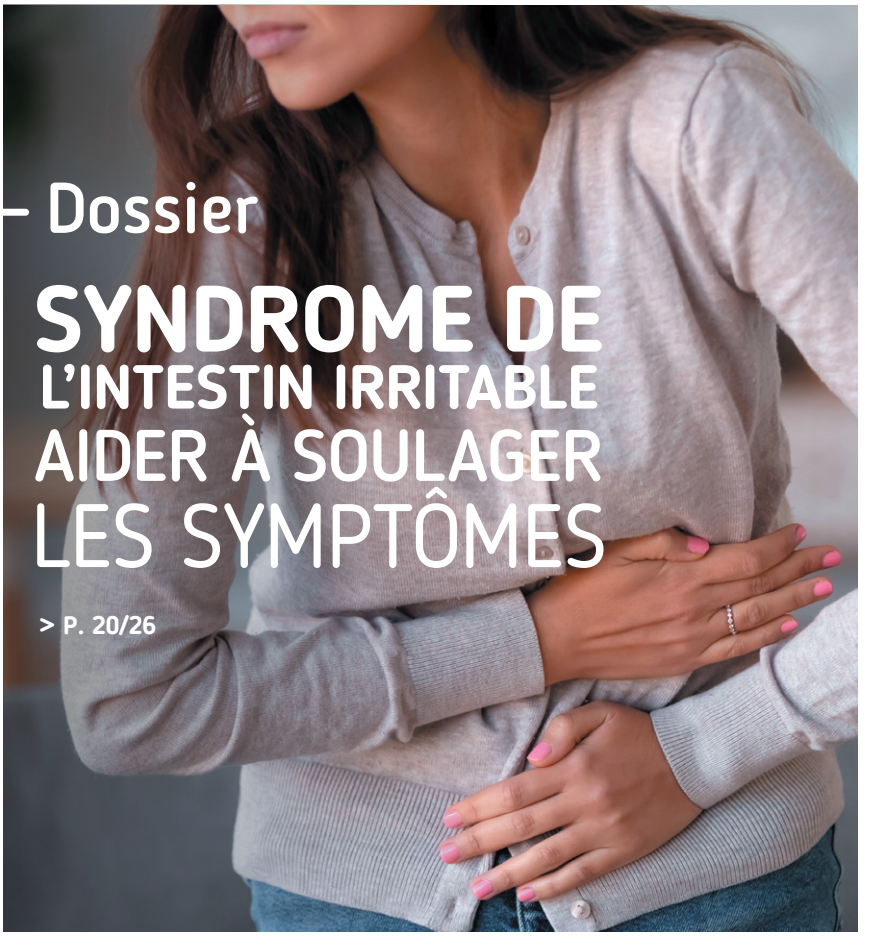
#20
NOVEMBRE 2019

Prix : 5 € / CHF 5.50
www.nature-sciences-sante.eu

NATURE SCIENCES SANTÉ



– Dossier

SYNDROME DE L'INTESTIN IRRITABLE AIDER À SOULAGER LES SYMPTÔMES

> P. 20/26

LA PROPOLIS

> P. 15/19

L'ORTIE

DE L'USAGE TRADITIONNEL
À LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

> P. 04/07

– Questions au

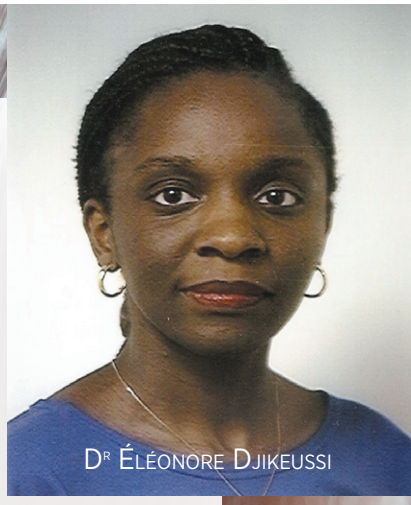
AU DOCTEUR
ÉLÉONORE DJIKEUSSI

SOULAGER LA FATIGUE

APRÈS LE TRAITEMENT
D'UN CANCER DU SEIN

> P. 08/13

L'information indépendante sur la micronutrition et les compléments alimentaires.


Dr Éléonore Djikeussi

QUESTIONS AU Dr ÉLÉONORE DJIKEUSSI

ONCOLOGUE, HÉMATOLOGUE, MICRONUTRITIONNISTE

SOULAGER LA FATIGUE APRÈS LE TRAITEMENT D'UN CANCER DU SEIN

La fatigue après le traitement d'un cancer du sein est une plainte émise fréquemment et qui touche près de 25 % des malades. Le Dr Éléonore Djikeussi nous décrit cette fatigue et les mécanismes à son origine. Elle insiste sur le rôle joué par l'inflammation systémique de bas grade ou silencieuse qui se conjugue avec le stress oxydant généré par la chimiothérapie. Ils interviennent dans cette fatigue, mais aussi dans les troubles cognitifs qui l'accompagnent, tout comme dans la prise de poids qui peut se produire au cours du traitement.

La prise en charge de cette fatigue nécessite l'organisation d'un réseau de professionnels coordonnés permettant une évaluation physique, neuro-cognitive, psychosociale, nutritionnelle et micronutritionnelle, ainsi qu'un soutien psychologique et cognitif par des neuropsychologues, des médecins de centres de neuro-rééducation.

Le Dr Djikeussi nous parle de la place de l'alimentation et de la micro-nutrition dans l'accompagnement de la prise en charge de la fatigue dont l'une des bases est la lutte contre l'inflammation et la reconstitution des défenses antioxydantes de l'organisme. L'évaluation de fin de traitement et sa prise en charge sont importantes car elles participent à la prévention tertiaire de cette pathologie.

Brigitte Karleskind : Quel type de fatigue voit-on chez une femme qui a été traitée pour un cancer du sein ?

→ **Dr Éléonore Djikeussi :** Les femmes ayant été traitées pour un cancer du sein se plaignent d'une fatigue physique. C'est souvent une faiblesse, un manque d'énergie qui n'est pas corrigé par le repos, et cette fatigue est souvent associée à des troubles cognitifs. Elles peuvent se plaindre de troubles de la mémoire, de l'attention, de lenteur idéative, de l'anxiété, de sensation de brouillard cérébral. Ce sont des symptômes qui sont souvent subjectifs mais que l'on peut parfois objectiver en réalisant des évaluations neuropsychologiques. On réunit ces troubles cognitifs sous le vocable de « chemo brain » ou « brain fog », terme qui a émergé dans les années 90.

B.K. : Quels sont les facteurs et mécanismes à leur origine ?

→ **Dr E.D. :** En fait, globalement, les problèmes de fatigue et de mémoire sont liés. Ils ont plusieurs causes. La chimiothérapie y participe, mais aussi le terrain de la personne. Et dans tout cela, l'intestin, maillon faible de notre santé qui subit d'importantes perturbations au cours des chimiothérapies, a une place importante en raison des relations bidirectionnelles qu'il entretient avec le cerveau.

Constituées d'une seule couche de cellules, les entérocytes qui absorbent les nutriments, produisent du mucus protecteur, fabriquent des molécules antimicrobiennes, des hormones… la paroi intestinale est fragile. Elle entretient un dialogue permanent avec le système nerveux central, le système immunitaire et le microbiote. Ce dernier a la capacité de renforcer la barrière intestinale, d'induire la sécrétion de mucus, de peptides antimicrobiens défensifs, d'immunoglobulines sécrétoires, des protéines de jonction entérocytaires.

Dans le traitement du cancer du sein, les chimiothérapies utilisées agissent sur des cellules à renouvellement rapide dont elles vont empêcher la multiplication. Or, les cellules intestinales se renouvellent naturellement rapidement, comme les cellules sanguines, tout comme le microbiote. La chimiothérapie fait donc souffrir la muqueuse intestinale et le microbiote. Cet impact non négligeable qu'elle a sur le tube digestif se manifeste par ce que l'on appelle la mucite qui théoriquement se répare au bout de cinq à sept jours. C'est une inflammation de la muqueuse intestinale qui peut se traduire par un inconfort intestinal, des nausées, de la constipation ou des diarrhées. Cette mucite se renouvelle à chaque cycle de chimiothérapie, pour une durée de quatre à six mois, et à la fin des traitements, la cicatrisation de la muqueuse peut être incomplète laissant un intestin poreux.

À ces effets de la chimiothérapie, peuvent s'ajouter ceux de ses adjuvants, dont la corticothérapie et les inhibiteurs de la pompe à protons souvent prescrits au long cours, connus pour altérer le microbiote.

Et puis il y a l'effet du stress qui peut encore aggraver la situation. Dans les situations de stress mal géré, le cerveau peut activer des cellules mastocytaires de la paroi intestinale capables de relarguer des cytokines pro-inflammatoires, de l'histamine et d'affecter la paroi intestinale.

Tous ces facteurs et ces phénomènes vont conjuguer leurs actions et altérer la barrière intestinale qui, enflammée et hyperperméable, va laisser passer dans le sang des antigènes alimentaires et bactériens, des toxines dont elle aurait normalement dû bloquer le passage. Ces antigènes vont déclencher des réactions immunitaires locales digestives pouvant entraîner une inflammation chronique systémique à bas bruits, et pouvant toucher le système nerveux central.

De surcroît, certaines molécules de chimiothérapies utilisées dans le traitement du cancer du sein, telles le 5 Fluoro-Uracile, sont capables de traverser la barrière hématoméningée et de générer ainsi une toxicité neurologique directe. On sait aussi que les taxanes peuvent rarement provoquer des encéphalites.

B.K. : Quelle va être la première étape de la prise en charge ?

→ **Dr E.D. :** L'évaluation initiale est globale. J'utilise comme outil le questionnaire médical de santé de l'Institut européen de micronutrition. Pour des malades qui consultent en raison de la fatigue après la fin des traitements, le premier objectif est de cicatriser la paroi digestive. En effet, si elle reste enflammée, elle va entretenir cette inflammation chronique qui va contaminer le reste de l'organisme et en particulier le système nerveux central. Et c'est justement la neuro-inflammation qui est à l'origine des troubles neuro-cognitifs et de la fatigue ressentie.

À la fin des traitements adjuvants, la prise en charge de l'inflammation intestinale passe par des éléments classiques. Le zinc, par exemple, figure parmi les cicatrisants de la muqueuse. Le glutamate est le nutriment principal des cellules entérocytaires, il peut être conseillé dans certaines conditions. Je propose aussi du colostrum qui est riche en immunoglobulines, lactoferrine, caroténoïdes. On utilise l'action anti-inflammatoire des oméga-3 et on peut conseiller selon les conditions des extraits standardisés de plantes contenant des polyphénols.

Dans certains cas, on peut aussi recourir à des probiotiques et leur aide est toujours précieuse

Pendant quelque temps, les patientes vont devoir suivre un régime, une alimentation d'épargne digestive en évitant les aliments irritants, histamino-producteurs, ceux qui génèrent des intolérances ou les aliments très fermentescibles. Et bien sûr, il est souvent nécessaire de réduire la quantité de sucres, notamment de sucres rapides dans alimentation. Il est important, après la période d'agression qu'il a subie, de mettre l'intestin au repos pendant quelque temps.

Cette prise en charge doit s'associer à la gestion du stress et à une activité physique.

B.K. : Et pour le stress, que prescrivez-vous ?

→ **Dr E.D. :** Les méthodes non médicamenteuses sont un bon appoint pour la gestion du stress chronique. Ainsi, le yoga, des techniques comme le qi gong, le tai-chi, la cohérence cardiaque. Des travaux existent y compris en cancérologie sur l'impact de la réflexologie plantaire sur la fatigue, les troubles du sommeil, et l'anxiété.

B.K. : Combien de temps va-t-il falloir pour que l'intestin refonctionne normalement ?

→ **Dr E.D. :** C'est toujours délicat et dépend des personnes. Généralement, on réalise une évaluation au bout de deux mois afin d'aménager des adaptations si nécessaire. Et, en principe, on n'attend pas de résultats définitifs avant ces deux mois.

B.K. : Je pensais même que ce serait beaucoup plus long.

→ **Dr E.D. :** Cela peut être plus long et dépasser six mois. Rétablir une perméabilité intestinale très perturbée peut demander au moins quatre à six mois.

L'adhérence au régime d'épargne digestive est souvent difficile. Supprimer les sucres rapides n'est pas aisé dans un contexte où le sucre a tout envahi. Faire l'éviction de certains fruits n'est pas facile quand le discours santé est : « manger 5 fruits et légumes par jour ».

Contrôler le stress dans ces circonstances n'est pas chose facile. C'est un long travail.

B.K. : Pour quelles raisons ne doivent-elles pas manger de fruits ?

→ **Dr E.D. :** Sur un intestin devenu hypersensible, les fruits frais et les légumes peuvent être irritants.

B.K. : Je suppose que le traitement du cancer du sein peut avoir créé certaines carences ou insuffisances en micronutriments qu'il faut combler ?

→ **Dr E.D. :** Tout à fait. Au cours de la chimiothérapie, certains micronutriments peuvent être mal absorbés ou éliminés en excès, notamment en raison de complications digestives. De façon symptomatique ou à bas bruit, le stock de micronutriments diminue pendant la période d'environ quatre à six mois que va durer la

chimiothérapie. Et des carences peuvent donc s'installer à ce moment-là.

Par ailleurs, en cas de stress chronique, les besoins en certains nutriments augmentent du fait de leur consommation pour synthétiser les hormones du stress. C'est le cas notamment pour le magnésium. C'est une complémentation à proposer dès lors qu'il y a stress, troubles digestifs.

B.K. : Je suppose que vous faites des analyses pour vérifier s'il existe ou non des carences avant d'établir un programme de supplémentation. Quelles sont ces carences ?

→ **Dr E.D.** : Oui, tout à fait. Le bilan biologique des carences comporte au minimum l'évaluation du magnésium érythrocytaire, de l'iodurie des 24 heures, de la TSH, le bilan martial, le dosage de la vitamine D, le zinc, au moins les B9 et B12 pour les vitamines de la série B. Si ces dernières sont basses, il est préférable de compenser l'ensemble de la série B.

Les oligoéléments, magnésium, zinc, fer, constituent le trio de base qui intervient au niveau des neurotransmetteurs et dans les cellules neuronales. Ensuite, bien sûr, il y a l'iode parce que c'est une carence assez courante qui est un booster métabolique par le biais des hormones thyroïdiennes.

B.K. : Un stress oxydant s'est également installé.

→ **Dr E.D.** : Tout à fait. La chimiothérapie génère un stress oxydant au niveau cellulaire, majore l'inflammation. Pendant longtemps, on a pensé que la fatigue post chimiothérapie n'était que psychologique. Elle est aussi due à cette inflammation de bas grade qui s'installe en interaction avec le stress oxydant et l'agression du tube digestif au cours des traitements.

La prise en charge actuelle de la fatigue et des troubles qui lui sont associés repose en partie sur des thérapies cognitives. Je pense qu'il faut aussi gérer cette inflammation chronique initiée par le stress oxydant. Pour cela, on s'appuie initialement sur les éléments de notre alimentation pour tenter de reconstituer nos micronutriments et le pool antioxydant.

Le glutathion qui est un acteur majeur du pool antioxydant est un tripeptide constitué de glutamate, de cystéine et de glycine. L'alimentation doit donc contenir des protéines, des acides aminés soufrés, pour pouvoir reconstituer ses stocks.

B.K. : Et éventuellement, supplémentez-vous en glutathion ?

→ **Dr E.D.** : Non, je ne le pratique pas, parce qu'il supporte mal le passage du tube digestif.

B.K. : Je suis tout à fait d'accord avec le fait que le glutathion supporte mal le passage du tube digestif. Cependant, il existe maintenant des formes sublinguales qui sont donc absorbées sans passer par le tube digestif. Certaines études ont montré qu'elles renforcent efficacement les concentrations de glutathion dans l'organisme.

→ **Dr E.D.** : Il existe aussi plusieurs études avec la poudre de petit-lait qui permet elle aussi d'élever le taux de glutathion. C'est une façon simple de supplémenter en apportant à l'organisme les briques et ensuite, il fait son travail.

B.K. : Il y a aussi le chardon-Marie, plus spécifiquement la silymarine, un trio de flavonoïdes qui en est extrait et qui augmenterait les taux de glutathion jusqu'à 25 % [1]. C'est en partie à cette propriété que seraient dus ses effets protecteurs du foie, le glutathion étant l'antioxydant majeur de cet organe.

Par ailleurs, pour remonter le taux des antioxydants avec l'alimentation, n'y a-t-il pas problème ? Vous demandez à vos patientes de ne pas manger trop de fruits. Avec les légumes, ce sont des sources majeures d'antioxydants. Je suppose donc que vous allez recommander de les manger cuits.

→ **Dr E.D.** : On est parfois contraint de recourir à un régime d'exclusion temporaire, car dans le cas contraire, on peut aggraver la situation digestive. La cuisson est recommandée à chaleur douce.

B.K. : C'est bien, notamment pour les carotènoïdes puisqu'ils sont mieux absorbés cuits que crus, mais pour la vitamine C, par exemple, ce n'est pas vraiment le cas, car elle supporte mal la chaleur.

→ **Dr E.D.** : En fait, l'éviction ne va durer généralement que quelques semaines, un mois en moyenne, et ensuite, on va réintroduire les différents fruits et légumes de façon progressive. Certains fruits très mûrs peuvent rester bien tolérés, la banane crue également, ou l'avocat qui contiennent de la vitamine C.

Et si besoin, dans ce laps de temps, pour pallier un éventuel manque de vitamine C, on peut proposer une complémentation temporaire.

B.K. : La réparation de la barrière intestinale, les nutriments qui participent à la synthèse des neurotransmetteurs vont être bénéfiques pour la cognition. Mais faites-vous quelque chose pour améliorer directement la mémoire ?

→ **Dr E.D.** : Pour améliorer la mémoire, en plus de la rééducation neurocognitive pour laquelle il nécessite que quelques centres, le programme de prise en charge

(1) *Vargas-Mendoza N et al., Hepatoprotective effect of silymarin. World J hepatol 2014 Mar 27; 6 3): 146-149.*

est aussi axé sur la gestion de la neuro-inflammation. L'utilisation des acides gras omégas-3 a sa place dans cette prise en charge.

R.K. : Mais, pour que les omégas-3 soient efficaces, il faut que la barrière intestinale soit déjà réparée. Sinon, ils ne servirent pas à grand-chose.

→ **Dr E.D.** : C'est vrai, il est possible qu'ils soient moins absorbés si la barrière intestinale est très lésée. La prise en charge est une conjugaison de plusieurs éléments concomitants : gestion de l'hyperperméabilité intestinale, utilisation de micronutriments anti-inflammatoires, correction des carences, gestion du stress.

R.K. : Utilisez-vous d'autres molécules comme anti-inflammatoires ?

→ **Dr E.D.** : Après la fin des traitements, on peut dans certaines conditions utiliser des plantes, des extraits de plantes standardisés bien sélectionnés contenant des polyphénols. Le curcuma en est une.

R.K. : Mais, sa biodisponibilité n'est pas toujours bonne, donc l'efficacité pas toujours au rendez-vous.

→ **Dr E.D.** : Elle existe sur son action anti-inflammatoire après absorption orale. Il y a un usage traditionnel lointain de cette plante pour traiter des conditions inflammatoires.

R.K. : Quel est le lien entre la fatigue, le surpoids et le syndrome métabolique ?

→ **Dr E.D.** : L'obésité est un facteur de risque de certains cancers. Elle s'accompagne d'hyperinsulinémie, l'élévation de l'insulin-like growth factor, et d'hyperestradiolémie liée à l'excès d'activité aromatase du tissu adipeux. Ce sont autant de perturbations susceptibles de favoriser l'apparition de certains cancers du sein, ou de l'endomètre. C'est un terrain que l'on peut donc retrouver chez les femmes traitées pour un cancer du sein.

Par ailleurs, au cours des chimiothérapies adjuvantes pour cancer du sein, la prise de poids est fréquente. En moyenne 3 kg, 10 kg n'est pas rarissime.

On sait le lien entre obésité abdominale et inflammation chronique silencieuse. On tourne toujours autour du même processus : inflammation chronique, stress oxydant et épuisement du pool d'antioxydants. Puis le stress oxydant perturbe le fonctionnement des mitochondries, les usines de production énergétique cellulaire, et participe ainsi à l'apparition de la fatigue chronique. Tout tourne finalement toujours autour des mêmes mécanismes.

R.K. : À quoi cela est-il dû ?

→ **Dr E.D.** : Je me suis beaucoup posé la question. Certaines patientes signalent qu'elles ne mangent pas beaucoup et pourtant disent prendre du poids. Parmi les facteurs de cette prise de poids, il y a probablement la réduction d'activité physique, mais pas seulement. L'hyperperméabilité intestinale est également un facteur d'obésité. L'usage de la corticothérapie pendant les chimiothérapies avec des administrations hebdomadaires répétées aussi, et le stress en lui-même qui induit une augmentation du cortisol et un hypofonctionnement du système sérotoninergique provoquant des envies irrépressibles de grignoter des aliments sucrés.

La prise en charge du syndrome métabolique passe par la remise en activité physique, la gestion du stress, de l'hyperperméabilité intestinale si elle existe, mais

également par la rééquilibration alimentaire avec réduction des apports en sucres. Les produits sucrés ont envahi notre espace alimentaire. Depuis les années 70, la population devient obèse. On a l'impression que les apports en glucides qui ont été définis dans les années 70 sont devenus trop importants pour une population sédentaire. Il est nécessaire de réduire les apports en sucre et le reste de la prise en charge est globalement la même avec l'aide, dans certaines conditions, de plantes contenant des polyphénols ou leurs extraits standardisés.

B.K. : Vous utilisez le thé vert ?

→ **Dr E.D.** : Oui, j'aime bien le thé vert parce que c'est d'un usage coutumier.

B.K. : Sous quelles formes ?

→ **Dr E.D.** : Sous la forme d'infusions de préférence ou d'extraits standardisés bien sélectionnés.

B.K. : Vous ne craignez pas, sous forme d'extrait, le risque d'une concentration trop élevée en catéchines qui attaqueraient le foie ?

→ **Dr E.D.** : Il faut être prudent bien entendu dès lors que l'on recommande un médicament ou que l'on conseille un complément alimentaire. C'est vrai qu'il a été décrit quelques cas de toxicité hépatique avec des extraits de thé. C'est pourquoi l'usage de ces compléments doit être surveillé et toujours le plus bref possible. Si une complémentation dépasse deux mois, cela veut dire que le but recherché n'a pas été atteint et que le conseil a été insuffisant pour que les patients retrouvent dans le quotidien ce en quoi ils étaient déficitaires.

B.K. : Cela peut être de boire du thé vert régulièrement, par exemple ?

→ **Dr E.D.** : Oui, beaucoup de tasses. La concentration en polyphénols n'est pas la même que dans un extrait, mais c'est un apport non négligeable.

B.K. : Nous n'avons pas parlé des conséquences du stress sur le long terme.

Dr ED : Oui, le stress est très présent chez les personnes présentant un cancer du sein, dès l'annonce du diagnostic. Lorsqu'il se prolonge, le stress conduit à une dysréguation endocrinienne avec des taux de cortisol, l'hormone du stress, qui restent élevés de manière chronique.

Normalement, le cortisol suit un cycle de 24 heures. Sa concentration est élevée le matin, au réveil, et baisse progressivement jusqu'au soir. En réponse au stress, l'axe hypothalamo-hypophysaire relargue du cortisol en excès. Lorsque le stress se prolonge, il va perturber le cycle du cortisol, celui-ci augmente de façon permanente. Cela va générer des effets néfastes sur la santé, fatigue chronique avec manque de motivation, inflammation chronique silencieuse qui vient s'ajouter à celle générée par un intestin hyperperméable, augmentation de la tension artérielle. Les méthodes non médicamenteuses pour prendre en charge le stress sont fondamentales.

B.K. : Quelle est l'implication du traitement hormonal sur la fatigue ?

→ **Dr E.D.** : Dans cette perturbation endocrinienne, il y a aussi la déprivation oestrogénique.

La chimiothérapie induit souvent une ménopause. Les traitements hormonaux adjuvants, les anti-aromatases ou le tamoxifène qui sont souvent recommandés pour cinq ans et bientôt pour cinq à dix ans, aggravent la déprivation oestrogénique qui peut avoir été induite par la chimiothérapie.

Une déprivation oestrogénique sévère est un facteur de fatigue, de bouffées de chaleur et de troubles du sommeil. C'est un problème qui est très commun avec les anti-aromatases et un facteur important de non-observance de ce traitement. Les patientes arrêtent tout simplement sans le signaler à leur praticien, car parfois ces arthralgies myalgies et leur corollaire que sont la fatigue et les troubles du sommeil gênent considérablement leur qualité de vie. Chez ces patientes, les marqueurs de l'inflammation sont souvent élevés.

Il faut donc savoir, lorsque les effets secondaires ont un trop fort impact sur la qualité de vie des patientes, substituer un autre traitement hormonal de la même famille pour les anti-aromatases et si cela est insuffisant recommander du tamoxifène qui a d'autres effets secondaires, mais donne moins de douleurs articulaires et myalgies. Le risque de vouloir maintenir à tout prix un traitement est que les patientes arrêtent de le prendre. Et en complément, on peut utiliser les facteurs nutritionnels pour essayer de pallier l'inflammation chronique qui y est associée.

B.K. : Et quelle est la place de l'activité physique dans ce programme ?

Dr ED : Elle est très importante et c'est l'un des trois piliers de la prise en charge de la fatigue post traitement du cancer du sein avec la gestion du stress et la prise en charge nutritionnelle-micronutritionnelle. On sait que l'activité physique régulière réduit l'insulino-résistance. On sait qu'elle a un impact sur le contrôle de l'obésité, cela veut dire aussi diminution de l'inflammation chronique. Elle a également un effet sur la gestion du stress. Elle est recommandée dans quasiment tous les centres d'oncologie à présent. Ceux où l'on pratique une activité physique adaptée se sont beaucoup développés ces dernières années afin qu'elle fasse partie intégrante de la prise en charge des cancers.