c) Toxicité

Voir [§ 3.3.3.c\)](#)

d) Interactions médicamenteuses

Voir [§ 3.3.3.d\)](#)

e) Discussion

L'EMA ne conseille pas cette plante chez les enfants de moins de 18 ans. Concernant les propriétés apéritives liées au goût amer des racines de gentiane, aucune étude ne valide leur efficacité pour cette indication dans la population pédiatrique. La conclusion quant à cet usage sera la même que pour les troubles de la digestion : par principe de précaution et au vu de la population ciblée, les racines de gentiane ne sont pas recommandées ici pour augmenter l'appétence chez les enfants traités par anticancéreux (Tableau 15).

Plante	Efficacité	Toxicité	Interactions	Avis EMA	Rapport bénéfices/risques	Recommandation
Gentiane	Aucune dans les troubles de l'appétit	Pas de données	Pas de données	Usage traditionnel chez les personnes de plus de 18 ans	Faible	Non

Tableau 15 : Rapport bénéfices/risques de la gentiane

3.5. Sphère digestive : Nausées et vomissements

3.5.1. Gingembre (*Zingiber officinale*) - Rhizomes

a) Indication et mécanisme d'action

Le rhizome du gingembre est utilisé pour son action préventive contre les nausées et les vomissements, selon un usage bien établi par l'agence européenne du médicament. Ce sont le shogaol et le gingerol présents dans le rhizome qui vont stimuler le flux de salive, de bile et de sécrétions gastriques, ainsi que la galanolactone qui agit comme antagoniste compétitif des récepteurs 5HT3 ⁸⁴.

Selon l'usage traditionnel, il est indiqué chez les enfants à partir de 6 ans ⁸⁵.

b) Efficacité

Le gingembre a fait ses preuves quant à son utilité face aux nausées et vomissements liés au mal des transports⁸⁵. Les études démontrant son efficacité sur les nausées et vomissements chimio induits sont présentes mais restent encore assez peu nombreuses pour le confirmer. Des articles scientifiques proposent une association avec un régime hyper-protéiné pour que la poudre de gingembre soit efficace par exemple (à la suite d'une étude menée sur des adultes). Cette étude propose 2 prises quotidiennes de 4 capsules de poudre de gingembre dosées chacune à 250mg ; pour un total de 2g de poudre de gingembre par jour ⁸⁶.

Une étude a été réalisée chez une petite population d'enfants (moyenne d'âge de 15 ans) atteint d'un sarcome osseux traité par doxorubicine et cisplatine. Il a été démontré une diminution des nausées et vomissements aigüe et modéré, tardif et non tardif ⁸⁷.

Un autre article met en évidence les mêmes effets bénéfiques du gingembre, chez des enfants et des jeunes adultes atteint d'un sarcome osseux et traité également par Doxorubicine et Cisplatine. Cette activité antiémétique est démontrée par l'utilisation de la poudre de racine de gingembre (1g/jour pour les enfants entre 20 et 40kg et 2g/j pour les enfants entre 40 et 60kg) en association avec de l'ondansétron et du Dexaméthasone ⁸⁸.

La même conclusion a été donné suite à une étude chez des enfants entre 8 et 14ans, à la suite de la prise de poudre de gingembre et d'un antiémétique de la famille des sétrons ⁸⁹.

c) Toxicité

Aucune toxicité reproductive et développementale n'a été mise en évidence ⁸⁵. Le gingembre augmenterait le risque hémorragique⁸⁴.

d) Interactions médicamenteuses

Ce qu'il faut retenir du tableau 16 sur les interactions documentées avec les rhizomes de gingembre :

Le gingembre est un inhibiteur du cytochrome 3A4 et du 2C9. C'est à dire qu'il augmente la concentration plasmatique d'une molécule qui est métabolisée par ces cytochromes. Il y aurait également une probabilité que le gingembre augmente l'INR et donc le risque hémorragique avec les patients prenant des anticoagulants ou antiagrégants plaquettaires. Il est a noté que pour ce dernier point, la bibliographie ne recense que des cas isolés mais que les études cliniques contrôlées n'ont pas réussi à démontrer cette interaction.

Molécules	Description des IAM	Sources	Niveau de preuve
AINS	IAM pharmacodynamique : Augmentation du risque hémorragique (diclofénac et ibuprofène)	MSKCC	Moyen
Anticoagulants et antiagrégants	IAM pharmacodynamique : Augmentation du risque hémorragique	MSKCC Hédrine (warfarine) Stockley's (warfarine) Phytopharmacy (warfarine)	Pertinence clinique non connue (MSKCC) Moyen (Hédrine) Bon (Stockley's, phytopharmacy)
Hypoglycémiants et insuline	IAM pharmacodynamique : Augmentation du risque d'hypoglycémie	MSKCC Hédrine	Pertinence clinique non connue (MSKCC) Moyen (Hédrine)
Tacrolimus	IAM pharmacocinétique : Augmentation de la concentration plasmatique du tacrolimus	MSKCC Hédrine (cas avec pamplemousse et curcuma)	Pertinence clinique non connue (MSKCC) Moyen (Hédrine)
Cyclosporine	IAM pharmacocinétique : Diminution de la concentration plasmatique de cyclosporine	MSKCC	Pertinence clinique non connue
Ofloxacine	Pas d'interaction	Stockley's	Inconnu
Immunostimulants	Augmentation de la stimulation du système immunitaire	Hédrine	Pertinence clinique non connue
Substrat CYP3A4	Inhibition CYP3A4 par le gingembre	Hédrine	Bon
Substrat CYP2C9	Inhibition CYP2C9 par le gingembre	Hédrine	Pertinence clinique non connue
Substrat P-gp	Ni inhibiteur ni inducteur	Hédrine	Pertinence clinique non connue

Tableau 16 : Interactions documentées avec les rhizomes de gingembre

e) Discussion

Devant les études menées chez les populations pédiatriques et l'absence de toxicité à dose usuelle, nous pouvons conseiller cette plante aux enfants traités par anticancéreux aux pouvoirs émétisants (Tableau 17). Il faut cependant rester vigilants : en effet, certaines études ne démontrent pas ce bénéfice du gingembre et proposent la réalisation d'études complémentaires avec un plus grand échantillon. Les études réalisées restent sur de très petits échantillons et bien souvent, le gingembre était utilisé en association avec d'autres thérapeutiques ou compléments alimentaires.

De plus, il s'agit de prendre en compte les molécules anticancéreuses utilisées puisqu'il existe un risque d'augmentation de leur concentration avec le gingembre ⁹⁰.

Plantes	Efficacité	Toxicité	Interactions	Avis EMA	Rapport bénéfices/risques	Recommandation
Gingembre	Bonne dans les nausées et les vomissements	Aucune à ce jour	Inhibition des cytochromes 3A4 et 2C9	Usage bien établi chez les personnes de plus de 18 ans et usage traditionnel chez les personnes de plus de 6 ans	Bon	Oui mais pas avec les substrats du CYP 3A4

Tableau 17 : Rapport bénéfices/risques du gingembre

f) Produits de phytothérapie

Selon l'utilisation traditionnelle, l'EMA préconise chez les enfants de 6 à 12 ans de prendre entre 250 et 500mg de poudre de rhizome de gingembre, une heure avant le trajet provoquant les nausées. Chez les personnes de plus de 12 ans, il s'agirait d'en prendre 750mg, dans les mêmes conditions.

Phyto-médicament : Il n'existe pas de médicament à base de rhizome de gingembre.

Complément alimentaire :

Le laboratoire pharmaceutique belge TILMAN propose des comprimés d'extrait sec de gingembre : Antimetil®. Un comprimé contient 50 mg standardisé à 10% de gingérols équivalant à 500mg de poudre de gingembre. Le laboratoire préconise 1 comprimé par jour chez les enfants de 6 à 11 ans, et jusqu'à 3 par jour chez les enfants de 12 à 18 ans. Il conviendrait de prendre les comprimés environ 30 min avant l'évènement provocateur de nausées et vomissements.

Le laboratoire pharmaceutique français COOPER propose quant lui également des comprimés d'extrait sec standardisé : Nauselib®. Un comprimé contient 50 mg d'extrait sec de gingembre standardisé à 10% de gingérols, correspondant à 500mg de poudre de gingembre. COOPER préconise 1 comprimé par prise et à répéter jusqu'à 4 fois par jour si nécessaire chez les enfants de 6 à 11ans, et 2 comprimés par prise à répéter 4 fois si

besoin chez les enfants de 12 à 18 ans. Il conviendrait de prendre les comprimés environ 30 min avant l'évènement provocateur de nausées et vomissements.

Une autre source propose une cure de 6 jours de rhizome de gingembre pour les nausées chimio-induites, en débutant 3 jours avec le 1^{er} jour de la chimiothérapie⁶¹.

Attention cependant aux traitements qui seraient métabolisés par les cytochromes 3A4 et 2C9 : abiratéron, les anti-androgènes, bortezomib, brentuximab, cyclophosphamide, étoposide, everolimus, irinotécan, ixabépilone, ixazomib, olaparib, osimertinib, palbociclib, panobinostat, pomalidomide, les taxanes, temsirolimus, trabectédine, venetoclax, vincalcaloïdes, isodegib, les anti-VEGF (lénvatinib, sunitinib, sorafénib), les antioestrogènes ou bien les inhibiteurs de tyrosine kinase par exemple ([ANNEXE 2](#)). Dans ce cas, le gingembre serait fortement déconseillé. Il est également contre indiqué en cas d'obstruction des voies biliaires⁹¹, mais cette situation est particulièrement rare chez les enfants.

3.5.2. **Menthe poivrée (*Mentha piperata*) – Huile essentielle**

a) Indication

Voir [§3.3.5a\)](#)

b) Efficacité

Une étude randomisée en double aveugle démontre de façon significative l'intérêt de l'huile essentielle de menthe poivrée dans la prise en charge des nausées, vomissements chez des adultes atteints de cancer. Deux gouttes d'huile essentielle de menthe poivrée étaient contenues dans une capsule (cette capsule contenait également 2 gouttes de *Mentha spicata*). Les patients la prenaient en complément de leur traitement antiémétique médicamenteux et avant l'administration de leur traitement de chimiothérapie. La capsule était prise 3 fois toutes les 4 heures.

c) Toxicité

Voir [§3.3.5.c\)](#)

d) Interactions médicamenteuses

Voir [§3.3.5.d\)](#)

e) Discussion

Dans les publications scientifiques au sujet de l'utilisation de la menthe poivrée, il n'en existe aucune qui traitait de l'huile essentielle chez la population pédiatrique et seulement une chez les personnes adultes atteintes de cancer. Dans cette dernière il était question de mettre en avant l'usage de cette HE dans la prise en charge des nausées chimio-induites. L'étude concerne les adultes mais l'EMA autorise l'usage de l'HE de menthe poivrée chez les enfants de plus de 8 ans. C'est une HE qui s'utilise parfois dans le mal des transports, il serait donc

tendant de la proposer à cette tranche d'âge pour l'utilisation contre les nausées et les vomissements. Malgré tout, ici le risque l'emporte sur le bénéfice (§3.3.5.d)).

Ainsi, pour ces mêmes raisons, l'HE de menthe poivrée n'est pas retenu pour la suite de ce travail dans la prise en charge des nausées et des vomissements induits par les traitements anticancéreux (Tableau 18).

Plantes	Efficacité	Toxicité	Interactions	Avis EMA	Rapport bénéfices/risques	Recommandation
Menthe poivrée (HE)	Bonne dans les nausées et les vomissements	TGI sévères, perturbation du rythme cardiaque et de l'équilibre si surdosage Cancérigène non génotoxique pour des doses <0,75mg/kg chez les enfants Bronchospasmes si utilisée chez les enfants de moins de 7 ans	Inhibition possible des cytochrome 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 et 3A4	Usage bien établi pour le syndrome du côlon irritable chez les personnes de plus de 8 ans Pas d'usage pour les troubles des nausées et des vomissements	Faible	Non

Tableau 18 : Rapport bénéfices/risques de la menthe poivrée (HE)

3.6. Sphère du système nerveux central : troubles du sommeil et troubles mineurs de l'anxiété

3.6.1. Aubépine (*Crataegus monogina*, *Crataegus laevigata*, *Crataegus pentagyna* ou *Crataegus azarolus*) – Sommités fleuries

a) Indication et mécanisme d'action

Les sommités fleuries de l'aubépine sont notamment utilisées de manière traditionnelle dans les troubles du sommeil⁹². Les sommités fleuries d'aubépine ont également un usage traditionnel pour soulager les palpitations cardiaques dues au stress. Il se pourrait que les effets apaisants permettant de trouver le sommeil découle de cette indication. Cette drogue végétale est constituée notamment de deux classes chimiques de métabolites secondaires. Les flavonoïdes et les proanthocyanidols renforceraient la contractilité du muscle cardiaque et régulariseraient le rythme cardiaque⁹³ et seraient à l'origine des légers effets sédatifs des sommités fleuries de l'aubépine⁹⁴.

b) Efficacité

Nous n'avons pas trouvé d'études cliniques sur nos populations cibles au sujet des troubles mineurs du sommeil et de l'anxiété.

c) Toxicité

L'aubépine augmenterait le risque hémorragique en inhibant la synthèse du thromboxane A2, responsable de la coagulation sanguine⁹³.

d) Interactions médicamenteuses

Ce qu'il faut retenir du tableau 19 sur les interactions documentées avec les sommités fleuries de l'aubépine : Les sommités fleuries d'aubépine seraient de possibles inductrices du CYP3A4, au niveau de la phase 1 de la détoxification hépatique plus exactement⁶¹. Avec les antihypertenseurs, il y aurait une diminution de la pression artérielle avec une prise concomitante d'aubépine.

Molécules	Description des IAM	Sources	Niveau de preuve
Anticoagulants et antiagrégants	IAM pharmacodynamique : Augmentation du risque hémorragie (inhibition de la synthèse du thromboxane A2 par l'aubépine)	MSKCC	Pertinence clinique non connue
Antihypertenseurs	Diminution de la tension artérielle	Stockley's Phytopharmacy	Bon (Stockley's) Pertinence clinique non connue (Phytopharmacy)
Antidiabétiques (metformine, gliclazide et insuline)	Pas de modification de la glycémie	Hédrine Stockley's	Bon
Substrat P-gp	Ni inducteur ni inhibiteur	Hédrine	Bon
Substrat UGT	Induction UGT par l'aubépine	Hédrine	Moyen
Substrat du CYP3A4	Induction du CYP3A4 par l'aubépine	MSKCC Hédrine	Pertinence clinique non connue

Tableau 19 : Interactions documentées avec les sommités fleuries de l'aubépine

e) Discussion

Les quelques études retrouvées au sujet de l'aubépine concernaient les palpitations cardiaques et non pas les troubles du sommeil ou de l'anxiété. Comme supposé précédemment, les effets sédatifs de l'aubépine viendraient probablement de cette activité de diminution des palpitations cardiaques. Il serait peut-être intéressant d'extrapoler les résultats de ces études pour pouvoir recommander l'usage de cette plante.

Malgré tout, il est vrai que les études retrouvées ne concernaient pas les enfants et l'EMA indique que les sommités fleuries de l'aubépine sont traditionnellement utilisées pour les troubles du sommeil chez les personnes de plus de 12

ans. Les données cliniques sont insuffisantes pour conclure à un usage bien établi. De plus, les sommités fleuries de l'aubépine sont inductrices du cytochrome 3A4 et de l'UGT. Cette plante ne sera donc pas recommandée ici (Tableau 20).

Plante	Efficacité	Toxicité	Interactions	Avis EMA	Rapport bénéfices/risques	Recommandation
Aubépine	Aucune Pour les troubles du sommeil et de l'anxiété	Risque hémorragique	Inducteur du CYP3A4 et de l'UGT	Usage traditionnel chez les enfants de plus de 12 ans	Faible	Non

Tableau 20 : Rapport bénéfices/risques de l'aubépine

3.6.2. Houblon (*Humulus lupulus*) - cônes

a) Indication et mécanisme d'action

Les cônes de houblon sont traditionnellement utilisés pour lutter contre les troubles anxieux et les troubles mineurs du sommeil⁹⁵.

Les flavonoïdes font partis des métabolites secondaires du houblon. Un de ces flavonoïdes, la 8-prénylnaringine (8-PN) est un phyto-estrogènes, agoniste / antagoniste des récepteurs aux œstrogènes.

b) Efficacité

Aucune étude clinique n'a été relevée visant à démontrer les effets bénéfiques du houblon dans la prise en charge des troubles du sommeil et de l'anxiété chez la population pédiatrique. Aucune n'a non plus fait mention de contexte oncologique.

En revanche, une étude clinique rapporte les effets bénéfiques du houblon sur les troubles anxieux et l'agitation chez le jeune adulte. Dans cette étude randomisée en double aveugle, il est question d'extrait sec de cônes de houblon en capsule, dosé à 0,2g. Il s'agissait de prendre 2 capsules le soir⁹⁶.

c) Toxicité

Aucune étude ne rapporte de toxicité du houblon. Aucun effet mutagène n'est connu à ce jour. Le Houblon contient des composés œstrogéniques (phytoœstrogènes). Des effets œstrogéniques ou anti-œstrogéniques ont été rapportés in vitro et in vivo

d) Interactions médicamenteuses

Ce qu'il faut retenir du tableau 21 sur les interactions documentées avec les cônes de houblon :

Les phytoœstrogènes sont des composés présents dans le houblon. Il est peut donc éventuellement interagir avec les antagonistes œstrogéniques et les œstrogènes¹⁷. Le houblon diminue l'effet du diazépam. Il serait également inhibiteur des cytochromes 2C8 et du 2C19.

Molécules	Description des IAM	Sources	Niveau de preuve
Paracétamol	Augmentation de l'effet analgésique du paracétamol	MSKCC Hédrine Stockley's	Pertinence clinique non connue (MSKCC, Stockley's) Moyen (Hédrine)
Diazépam	Diminution de l'effet du diazépam	Hédrine	Moyen
Hormonothérapie	IAM pharmacodynamique : Augmentation de l'effet des œstrogènes ou diminution de l'effet anti-œstrogène	Hédrine Stockley's Phytopharmacy	Moyen (Hédrine) Pertinence clinique non connue (Stockley's, phytopharmacy)
Substrat CYP1A2	Inhibition du CYP1A2 par le houblon	MSKCC Hédrine	Pertinence clinique non connue
	Pas d'interaction	MSKCC	Bon
CYP2C8	Inhibition du CYP2C8 par le houblon	MSKCC Hédrine	Pertinence clinique non connue
CYP2C9	Inhibition du CYP2C9 par le houblon	MSKCC Hédrine	Pertinence clinique non connue
	Pas d'interaction	MSKCC	Bon
CYP2C19	Inhibition du CYP2C19 par le houblon	MSKCC Hédrine	Pertinence clinique non connue
CYP2D6	Pas d'interaction	MSKCC	Bon
CYP3A4	Pas d'interaction	MSKCC	Bon
CYP3A5	Pas d'interaction	MSKCC	Bon

Tableau 21 : Interactions documentées avec les cônes de houblon

e) Discussion

Aucune étude relative à l'utilisation du houblon chez les enfants atteint de cancer n'a pu être recueillie. Seule une étude montrant l'intérêt de cette plante sous forme d'extrait sec à 0,4g par jour dans l'anxiété chez le sujet jeune a été menée.

En l'absence de données appuyant l'usage traditionnel et en raison des interactions médicamenteuses potentielles, cette plante sera déconseillée dans ce contexte (Tableau 22).

Plante	Efficacité	Toxicité	Interactions	Avis EMA	Rapport bénéfices/risques	Recommandation
Houblon	Faible dans les troubles du sommeil et les troubles anxieux	Pas de données	Inhibition des cytochromes 2C9 et 2C8 Phytoœstrogènes	Usage traditionnel chez les enfants de plus de 12 ans	Faible	Non

Tableau 22 : *Rapport bénéfices/risques du houblon*

3.6.3. Mélisse (*Melissa officinalis*) – sommités fleuries

a) Indication et mécanisme d'action

Voir § 3.3.4 a)

b) Efficacité

Troubles du sommeil :

Nous avons relevé plusieurs études cliniques sur l'utilité des parties aériennes de mélisse en cas de troubles du sommeil, mais aucune qui ne concernait la population pédiatrique. Et aucune fois il a été mention du contexte oncologique.

Dans une de ces études cliniques, il était question d'extrait hydroalcoolique de feuilles de mélisse pouvant contenir 7% d'acide rosmarinique (traceur). Les volontaires sains prenaient 600 mg de cet extrait par jour. Les résultats de cette étude montrent des résultats significatifs en faveur d'une amélioration des troubles du sommeil et de l'agitation chez les sujets⁹⁷.

Une autre étude, avec une population différente (il s'agissait de troubles du sommeil et anxieux chez des patients adultes ayant fait une crise d'angor) tend à proposer les mêmes conclusions. Elle utilisait ici de la poudre des parties aériennes de mélisse, jusqu'à 3g par jour chez les sujets (répartie en 3 prises)⁹⁸.

Troubles digestifs :

Voir § 3.3.4 b)

c) Toxicité

Voir § 3.3.4c)

d) Interactions médicamenteuses

Voir § 3.3.4.d)

e) Discussion

L'utilisation des parties aériennes de mélisse a fait ses preuves dans la prise en charge des troubles digestifs. Elles sont utilisées aussi bien chez les adultes que chez les nourrissons. Son utilisation est donc sécurisée chez les enfants. Mais ici se pose le problème de l'efficacité dans la population pédiatrique. En effet, aucune étude réalisée chez les enfants n'est en faveur de l'emploi des feuilles de mélisse dans la prise en charge des troubles de l'anxiété et du sommeil. Ici les risques sont relativement faibles (aucune toxicité relevée à ce jour et une probable inhibition de la TSH) mais il est difficile de conclure à une réelle efficacité de cette drogue végétale chez les enfants tant que les études cliniques ne le démontrent pas. Devant ces constatations, cette plante n'est pas recommandée pour la suite de ce travail dans la prise en charge des troubles du sommeil et de l'agitation (Tableau 23).

Plantes	Efficacité	Toxicité	Interactions	Avis EMA	Rapport bénéfices/risques	Recommandation
Mélisse	Faible dans les troubles du sommeil et de l'anxiété	Pas de données	Inhibition possible de la TSH	Usage traditionnel chez les personnes de plus de 12ans	Moyen	Non

Tableau 23 : Rapport bénéfices/risques de la mélisse

3.6.4. Passiflore (*Passiflora incarnata*) – parties aériennes

a) Indications et mécanisme d'action

Les parties aériennes de la passiflore sont utilisées de manière traditionnelle pour les symptômes d'anxiété mineur et des troubles du sommeil⁹⁹.

Dans la plante, le maltol et les dérivés de la gamma-pyrone interagiraient avec les récepteurs GABA, ce qui pourraient expliquer l'activité sédatrice et relaxante¹⁰⁰.

b) Efficacité

Il n'a été retrouvé aucune étude clinique démontrant l'intérêt des parties aériennes de passiflore dans la prise en charge de l'anxiété et des troubles du sommeil chez la population pédiatrique.

Une étude clinique en double aveugle a en revanche été conduite chez des jeunes adultes, volontaires sains. Les parties aériennes de passiflore étaient retrouvées sous forme d'extrait sec aqueux en préparation pour tisane. Chaque sachet de tisane contenait 2g de passiflore séchée et devait être infusé dans 250mL d'eau bouillante pendant 10min. Cette étude suggère que l'utilisation de passiflore sous forme de tisane avait des bénéfices subjectifs sur la qualité du sommeil de ces jeunes adultes¹⁰¹.

Une étude clinique a néanmoins été réalisée avec la passiflore chez des enfants (de 6 à 14 ans) atteint de troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité. Il était question de 0,4mg/kg/jour de comprimés de passiflore, sans plus de précision sur la forme. Mais les résultats de cette étude n'ont pas été en faveur de

l'utilisation de cette plante pour diminuer l'agitation (pas de différence significative entre le groupe « Passiflore » et le groupe traité par méthylphénidate)¹⁰².

c) Toxicité

Il n'a pas été retrouvé de toxicité aux doses thérapeutiques recommandées. Malgré tout, une forte dose quotidienne (supérieure à 3g) serait susceptible d'entraîner des maux de tête et des troubles de la vision⁶¹.

La Passiflore peut théoriquement augmenter le temps de saignement¹⁰³. Fisher, et al décrivent le cas d'une patiente de 34 ans qui a développé de sévères nausées, diarrhées, une somnolence, un allongement du QT et des épisodes de tachycardie ventriculaire après la prise de passiflore à des doses thérapeutiques. Le mécanisme semble lié aux flavonoïdes et aux alcaloïdes indoliques.

De même, les préparations à base de passiflore auraient une toxicité cardiaque : elles seraient susceptibles d'augmenter l'espace QT¹⁰⁴.

d) Interactions médicamenteuses

Ce qu'il faut retenir du tableau 24 sur les interactions documentées avec les parties aériennes de passiflore :

Il faut déconseiller la prise de partie aérienne de passiflore avec les benzodiazépines (comme le lorazépam) par risque de synergie d'action, entraînant une forte somnolence, des tremblements, vertiges et de la fatigue musculaire. Il faut également l'éviter avec les médicaments qui allongent le QT, par risque d'effet additif pouvant provoquer des troubles cardiaques. Elle augmente aussi l'effet sédatif du phénobarbital.

Molécules	Description de l'IAM	Sources	Niveau de preuve
Benzodiazépines	IAM pharmacodynamique : Augmentation de l'effet sédatif des benzodiazépines	MSKCC	Pertinence clinique non déterminée
Médicaments qui allongent le QT	IAM pharmacodynamique : Augmentation de l'espace QT	MSKCC Hédrine	Inconnu (MSKCC) Moyen (Hédrine)
Millepertuis	Augmentation de la puissance du millepertuis	MSKCC	Pertinence clinique non déterminée
Association lorazépam et Valériane	Effet synergique ou additif au lorazépam entraînant une forte somnolence, tremblements, vertiges et fatigues musculaires	Hédrine Phytopharmacy	Bon
Phénobarbital	Augmentation de l'effet sédatif	Hédrine Stockley's	Moyen
Substrat CYP3A4	Inhibition du CYP3A4 par la passiflore	Hédrine	Pertinence clinique non déterminée
Anticoagulants	Potentialisation de l'effet des anticoagulants et augmentation du temps de saignement	Hédrine	Inconnu

Tableau 24 : Interactions documentées avec les parties aériennes de passiflore

e) Discussion

L'EMA ne recommande pas l'utilisation de cette plante en dessous de 12 ans. Les seules études prouvant l'intérêt de la passiflore pour soulager les troubles du sommeil ont été menées chez des adultes. Aucune étude chez la population pédiatrique en oncologie n'a été réalisée. La seule publication trouvée concernant la population pédiatrique pourrait témoigner d'une légère action de sédation chez les enfants, mais cette efficacité n'est pas significative et l'étude ne contenait qu'un faible échantillon d'une population non concernée par l'oncologie. Donc l'efficacité n'est pas certaine. De plus, malgré une absence de toxicité relative à l'utilisation de cette plante, il existe des interactions médicamenteuses non négligeables. La passiflore augmenterait la toxicité cardiaque de traitements qui en possèdent déjà une et qui allongent l'espace QT. En chimiothérapie, il existe de nombreux traitements qui ont cette composante cardiotoxique comme les anthracyclines, le melphalan, le cisplatine, l'ibrutinib et les autres ITK ou le trioxyde d'arsenic²².

Avec une efficacité qui n'est pas certaine et avec ces risques d'augmentation de cardiotoxicité, la balance bénéfice/risque n'est pas favorable. Devant ce constat, les parties aériennes de passiflore ne seront pas recommandées pour soulager les troubles du sommeil et les troubles anxieux chez les enfants traités par anticancéreux (Tableau 25).

Plantes	Efficacité	Toxicité	Interactions	Avis EMA	Rapport bénéfices/risques	Recommandation
Passiflore	Faible dans les troubles du sommeil et de l'anxiété	Aucune	Lorazépam : sommolence excessive, tremblements Synergie action avec médicaments qui allongent le QT	Usage traditionnel chez les personnes de plus de 12 ans	Faible	Non

Tableau 25 : Rapport bénéfices/risques la passiflore

3.6.5. Pavot de Californie (*Eschscholtzia californica*) – parties aériennes

a) Indication et mécanisme d'action

Les parties aériennes du pavot de Californie sont utilisés de façon traditionnelle pour lutter contre les troubles du sommeil et les symptômes mineurs de l'anxiété¹⁰⁵.

Les effets du pavot de Californie seraient dus aux modulations du systèmes gabaergique en interagissant avec les récepteurs GABA, mimant ainsi les effets des benzodiazépines¹⁰⁶.

b) Efficacité

A ce jour, aucune étude clinique avec le pavot de Californie dans les troubles du sommeil et les troubles anxieux n'a été menée chez les enfants. Et il n'a jamais été fait mention d'un contexte oncologique.

En revanche, une étude clinique randomisée et en double aveugle a été conduite chez un petit échantillon de sujet adultes, avec le médicament Sympathyl®. C'est un médicament commercialisé en France contenant un extrait sec des parties aériennes du pavot de Californie. Un comprimé est dosé à 20mg de cet extrait. Ce médicament est également composé d'oxyde de magnésium et d'aubépine. Cette étude a été concluante quant à l'utilisation sécurisée de ce traitement, et donc des drogues végétales qui le compose, dans la prise en charge des troubles anxieux mineurs¹⁰⁷.

c) Toxicité

Aucun effet toxique n'a été rapporté

d) Interactions médicamenteuses

Molécules	Description des IAM	Sources	Niveau de preuve
Substrat CYP3A4	Inhibiteur du CYP3A4 par le pavot de Californie	Hédrine	Moyen

Tableau 26 : Interactions documentées avec les parties aériennes du pavot de Californie

Les sources précédentes étant insuffisantes des recherches supplémentaires ont été conduites via PubMed et il a été trouvé ce résultat :

- Il existerait une forte inhibition du pavot de Californie sur les cytochromes CYP3A4, CYP2C9 et CYP2C19 dépendant du temps, et inhibiteur réversible du CYP2D6¹⁰⁸.

Ce qu'il faut retenir du tableau 26 sur les interactions documentées avec les parties aériennes du pavot de Californie et des recherches via PubMed :

Le pavot de Californie serait un inhibiteur du cytochrome 3A4. Il peut ainsi augmenter la concentration plasmatique d'un médicament anticancéreux ou adjuvant substrat de ce cytochrome. La toxicité de ce traitement serait donc potentialisée et être dangereuse pour la santé du patient.

e) Discussion

La seule étude clinique sur l'utilisation du pavot de Californie dans les troubles du sommeil et troubles anxieux a été conduite chez une population de sujets adultes, en association avec l'aubépine. Elle donnait des résultats convainquant sur l'usage sûr de ces plantes, mais aucune autre étude chez les enfants ne venait confirmer cette synthèse. Concernant les risques relatifs à l'usage de cette plante, s'il n'a pas été retrouvé de toxicité, le pavot de Californie est néanmoins un inhibiteur du CYP3A4, 2C9, 2C19 et 2D6. De plus, l'EMA ne recommande pas l'utilisation de cette plante chez les personnes de moins de 18ans. Aucune donnée récente ne permet de revenir sur cette conclusion.

Ainsi, le pavot de Californie ne sera pas recommandé pour soulager les troubles du sommeil et les troubles anxieux chez les enfants traités par anticancéreux (Tableau 27).

Plantes	Efficacité	Toxicité	Interactions	Avis EMA	Rapport bénéfices/risques	Recommandation
Pavot de Californie	Faible dans les troubles du sommeil et anxieux	Pas de données	Inhibition du cytochromes 3A4, 2C9, 2C19 et 2D6	Usage traditionnel chez les personnes de plus de 18 ans	Faible	Non

Tableau 27 : Rapport bénéfices/risques du pavot de Californie

3.6.6. Tilleul (*Tilia cordata*) – Fleurs

a) Indication et mécanisme d'action

Les fleurs de tilleul sont utilisées de manière traditionnelle pour lutter contre les symptômes mineurs de l'anxiété¹⁰⁹.

Ses métabolites secondaires principaux sont les flavonoïdes.

b) Efficacité

Aucune étude clinique avec les fleurs de tilleul dans le contexte de troubles du sommeil et troubles anxieux chez les enfants n'a été conduite à ce jour. Il n'a pas non plus été retrouvé d'étude avec le contexte oncologique.

Aucune étude clinique n'a été rapporté avec des sujets adultes dans ce contexte.

c) Toxicité

Aucune toxicité n'est rapportée.

d) Interactions médicamenteuses

Les fleurs de tilleul ne sont pas référencées sur les bases de données suivantes : MSKCC, Hédrine, Stockley's et Phytopharmacy. L'EMA ne donne pas d'informations sur de probables interactions entre les fleurs de tilleul et traitements médicamenteux. Nous n'avons trouvé aucune autre étude de pharmacodynamie et de pharmacocinétique sur d'autres bases de données.

e) Discussion

Aucune étude clinique n'a été menée avec les fleurs de tilleul dans la prise en charge des troubles du sommeil et de l'anxiété, que ce soit chez les enfants comme chez les sujets adultes. Mais l'EMA reconnaît un usage traditionnel des fleurs de tilleul sous forme d'extrait aqueux à partir de l'âge de 12 ans pour les troubles du sommeil et les troubles anxieux.

Aucune donnée n'a été rapporté concernant une éventuelle toxicité ou une éventuelle interaction, ce qui peut laisser supposer que l'utilisation des fleurs de tilleul selon la forme recommandée par l'EMA est plutôt sûre.

L'EMA reconnaît même un usage traditionnel des fleurs de tilleul sous forme d'extrait aqueux à partir de l'âge de 4 ans pour soulager les symptômes liés au rhume. L'utilisation de cette drogue végétale est donc sûre chez les enfants.

Devant ces constats et l'absence de risque, les fleurs de tilleul sous forme d'extrait aqueux seront donc retenues dans la suite de ce travail pour soulager les troubles du sommeil et troubles de l'anxiété chez les enfants à partir de 4 ans (Tableau 28).

Plante	Efficacité	Toxicité	Interactions	Avis EMA	Rapport bénéfices/risques	Recommandation
Tilleul	Aucune dans les troubles du sommeil et les troubles anxieux	Pas de données	Pas de données	Usage traditionnel pour les troubles du sommeil et les troubles anxieux chez les personnes de plus de 12 ans	Elevé	Oui
				Usage traditionnel pour les symptômes liés au rhume chez les personnes de plus de 4 ans		

Tableau 28 : Rapport bénéfices/risques du tilleul

f) Produits de phytothérapie

Mélange pour tisane :

Le laboratoire pharmaceutique IPHYM commercialise des sachets de fleurs de tilleul séchées pour infusion.

Il s'agira de les utiliser selon les recommandations de l'EMA :

- De 4 à 11 ans : 1g de fleurs séchées par prise dans 150mL d'eau bouillante. A répéter 2 à 4 fois par jour si besoin.
- De 12 à 18 ans : 1,5g de fleurs séchées par prise dans 150mL d'eau bouillante. A répéter 2 à 4 fois par jour si besoin.

3.6.7. Valériane (*Valeriana officinalis*)

a) Indication et mécanisme d'action

La racine de valériane est indiquée lors des légères tensions nerveuses et les troubles du sommeil. Cette indication est validée par l'EMA selon un usage bien établi ¹¹⁰.

Cette action anxiolytique serait due, entre autre, à l'acide valérénique qui inhiberait les enzymes catabolisant les neurotransmetteurs GABA ¹¹¹. Par cette augmentation de la concentration des GABA, l'acide valérénique aurait une action similaire à celle des benzodiazépines ¹¹².

b) Efficacité

Il a été conduit une méta-analyse de toutes les études cliniques réalisées entre 1980 et 2019 visant à démontrer l'intérêt des racines de valériane dans les troubles du sommeil, troubles de l'anxiété et même dans la dépression¹¹³.

Parmi ces études, 3 ont été effectuées chez les enfants mais jamais avec la valériane seule :

- Une étude observationnelle (échantillon de 169 personnes) a été menée chez des enfants (école primaire) avec une prise de 640mg d'extrait éthanolique à 62% par jour de racines de valériane associé à de la mélisse sous forme de comprimés.
- Une autre étude observationnelle (échantillon de 918 personnes) a été conduite chez des enfants (moyenne d'âge de 8,3 ans) avec le même extrait que l'étude précédente : 640mg d'extrait éthanolique à 62% de racines de valériane associé à de la mélisse sous forme de comprimés. Dans cette étude, il leur était possible de prendre au maximum 4 comprimés par jour.
- Une autre étude observationnelle (échantillon de 115 personnes) a été menée chez des enfants de 6 à 12 ans avec une dose de 28mg d'extrait sec de racine de valériane (solvant : éthanol à 40%) par prise. C'était sous la forme d'un comprimé avec de la passiflore et du millepertuis. Il leur était possible de prendre 3 comprimés par jour.

Le résultat de cette méta analyse confirme bien l'efficacité des racines de valériane pour ces indications chez les adultes comme pour chez les enfants.

c) Toxicité

Il se pourrait que certaines préparations de racines de valériane soient hépatotoxiques sur une utilisation chronique. En effet, le valépotriate a un potentiel alkylant et est donc cytotoxique. Mais il s'agit d'un principe actif très facilement hydrolysé. C'est pourquoi, pour une utilisation sur le long terme, il faut utiliser des extraits aqueux (ou faiblement éthanolique) ⁶⁷.

Aucune autre toxicité n'a été rapportée à ce jour.

d) Interactions médicamenteuses

Ce qu'il faut retenir du tableau 29 sur les interactions documentées avec les racines de valériane :

La racine de valériane pourrait être inhibitrice du cytochrome 3A4 et de l'UGT.

Malgré la présence d'un cas avéré où la prise concomitante de valériane et d'une benzodiazépine (et de la passiflore) a provoqué un effet additif de l'effet sédatif, l'augmentation de cette sédation est théoriquement

relativement faible. Cependant, il faut avertir le patient qu'ils risquent d'être plus somnolent et leur déconseiller d'entreprendre des tâches complexes si cela se produit. Elle augmente aussi l'effet sédatifs des benzodiazépines et des anesthésiques.

Molécules	Description des IAM	Sources	Niveau de preuve
Benzodiazépines	Synergie d'action pour l'effet sédatif	MSKCC	Bon
Halopéridol	IAM pharmacodynamique : Augmentation de la toxicité hépatique de l'halopéridol	MSKCC Hédrine (à des doses supra-thérapeutiques)	Pertinence clinique non déterminée (MSKCC) Moyen (Hédrine)
Caféine	Pas de modification de la cinétique de la caféine mais diminution de l'effet hypnotique de la valériane	Hédrine Stockley's	Pertinence clinique non déterminée (Hédrine) Bon (Stockley's)
Paracétamol	Augmentation de l'absorption et de la concentration du paracétamol par inhibition de la glucorono-conjugaison sans modification de la demi-vie	MSKCC Hédrine	Bon (MSKCC) Pertinence clinique non déterminée (Hédrine)
Dextrométhorphone	Pas de modification de la cinétique	Hédrine Stockley's	Bon
Alprazolam	Pas de modification de la cinétique	Hédrine	Bon
	Augmentation de l'effet sédatif	Stockley's	Bon
Midazolam	Pas de modification de la cinétique	Hédrine	Bon
	Augmentation de l'effet sédatif	Stockley's	Bon
Lopéramide + millepertuis	Apparition d'un délirium tremens grave (implication des propriétés inhibitrices de la monoamine oxydase)	Hédrine	Inconnu
Lorazépam + passiflore	Effet additif ou synergique au lorazépam entraîne une forte somnolence, tremblements, vertige et fatigue musculaire	Hédrine	Bon
Anesthésiques	Potentialisation des effets sédatifs (via action sur les récepteurs GABA de la valériane ?)	Phytopharmacy	Moyen

Substrat CYP3A4	Pas d'inhibition par la valériane	MSKCC	Moyen
	Inhibition du CYP3A4 par la valériane à dose élevée (<1000mg/j)	Hédrine	Bon
Substrat CYP2D6	Pas d'inhibition par la valériane	MSKCC	Moyen
Substrat P-gp	Pas d'inhibition par la valériane	MSKCC	Moyen
Substrat UGT	Inhibition de l'UGT par la valériane	MSKCC Hédrine	Pertinence clinique non déterminée

Tableau 29 : Interactions documentées avec les racines de valériane

e) Discussion

L'EMA reconnaît un usage bien établi des racines de valériane chez les personnes de plus de 12 ans pour les troubles du sommeil et les troubles anxieux. La méta analyse rapportée plus haut va en faveur d'une utilisation efficace et sûre y compris chez les enfants.

Il n'a été relevé aucune toxicité relative à l'utilisation de cette plante. Malgré tout, afin d'éviter tout risque d'hépatotoxicité, les extraits aqueux ou hydro-éthanolique (40-70%) sont à privilégier. Les racines de valériane sont inhibitrices du cytochromes 3A4 et de l'UGT.

Ici, le bénéfice étant supérieur au risque, les racines de valériane sont donc recommandées dans la suite de ce travail chez les enfants traités par anticancéreux dans la prise en charge des troubles du sommeil et des troubles anxieux (Tableau 30).

Plante	Efficacité	Toxicité	Interactions	Avis EMA	Rapport bénéfices/risques	Recommandation
Valériane	Bonne dans les troubles du sommeil et les troubles anxieux	Hépatotoxique si utilisation chronique (mais moindre si utilisation d'extrait aqueux ou hydroéthanolique (40-70%))	Inhibition du cytochrome 3A4 (à dose élevée) et UGT	Usage bien établi chez les personnes de plus de 12 ans	Bon	Oui mais pas avec les substrats du CYT 3A4 et forte posologie de valériane

Tableau 30 : Rapport bénéfices/risques de la valériane

f) Produit de phytothérapie

L'EMA reconnaît l'usage bien établi des racines de valériane sous forme d'extrait sec avec un DER de 3-7,4 :1, avec l'éthanol à 40-70% V/V comme solvant d'extraction.

Il faut 400 à 600mg par prise pour la prise en charge des troubles du sommeil et anxieux, à répéter jusqu'à 3 fois par jour en cas de besoin. Il s'agit de la dose recommandée pour les personnes de plus de 12 ans.

Phyto-médicament :

Le laboratoire TILMAN a l'autorisation depuis janvier 2020 de commercialiser le médicament suivant : Sedinax®. Ce produit de santé est constitué de comprimés comprenant chacune 500mg d'extrait sec de racines de valériane, formulés selon l'usage bien établi de l'EMA. Pour les personnes de plus de 12 ans, le laboratoire propose une dose journalière maximale de 4 comprimés. Pour les troubles de l'anxiété il s'agit de prendre 1 comprimé à répéter 3 fois par jour selon les besoins. Pour les troubles du sommeil il est conseillé de prendre 1 comprimé au coucher, associé d'une prise en plus le soir au diner si besoin.

3.7. Autres sphères

3.7.1. Desmodium (*Desmodium adscendens*)

a) Indication et mécanisme d'action

Le Desmodium serait utilisé pour ses propriétés protectrices hépatiques, notamment en prévention des traitements anticancéreux hépatotoxiques. Les alcaloïdes indoliques et les flavonoïdes contenus dans les feuilles et la tige seraient responsables de cette activité (diminution des transaminases) ¹¹⁴.

b) Efficacité

Si certaines études suggèrent un effet hépatoprotecteur de différentes préparations à base de Desmodium, aucune n'a été démontrée chez la population pédiatrique. Une étude observationnelle en République de San Marino a été réalisée sur 10 ans sur des patients traités par anticancéreux ¹¹⁵. Elle a permis de fortement marquer l'existence d'un effet bénéfique, mais sans pouvoir réellement quantifier cet effet. De plus, il n'a été démontré aucune activité curative de cette plante.

Malgré tout, il est ressorti de cette étude observationnelle un schéma de prise chez la population pédiatrique (moins de 60kg) : extrait liquide aqueux concentré à 50/1 à raison de 3mL/10kg. Le traitement est conseillé sur une durée de 7 jours, en commençant 2 jours avant le début de la cure de chimiothérapie (pour des cures espacées de 3 semaines).

c) Toxicité

Selon diverses études menées in vivo, il n'a pas été mis en évidence des effets clastogènes et mutagènes ¹¹⁵. Mais il semblerait, qu'une utilisation chronique à forte dose (entre 15 et 150 fois supérieure aux doses usuelles) aurait des effets délétères au niveau hépatique ¹¹⁶.

d) Interactions médicamenteuses

Les sources bibliographiques MSKCC, Hédrine, Stockley's, Phytopharmacy et l'EMA ne référencent pas le Desmodium. D'autres recherches ont été conduites sur PubMed et il a été trouvé que la fraction n-butanol du Desmodium inhiberait en partie le cytochrome P450, P2E et induirait les cytochromes 2B1 et 2B2 ^{117,118}.

e) Discussion

Le Desmodium est une plante qui n'a pas de monographie à l'EMA.

Une étude observationnelle réalisée chez des sujets atteints de cancer permettrait de suggérer un schéma de prise du Desmodium chez les enfants sous la forme d'une décoction traditionnelle. Il est difficile de conclure à une utilisation efficace et sûre avec cette seule étude. De plus, une utilisation chronique du Desmodium serait hépatotoxique et il serait un inhibiteur du cytochrome P450 et inducteur des cytochromes 2B1 et 2B2.

Ici, le risque l'emporte sur le bénéfice et l'utilisation du Desmodium chez la population pédiatrique traitée par anticancéreux n'est pas recommandée (Tableau 31).

Plantes	Efficacité prouvée	Toxicité	Interactions	Avis EMA	Rapport bénéfices/risques	Recommandation
Desmodium	Faible	Hépatotoxicité sur une utilisation chronique	Inhibition du cytochrome P450 Induction des cytochromes 2B1 et 2B2	Pas de monographie à l'EMA	Faible	Non

Tableau 31 : Rapport bénéfices/risques du Desmodium

3.7.2. Ginkgo (Ginkgo biloba) – feuilles

a) Indication et mécanisme d'action

Les feuilles de ginkgo biloba sont utilisées pour la concentration et lutter contre les pertes de mémoires, selon un usage bien établi d'après l'EMA. Ces feuilles seraient également consommées pour atténuer les troubles de circulation sanguine, selon un usage traditionnel ici ¹¹⁹.

b) Efficacité

Une étude sur des enfants entre 3 et 17 ans atteints de troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité suggère que l'association du Ginkgo biloba avec le Panax ginseng améliore leur excitabilité. Mais les résultats sont très contestés et discutables, notamment parce qu'il y avait une prise concomitante d'autres thérapeutiques ¹²⁰.

C'est la seule étude réalisée chez la population pédiatrique qui pourrait éventuellement nous donner une piste dans la prise en charge des troubles de la concentration chez les enfants.

L'usage bien établi du ginkgo pour corriger les pertes de mémoires, reconnu par l'EMA, suggère une utilisation sûre et efficace. Mais il s'agit surtout de perte de mémoires liées à l'âge. Cette indication est donc peu pertinente auprès des enfants.

c) Toxicité

Une étude a confirmé une absence de toxicité sur les cellules hépatiques¹²¹. Cependant, plusieurs études pharmacodynamiques suggèrent que le ginkgo inhibe l'agrégation plaquettaire.

d) Interactions médicamenteuses

Ce qu'il faut retenir du tableau 32 sur les interactions documentées avec les feuilles de ginkgo :

Le ginkgo est une plante aux multiples interactions. Elle est surtout connue pour être déconseillée avec les antiagrégants et anticoagulants, ainsi qu'avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens pour augmentation du risque de saignement. De plus, elle serait un puissant inducteur de l'UGT ainsi qu'inhibitrice des cytochromes 1A2, 2D6, 2C9 et 3A4. Elle serait en revanche inductrice du CYP2C19. Elle inhiberait également la P-gp.

Molécules	Description des IAM	Sources	Niveau de preuve
5-FU	Augmentation de la concentration plasmatique du 5-FU	Hédrine	Bon
Anticoagulants et antiagrégants	IAM pharmacodynamique : Augmentation du risque de saignement	MSKCC Hédrine EMA Stockley's Phytopharmacy	Bon (MSKCC, Hédrine, Stockley's, Phytopharmacy) Inconnu (EMA)
	Pas d'interaction avec la warfarine	Hédrine Stockley's	Bon (Hédrine) Moyen (Stockley's)
Insuline	Augmentation de la concentration d'insuline	MSKCC	Bon
Metformine	Pas d'interaction pour des doses de metformine à 500mg/j	Hédrine	Bon
Glibenclamide	Inhibition de l'absorption du glibenclamide	Hédrine	Moyen
Midazolam	Diminution de la concentration plasmatique du midazolam	MSKCC Hédrine	Bon
	Pas d'interaction	Stockley's	Bon
Dextrométhorphan	Pas d'interaction	Hédrine Stockley's	Bon
Flurbiprofène	Pas d'interaction	Hédrine	Bon
Ibuprofène et autres anti-inflammatoires non stéroïdiens	Hémorragie cérébrale	Hédrine Stockley's	Bon
Diclofénac	Pas d'interaction	Hédrine	Bon
Alprazolam et diazépam	Pas d'interaction	Hédrine Stockley's	Bon

Oméprazole	Diminution de la concentration plasmatique de l'oméprazole et augmentation de celle de son métabolite (hydroxylation par le CYP2C19)	Hédrine Stockley's	Bon
Caféine	Pas d'interaction	Hédrine	Très bon
Cortisol	Pas d'interaction	Hédrine	Bon
Voriconazole	Pas d'interaction	Hédrine	Bon
Substrat du CYP1A2	Inhibition du CYP1A2 par le ginkgo	MSKCC Hédrine Stockley's	Pertinence clinique non déterminée
Substrat du CYP2D6	Inhibition du CYP2D6 par le ginkgo	MSKCC Stockley's	Pertinence clinique non déterminée
Substrat du CYP2C9	Inhibition du CYP2C9 par le ginkgo	Hédrine Stockley's	Pertinence clinique non déterminée
Substrat du CYP2C19	Induction du CYP2C19 par le ginkgo	Hédrine Stockley's	Pertinence clinique non déterminée
Substrat du CYP3A4	Inhibition du CYP3A4 par le ginkgo	MSKCC Hédrine Stockley's	Pertinence clinique non déterminée (MSKCC, Hédrine) Inconnu (EMA)
Substrat de la P-gp	Inhibition de la P-gp par le ginkgo	MSKCC EMA	Bon (MSKCC) Inconnu (EMA)
Substrat de l'UGT	Induction de l'UGT par le ginkgo	MSKCC Hédrine	Pertinence clinique non déterminée

Tableau 32 : Interactions documentées avec les feuilles de ginkgo

e) Discussion

L'EMA déconseille l'utilisation de ces feuilles de ginkgo chez les personnes de moins de 18 ans. Une seule étude relevant de l'utilisation du ginkgo chez les enfants a été conduite. Ses résultats ne permettent pas de conclure sur une utilisation sûre et efficace de cette plante seule.

Malgré une absence de toxicité relative à l'utilisation de la plante seule, le ginkgo a un potentiel d'interaction non négligeable avec de nombreux traitements anticancéreux.

Dans ce contexte, cette plante n'est pas recommandée chez les enfants traités par anticancéreux (Tableau 33).

Plantes	Efficacité prouvée	Toxicité	Interactions	Avis EMA	Rapport bénéfices/risques	Recommandation
Gingko	Moyenne	Aucune à ce jour	Puissante inhibition de l'UGT Inhibition des cytochromes 1A2, 2D6, 2C9, 3A4 Induction du cytochrome 2C19 Inhibition P-gp Action d'antiagrégants plaquettaires	Usage bien établi chez les personnes de plus de 18 ans	Faible	Non

Tableau 33 : Rapport bénéfices/risques du gingko

3.7.3. Conclusion

Lors de nos recherches, nous avons été attentifs à l'utilisation du Gingko et du Desmodium, malgré le fait que ces plantes ne fassent pas parties des indications que nous avons retenues. Nous les avons conservés par leurs nombreuses utilisations par les familles en pratique dans les services d'oncopédiatrie. Mais les études bibliographiques sur le sujet n'ont pas été en faveur de leur consommation chez les enfants atteints de cancer. Le gingko n'a pas sa place dans la population pédiatrique et est un puissant inhibiteur enzymatique. Quant au Desmodium, il n'a pas fait ses preuves lors des études scientifiques et est de surcroît un inhibiteur et inducteur enzymatique. Ces deux plantes ne sont donc pas recommandées.

3.8. Discussion

Très peu d'études relatives à la phytothérapie ont été menées dans la population générale. Les études réalisées en pédiatrie étaient encore plus rares et il était encore plus ardu d'accéder à des études réalisées chez les enfants dans le contexte d'une prise en charge oncologique. Dans ce contexte, des études complémentaires sont nécessaires pour assurer de façon plus précise l'efficacité des plantes médicinales, et notamment des études cliniques.

De plus, lors de la lecture des études recueillies nous nous sommes aperçus que très peu d'entre elles permettaient de tirer des conclusions significatives, et pour plusieurs raisons : échantillons très faibles, manque de données sur la partie de la plante utilisée et de la dose utilisée, Devant le peu d'études à notre disposition, nous avons fait le choix de juger une étude pertinente si elle était au moins réalisée de façon randomisée ou en

double aveugle. Pour une plante et son indication, nous jugeons une efficacité relativement sûre si nous relevions au moins 2 ou 3 études sérieuses sur le sujet.

Nous avons eu une approche plutôt sécuritaire pour juger de la balance bénéfice/risque. Nous avons pris en compte la disponibilité d'études rigoureuses sur le sujet et la présence d'interactions potentielles d'ordre pharmacocinétique ou pharmacodynamique avec les traitements médicamenteux. Si une plante, pour son indication étudiée, avait retenu notre attention sur son efficacité documentée mais était inductrice ou inhibitrice d'une enzyme hépatique, nous donnions malgré tout et prudemment notre aval. Si, au contraire, nous relevions des failles dans l'efficacité avec un profil pouvant modifier la cinétique d'un traitement médicamenteux, nous refusons l'utilisation de cette plante. Nous prenons évidemment en compte l'évaluation de la toxicité dans cette balance bénéfice/risque.

Au sujet des interactions médicamenteuses, il y a une attention particulière pour les plantes qui influent sur l'élimination des anticancéreux dans l'organisme (notamment par inhibition ou induction des cytochromes pour lesquels les médicaments sont substrats). En effet, ce sont des médicaments dit à marge thérapeutique étroite. Si la cinétique de ces traitements est perturbée par la prise de plantes médicinales, cela peut soit augmenter la toxicité de l'anticancéreux, soit diminuer l'efficacité du traitement.

Dans la plupart des cas nous avons préféré suivre les recommandations des experts de l'EMA, surtout en ce qui concerne l'âge à partir duquel l'utilisation de la plante était possible. Parfois nous avons fait le choix de donner un avis favorable à l'utilisation d'une plante chez les enfants quand cette dernière montrait son intérêt, malgré un contexte d'étude qui ne concernait pas la prise en charge en oncologie pédiatrique. (Exemple de la mélisse).

Pour ce qui est de la prise en charge des nausées et vomissements, troubles digestifs, des troubles anxieux mineurs et la prise en charge du sommeil, nous sollicitons bien sûr dans un premier temps l'intervention d'une équipe médicale pour juger de la gravité de ces symptômes avant de conseiller une prise en charge par phytothérapie.

Il s'agit avant tout d'être force de proposition dans ce travail final. S'il n'y a pas de produits de phytothérapie à conseiller, une possibilité est l'homéopathie. Ils sont très discutés dans la sphère scientifique étant donné leur absence de principes actifs et leur efficacité identique à celle placebo. Malgré tout, ils sont sans risque d'interaction avec les traitements anticancéreux et adjuvants en cours et l'action placebo paraît intéressante. Ils peuvent, en l'absence d'alternative en phytothérapie, constituer une réponse.

Conclusion

Dans une société où le recours aux médecines dites « naturelles » est de plus en plus important, l'usage de la phytothérapie prend une place de plus en plus importante dans la prise en charge des cancers et notamment en pédiatrie. Cela peut traduire une volonté grandissante des familles et des patients de s'impliquer dans le suivi de leur pathologie et de maîtriser au maximum leur prise en charge.

Ce travail de recherche bibliographique a permis de mettre en avant les difficultés à trouver les informations nécessaires à cette prise en charge. Bien souvent confrontés à une impasse, les familles et les professionnels de santé peuvent se sentir démunis et découragés.

Nous avons relevé ici quelques produits et phytomédicaments qui peuvent être utilisés dans leurs indications respectives. Malheureusement, ces produits de phytothérapie ne peuvent pas convenir à tous les patients. Il faut être vigilant quant aux traitements médicamenteux en cours, aux conditions physiopathologiques du patient ou tout simplement à l'âge. Face aux effets indésirables et aux interactions qui existent avec les traitements médicamenteux, il est très important d'inciter les familles à communiquer aux professionnels de santé les phytomédicaments ou les compléments alimentaires en phytothérapie qu'ils peuvent prendre.

A l'issue de ce travail de recherche bibliographique, il semblait important de proposer un support synthétique aux familles en quête de nouvelles solutions sûres et efficaces pour soulager leurs enfants. C'est pourquoi 2 livrets, l'un destiné aux familles et l'autre aux professionnels de santé, ont été élaborés et proposés dans ce travail :



PHYTOTHERAPIE CHEZ LES PATIENTS DU SERVICE D'ONCOPEDIATRIE

A destination des familles



SOMMAIRE



I - Avant propos

II - Douleurs abdominales

III - Nausées & Vomissements

IV - Troubles mineurs du sommeil et troubles de l'anxiété mineurs



Avant propos

Si votre enfant est pris en charge dans le service d'oncopédiatrie et est traité par des anticancéreux, il peut vous faire part de symptômes gênants ou parfois douloureux, qui peuvent impacter leur qualité de vie.

Les familles nous questionnent souvent sur les plantes qui pourraient être employées chez leur enfant. Dans ce livret, vous trouverez des produits à base de plantes qui pourraient éventuellement être utilisés chez votre enfant. Ils concerneront la prise en charge des douleurs abdominales, les nausées et les vomissements, et les troubles mineurs du sommeil et de l'anxiété.

Ces produits ont été sélectionnés suite à une recherche bibliographique minutieuse dans le cadre de la thèse d'exercice de pharmacie d'Orianne MAHOT, pharmacien (2023). Ce travail a été encadré par le docteur Séverine DERBRE, maître de conférence en pharmacognosie à la faculté de pharmacie d'Angers et responsable des enseignements de phytothérapie, et le docteur Delphine BOURNEAU-MARTIN, pharmacienne au centre de pharmacovigilance du CHU d'Angers. Ces produits témoignent d'une qualité pharmaceutique et leur utilisation chez les enfants est sécurisée.

Il est nécessaire de rappeler qu'il est important d'acheter ces produits dans des pharmacies et d'éviter toute commandes *via* internet. En effet, passer par des pharmacies d'officine permet de garantir la qualité pharmaceutique de ces produits, leur authenticité et leur sécurité. Cela permet ainsi de lutter contre les contrefaçons.

Même si ces produits vous sont conseillés ici, il reste primordial que l'équipe médicale accompagnant votre enfant soit informée de leur utilisation.

N'hésitez pas à demander l'avis de votre pharmacien ou votre médecin, ils sont à votre écoute.



Douleurs abdominales



Votre enfant, peut témoigner de troubles digestifs pouvant impacter son état nutritionnel. Il est donc important de ne pas les sous estimer et de les prendre en charge le plus tôt possible.

Les douleurs abdominales concernent les ballonnements, les flatulences et les spasmes intestinaux.

Voici les plantes médicinales qui pourraient éventuellement aider à soulager ces symptômes, selon l'âge de votre enfant.

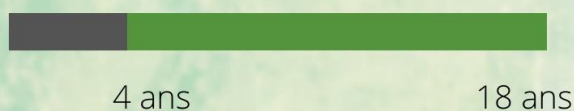
Fenouil (graines)



Mélicse (feuilles)



Menthe poivrée (feuilles)





Le fenouil doux

Nom latin :

Foeniculum vulgare var dulce

Famille botanique :

Apiacées ou Ombellifères

Organe utilisé :

Fruits ou graines (dans notre cas)

Mais on peut également utiliser ses racines ou ses feuilles

Propriétés pharmacologiques du fenouil :

Selon l'agence européenne du médicament, la graine du fenouil est traditionnellement consommée pour lutter contre les symptômes digestifs tels que les flatulences, spasmes intestinaux et ballonnements. Ce sont des symptômes qui, présents de façon chronique, peuvent conduire à une diminution de l'appétence.



Sous quelles formes peut on consommer le fenouil pour soulager ces symptômes digestifs ?



Dès l'âge de 3 mois il est possible de consommer les graines de fenouil sous forme de tisane ou de solution buvable.



A partir de l'âge de 12 ans, les graines de fenouil peuvent se prendre sous forme de poudre en gélules

Mélange pour tisane



Le laboratoire pharmaceutique IPHYM propose des sachets de 50g, 100g, 250g et 1kg de semence de fenouil en vrac.



Posologie

Âge	Dose journalière
3 mois - 1 an	1 à 2g
1 - 4 ans	1,5 à 3g
5 - 11 ans	3 à 5g
12 - 18 ans	7,5g

Attention, ici il est indiqué les doses journalières. Il s'agit de répartir ces doses en 2 ou 3 prises dans la journée selon les besoins.

Modalité de prise

Pour une efficacité optimale, il est important de broyer les graines de fenouil juste avant de les infuser. Selon la portion, il est conseillé de laisser infuser 15 minutes dans 250mL d'eau bouillante (pour environ 2g de préparation). Puis filtrer

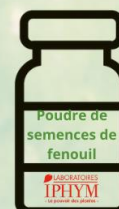
Complément alimentaire

Gélules à base de poudre



Le laboratoire IPHYM propose une formule de poudre de semences de fenouil doux sous forme de gélules.

Attention : la forme gélule ici est adaptée seulement pour les enfants de plus de 12 ans



Composition

1 gélule est dosée à 200mg de poudre de semences de fenouil doux

Posologie

Prendre 1 gélule par prise jusqu'à 3 fois par jour. Si les symptômes persistent après plusieurs jours : doubler la prise après avis médical.

Modalité de prise

Il est conseillé de prendre la poudre 30 minutes avant un repas.

Extrait sec aqueux

Le laboratoire pharmaceutique HAVEA propose un produit à base d'extrait sec aqueux de graines de fenouil, à destination des enfants dès le plus jeune âge : Calmosine digestion®.

Cette solution buvable existe en bouteille ou en stick.



Posologie

1 prise de 5mL, jusqu'à 6 fois par jour

Modalité de prise

Il est conseillé de prendre la dose 30 minutes avant un repas.

Tisane, poudre et extrait sec aqueux de semences de fenouil

Précaution d'emploi

- A cause de la présence d'anéthol dans les graines de fenouil, il est **déconseillé de dépasser la dose journalière de 7g** du fruit du fenouil.
- A **ne pas utiliser sur une période de plus de 15 jours** en continu.
- *Attention* : les graines de fenouil sont à **déconseillés avec certains médicaments dont certaines chimiothérapies** (Demandez conseil à votre médecin ou pharmacien).





La mélisse

Nom latin :

Melissa officinalis

Famille botanique :

Lamiacées

Organe utilisé :

Feuilles

Propriétés pharmacologiques de la mélisse :

Selon l'agence européenne du médicament, les parties aériennes de la mélisse sont traditionnellement utilisées pour lutter contre les douleurs gastro intestinales liées à des ballonnements ou à des flatulences.



Sous quelles formes peut on consommer le mélisse pour soulager ces symptômes digestifs ?



A partir de l'âge de 12 ans, les feuilles de mélisse peuvent se prendre sous forme de poudre en gélules ou bien sous forme de tisane.

Produits de santé à base de feuilles de mélisse

Phyto-médicament

Gélules



Le laboratoire **ARKOPHARMA** a commercialisé des gélules de **poudre de feuille de mélisse**. Depuis le 03/02/2017 ce produit a le statut de médicament.

Composition

1 gélule est dosée à 275mg de poudre de feuilles de mélisse.

Posologie

Le laboratoire propose les posologies suivantes :

- Pour les enfants de 12 à 15 ans : 3 gélules par jour
- Pour les enfants de 15 à 18 ans : 3 à 5 gélules par jour

Modalité de prise

Il est conseillé de prendre la poudre 30 minutes avant un repas.



Mélange pour tisane



Le laboratoire pharmaceutique **IPHYM** propose des sachets de 25g, 100g, 250g et 1kg de **feuilles de mélisse en vrac**.



Posologie

Selon les symptômes, il est conseillé de prendre entre 1,5g et 4,5g de feuilles de mélisse par prise. Puis filtrer. A répéter 3 fois dans la journée si besoins.

Modalité de prise

Selon la portion, il est conseillé de laisser infuser les feuilles de mélisse 15 minutes dans 250mL d'eau bouillante.

Mélange pour tisane et poudre de feuilles de mélisse

Précaution d'emploi

La mélisse est à déconseiller avec la prise concomitante de médicaments sédatifs sans avis médical.



La menthe poivrée

Nom latin :

Mentha piperita

Famille botanique :

Lamiacées

Organe utilisé :

Feuilles

Propriétés pharmacologiques de la menthe poivrée :

Selon l'agence européenne du médicament, les feuilles de menthe poivrée sont utilisées de façon traditionnelle pour soulager les spasmes gastro intestinaux et les flatulences.



Sous quelles formes peut on consommer les feuilles de menthe poivrée pour soulager ces symptômes digestifs ?



A partir de l'âge de 4 ans, les feuilles de menthe poivrée peuvent se prendre sous forme de tisane.

Produits de santé à base de feuilles de menthe poivrée

Mélange pour tisane



Le laboratoire pharmaceutique **IPHYM** propose des sachets de 50g, 100g, 250g et 1kg de **feuilles de menthe poivrée en vrac**.



Posologie

Il est conseillé les posologies suivantes :

- Pour les enfants de 4 à 11 ans : 1 à 2g par prise, jusqu'à 2 à 3 fois par jour
- Pour les enfants de 12 à 18 ans : 1,5 à 3g par prise, jusqu'à 2 à 3 fois par jour

Modalité de prise

Faire infuser les quantités nécessaires de feuilles de menthe poivrée dans 100 à 150mL d'eau bouillante pendant 10 à 15 minutes. Puis filtrer.

Précaution d'emploi

- La menthe poivrée est contre indiquée en cas de calculs biliaires
- **Attention** : la menthe poivrée est **à déconseiller avec certains médicaments dont certaines chimiothérapies** (Demandez conseil à votre médecin ou pharmacien).

Nausées & vomissements



Le nausées et les vomissements font partis des effets indésirables les plus fréquemment retrouvés lors d'un traitement par anticancéreux.

Il existe déjà des traitements médicamenteux qui prennent bien en charge ces troubles. Mais il se peut que votre enfant tolère mal ces produits et/ou qu'ils ne soit pas toujours suffisants.

Ici, une seule plante a été retenue pour soulager les nausées et les vomissements chimio-induites de l'enfant à partir de 6 ans.

Gingembre (rhizome)





Le gingembre

Nom latin :

Zingiber officinale

Famille botanique :

Zingiberaceae

Organe utilisé :

Rhizomes

Propriétés pharmacologiques du gingembre :

Selon l'EMA, les rhizomes de gingembre sont utilisés selon un usage bien établi pour une action préventive contre les nausées et les vomissements.



Sous quelles formes peut on consommer les rhizomes de gingembre pour soulager ces nausées et vomissements chimio-induits ?



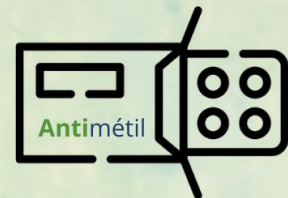
A partir de l'âge de 6 ans, les rhizomes de gingembre peuvent se prendre sous forme d'extrait sec en comprimés.

Produits de santé à base de rhizome de gingembre

Complément alimentaire

Comprimés

Le laboratoire pharmaceutique belge TILMAN a commercialisé des comprimés d'extrait sec de gingembre : **Antimétil**.



Composition

1 comprimé contient l'équivalent de 500mg de poudre de gingembre.

Posologie

Le laboratoire propose les posologies suivantes :

- Pour les enfants de 6 à 11 ans : 1 comprimé par jour
- Pour les enfants de 12 à 18 ans : 1 à 3 comprimés par jour

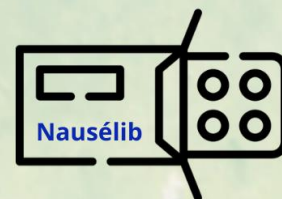
Modalité de prise

Il est conseillé de prendre la poudre 30 minutes avant l'évènement provocateur de nausées et des vomissements (transport, repas, chimiothérapie, ...).

Il est également possible de faire une cure de 6 jours de gingembre en débutant 3 jours avant le 1er jour de la chimiothérapie.

Comprimés

Le laboratoire pharmaceutique français COPPER propose des comprimés d'extrait sec standardisé de rhizome de gingembre : **Nausélib**.



Composition

1 comprimé contient l'équivalent de 500mg de poudre de gingembre.

Posologie

Le laboratoire propose les posologies suivantes :

- Pour les enfants de 6 à 11 ans : 1 comprimé par prise, à répéter 4 fois par jour si besoin
- Pour les enfants de 12 à 18 ans : 2 comprimés par prise, à répéter 4 fois par jour si besoin

Modalité de prise

Il est conseillé de prendre la poudre 30 minutes avant l'évènement provocateur de nausées et des vomissements.

Il est également possible de faire une cure de 6 jours de gingembre en débutant 3 jours avant le 1er jour de la chimiothérapie.

Précaution d'emploi

Valable pour les deux produits cités ci dessus

- A déconseiller dans le cas d'une obstruction des voies biliaires.
- **Attention** : le gingembre est **à déconseiller avec certains médicaments dont certaines chimiothérapies** (Demandez conseil à votre médecin ou pharmacien).

Troubles mineurs du sommeil & de l'anxiété



La fatigue dans le cadre d'un cancer est considérée comme intense et difficile à gérer au quotidien. Les effets indésirables des médicaments anti cancéreux sont également la cause de cette fatigue extrême, allant jusqu'à provoquer des troubles du sommeil.

De même, la maladie en elle même peut être génératrice de stress et d'anxiété pour ces jeunes patients.

Voici les plantes qui peuvent soulager les troubles anxieux mineurs et aider votre enfant à trouver le sommeil.

Tilleul (Fleurs)



Valériane (racines)





Le tilleul

Nom latin :

Tilia cordata

Famille botanique :

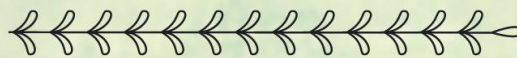
Tiliaceae

Organe utilisé :

Fleurs

Propriétés pharmacologiques du fenouil :

Selon l'agence européenne du médicament, les fleurs de tilleuls sont utilisées de manière traditionnelle pour lutter contre les symptômes de l'anxiété mineurs et les troubles du sommeil.



Sous quelles formes peut on consommer le tilleul pour soulager ces symptômes anxieux et ces troubles du sommeil ?



Dès l'âge de 4 ans il est possible de consommer les fleurs de tilleul sous forme de tisane.

Produits à base des fleurs de tilleul

Mélange pour tisane



Le laboratoire pharmaceutique IPHYM propose des sachets de 50g, 100g, 250g ou de 1kg de fleurs de tilleul séchées en vrac.



Posologie

Le laboratoire propose les posologies suivantes :

- Pour les enfants de 4 à 11 ans : 1g de fleurs de tilleul séchées par prise, à infuser dans 250mg d'eau bouillante.
- Pour les enfants de 12 à 18 ans : 1,5g de fleurs de tilleul séchées par prise, à infuser dans 250mL d'eau bouillante

Modalité de prise

Pour les troubles du sommeil :

Il est conseillé de prendre une tasse 30 minutes à 1h avant le coucher. Si cela n'est pas suffisant, il est possible d'associer une prise supplémentaire lors du dîner.

Pour les troubles anxieux :

Il est conseillé de prendre une tasse en cas de besoin. Il est possible de répéter la dose 2 à 4 fois dans la journée si besoin.



La valériane

Nom latin :

Valeriana officinalis

Famille botanique :

Caprifoliaceae

Organe utilisé :

Racines

Propriétés pharmacologiques du fenouil :

Selon l'agence européenne du médicament, les racines de valériane sont utilisées selon un usage bien établi pour soulager les légères tension nerveuses et les troubles du sommeil.



Sous quelles formes peut on consommer la valériane pour soulager ces symptômes anxieux et ces troubles du sommeil ?



A partir de l'âge de 12 ans, les racines de valériane peuvent se prendre sous forme d'extrait sec en comprimés.

Phyto-médicament

Comprimés

Le laboratoire pharmaceutique TILMAN a commercialisé le médicament **Sédinax**, composé d'extrait sec de racines de valériane sous forme de comprimé.



Composition

1 comprimé est dosée à 500mg d'extrait sec de racines de valériane.

Posologie

Le laboratoire propose la posologie suivante pour les enfants de 12 à 18 ans :
1 gélule par prise avec une dose journalière maximum de 4 gélules.

Modalité de prise

- Pour les troubles de l'anxiété : Il est conseillé de prendre 1 comprimé par prise, à répéter 3 fois dans la journée si besoin.
- Pour les troubles du sommeil : Il est conseillé de prendre 1 comprimé au coucher, associé d'une prise supplémentaire le soir au dîner si besoin.

Précaution d'emploi

Attention : la valériane est **à déconseiller avec certains médicaments dont certaines chimiothérapies** (Demandez conseil à votre médecin ou pharmacien).



Ce deuxième livret, plus complet et détaillé, sera proposé aux professionnels de santé : à l'équipe médicale en charge ces jeunes patients pour les aider à être force de proposition face aux demandes des familles, mais aussi aux pharmaciens d'officine vers qui ces familles peuvent aussi se tourner pour des conseils en phytothérapie et l'achat des produits. De plus, de nombreuses contrefaçons existantes sur internet, il est important de rappeler l'importance de promouvoir un monopole pharmaceutique sur l'achat et la distribution de produits à base de plantes.



PHYTOTHERAPIE & CANCER PEDIATRIQUE

**A destination des
professionnels de santé**



SOMMAIRE



I - Avant propos

II - Douleurs abdominales

III - Nausées & Vomissements

IV - Troubles mineurs du sommeil et de l'anxiété

V - Les plantes & les interactions

VI - Pour aller plus loin



Avant propos



Dans une société où le recours aux médecines dites « naturelles » est de plus en plus répandu, la phytothérapie est de plus en plus utilisée par les patients atteints de cancers, notamment en pédiatrie. Cela peut traduire une volonté grandissante des familles et des patients à s'impliquer dans le suivi de leur pathologie, de maîtriser au maximum leur prise en charge. Ces produits de santé à base de plantes sont utilisés pour aider à surmonter les effets du cancer lui-même, mais aussi pour lutter contre les effets indésirables des anticancéreux. Ces traitements sont souvent très lourds et, s'ils peuvent soigner ces patients, ils peuvent également impacter drastiquement leur qualité de vie.

Mais ici, il est très important de rappeler que l'utilisation de ces produits de santé à base de plantes ne doit pas être banalisée. Parce qu'elles sont dites "naturelles" les plantes ne sont pas dénuées de dangers pour autant. Des interactions entre ces produits et les traitements anticancéreux et adjuvants peuvent aggraver la santé du patient. Il est donc primordial d'être alerté sur ces possibles interactions pour les éviter.

Dans ce livret, vous trouverez des produits à base de plantes qui pourraient éventuellement être proposées à la population pédiatrique si la famille en fait la demande. Ces produits concerneront la prise en charge des douleurs abdominales, les nausées et les vomissements, et les troubles mineurs du sommeil et de l'anxiété.

Ces plantes et les produits qui en découlent ont fait l'objet d'une recherche bibliographique approfondie dans le cadre de la thèse d'exercice de pharmacie d'Orianne MAHOT, pharmacien. Ce travail a été encadré par le docteur Séverine DERBRE, maître de conférences en pharmacognosie à la faculté de pharmacie d'Angers et responsable des enseignements de phytothérapie, et le docteur Delphine BOURNEAU-MARTIN, pharmacienne au centre de pharmacovigilance du CHU d'Angers. Ces produits témoignent d'une qualité pharmaceutique et leur utilisation chez les enfants est sécurisée.



Douleurs digestives

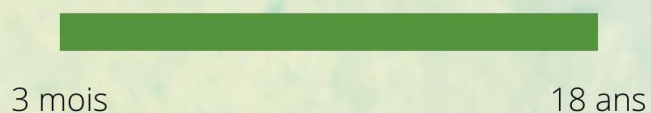


Les patients traités par anticancéreux peuvent témoigner de troubles digestifs pouvant impacter leur état nutritionnel. Il est donc important de ne pas les sous estimer et de les prendre en charge le plus tôt possible.

Ces douleurs digestives concernent les ballonnements, les flatulences et les spasmes intestinaux.

Les plantes médicinales qui pourraient éventuellement aider à soulager ces symptômes, selon l'âge de l'enfant sont les suivantes :

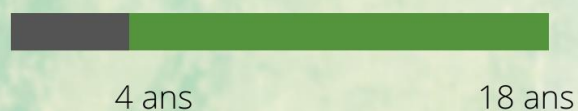
Fenouil (graines)



Mélisse (feuilles)



Menthe poivrée (feuilles)





Le fenouil doux

Nom latin :

Foeniculum vulgare var dulce

Famille botanique :

Apiacées ou Ombellifères

Organe utilisé :

Fruits ou graines (dans notre cas)

Mais on peut également utiliser ses racines ou ses feuilles

Propriétés pharmacologiques du fenouil :

Selon l'Agence Européenne du Médicament, la graine du fenouil est traditionnellement consommée pour lutter contre les symptômes digestifs tels que les flatulences, spasmes intestinaux et ballonnements. Ce sont des symptômes qui, présents de façon chroniques, peuvent conduire à une diminution de l'appétence.



Sous quelles formes peut on consommer le fenouil pour soulager ces symptômes digestifs ?



Dès l'âge de 3 mois il est possible de consommer les graines de fenouil sous forme de tisane ou de solution buvable.



A partir de l'âge de 12 ans, les graines de fenouil peuvent se prendre sous forme de poudre en gélules

Produits de santé à base de graines de fenouil

Il n'existe pas de médicaments à base de graines de fenouil sur le marché français. Les produits que nous vous proposons ci-dessous sont des **mélanges pour tisane** et des **compléments alimentaires**.

Mélange pour tisane

Le laboratoire pharmaceutique IPHYM propose des sachets de 50g, 100g, 250g et 1kg de semence de fenouil en vrac.



Posologie en fonction de l'âge

Âge	Dose journalière
3 mois - 1 an	1 à 2g
1 - 4 ans	1,5 à 3g
5 - 11 ans	3 à 5g
12 - 18 ans	7,5g

Attention, ici il est indiqué les doses journalières. Il s'agit de répartir ces doses en 2 ou 3 prises dans la journée selon les besoins.

Modalité de prise

Pour une efficacité optimale, broyer les graines de fenouil juste avant de les infuser. Selon la portion, il est conseillé de laisser infuser 15 minutes dans 250mL d'eau bouillante (pour environ 2g de préparation). Puis filtrer.

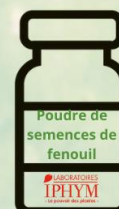
Remarque

Nous parlons ici du fenouil doux (*var dulce*), mais il est également possible de soulager les symptômes digestifs avec les graines de fenouil amers (*var vulgare*) pour qui l'efficacité a également été reconnue.

Complément alimentaire

Gélules à base de poudre

Le laboratoire IPHYM propose une formule de poudre de semences de fenouil doux sous forme de gélules.
Attention : la forme gélule ici est adaptée seulement pour les enfants de plus de 12 ans



Composition

1 gélule est dosée à 200mg de poudre de semences de fenouil doux

Posologie

Prendre 1 gélule par prise jusqu'à 3 fois par jour. Si les symptômes persistent après plusieurs jours : doubler la prise après avis médical.

Modalité de prise

Il est conseillé de prendre la poudre 30 minutes avant un repas.

Remarque

Contrairement à la forme tisane, le fenouil amer n'est pas reconnu sous forme de poudre. Il faut donc être vigilant à l'espèce sélectionnée.

Extrait sec aqueux

Le laboratoire pharmaceutique HAVEA propose un produit à base d'extrait sec aqueux de graines de fenouil, à destination des enfants dès le plus jeune âge : Calmosine digestion®.

Cette solution buvable existe en bouteille ou en stick.



Posologie

1 prise de 5mL, jusqu'à 6 fois par jour

Modalité de prise

Il est conseillé de prendre la dose 30 minutes avant un repas.

Tisane et poudre de semences de fenouil

Précaution d'emploi

- A cause de la présence d'anéthol dans les graines de fenouil, il est **déconseillé de dépasser la dose journalière de 7g** du fruit du fenouil.
- A **ne pas utiliser sur une période de plus de 15 jours** en continu.
- *Attention* : les graines de fenouil sont **déconseillées avec certains médicaments dont certaines chimiothérapies** (Demandez conseil aux pharmaciens de votre établissement. Vous pouvez également consulter les pages 22 à 28).





La mélisse

Nom latin :

Melissa officinalis

Famille botanique :

Lamiacées

Organe utilisé :

Feuilles

Propriétés pharmacologiques de la mélisse :

Selon l'EMA, les parties aériennes de la mélisse sont traditionnellement utilisées pour lutter contre les douleurs gastro intestinales liées à des ballonnements ou à des flatulences.



Sous quelles formes peut on consommer le mélisse pour soulager ces symptômes digestifs ?



A partir de l'âge de 12 ans, les feuilles de mélisse peuvent se prendre sous forme de poudre en gélules ou bien sous forme de tisane.

Il faut néanmoins noter que les feuilles de mélisse peuvent se prendre sous d'autres formes pour soulager ces symptômes digestifs : extraits liquides, teinture ou extrait sec hydraulique ou éthanolique. Mais aucune de ses formes n'a été retenu ici pour des raisons de sécurité et de qualité pharmaceutique.

Produits de santé à base de feuilles de mélisse

Sur le marché français, il existe un seul produit à base de feuilles de mélisse qui a le statut de médicament. Nous vous proposerons également un mélange pour tisane.

Phyto-médicament

Gélules à base de poudre

Le laboratoire ARKOPHARMA a commercialisé des gélules de poudre de feuille de mélisse. Depuis le 03/02/2017 ce produit a le statut de médicament.

Composition

1 gélule est dosée à 275mg de poudre de feuilles de mélisse.

Posologie

Le laboratoire propose les posologies suivantes :

- Pour les enfants de 12 à 15 ans : 3 gélules par jour
- Pour les enfants de 15 à 18 ans : 3 à 5 gélules par jour

Ces posologies sont en accord avec ce que conseille l'agence européenne du médicament

Modalité de prise

Il est conseillé de prendre la poudre 30 minutes avant un repas.

Remarque

Il est à noter que ce médicaments possèdent 2 indications : troubles digestifs de type ballonnements et troubles du sommeil/nervosité. Nous ne tiendrons pas compte de cette dernière indication ici.



Mélange pour tisane

Le laboratoire pharmaceutique IPHYM propose des sachets de 25g, 100g, 250g et 1kg de feuilles de mélisse en vrac.



Posologie

Selon les symptômes, il est conseillé de prendre entre 1,5g et 4,5g de feuilles de mélisse par prise. Puis filtrer. A répéter 3 fois dans la journée si besoins.

Modalité de prise

Selon la portion, il est conseillé de laisser infuser les feuilles de mélisse 15 minutes dans 250mL d'eau bouillante.

Mélange pour tisane et poudre de feuilles de mélisse

Précaution d'emploi

La mélisse est à déconseiller avec la prise concomitante de médicaments sédatifs sans avis médical.



La menthe poivrée

Nom latin :

Mentha piperita

Famille botanique :

Lamiacées

Organe utilisé :

Feuilles

Propriétés pharmacologiques de la menthe poivrée :

Selon l'EMA, les feuilles de menthe poivrée sont utilisées de façon traditionnelle pour soulager les spasmes gastro intestinaux et les flatulences.



Sous quelles formes peut on consommer les feuilles de menthe poivrée pour soulager ces symptômes digestifs ?



A partir de l'âge de 4 ans, les feuilles de menthe poivrée peuvent se prendre sous forme de tisane.

Il est à noter que les feuilles de menthe poivrée sont également traditionnellement utilisés sous forme de teinture. Mais cette forme n'a pas été retenu ici : aucun laboratoire pharmaceutique ne commercialisait la menthe poivrée sous cette forme aux doses recommandées par l'agence européenne du médicament.

Produits de santé à base de feuilles de menthe poivrée

Il n'existe pas de médicaments à base de feuilles de menthe poivrée sur le marché français. Le produit que nous vous proposons ci-dessous est un **mélange pour tisane**.

Mélange pour tisane

Le laboratoire pharmaceutique IPHYM propose des sachets de 50g, 100g, 250g et 1kg de feuilles de menthe poivrée en vrac.



Posologie

Il est conseillé les posologies suivantes :

- Pour les enfants de 4 à 11 ans : 1 à 2g par prise, jusqu'à 2 à 3 fois par jour
- Pour les enfants de 12 à 18 ans : 1,5 à 3g par prise, jusqu'à 2 à 3 fois par jour

Modalité de prise

Faire infuser les quantités nécessaires de feuilles de menthe poivrée dans 100 à 150mL d'eau bouillante pendant 10 à 15 minutes. Puis filtrer.

Précaution d'emploi

- La menthe poivrée est contre indiquée en cas de calculs biliaires
- **Attention** : la menthe poivrée est **à déconseiller avec certains médicaments dont certaines chimiothérapies** (Demandez conseil aux pharmaciens de votre établissement. Vous pouvez également consulter les pages 22 à 28).

Nausées & vomissements



Le nausées et les vomissements font partis des effets indésirables les plus fréquemment retrouvés lors d'un traitement par anticancéreux.

Il existe déjà des traitements médicamenteux qui prennent correctement en charge ces troubles. Mais il se peut que les jeunes patients tolèrent mal ces produits ou qu'ils ne soit pas toujours suffisants.

Ici, une seule plante a été retenue pour soulager les nausées et les vomissements chimio-induites de l'enfant à partir de 6 ans.

Gingembre (rhizome)





Le gingembre

Nom latin :

Zingiber officinale

Famille botanique :

Zingiberaceae

Organe utilisé :

Rhizomes

Propriétés pharmacologiques du gingembre :

Selon l'agence européenne du médicament, les rhizomes de gingembre sont utilisés selon un usage bien établi pour une action préventive contre les nausées et les vomissements.



Sous quelles formes peut on consommer les rhizomes de gingembre pour soulager ces nausées et vomissements chimio-induits ?



A partir de l'âge de 6 ans, les rhizomes de gingembre peuvent se prendre sous forme d'extrait sec en comprimés.

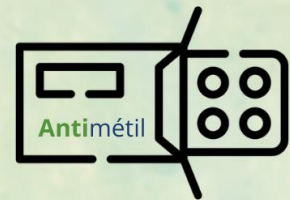
Il est à noter que les propriétés des rhizomes de gingembre sont reconnus selon un usage bien établie par l'agence européenne du médicament. Mais aucun produit de santé à base de plante n'est formulé selon ces conditions pour les enfants. Il est donc proposé ici des produits dont la composition se réfère à l'usage traditionnel.

Produits de santé à base de rhizome de gingembre

Complément alimentaire

Comprimés

Le laboratoire pharmaceutique belge TILMAN a commercialisé des comprimés d'extrait sec de gingembre : Antimét(ri)l.



Composition

1 comprimé contient l'équivalent de 500mg de poudre de gingembre.

Posologie

Le laboratoire propose les posologies suivantes :

- Pour les enfants de 6 à 11 ans : 1 comprimé par jour
- Pour les enfants de 12 à 18 ans : 1 à 3 comprimés par jour

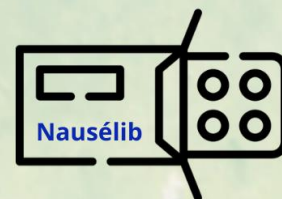
Modalité de prise

Il est conseillé de prendre la poudre 30 minutes avant l'évènement provocateur de nausées et des vomissements (transport, repas, chimiothérapie, ...).

Il est également possible de faire une cure de 6 jours de gingembre en débutant 3 jours avant le 1er jour de la chimiothérapie.

Comprimés

Le laboratoire pharmaceutique français COPPER propose des comprimés d'extrait sec standardisé de rhizome de gingembre : Nausélib®.



Composition

1 comprimé contient l'équivalent de 500mg de poudre de gingembre.

Posologie

Le laboratoire propose les posologies suivantes :

- Pour les enfants de 6 à 11 ans : 1 comprimé par prise, à répéter 4 fois par jour si besoin
- Pour les enfants de 12 à 18 ans : 2 comprimés par prise, à répéter 4 fois par jour si besoin

Modalité de prise

Il est conseillé de prendre la poudre 30 minutes avant l'évènement provocateur de nausées et des vomissements (transport, repas, chimiothérapie, ...).

Il est également possible de faire une cure de 6 jours de gingembre en débutant 3 jours avant le 1er jour de la chimiothérapie.

Précaution d'emploi

Valable pour les deux produits cités ci dessus

- A déconseiller dans le cas d'une obstruction des voies biliaires.
- **Attention** : le gingembre est **à déconseiller avec certains médicaments dont certaines chimiothérapies** (Demandez conseil aux pharmaciens de votre établissement. Vous pouvez également consulter les pages 22 à 28).

Troubles mineurs du sommeil & de l'anxiété



La fatigue dans le cadre d'un cancer est considérée comme intense et difficile à gérer au quotidien. Les effets secondaires des médicaments anti cancéreux sont également la cause de cette fatigue extrême. Paradoxalement, pour de nombreux patients atteints de cancer, il n'est pas toujours évident de trouver le sommeil.

De même, la maladie elle-même peut être génératrice de stress et d'anxiété pour ces jeunes patients.

Voici les plantes qui peuvent soulager les troubles anxieux mineurs et aider votre enfants à trouver le sommeil.

Tilleul (Fleurs)



Valériane (racines)





Le tilleul

Nom latin :

Tilia cordata

Famille botanique :

Tiliaceae

Organe utilisé :

Fleurs

Propriétés pharmacologiques du fenouil :

Selon l'agence européenne du médicament, les fleurs de tilleuls sont utilisées de manière traditionnelle pour lutter contre les symptômes de l'anxiété mineurs et les troubles du sommeil.



Sous quelles formes peut on consommer le tilleul pour soulager ces symptômes anxieux et ces troubles du sommeil ?



Dès l'âge de 4 ans il est possible de consommer les fleurs de tilleul sous forme de tisane.

Produits de santé à base des fleurs de tilleul

Mélange pour tisane

Le laboratoire pharmaceutique IPHYM propose des sachets de 50g, 100g, 250g ou de 1kg de fleurs de tilleul séchées en vrac.



Posologie

Le laboratoire propose les posologies suivantes :

- Pour les enfants de 4 à 11 ans : 1g de fleurs de tilleul séchées par prise, à infuser dans 250mg d'eau bouillante.
- Pour les enfants de 12 à 18 ans : 1,5g de fleurs de tilleul séchées par prise, à infuser dans 250mL d'eau bouillante

Modalité de prise

Pour les troubles du sommeil :

Il est conseillé de prendre une tasse 30 minutes à 1h avant le coucher. Si cela n'est pas suffisant, il est possible d'associer une prise supplémentaire lors du dîner.

Pour les troubles anxieux :

Il est conseillé de prendre une tasse en cas de besoin. Il est possible de répéter la dose 2 à 4 fois dans la journée si besoin.



La valériane

Nom latin :

Valeriana officinalis

Famille botanique :

Caprifoliaceae

Organe utilisé :

Racines

Propriétés pharmacologiques du fenouil :

Selon l'agence européenne du médicament, les racines de valériane sont utilisés selon un usage bien établi pour soulager les légères tension nerveuses et les troubles du sommeil.



Sous quelles formes peut on consommer la valériane pour soulager ces symptômes anxieux et ces troubles du sommeil ?



A partir de l'âge de 12 ans, les racines de valériane peuvent se prendre sous forme de poudre en gélules ou d'extrait sec en gélules.

Phyto-médicament

Comprimés à base d'extrait sec

Le laboratoire pharmaceutique TILMAN a commercialisé le médicament Sédinax, composé d'extrait sec de racines de valériane sous forme de comprimé.



Composition

1 comprimé est dosée à 500mg d'extrait sec de racines de valériane.

Posologie

Le laboratoire propose la posologie suivante pour les enfants de 12 à 18 ans :
1 gélule par prise avec une dose journalière maximum de 4 gélules.

Modalité de prise

- Pour les troubles de l'anxiété : Il est conseillé de prendre 1 comprimé par prise, à répéter 3 fois dans la journée si besoin.
- Pour les troubles du sommeil : Il est conseillé de prendre 1 comprimé au coucher, associé d'une prise supplémentaire le soir au dîner si besoin.

Précaution d'emploi

A déconseiller avec les médicaments métabolisés par le CYP 3A4 et transportés par l'UGT (voir page 24 à 26).



Les plantes & les interactions



Il est très important de rappeler que les médicaments anticancéreux sont des médicaments à **marge thérapeutique étroite** : un léger sous-dosage ou un léger surdosage peut changer la cinétique du traitement et entraîner des effets délétères pour la santé du patient.

Les plantes citées dans ce livret peuvent être inductrices ou inhibitrices des cytochromes hépatiques : elles peuvent perturber la cinétique de ces traitements. Elles sont susceptibles de les rendre inefficaces en augmentant leur métabolisation hépatique ou bien d'augmenter leur toxicité en retardant leur métabolisation hépatique.

Il est donc primordial de prendre en compte les interactions potentielles entre les plantes utilisées et les traitements anticancéreux de l'enfant. Les traitements adjuvants sont également à intégrer dans cette analyse.

Vous pouvez vous référer au tableau de la page 24 pour savoir si votre jeune patient peut utiliser telle ou telle plante selon son protocole médicamenteux en place.

Vous trouverez également deux tableaux (pages 25 et 26) permettant de mettre en évidence les substrats des cytochromes pour chaque traitement anticancéreux et chaque traitement adjuvant utilisés en fonction de leur substrat aux cytochromes hépatique et à leur transporteurs.

Plantes et leurs contre-indications médicamenteuses



Les **graines de fenouil**, les **rhizomes de gingembre** et les **racines de valériane** : si elles sont citées parmi les drogues végétales pouvant être utilisées dans le cas d'un cancer chez un enfant, elles sont néanmoins à utiliser avec beaucoup de précautions. En effet, elles ont de nombreuses contre-indications avec les traitements cités dans le tableau ci contre.



A ce jour, il n'y a pas d'interaction pharmacocinétique impliquant les **feuilles de mélisse** et les **fleurs de tilleul**.



Quant aux **feuilles de menthe poivrée**, il existerait une interaction avec les médicaments substrats du cytochrome 2E, mais les médicaments anti-cancéreux ne seraient pas impliqués.

Traitements contre-indiqués selon la plante

	Fenouil	Gingembre	Valériane	Mélicse	Menthe poivrée	Tilleul
Traitements anticancéreux		Abiratéron Antis androgènes Bortezomib Brentuximab Cyclophosphamide Etoposide Everolimus Irinotécan Ixabépilone Ixazomib Olaparib Osimertinib Palbociclib Panobinostat Pomalidomide Taxanes Temsirolimus Trabectédine Venetoclax Vincalcaloides Vismodegib antiVEGF : lenvatinib, sunitinib, sorafénib antioestrogènes Inhibiteurs de tyrosine kinase : axatinib, alectinib, bosutinib, cabozantinib, céritinib, crizotinib, cobimétinib, dasatinib, erlotinib, géfitinib, ibrutinib, idélalisib, imatinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, ponatinib, régorafénib, ruxolitinib		Pas d'interactions concernant les cytochromes ou les transporteurs retrouvés	Inhibition du CYP2E mais pas de médicaments anticancéreux et adjuvants ne seraient concernés	Pas d'interactions concernant les cytochromes ou les transporteurs retrouvés
Traitements adjuvants		Amytriptiline Codéine Dexaméthasone Méthylprednisolone Esoméprazole/ Oméprazole Fentanyl Itraconazole Kétoconazole Lidocaïne Lopéramide Ondansétron Oxycodone Paracétamol Predisolone Tramado		Pas d'interactions concernant les cytochromes ou les transporteurs retrouvés	Inhibition du CYP2E mais pas de médicaments anticancéreux et adjuvants ne seraient concernés	Pas d'interactions concernant les cytochromes ou les transporteurs retrouvés

Médicaments anticancéreux et leurs substrats

Médicaments substrat du CYP3A4	Médicaments substrat du CYP2D6	Médicaments substrats de la P-gp
<p>Abiratérone</p> <p>Antis androgènes</p> <p>Bortezomib</p> <p>Brentuximab</p> <p>Cyclophosphamide</p> <p>Etoposide</p> <p>Everolimus</p> <p>Irinotécan</p> <p>Ixabépilone</p> <p>Ixazomib</p> <p>Olaparib</p> <p>Osimertinib</p> <p>Palbociclib</p> <p>Panobinostat</p> <p>Pomalidomide</p> <p>Taxanes</p> <p>Temsirolimus</p> <p>Trabectédine</p> <p>Venetoclax</p> <p>Vincalcaloides</p> <p>Vismodegib</p> <p>antiVEGF : lenvatinib, sunitinib, sorafénib</p> <p>antioestrogènes</p> <p>Inhibiteurs de tyrosine kinase : axatinib, alectinib, bosutinib, cabozantinib, céritinib, crizotinib, cobimétinib, dasatinib, erlotinib, géfitinib, ibrutinib, idélalisib, imatinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, ponatinib, régorafénib, ruxolitinib</p>	<p>Bortézomib</p> <p>Géfitinib</p> <p>Imatinib</p> <p>Tamoxifène</p>	<p>Afatinib</p> <p>Bosutinib</p> <p>Céritinib</p> <p>Cobimétinib</p> <p>Crizotinib</p> <p>Daunorubicine</p> <p>Doxorubicine</p> <p>Eribuline</p> <p>Erlotinib</p> <p>Etoposide</p> <p>Idélalisib</p> <p>Lapatinib</p> <p>Lénalidomide</p> <p>Lenvatinib</p> <p>Nilotinib</p> <p>Olaparib</p> <p>Paclitaxel</p> <p>Panobinostat</p> <p>Pazopanib</p> <p>Pomalidomide</p> <p>Trabectedine</p> <p>Tramétinib</p> <p>Venetoclax</p> <p>Vémurafénib</p> <p>Vinblastine</p> <p>Vincristine</p> <p>Vismodégib</p>

SOURCES :

- AFSOS. Question Phytothérapie - répondre aux patients atteint de cancer. Published online October 4, 2019. Accessed May 30, 2022. https://www.afsos.org/wp-content/uploads/2019/10/Livret_compressed_compressed.pdf
- 123. Prescrire. Éviter les effets indésirables par interactions médicamenteuses - comprendre et décider. 2015;35(386):674.

Médicaments adjuvants et leurs substrats

1A2	2C9	2C19	3A4
Amitriptyline Lidocaïne Ondansétron	Amitriptyline Ibuprofène Bactrim®	Amitriptyline Esomeprazole / Oméprazole	Amitriptyline Codéine Dexaméthasone Méthylprednisolone Esomeprazole/ Oméprazole Fentanyl Itraconazole Kétoconazole Lidocaïne Lopéramide Ondansétron Oxycodone Paracétamol Prednisolone Tramadol
3A4	UGT	P-gp	
Amitriptyline Codéine Métoclopramide Ondansétron Oxycodone Tramadol	Codéine Ibuprofène Morphine Spason® Tramadol	Amitriptyline Dexaméthasone Méthylprednisolone Fentanyl Itraconazole Lopéramide Ondansétron Prednisolone	

Pour aller plus loin



Aujourd'hui, l'utilisation des produits de phytothérapie a pris une place importante dans l'automédication. Malheureusement, il reste encore beaucoup d'inconnus concernant leur usage, surtout en ce qui concerne leur emploi chez les plus jeunes patients.

La phytothérapie est populaire et la demande des consommateurs est grandissante. Quelques études cliniques convergent pour certaines plantes pour permettre un usage bien établi sur la base de preuves convergentes. Il convient de privilégier ces plantes et les formes et doses d'utilisation appropriées. De multiples études restent à venir et sont nécessaires pour appuyer les usages traditionnels des plantes, mais aussi pour assurer la sécurité (non toxicité, absence d'interaction) et la qualité des produits à base de plantes.

En attendant, de nombreuses sources et bases de données sur les interactions plante-médicaments fiables existent aujourd'hui, permettant aux professionnels de santé de répondre aux besoins des jeunes patients :

- **MSKCC** (*Memorial Sloan Kettering Cancer Center*) : "fiche-plante" avec notamment les indications, le mécanisme d'action, les effets indésirables et les interactions médicamenteuses.
- **Hédrine** (via le site Thériaque.org) : Recensement des cas cliniques et des cas avérés d'interactions médicamenteuses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques.
- **EMA** (*Agence Européenne du Médicament*) : avis scientifiques sur les substances et les préparations à base de plantes, selon l'usage traditionnel ou bien établi.



D'autres sources existent aussi sous forme de livre :

- ***Stockley's herbal medicines interactions*** : livre s'appuyant sur les études cliniques contrôlés quand c'est possible, ou des études *in vivo* ou *in vitro* pour recenser les interactions médicamenteuses connues pour une plante donnée
- ***Phytopharmacy an evidence-guide to herbal medicinal products*** : informations pour de nombreuses plantes sous forme de monographie (indication, évaluations des preuves cliniques et précliniques, interactions potentielles, contre-indications et les effets indésirables possibles)

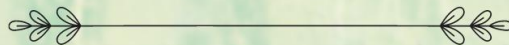
La construction de ce livret fait suite à un travail de thèse réalisé dans le cadre de l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie d'Orianne Mahot (2023, Université d'Angers).

D'autres plantes y ont été analysées puis rejetées dans le contexte d'une utilisation chez les enfants traités par anticancéreux. Ici, il n'a été gardé que les plantes dont l'utilisation semblait sûre chez ces jeunes patients.

Ce travail de thèse a également étudié les plantes pouvant être utilisés dans la prise en charge des troubles de l'appétit : mais pour des questions de sécurité aucune n'a été retenue ici.

Cette thèse est disponible via le QR code suivant, pour plus d'informations.

QRcode à mettre.





Alors qu'elles traversent des moments difficiles dans le cadre de la pathologie d'un enfant, ces familles doivent pouvoir compter sur le pharmacien ou l'équipe médicale. Le professionnel de santé a donc avant tout un rôle d'accompagnement et de soutien dans le suivi de la pathologie du jeune patient et auprès de sa famille. Il joue également un rôle nécessaire de prévention. Il faut éduquer au mieux les patients ou les familles aux potentiels dangers que peuvent représenter les plantes. L'appel à la nature bien trop souvent utilisé comme argument pour justifier l'innocuité des plantes, est à combattre. Il existe de nombreuses interactions médicamenteuses entre les plantes et les traitements en cours. Dans ce cadre, il s'agit des anticancéreux mais il ne faut pas oublier également les médicaments adjuvants. Il convient de prendre le patient dans sa globalité pour le conseiller au mieux et éviter au maximum les dangers d'une automédication.

Il s'agit également de rappeler que les données concernant les plantes sont très changeantes. La phytothérapie étant un domaine en éternel essor, de nombreuses études sont encore à venir dans les prochaines années. Les recommandations peuvent donc évoluer et se préciser, surtout en ce qui concerne la population pédiatrique où les études sont peu nombreuses. Il est donc primordial que les professionnels de santé se tiennent au courant de ces avancées et connaissent les sites de références pour conseiller au mieux les patients qui se présentent à eux (sources bibliographiques utilisées dans ce document : le site de l'EMA, Thériaque, Hédrine, MSKCC, Stockley's, Phytopharmacy). Il est aussi important de sensibiliser les professionnels de santé sur les compositions des produits de phytothérapie. Certains laboratoires proposent des produits avec la mauvaise drogue végétale (racines, feuilles, parties aériennes, ...) pour une indication ou une allégation donnée. Également, la forme et la dose d'une plante à toute son importance pour assurer l'efficacité et la sécurité d'un médicament ou complément alimentaire. C'est pourquoi le rôle des professionnels de santé est important : ce sont eux qui garantissent ces valeurs en proposant les bons produits aux familles.

Ici, ce travail vise à faciliter les recherches des soignants et des familles sur les plantes et les produits à utiliser dans la prise en charge des troubles du sommeil et anxiété, des troubles de l'appétit et digestifs et des nausées et vomissements. Malgré tout, il reste encore de nombreuses sphères de prise en charge qui n'ont pas été abordées ici : douleurs articulaires ou musculaires, fatigue, les troubles de la circulation et bien d'autres qui ne demandent qu'à être explorées.

Bibliographie

1. Menut V, Seigneur E, Gras Leguen C, Orbach D, Thebaud E. Utilisation des médecines complémentaires et alternatives chez l'enfant et l'adolescent atteint de cancer : une pratique fréquente. *Bull Cancer (Paris)*. 2019;106(3):189-200. doi:10.1016/j.bulcan.2018.11.017
2. Chebat A, Skalli S, Benkirane R, Soulaymani R, Khettab M, Kahouadji A. Évaluation de risques des événements indésirables liés à l'usage des plantes médicinales chez les enfants atteints de maladies hématologiques et cancéreuses. *Phytothérapie*. 2015;13(3):176-184. doi:10.1007/s10298-014-0912-4
3. Williamson E, Driver S, Baxter K. *Stockley's Herbal Medicines Interactions*. Pharmaceutical Press.; 2009.
4. Edwards S, Da Costa Rocha I, Williamson E, Heinrich M. *Phytopharmacy an Evidence-Based Guide to Herbal Medicinal Products*. Wiley.; 2015.
5. Blue-green Algae | Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Accessed October 29, 2022. <https://www.mskcc.org/cancer-care/integrative-medicine/herbs/blue-green-algae>
6. Artemisia annua | Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Accessed October 29, 2022. <https://www.mskcc.org/cancer-care/integrative-medicine/herbs/artemisia-annua>
7. European Union herbal monograph on Ribes nigrum L., folium. :7.
8. Morandini C. *La place des médecines complémentaires chez les patients sous chimiothérapie: étude prospective multicentrique réalisée auprès des patients et des professionnels de santé de cancérologie dans 4 hôpitaux de la région Rhône-Alpes*. Grenoble; 2010.
9. Martin ED. Perturbation du bilan hépatique et traitement anticancéreux. :8.
10. EMA. Medicines. European Medicines Agency. Accessed November 5, 2022. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>
11. EMA. Accessed September 4, 2022. https://european-union.europa.eu/institutions-law-budget/institutions-and-bodies/institutions-and-bodies-profiles/ema_fr
12. EMA. European Union monographs and list entries. European Medicines Agency. Published September 17, 2018. Accessed November 5, 2022. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/herbal-products/european-union-monographs-list-entries>
13. Réglementation relative aux AMM et Enregistrements - ANSM. Accessed November 5, 2022. <https://ansm.sante.fr/documents/reference/reglementation-relative-aux-amm>
14. Integrative Medicine: Search About Herbs | Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Accessed November 5, 2022. <https://www.mskcc.org/cancer-care/diagnosis-treatment/symptom-management/integrative-medicine/herbs/search>
15. Hedrine : Herb Drug Interaction Database: Herbs. Accessed January 24, 2022. <https://hedrine.univ-grenoble-alpes.fr/herbs/view/162>
16. Thériaque. Accessed September 4, 2022. https://www.theriaque.org/apps/recherche/rch_phyto.php
17. Williamson EM, Driver S, Baxter K, eds. *Stockley's Herbal Medicines Interactions: A Guide to the Interactions of Herbal Medicines, Dietary Supplements and Nutraceuticals with Conventional Medicines*. [. Pharmaceutical Press; 2009.
18. Nos missions - Médicaments à base de plantes et huiles essentielles - ANSM. Accessed April 26, 2022. <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/notre-perimetre/les-medicaments/p/medicaments-a-base-de-plantes-et-huiles-essentielles>

19. Derbré S. Proposer des solutions efficaces et sûres en phytothérapie. *Actual Pharm.* 2016;55(557):47-53. doi:10.1016/j.actpha.2016.04.010
20. VIDAL, L'intelligence médicale au service du soin. VIDAL. Accessed November 5, 2022. <https://www.vidal.fr/>
21. FAURE S, ETIENNE-SELLOUM N. *Du Mécanisme d'action Des Médicaments à La Thérapeutique: Sciences Du Médicament.* Elsevier Masson.; 2015.
22. OncoThériaque - Anticancéreux : utilisation pratique. Accessed December 3, 2022. <https://www.oncotheriaque.org/extranet/login>
23. TEPADINA 15MG PDR INJ FL - Monographie spécialité. Accessed December 6, 2022. <https://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=28846>
24. TEMOZOLOMIDE ACC 100MG GELULE - Monographie spécialité. Accessed December 6, 2022. <https://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=32195&info=CLASS>
25. CARBOPLATINE ACC 10MG/ML INJ 15ML - Monographie spécialité. Accessed December 6, 2022. <https://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=24665>
26. METHOTREXATE ACC 10MG CPR - Monographie spécialité. Accessed December 6, 2022. <https://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=37928&info=CLASS>
27. CYTARABINE ACC 100MG/5ML SOL INJ FL - Monographie spécialité. Accessed December 6, 2022. <https://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=36931&info=CLASS>
28. Antimétabolites. Accessed December 7, 2022. <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antimetabolites>
29. IRINOTECAN ACC 1000MG/50ML SOL INJ - Monographie spécialité. Accessed December 7, 2022. <https://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=38144&info=CLASS>
30. TOPOTECAN HPI 4MG/4ML SOL INJ - Monographie spécialité. Accessed December 7, 2022. https://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=27359&info=CLASS#CLASS_bk4
31. DOXORUBICINE ACC 100MG/50ML SOL INJ - Monographie spécialité. Accessed December 7, 2022. https://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=34423&info=CLASS#CLASS_bk4
32. ETOPOSIDE ACC 1000MG/50ML SOL INJ - Monographie spécialité. Accessed December 7, 2022. <https://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=36549&info=CLASS>
33. Résumé des caractéristiques du produit - MITOXANTRONE ACCORD 2 mg/mL, solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments. Accessed December 7, 2022. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61760943&typedoc=R#RcpPropPharmacocinetiques>
34. Résumé des caractéristiques du produit - VELBE 10 mg, poudre pour solution injectable I.V. - Base de données publique des médicaments. Accessed December 7, 2022. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68875332&typedoc=R#RcpPropPharmacocinetiques>
35. Résumé des caractéristiques du produit - VINCRISTINE TEVA 1 mg/ml, solution injectable - Base de données publique des médicaments. Accessed December 7, 2022. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63115133&typedoc=R#RcpPropPharmacocinetiques>
36. anx_154694_fr.pdf. Accessed December 7, 2022. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220131154694/anx_154694_fr.pdf

37. Résumé des caractéristiques du produit - COSMEGEN 0,5 mg, poudre pour solution injectable - Base de données publique des médicaments. Accessed August 23, 2022. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66507634&typedoc=R>
38. a5_cytochromes_6_2.pdf. Accessed May 30, 2022. https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/a5_cytochromes_6_2.pdf
39. EMEND 125MG GELULE - Monographie spécialité. Accessed December 7, 2022. https://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=17205&info=CLASS#CLASS_bk4
40. Résumé des caractéristiques du produit - BACTRIM, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments. Accessed August 23, 2022. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65181349&typedoc=R>
41. FUNGIZONE 10% SUSP BUV 40ML - Monographie spécialité. Accessed December 7, 2022. <https://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=2920&info=CLASS>
42. Diarrhées provoquées par les traitements systémiques anticancéreux. Revue Medicale Suisse. Accessed August 23, 2022. <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2016/revue-medicale-suisse-529/diarrhees-provoquees-par-les-traitements-systemiques-anticancereux>
43. RACECADOTRIL ARW 100MG GELULE - Monographie spécialité. Accessed December 7, 2022. https://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=37902&info=CLASS#CLASS_bk4
44. SPASFON CPR - Monographie spécialité. Accessed December 7, 2022. https://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=4634&info=CLASS#CLASS_bk4
45. LACTULOSE ARW 10G/15ML BUV SACHET - Monographie spécialité. Accessed December 7, 2022. <https://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=32099&info=CLASS>
46. Quels médicaments contre la douleur? VIDAL. Accessed August 23, 2022. <https://www.vidal.fr/maladies/douleurs-fievres/prise-charge-douleur/medicaments.html>
47. Résumé des caractéristiques du produit - LOVENOX 4 000 UI (40 mg)/0,4 ml, solution injectable en seringue préremplie - Base de données publique des médicaments. Accessed August 23, 2022. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60782303&typedoc=R>
48. LOVENOX 10000UI AXa/1ML INJ SER + S - Monographie spécialité. Accessed December 8, 2022. https://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=17886&info=CLASS#CLASS_bk4
49. European Union herbal monograph on Curcuma longa L., :7.
50. Turmeric | Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Accessed February 1, 2022. <https://www.mskcc.org/cancer-care/integrative-medicine/herbs/turmeric>
51. Suskind DL, Wahbeh G, Burpee T, Cohen M, Christie D, Weber W. Tolerability of Curcumin in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A forced dose titration study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;56(3):277-279. doi:10.1097/MPG.0b013e318276977d
52. Qureshi S, Shah AH, Ageel AM. Toxicity Studies on Alpinia galanga and Curcuma longa. *Planta Med.* 1992;58(2):124-127. doi:10.1055/s-2006-961412
53. Balaji S, Chempakam B. Toxicity prediction of compounds from turmeric (Curcuma longa L). *Food Chem Toxicol.* 2010;48(10):2951-2959. doi:10.1016/j.fct.2010.07.032
54. Des effets indésirables liés à la consommation de compléments alimentaires contenant du curcuma. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Published June 27, 2022. Accessed October 31, 2022. <https://www.anses.fr/fr/content/des-effets-ind%C3%A9sirables-li%C3%A9s-%C3%A0-la-consommation-de-compl%C3%A9ments-alimentaires-contenant-du>

55. final-community-herbal-monograph-foeniculum-vulgare-miller-subsp-vulgare-var-dulce-miller-thellung_en.pdf. Accessed May 17, 2022. https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-foeniculum-vulgare-miller-subsp-vulgare-var-dulce-miller-thellung_en.pdf
56. Fenouil - Phytothérapie. VIDAL. Accessed May 9, 2022. <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/fenouil-foeniculum-vulgare.html>
57. Savino F, Cresi F, Castagno E, Silvestro L, Oggero R. A randomized double-blind placebo-controlled trial of a standardized extract of *Matricariae recutita*, *Foeniculum vulgare* and *Melissa officinalis* (ColiMil®) in the treatment of breastfed colicky infants. *Phytother Res*. 2005;19(4):335-340. doi:10.1002/ptr.1668
58. Alexandrovich I, Rakovitskaya O, Kolmo E, Sidorova T, Shushunov S. The effect of fennel (*Foeniculum vulgare*) seed oil emulsion in infantile colic: A randomized, placebo-controlled study. *Altern Ther Health Med*. 2003;9:58-61.
59. Weizman Z, Alkrinawi S, Goldfarb D, Bitran C. Efficacy of herbal tea preparation in infantile colic. *J Pediatr*. 1993;122(4):650-652. doi:10.1016/s0022-3476(05)83557-7
60. Badgujar SB, Patel VV, Bandivdekar AH. *Foeniculum vulgare* Mill: A Review of Its Botany, Phytochemistry, Pharmacology, Contemporary Application, and Toxicology. *BioMed Res Int*. 2014;2014:e842674. doi:10.1155/2014/842674
61. LORRAIN E. *Grand Manuel de Phytothérapie*. DUNOD.; 2019.
62. Subehan, Usia T, Iwata H, Kadota S, Tezuka Y. Mechanism-based inhibition of CYP3A4 and CYP2D6 by Indonesian medicinal plants. *J Ethnopharmacol*. 2006;105(3):449-455. doi:10.1016/j.jep.2005.12.001
63. Shaabi A, Badawi E. Dangers of Using Bee Propolis and *Foeniculum Vulgare* Before Browplasty. *Cureus*. 2021;13(11). doi:10.7759/cureus.19909
64. assessment-report-foeniculum-vulgare-miller_en.pdf. Accessed May 17, 2022. https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/assessment-report-foeniculum-vulgare-miller_en.pdf
65. European Union herbal monograph on *Gentiana lutea* L., radix. :7.
66. Community herbal monograph on *Melissa officinalis* L., folium. :7.
67. Pineau S, Legros C, Mattei C. The Medical use of Lemon Balm (*Melissa officinalis*) and Valerian (*Valeriana officinalis*) as Natural Sedatives: Insight into their Interactions with GABA Transmission. *Int J Clin Pharmacol Pharmacother*. 2016;1(2). doi:10.15344/2456-3501/2016/112
68. Ummarino D, Martinelli M, Giugliano FP, et al. PP-12 EFFICACY OF A STANDARDIZED EXTRACT OF *MATRICARIAE CHAMOMILLA* L., *MELISSA OFFICINALIS* L. AND TYNDALLIZED *LACTOBACILLUS ACIDOPHILUS* (H122) COMPARED WITH *LACTOBACILLUS REUTERI* (DSM 17938) AND WITH SIMETHICONE FOR THE TREATMENT OF INFANTILE COLIC. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;61(4):525. doi:10.1097/01.mpg.0000472240.67602.a9
69. Savino F, Cresi F, Castagno E, Silvestro L, Oggero R. A randomized double-blind placebo-controlled trial of a standardized extract of *Matricariae recutita*, *Foeniculum vulgare* and *Melissa officinalis* (ColiMil®) in the treatment of breastfed colicky infants. *Phytother Res*. 2005;19(4):335-340. doi:10.1002/ptr.1668
70. european-union-herbal-monograph-mentha-x-piperita-l-aetheroleum-revision-1_en.pdf. Accessed April 26, 2022. https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/european-union-herbal-monograph-mentha-x-piperita-l-aetheroleum-revision-1_en.pdf
71. Hawthorn M, Ferrante J, Luchowski E, Rutledge A, Wei XY, Triggie DJ. The actions of peppermint oil and menthol on calcium channel dependent processes in intestinal, neuronal and cardiac preparations. *Aliment Pharmacol Ther*. 1988;2(2):101-118. doi:10.1111/j.1365-2036.1988.tb00677.x

72. european-union-herbal-monograph-mentha-x-piperita-l-folium-revision-1_en.pdf. Accessed May 10, 2022. https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/european-union-herbal-monograph-mentha-x-piperita-l-folium-revision-1_en.pdf
73. Alves JGB, de Brito R de CCM, Cavalcanti TS. Effectiveness of *Mentha piperita* in the Treatment of Infantile Colic: A Crossover Study. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2012;2012:e981352. doi:10.1155/2012/981352
74. Lobstein A, Couic-Marinier F. Huile essentielle de Menthe poivrée. *Actual Pharm*. 2016;55(558):57-59. doi:10.1016/j.actpha.2016.06.021
75. European Union herbal monograph on *Artemisia*. :8.
76. Baghban Taraghdari S, Nematy M, Mazidi M, et al. The effect of hydro-alcoholic extract of *Artemisia absinthium* on appetite in male rats. *Avicenna J Phytomedicine*. 2015;5(2):78-83.
77. Alkangar EAH. PHYTOCHEMICAL STUDIES AND EVALUATION OF ANTIOXIDANT ACTIVITY AND CYTOTOXICITY OF *ARTEMISIA ABSINTHIUM* FLOWERS. *World J Pharm Res*. Published online July 1, 2017;416-430. doi:10.20959/wjpr20177-8880
78. Açıkgoz SK, Açıkgoz E. Gastrointestinal bleeding secondary to interaction of *Artemisia absinthium* with warfarin. *Drug Metabol Drug Interact*. 2013;28(3):187-189. doi:10.1515/dmdi-2013-0021
79. Community herbal monograph on *Trigonella foenum-graecum* L., semen. :6.
80. Alsemari A, Alkhodairy F, Aldakan A, et al. The selective cytotoxic anti-cancer properties and proteomic analysis of *Trigonella Foenum-Graecum*. *BMC Complement Altern Med*. 2014;14:114. doi:10.1186/1472-6882-14-114
81. Gupta A, Gupta R, Lal B. Effect of *Trigonella foenum-graecum* (Fenugreek) Seeds on Glycaemic Control and Insulin Resistance in Type 2 Diabetes Mellitus : A Double Blind Placebo Controlled Study. *J Assoc Physicians India*. 2001;49:1057-1061.
82. Joseph NI, Slavin E, Peppers BP, Hostoffer RW. Fenugreek Anaphylaxis in a Pediatric Patient. *Allergy Rhinol*. 2018;9:215265671876413. doi:10.1177/2152656718764134
83. Ulbricht C, Basch E, Burke D, et al. Fenugreek (*Trigonella foenum-graecum* L. Leguminosae): An Evidence-Based Systematic Review by the Natural Standard Research Collaboration. *J Herb Pharmacother*. 2008;7(3-4):143-177. doi:10.1080/15228940802142852
84. Ginger | Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Accessed January 25, 2022. <https://www.mskcc.org/cancer-care/integrative-medicine/herbs/ginger>
85. Community herbal monograph on *Zingiber officinale* Roscoe, rhizoma. :6.
86. Levine ME, Gillis MG, Koch SY, Voss AC, Stern RM, Koch KL. Protein and ginger for the treatment of chemotherapy-induced delayed nausea. *J Altern Complement Med N Y N*. 2008;14(5):545-551. doi:10.1089/acm.2007.0817
87. Marx WM, Teleni L, McCarthy AL, et al. Ginger (*Zingiber officinale*) and chemotherapy-induced nausea and vomiting: a systematic literature review. *Nutr Rev*. 2013;71(4):245-254. doi:10.1111/nure.12016
88. Pillai AK, Sharma KK, Gupta YK, Bakhshi S. Anti-emetic effect of ginger powder versus placebo as an add-on therapy in children and young adults receiving high emetogenic chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;56(2):234-238. doi:10.1002/pbc.22778
89. Ansari Damavandi S, Nakhaie S, Karimi M, Ashayeri N. Ginger Relief Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting (CINV) in Children: A Randomized Clinical Trial. *Int J Pediatr*. 2021;9(1):12785-12794. doi:10.22038/ijp.2019.41824.3520


90. Zick SM, Ruffin MT, Lee J, et al. Phase II trial of encapsulated ginger as a treatment for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. 2009;17(5):563-572. doi:10.1007/s00520-008-0528-8
91. Phytothérapie : Gingembre. VIDAL. Accessed May 10, 2022. <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/gingembre-zingiber-officinalis.html>
92. European Union herbal monograph on *Crataegus* spp., folium cum flore. :7.
93. Hawthorn | Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Accessed November 6, 2022. <https://www.mskcc.org/cancer-care/integrative-medicine/herbs/hawthorn>
94. Aubépine - Phytothérapie. VIDAL. Accessed November 7, 2022. <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/aubepine-crataegus-laevigata.html>
95. Community herbal monograph on *Humulus lupulus* L., flos. :7.
96. Kyrou I, Christou A, Panagiotakos D, et al. Effects of a hops (*Humulus lupulus* L.) dry extract supplement on self-reported depression, anxiety and stress levels in apparently healthy young adults: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover pilot study. *Horm Athens Greece*. 2017;16(2):171-180. doi:10.14310/horm.2002.1738
97. Cases J, Ibarra A, Feuillère N, Roller M, Sukkar SG. Pilot trial of *Melissa officinalis* L. leaf extract in the treatment of volunteers suffering from mild-to-moderate anxiety disorders and sleep disturbances. *Mediterr J Nutr Metab*. 2010;4(3):211-218. doi:10.3233/s12349-010-0045-4
98. Haybar H, Javid AZ, Haghighizadeh MH, Valizadeh E, Mohaghegh SM, Mohammadzadeh A. The effects of *Melissa officinalis* supplementation on depression, anxiety, stress, and sleep disorder in patients with chronic stable angina. *Clin Nutr ESPEN*. 2018;26:47-52. doi:10.1016/j.clnesp.2018.04.015
99. Community herbal monograph on *Passiflora incarnata* L., herba. :7.
100. Grundmann O, Wang J, McGregor GP, Butterweck V. Anxiolytic Activity of a Phytochemically Characterized *Passiflora incarnata* Extract is Mediated via the GABAergic System. *Planta Med*. 2008;74(15):1769-1773. doi:10.1055/s-0028-1088322
101. Ngan A, Conduit R. A Double-blind, Placebo-controlled Investigation of the Effects of *Passiflora incarnata* (Passionflower) Herbal Tea on Subjective Sleep Quality: EFFECT OF PASSIONFLOWER ON SUBJECTIVE SLEEP QUALITY. *Phytother Res*. 2011;25(8):1153-1159. doi:10.1002/ptr.3400
102. Anheyer D, Lauche R, Schumann D, Dobos G, Cramer H. Herbal medicines in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): A systematic review. *Complement Ther Med*. 2017;30:14-23. doi:10.1016/j.ctim.2016.11.004
103. Heck AM, DeWitt BA, Lukes AL. Potential interactions between alternative therapies and warfarin. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 2000;57(13):1221-1227; quiz 1228-1230.
104. Tovar RT, Petzel RM. Herbal Toxicity. *Dis Mon*. 2009;55(10):592-641. doi:10.1016/j.disamonth.2009.05.001
105. European Union herbal monograph on *Eschscholzia californica* Cham., herba. :5.
106. Demir E. Le pavot de Californie (*Eschscholtzia californica* cham.): caractéristiques, propriétés et utilisations d'une plante médicinale. :111.
107. Hanus M, Lafon J, Mathieu M. Double-blind, randomised, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of a fixed combination containing two plant extracts (*Crataegus oxyacantha* and *Eschscholtzia californica*) and magnesium in mild-to-moderate anxiety disorders. *Curr Med Res Opin*. 2004;20(1):63-71. doi:10.1185/030079903125002603

108. Manda VK, Ibrahim MA, Dale OR, et al. Modulation of CYPs, P-gp, and PXR by *Eschscholzia californica* (California Poppy) and Its Alkaloids. *Planta Med.* 2016;82(06):551-558. doi:10.1055/s-0042-103689
109. Community herbal monograph on *Tilia cordata* Miller, *Tilia platyphyllos* Scop., *Tilia x vulgaris* Heyne or their mixtures, flos. :7.
110. European Union herbal monograph on *Valeriana officinalis* L., radix. :9.
111. Benke D, Barberis A, Kopp S, et al. GABAA receptors as in vivo substrate for the anxiolytic action of valerenic acid, a major constituent of valerian root extracts. *Neuropharmacology.* 2009;56(1):174-181. doi:10.1016/j.neuropharm.2008.06.013
112. Murphy K, Kubin ZJ, Shepherd JN, Ettinger RH. *Valeriana officinalis* root extracts have potent anxiolytic effects in laboratory rats. *Phytomedicine Int J Phytother Phytopharm.* 2010;17(8-9):674-678. doi:10.1016/j.phymed.2009.10.020
113. Shinjyo N, Waddell G, Green J. Valerian Root in Treating Sleep Problems and Associated Disorders—A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Evid-Based Integr Med.* 2020;25:2515690X2096732. doi:10.1177/2515690X20967323
114. Magielse J, Arcoraci T, Breynaert A, et al. Antihepatotoxic activity of a quantified *Desmodium adscendens* decoction and d-pinitol against chemically-induced liver damage in rats. *J Ethnopharmacol.* 2013;146(1):250-256. doi:10.1016/j.jep.2012.12.039
115. Tubéry P, Ragot J, Lagarde P, et al. *Desmodium adscendens*. De l'usage traditionnel camerounais contre les hépatites à l'accompagnement des chimiothérapies. *Hegel.* 2015;4(4):268-282.
116. Quaye O. *Biochemical Toxicology of Desmodium Adscendens*. Thesis. University of Ghana; 2001. Accessed January 24, 2022. <http://ugspace.ug.edu.gh/handle/123456789/6436>
117. Kamassah AA. *Nadph Dependent Cytochrome P-450 Reactions- Mode Of Inhibition By The N—Butanol Fraction Of Desmodium Adscendens*. Thesis. University of Ghana; 1996. Accessed January 24, 2022. <http://ugspace.ug.edu.gh/handle/123456789/7059>
118. Quaye O, Cramer P, Ofosuhene M, Okine LKN, Nyarko AK. Acute and Subchronic Toxicity Studies of Aqueous Extract of *Desmodium adscendens* (Sw) DC. *J Evid-Based Complement Altern Med.* 2017;22(4):753-759. doi:10.1177/2156587217736587
119. European Union herbal monograph on *Ginkgo biloba* L., folium. :8.
120. Lyon MR, Cline JC, Totosy de Zepetnek J, Shan JJ, Pang P, Benishin C. Effect of the herbal extract combination *Panax quinquefolium* and *Ginkgo biloba* on attention-deficit hyperactivity disorder: a pilot study. *J Psychiatry Neurosci JPN.* 2001;26(3):221-228.
121. Cytotoxicity, genotoxicity and gene expression changes elicited by exposure of human hepatic cells to *Ginkgo biloba* leaf extract | Elsevier Enhanced Reader. doi:10.1016/j.fct.2017.09.042
122. AFSOS. Question Phytothérapie - répondre aux patients atteint de cancer. Published online October 4, 2019. Accessed May 30, 2022. https://www.afsos.org/wp-content/uploads/2019/10/Livret_compressed_compressed.pdf
123. Prescrire. Éviter les effets indésirables par interactions médicamenteuses – comprendre et décider. 2015;35(386):674.

Table des tableaux

Tableau 1 : Rapport bénéfice/risque et recommandation d'une plante pour une indication donnée	8
Tableau 2 : Liste de plantes utilisées dans la prise en charges des troubles digestifs bas, troubles de l'appétit, nausées et vomissements et troubles mineurs du sommeil et de l'anxiété	18
Tableau 3 : Interactions documentées avec le curcuma	20
Tableau 4 : Rapport bénéfices/risques du curcuma	21
Tableau 5 : Interactions documentées avec les graines de fenouil doux	22
Tableau 6 : Rapport bénéfices/risques du fenouil doux	23
Tableau 7 : Rapport bénéfices/risques de la gentiane	26
Tableau 8 : Interactions documentées avec les feuilles de mélisse	27
Tableau 9 : Rapport bénéfices/risques de la mélisse dans la prise en charge des troubles digestifs	28
Tableau 10 : Interactions documentées avec l'huile essentielle et les feuilles de menthe poivrée	31
Tableau 11 : Rapport bénéfices/risques de la menthe poivrée	33
Tableau 12 : Rapport bénéfices/risques de l'absinthe.....	34
Tableau 13 : Interactions documentées avec les graines de fenugrec	36
Tableau 14 : Rapport bénéfices/risques du fenugrec	36
Tableau 15 : Rapport bénéfices/risques de la gentiane	37
Tableau 16 : Interactions documentées avec les rhizomes de gingembre.....	39
Tableau 17 : Rapport bénéfices/risques du gingembre	40
Tableau 18 : Rapport bénéfices/risques de la menthe poivrée (HE)	42
Tableau 19 : Interactions documentées avec les sommités fleuries de l'aubépine	43
Tableau 20 : Rapport bénéfices/risques de l'aubépine.....	44
Tableau 21 : Interactions documentées avec les cônes de houblon	45
Tableau 22 : Rapport bénéfices/risques du houblon.....	46
Tableau 23 : Rapport bénéfices/risques de la mélisse	47
Tableau 24 : Interactions documentées avec les parties aériennes de passiflore.....	48
Tableau 25 : Rapport bénéfices/risques la passiflore.....	49
Tableau 26 : Interactions documentées avec les parties aériennes du pavot de Californie	50
Tableau 27 : Rapport bénéfices/risques du pavot de Californie	51
Tableau 28 : Rapport bénéfices/risques du tilleul	52
Tableau 29 : Interactions documentées avec les racines de valériane.....	55
Tableau 30 : Rapport bénéfices/risques de la valériane.....	55
Tableau 31 : Rapport bénéfices/risques du Desmodium	57
Tableau 32 : Interactions documentées avec les feuilles de ginkgo	59
Tableau 33 : Rapport bénéfices/risques du ginkgo.....	60


ANNEXE 1 : Poster scientifique sur les risques d'interactions entre la phytothérapie et les médicaments prescrits en oncopédiatrie au CHU d'Angers.



CHU ANGERS
CENTRE HOSPITALIER
UNIVERSITAIRE

Risques d'interactions entre la phytothérapie et médicaments prescrits en oncopédiatrie : analyse des réponses du CRPV

Orlaine MAHOT externe en pharmacie ; Delphine BOURNEAU-MARTIN, Pharmacienne au Centre Régional de Pharmacovigilance d'Angers



UNIVERSITÉ d'ANGERS

INTRODUCTION

Dans un contexte où les produits d'origine naturelle sont de plus en plus appréciés et utilisés à des fins thérapeutiques, beaucoup de patients atteints de cancer ont recours à ces médicaments pour pallier les effets liés à la maladie en elle-même ou aux anticancéreux¹. C'est le cas notamment du service d'oncopédiatrie, où les parents sont très demandeurs d'avis concernant les plantes auprès de l'équipe soignante. Ces interrogations sont transmises au CRPV (Centre Régional de Pharmacovigilance) qui analyse chaque plante avec chaque traitement en cours afin d'évaluer les risques d'interactions potentielles. L'objectif principal de ce travail est de décrire les plantes et les traitements les plus concernés par ces interactions à partir des questions posées au CRPV ainsi que d'analyser ces dernières. L'objectif secondaire est de faire le point sur les sources bibliographiques utilisées.

MÉTHODES

- Recueil des dossiers ayant pour sujet les interactions entre produits de phytothérapie et traitements anticancéreux ou entre produits de phytothérapie et traitements adjuvants entre le 01/01/2016 et le 31/12/2019.
- Utilisation d'Excel pour les graphiques et les données statistiques (médiane et moyenne)
- Critères d'exclusion : produits d'origine animale ou humaine
- A noter que certaines demandes concernent un produit commercial avec une formulation donnée. Pour l'étudier dans sa globalité le CRPV a analysé une par une les plantes de la composition.

RÉSULTATS

- Dossiers**
L'étude comprend l'analyse de 20 dossiers (Figure 1)

Années	Nombre de dossiers
2016	2
2017	1
2018	6
2019	11

Figure 1 : Nombre de dossiers par année

- Interactions :**
 - Nombre d'interactions total : 118
 - Médiane d'interactions par dossiers : 1
 - Interactions : Pharmacocinétiques : 82 Pharmacodynamiques : 36
 - Interactions : Avec anticancéreux : 94 Avec adjuvants : 24
 - Pour une grande majorité des plantes, on observe un manque de données concernant les risques d'interactions (Figure 2)
- Plantes :**
 - Nombre de plantes citées : 63
 - Médiane du nombre de plantes par dossier : 3
 - Plante la plus citée : *Desmodium adscendens* (4 fois)
 - Plantes citées 2 fois et plus : Armoise (*Artemisia annua*), Cassis (*Ribes*

Risque d'interactions médicamenteuses

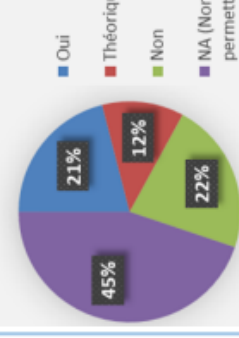


Figure 2 : Risque d'interactions médicamenteuses entre les produits de phytothérapie et les traitements anticancéreux et/ou adjuvants

Années	Nombre de sources utilisées
2016	1
2017	3
2018	7
2019	8

Figure 3 : Nombre de sources différentes utilisées en fonction des années

DISCUSSION ET CONCLUSION

Cet état des lieux montre qu'au fil des années le nombre de questions augmente, indiquant que l'usage de la phytothérapie devient une problématique de plus en plus fréquente dans la population. Ces résultats démontrent une grande diversité dans le profil des plantes utilisées. Quant aux traitements anticancéreux, ce sont les chimiothérapies cytotoxiques qui sont les plus représentées ; ceci étant probablement dû à la population pédiatrique prise en compte dans cette étude. Il est à noter que les interactions pharmacocinétiques prédominent l'étude. On observe également une évolution de la méthodologie de réponses aux questions, devenant de plus en plus précise au fil des années, avec des sources de plus en plus variées. Les limites de l'étude sont dominées par l'absence de données concernant l'indication des plantes. Dans un futur proche, l'idéal serait de pouvoir proposer aux cliniciens et aux familles l'usage thérapeutique de plantes dans une indication donnée, dénuées d'interactions médicamenteuses avec les chimiothérapies prescrites chez l'enfant. Ce travail pourrait faire l'objet d'un sujet de thèse.

BIBLIOGRAPHIE : (1) Morandini C. La place des médecines complémentaires chez les patients sous chimiothérapie : étude prospective multicentrique réalisée auprès des patients et des professionnels de santé de cardiologie dans 4 hôpitaux de la région Rhône-Alpes. *Granville*. 2010. (2) Edwards S, Du Costa Rocha I, Williamson E, Heinrich M. Phytotherapy as Evidence-Based Guide to Herbal Medicinal Products. Wiley. 2015. 680 p. (3) HEDINNE [Internet]. [cité 15 août 2020]. Disponible sur: <http://www.hedinne.org/index.php/0101> (4) Williamson E, Oliver S, Rastorfer K, Stockley's Herbal Medicines Interactions. *Pharmacological Toxicol*. 2009. 423 p. (5) About Herbs. | Memorial Sloan Kettering Cancer Center [Internet]. [cité 15 août 2020]. Disponible sur: <https://www.mskcc.org/cancer-care/diagnosis-treatment/dysphagia-eating/swallowing-problems/using-herbs-herbs-herbs> (6) European Medicines Agency [Internet]. [cité 15 août 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en>

ANNEXE 2 : Liste non exhaustive des traitements anticancéreux selon leur substrat aux enzymes hépatiques¹²²¹²³

SUBSTRAT DU CYP3A4	SUBSTRAT DU CYP2D6	SUBSTRAT DE LA PGP
<p>Abiratérone</p> <p>Antis androgènes</p> <p>Bortezomib</p> <p>Brentuximab</p> <p>Cyclophosphamide</p> <p>Etoposide</p> <p>Everolimus</p> <p>Irinotécan</p> <p>Ixabépilone</p> <p>Ixazomib</p> <p>Olaparib</p> <p>Osimertinib</p> <p>Palbociclib</p> <p>Panobinostat</p> <p>Pomalidomide</p> <p>Taxanes</p> <p>Temsirolimus</p> <p>Trabectédine</p> <p>Venetoclax</p> <p>Vincalcaloides</p> <p>Vismodegib</p> <p><u>AntiVEGF</u> : lenvatinib, sunitinib, sorafénib antioestrogènes</p> <p><u>Inhibiteurs de tyrosine kinase</u> : axatinib, alectinib, bosutinib, cabozantinib, céritinib, crizotinib, cobimétinib, dasatinib, erlotinib, géfitinib, ibrutinib, idélalisib, imatinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, ponatinib, régorafénib, ruxolitinib, ...</p>	<p>Bortézomib</p> <p>Géfitinib</p> <p>Imatinib</p> <p>Tamoxifène</p>	<p>Afatinib</p> <p>Bosutinib</p> <p>Céritinib</p> <p>Cobimétinib</p> <p>Crizotinib</p> <p>Daunorubicine</p> <p>Doxorubicine</p> <p>Eribuline</p> <p>Erlotinib</p> <p>Etoposide</p> <p>Idélalisib</p> <p>Lapatinib</p> <p>Lénalidomide</p> <p>Lenvatinib</p> <p>Nilotinib</p> <p>Olaparib</p> <p>Paclitaxel</p> <p>Panobinostat</p> <p>Pazopanib</p> <p>Pomalidomide</p> <p>Trabectedine</p> <p>Tramétinib</p> <p>Venetoclax</p> <p>Vémurafénib</p> <p>Vinblastine</p> <p>Vincristine</p> <p>Vismodégib</p>

ANNEXE 3 : Liste non exhaustive des plantes citées dans ce documents en fonction de leurs actions inhibitrices sur les cytochromes, de l'UGT et du transporteur P-gP

INHIBITEURS						
CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4	UGT	P-gP
Houblon Pissenlit	Curcuma Houblon Gingembre Desmodium	Curcuma Houblon Desmodium	Curcuma Desmodium	Fenugrec Curcuma Fenouil Menthe poivrée Pavot de Californie Valériane Gingembre Desmodium Pissenlit Aubépine	Gingko Valériane	Curcuma

ANNEXE 4 : Liste non exhaustive de traitements adjuvants dans le cadre d'un cancer en fonction des enzymes par lesquelles ils sont métabolisés et transportés³⁸

SUBSTRATS						
1A2	2C9	2C19	2D6	3A4	UGT	P-gP
Amitriptyline Lidocaïne Ondansétron	Amitriptyline Ibuprofène Cotrimoxazole	Amitriptyline Esomeprazole / Oméprazole	Amitriptyline Codéine Métoclopramide Ondansétron Oxycodone Tramadol	Amitriptyline Codéine Dexaméthasone Méthylprednisolone Esomeprazole/ Oméprazole Fentanyl Itraconazole Kétoconazole Lidocaïne Lopéramide Ondansétron Oxycodone Paracétamol Predisolone Tramadol	Codéine Ibuprofène Morphine Phloroglucinol Tramadol	Amitriptyline Dexaméthasone Méthylprednisolone Fentanyl Itraconazole Lopéramide Ondansétron Prednisolone

ANNEXE 5 : Rapport bénéfices/risques des plantes utilisées dans la sphère digestive : troubles digestifs bas

Plantes	Efficacité prouvée	Toxicité	Interaction	Avis EMA	Rapport bénéfices/risques	Recommandation
Curcuma	Aucune dans les dyspepsies	Hépatotoxicité dose dépendante Diminution des leucocytes et globules rouges Antiagrégant plaquettaire	Inhibition possible des CYP2B8, CYP1A2, CYP3A5, CYP2D6, CYP2C9, 3A4 Inhibition de la P-gP Diminution de l'activité de la doxorubicine, du cyclophosphamide et du méchlorétamine Synergie d'action avec les anticoagulants / antiagrégants plaquettaires	Usage traditionnel chez les personnes de plus de 18ans	Faible	Non
Fenouil doux	Moyenne dans les dyspepsies	Légère hépatotoxicité si utilisation chronique	Inhibition du cytochrome 3A4	Usage traditionnel chez les personnes de plus de 4 ans	Bon	Oui mais pas avec les substrats du 3A4
Gentiane	Aucune dans les troubles de la digestion	Pas de données	Pas de données	Usage traditionnel chez les personnes de plus de 18ans	Faible	Non
Mélisse	Moyenne Dans les troubles de la digestion	Pas de données	Probablement inhibition de la TSH	Usage traditionnel chez les personnes de plus de 12ans	Moyenne	Oui
Menthe poivrée (HE)	Aucune dans les dyspepsies	TGI sévères, perturbation du rythme cardiaque et de l'équilibre si surdosage Cancérogène non génotoxique pour des doses <0,75mg/kg chez les enfants Bronchospasmes si utilisée chez les enfants de moins de 7 ans	Inhibition possible des cytochrome 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 et 3A4	Usage bien établi pour le syndrome du côlon irritable chez les personnes de plus de 8 ans Pas d'usage pour les troubles de dyspepsie	Faible	Non
Menthe poivrée (Feuilles)	Moyenne dans les dyspepsies	Aucune données	Inhibition possible du cytochrome 2E	Usage traditionnel chez les enfants de plus de 4 ans pour les troubles de dyspepsie	Elevé	Oui

ANNEXE 6 : Rapport bénéfices/risques des plantes utilisées dans la sphère digestive : trouble de l'appétit

Plantes	Efficacité prouvée	Toxicité	Interactions	Avis EMA	Rapport bénéfices/risques	Recommandation
Absinthe	Nulle dans les troubles de l'appétit	Cytotoxique	Warfarine : augmentation de l'INR	Usage traditionnel chez les personnes de plus de 18 ans	Faible	Non
Fenugrec	Aucune Dans les troubles de l'appétit	Effets hypoglycémiant et troubles gastriques si utilisation chronique Allergie	Inhibition des cytochromes 3A4 Surveillance avec hypoglycémiant et anticoagulants, antiagrégant plaquettaire	Usage traditionnel chez les personnes de plus de 18 ans	Faible	Non
Gentiane	Aucune dans les troubles de l'appétit	Pas de données	Pas de données	Usage traditionnel chez les personnes de plus de 18 ans	Faible	Non

ANNEXE 7 : Rapport bénéfices/risques des plantes utilisées dans la sphère digestive : nausées et vomissements

Plantes	Efficacité prouvée	Toxicité	Interactions	Avis EMA	Rapport bénéfices/risques	Recommandation
Gingembre	Bonne dans les nausées et les vomissements	Aucune à ce jour	Inhibition des cytochromes 3A4 et 2C9	Usage bien établi chez les personnes de plus de 18 ans et usage traditionnel chez les personnes de plus de 6 ans	Bon	Oui mais pas avec les substrats du CYP 3A4
Menthe poivrée (HE)	Bonne dans les nausées et les vomissements	TGI sévères, perturbation du rythme cardiaque et de l'équilibre si surdosage Cancérigène non génotoxique pour des doses <0,75mg/kg chez les enfants Bronchospasmes si utilisée chez les enfants de moins de 7 ans	Inhibition possible des cytochrome 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 et 3A4	Usage bien établi pour le syndrome du côlon irritable chez les personnes de plus de 8 ans Pas d'usage pour les troubles des nausées et des vomissements	Faible	Non

ANNEXE 8 : Rapport bénéfices/risques des plantes utilisées dans la sphère du système nerveux central : troubles mineurs du sommeil et troubles mineurs de l'anxiété

Plantes	Efficacité prouvée	Toxicité	Interactions	Avis EMA	Rapport bénéfices/risques	Recommandation
Aubépine	Aucune Pour les troubles du sommeil et de l'anxiété		Inducteur du CYP3A4 et de l'UGT	Usage traditionnel chez les enfants de plus de 12 ans	Faible	Non
Houblon	Faible dans les troubles du sommeil et les troubles anxieux	Pas de données	Inhibition des cytochromes 2C9 et 2C8 Phytoœstrogènes	Usage traditionnel chez les enfants de plus de 12 ans	Faible	Non
Mélisse	Faible dans les troubles du sommeil et de l'anxiété	Pas de données	Inhibition possible de la TSH	Usage traditionnel chez les personnes de plus de 12ans	Moyen	Non
Passiflore	Faible dans les troubles du sommeil et de l'anxiété	Aucune	Lorazépam : sommolence excessive, tremblements Synergie action avec médicaments qui allongent le QT	Usage traditionnel chez les personnes de plus de 12 ans	Faible	Non
Pavot de Californie	Faible dans les troubles du sommeil et anxieux	Pas de données	Inhibition du cytochromes 3A4, 2C9, 2C19 et 2D6	Usage traditionnel chez les personnes de plus de 18 ans	Faible	Non
Tilleul	Aucune dans les troubles du sommeil et les troubles anxieux	Pas de données	Pas de données	Usage traditionnel pour les troubles du sommeil et les troubles anxieux chez les personnes de plus de 12ans Usage traditionnel pour les symptômes liés au rhume chez les personnes de plus de 4 ans	Elevé	Oui
Valériane	Bonne dans les troubles du sommeil et les troubles anxieux	Hépatotoxique si utilisation chronique (mais moindre si utilisation d'extrait aqueux ou hydroéthanolique (40-70%))	Inhibition du cytochrome 3A4 (à dose élevée) et UGT	Usage bien établi chez les personnes de plus de 12 ans	Bon	Oui mais pas avec les substrats du CYT 3A4 et forte posologie de valériane

RÉSUMÉ

Dans un contexte où les plantes sont de plus en plus utilisées à des fins thérapeutiques, beaucoup de patients atteints de cancer ont recours à ces médicaments pour pallier les effets indésirables de leur maladie ou de leurs traitements anticancéreux. L'appel à la nature, bien trop souvent utilisé comme argument pour justifier l'innocuité des plantes, est à combattre. Devant le cancer de leurs enfants, il faut éduquer au mieux les familles aux potentiels dangers que peuvent représenter les plantes. Il existe de nombreuses interactions entre les plantes et les traitements, anticancéreux comme adjuvants. De plus, les données manquent et les études sont peu nombreuses. Sur cette base, une synthèse bibliographique a été effectuée pour les indications suivantes : les troubles digestifs, les troubles de l'appétit, les nausées et les vomissements, et les troubles du sommeil et de l'anxiété. Et des fiches plantes ont ainsi été réalisées. A partir du fenouil doux, de la mélisse et des feuilles de menthe poivrée (troubles digestifs), du gingembre (nausées et vomissements) et du tilleul et de la valériane (troubles du sommeil et de l'anxiété), quelques produits de phytothérapie ont donc finalement pu être retenus pour ces indications. Un livret récapitulatif a également été mis à disposition des familles et un autre, plus complet, pour les professionnels de santé. Malgré tout, les données relatives à l'utilisation des plantes et leur sécurité sont évolutives. Les professionnels de santé ayant avant tout un rôle de prévention, il est important qu'ils sachent se maintenir informés de ces changements pour assurer le meilleur suivi possible pour ces jeunes patients et leur famille.

Mots-clés : Phytothérapie, cancer, oncopédiatrie, interactions médicamenteuses

ABSTRACT

In a context where plants are increasingly used for therapeutic purposes, many cancer patients resort to these medications to alleviate the side effects of their disease or anticancer treatments. A return to natural ways, all too often used as an argument to justify the safety of plants, is to be fought. Pharmacists, as all medical professionals, have above all a role of health prevention. Patients and families must be informed about the potential dangers of plants: there are many interactions between plants and treatments, both anticancer and adjuvant. Moreover, there is a lack of data and not enough studies. On this basis, a bibliographic synthesis was carried out for the following indications: digestive disorders, appetite disorders, nausea and vomiting, and sleep and anxiety disorders. And plant cards were thus realized. From sweet fennel and lemon balm (digestive disorders), ginger (nausea and vomiting) and linden and valerian (sleep and anxiety disorders), a few phytotherapy products were finally selected for these indications. A booklet was also made available for families and health professionals. Nevertheless, the data on the use of plants and their safety is evolving. It is of the utmost importance that health professionals are aware of these changes to ensure the best possible follow-up for young patients and their families.

Mots-clés : Phytotherapy, cancer, oncopediatric, drug interaction

Présidence de l'université
40 rue de rennes – BP 73532
49035 Angers cedex
Tél. 02 41 96 23 23 | Fax 02 41 96 23 00



ENGAGEMENT DE NON-PLAGIAT

Je, soussigné(e) MAHOT Oriane
déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées
pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiant(e) le **17/12/2022**

**Cet engagement de non-plagiat doit être signé et joint à tous
les rapports, dossiers, mémoires.**

Présidence de l'université
40 rue de rennes – BP 73532
49035 Angers cedex
Tél. 02 41 96 23 23 | Fax 02 41 96 23 00

