



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET
POPULAIRE MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD DAHLAB –BLIDA 1–

FACULTE DE MEDECINE

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

Mémoire de fin d'études

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de Docteur en Pharmacie intitulé :

***Navelbine® métronomique dans le cancer du sein
métastatique au niveau du service d'Oncologie Médicale de
l'E-P-H de Sidi-Ghiles***

Présenté par

- *Yassamina BRAHITI*
- *Malika MEROUCHE*

Encadré par

Pr. Fatma SEGHIER

Promoteur

Pr F. SEGHIER

Grade

PROFESSEUR

Année : 2020 - 2021

REMERCIEMENTS

À Madame Seghier. F, Professeur en oncologie médicale,

On vous remercie de l'intérêt que vous avez porté à notre mémoire, on vous remercie de votre patience, de vos conseils et de votre disponibilité. Vous nous faites l'honneur d'avoir accepté de guider notre travail.

À Dr Fodhil Cherif. R, Mr Benmouafek .M, Nabila, Asma, et à toute l'équipe du service d'oncologie

On vous remercie de nous avoir reçu parmi vous et de nous avoir aidé.

À toute l'équipe de la pharmacie,

On vous remercie d'avoir participé à la formation et à l'apprentissage de notre métier et de nous avoir soutenu durant l'examen de sixième année. Ce fut un plaisir de travailler avec vous dans la bonne humeur et la convivialité.

À nos petites familles, à nos belles familles, et à nos amis,

Merci de votre implication et de vos encouragements tout au long de ces années.

À nos familles,

On vous remercie de vos soutiens sans failles, de vos encouragements, de vos attentions, et d'être présentes à nos côtés.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
PARTIE THEORIQUE	
I-CANCER DU SEIN METASTATIQUE	2
1.ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE DU SEIN.....	2
2. DIFFÉRENTS TYPES HISTOLOGIQUES DU CANCER DU SEIN	2
3.LA CLASSIFICATION DU CANCER DU SEIN	3
3.1-Les stades du cancer du sein.....	3
3.2-Les grades du cancer du sein :.....	5
3.3-Autres informations fournies lors de l'examen anatomopathologique.....	5
II-LA CHIMIOThERAPIE METRONOMIQUE	6
1.INTRODUCTION.....	6
2.DEFINITION.....	6
3.DEFINITION DE LA DOSE BIOLOGIQUE OPTIMALE.....	7
4.MECANISME D'ACTION DE LA CHIMIOThERAPIE METRONOMIQUE.....	7
III-LA VINOURELBINE (NAVELBINE®)	9
1.HISTORIQUE.....	9
2.PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES.....	10
3.MÉCANISME D'ACTION.....	11
4.TOLÉRANCE AU COURS DES ÉTUDES CLINIQUES.....	13
4.1. Toxicité hématologique.....	13
4.2. Toxicités non hématologiques	13
5.PHARMACOCINÉTIQUE	13
1-Modèles pharmacocinétiques.....	14
2- Absorption et distribution	14
3- Métabolisme.....	14
4- Élimination	15
5-Pharmacocinétique de population	15
PARTIE PRATIQUE :	
MATERIELS ET METHODES	
I.TITRE DE L'ETUDE	17
II.TYPE DE L'ETUDE	17
III.OBJECTIFS DE L'ETUDE	17
IV.CRITERES D'INCLUSION	17
V. CRITERES DE NON INCLUSION	17
VI. LIEU DE L'ETUDE (L'E-P-H DE SIDI GHILES)	18
VII. DEROULEMENT DE L'ETUDE	18
1.METHODE E L'ETUDE.....	18
2.TRAITEMENT.....	19
3.DUREE DU TRAITEMENT.....	19
4.EVALUATION.....	19
4.1. Evaluation clinique.	19
4.2.Evaluation biologique.....	19
4.3.Evaluation radiologique.....	19
4.4. Paramètres d'évaluation.....	20
4.5. Toxicité.....	20

5.L'ACCEPTABILITÉ POUR LES PATIENTES	20
6.L'OBSERVANCE	21
7.LA DISPENSATION DU TRAITEMENT	22
7.1. Analyse de l'ordonnance.....	22
7.2. Conseils de bon usage.....	23
7.3. La Biodisponibilité.....	24
7.4. Bioéquivalence.....	26
8. COUT :	27
RESULTATS :	
I. ÉPIDEMIOLOGIE	29
II. CARACTERISTIQUES DES PATIENTES	30
1. Répartition des patientes traitées par la VRB métronomique par tranche d'âge	30
2. Répartition des patientes traitées par la VRB métronomique en fonction des antécédents	31
2.1. ANTCDD médicaux :	31
2.2. Répartition des patientes traitées par la VRB métronomique en fonction de la prise de contraception orale « CO »	32
2.3. Répartition des patientes traitées par la VRB métronomique en fonction des antécédents familiaux	33
3. Classification :	34
3.1. Répartition des patientes traitées par la VRB métronomique en fonction de type histologique de cancer du sein	34
3.2. Répartition des patientes traitées par la VRB métronomique en fonction de grade SBR de cancer du sein	34
3.3. Répartition des patientes traitées par la VRB métronomique en fonction de l'expression de la HER 2	35
3.4. Répartition des patientes traitées par la VRB métronomique en fonction de l'expression des récepteurs hormonaux RH	35
3.5. Répartition des patientes traitées par la VRB métronomique en fonction du stade initial de la maladie :.....	36
4. RESULTATS CLINIQUES :	37
4.1. Le délai entre le début des symptômes et la 1 ^{ère} consultation	37
4.2. Le siège de la maladie :.....	37
4.3. Les sites des métastases	38
5. LE TRAITEMENT VINORELBINE METRONOMIQUE	39
5.1. La ligne thérapeutique :.....	39
5.2. Selon l'expression de la HER2 NEU.....	39
5.3. L'efficacité :	40
5.4. La toxicité	41
5.5. Les reports du traitement	42
5.6. Arrêt du traitement	42
DISCUSSION	44
CONCLUSION	52
LISTE DES ANNEXES	53
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	70

TABLE DES FIGURES

FIGURE 1 : ANATOMIE DE LA GLANDE MAMMAIRE.....	2
FIGURE 2 : LES DIFFERENTS TYPES DE CANCER DU SEIN.....	3
FIGURE 3 : CLASSIFICATION TNM DU CANCER DU SEIN.....	4
FIGURE 4 : FENETRE THERAPEUTIQUE ETROITE.....	7
FIGURE 5 : LES DIFFERENTS NIVEAUX D'ACTION DE LA CHIMIOTHERAPIE METRONOMIQUE.....	8
FIGURE 6 : ALCALOIDES DE VINCA ROSEA.....	10
FIGURE 7 : DITARTRATE DE VINORELBINE.....	11
FIGURE 8 : MICANISME D'ACTION DE VINCA ALCALOIDES.....	12
FIGURE 9 : PHARMACOCINETIQUE DES SCHEMAS METRONOMIQUES...	16

TABLE DES TABLEAUX

TABLEAU 01 : CLASSIFICATION TNM DU CANCER DU SEIN

TABLEAU 02 : PRINCIPALES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES AVEC NAVELBINE®

TABLEAU03 : RÉSUMÉ DE L'ANALYSE DE BIOÉQUIVALENCE

TABLEAU 04 : NOMBRE DE PATIENTES ATTEINTES DU CANCER DU SEIN AU NIVEAU DU SERVICE D'ONCOLOGIE MEDICALE DURANT L'ANNEE 2020

TABLEAU 05 : TAUX DES PATIENTES ATTEINTES DU CSM ET TRAITÉES PAR LA VRB METRONOMIQUE AU NIVEAU DU SERVICE D'ONCOLOGIE MEDICALE DURANT L'ANNEE 2020

TABLEAU 06 : REPARTITION DES PATIENTES TRAITÉES PAR LA VRB METRONOMIQUE PAR TRANCHE D'AGE

TABLEAU 07 : REPARTITION DES PATIENTES TRAITÉES PAR LA VRB METRONOMIQUE EN FONCTION DES ANTECEDENTS MEDICAUX :

TABLEAU 08 : REPARTITION DES PATIENTES TRAITÉES PAR LA VRB METRONOMIQUE EN FONCTION DE LA PRISE DE CONTRACEPTION ORALE CO :

TABLEAU 09 : REPARTITION DES PATIENTES TRAITÉES PAR LA VRB METRONOMIQUE EN FONCTION DES ANTECEDENTS FAMILIAUX :

TABLEAU 10 : REPARTITION DES PATIENTES QUI AVAIENT DU CS FAMILIAL SELON LE DEGRE DE PARENTE :

TABLEAU 11 : REPARTITION DES PATIENTES TRAITÉES PAR LA VRB METRONOMIQUE EN FONCTION DE TYPE HISTOLOGIQUE DE CANCER DU SEIN :

TABLEAU 12 : REPARTITION DES PATIENTES TRAITÉES PAR LA VRB METRONOMIQUE EN FONCTION DE GRADE SBR DE CANCER DU SEIN :

TABLEAU 13 : REPARTITION DES PATIENTES TRAITÉES PAR LA VRB METRONOMIQUE EN FONCTION DE L'EXPRESSION DE LA HER 2 :

TABLEAU 14 : REPARTITION DES PATIENTES TRAITÉES PAR LA VRB METRONOMIQUE EN FONCTION DE L'EXPRESSION DES RECEPTEURS HORMONAUX RH :

TABLEAU 15 : REPARTITION DES PATIENTES TRAITÉES PAR LA VRB METRONOMIQUE EN FONCTION DU STADE INITIAL DE LA MALADIE :

TABLEAU 16 : REPARTITION DES PATIENTES TRAITEES PAR LA VRB METRONOMIQUE EN FONCTION DU DELAI ENTRE LE DEBUT DES SYMPTOMES ET LA 1^{ERE} CONSULTATION

TABLEAU 17 : REPARTITION DES PATIENTES TRAITEES PAR LA VRB METRONOMIQUE EN FONCTION DU SIEGE DU CANCER DU SEIN :

TABLEAU 18 : REPARTITION DES PATIENTES TRAITEES PAR LA VRB METRONOMIQUE EN FONCTION DES SITES DES METASTASES :

TABLEAU 19 : TAUX DE PRESCRIPTION DE VRB METRONOMIQUE SELON LES LIGNES THERAPEUTIQUES :

TABLEAU 20 : TAUX DE PRESCRIPTION DE VRB METRONOMIQUE SELON L'EXPRESSION DE LA HER2 NEU

TABLEAU 21 : INTERPRETATION RADIOLOGIQUE CHEZ LES PATIENTES TRAITEES PAR VRB METRONOMIQUE LORS DES PREMIERES EVALUATIONS :

TABLEAU 22 : PIRES EVENEMENTS DE TOXICITE PAR GRADE ET NOMBRE DE PATIENTES.

TABLEAU 23 : NOMBRE DE REDUCTION DU TRAITEMENT VRB METRONOMIQUE CHEZ LES PATIENTES ETUDIEES

TABLEAU 24 : TAUX DES REPORTS CHEZ LES PATIENTES TRAITEES PAR LA VRB METRONOMIQUE :

TABLEAU 25 : RESULTATS DE FIN DE L'ETUDE :

TABLEAU 26 : TAUX DES MOTIFS D'ARRET DU TRAITEMENT CHEZ LES PATIENTES TRAITEES PAR LA VRB METRONOMIQUE :

TABLE DES GRAPHIQUES :

GRAPHIQUE 1 : L'INCIDENCE DES NOUVEAUX CAS DE CANCER DURANT L'ANNEE 2020
DANS LA WILAYA DE TIPASA

GRAPHIQUE 2 : TAUX DE PATIENTES ATTEINTES DU CANCER DU SEIN METASTATIQUE
ET TRAITEES PAR VINOURELBINE METRONOMIQUE

GRAPHIQUE 3 : REPARTITION DES PATIENTES SELON LES TRANCHES D'AGE

GRAPHIQUE 4 : REPARTITION DES PATIENTES SELON LES ANTECEDENTS MEDICAUX

GRAPHIQUE 5 : REPARTITION DES PATIENTES SELON LA PRISE DE CONTRACEPTION
ORALE

GRAPHIQUE 6 : REPARTITION DES PATIENTES SELON LES ANTECEDENTS FAMILIAUX

GRAPHIQUE 7 : REPARTITION DES PATIENTES SELON LE TYPE HISTOLOGIQUE DU
CANCER DU SEIN

GRAPHIQUE 8 : REPARTITION DES PATIENTES SELON LE GRADE SBR DE CANCER DU
SEIN

GRAPHIQUE 9 : REPARTITION DES PATIENTES SELON L'EXPRESSION DE LA HER2

GRAPHIQUE 10 : REPARTITION DES PATIENTES EN FONCTION DE L'EXPRESSION DES
RECEPTEURS HORMONAUX

GRAPHIQUE 11 : REPARTITION DES PATIENTES SELON LE STADE INITIAL DE LA
MALADIE

GRAPHIQUE 12 : REPARTITION DES PATIENTES SELON LE SIEGE DE LA MALADIE

GRAPHIQUE 13 : REPARTITION DES MALADES SELON LES SITES DES METASTASES

GRAPHIQUE 14 : TAUX DE PRESCRIPTION DE VRB METRONOMIQUE SELON LES LIGNES
THERAPEUTIQUES

GRAPHIQUE 15 : TAUX DE PRESCRIPTION DE VRB METRONOMIQUE SELON
L'EXPRESSION DE LA HER2

GRAPHIQUE 16 : TAUX DES MOTIFS D'ARRET DU TRAITEMENT.

TABLE DES ABRÉVIATIONS

CSM : CANCER DU SEIN METASTATIQUE

RH : RECEPTEURS HORMONAUX

HER2 : PROTEINE HUMAIN EPIDERMAL GROWTH

MTC : CHIMIOOTHERAPIE METRONOMIQUE

MTD : DOSE MINIMALE TOLEREE

PK : PHARMACOCINETIQUE

IV: INTRAVEINEUSE

PO : PER OS

AMM : AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

VA : VINCA ALCALOIDES

CL : CLAIRANCE

SSP : SURVIE SANS PROGRESSION

INSP : INSTITUT NATIONALE DE SANTE PUBLIQUE

EPH : ETABLISSEMENT PUBLIQUE HOSPITALIER

CA15-3 : CANCER ANTIGEN 15-3

FEVG : FRACTION D'EJECTION DU VENTRICULE GAUCHE

CCI : CARCINOME CANALAIRE INFILTRANT

CLI : CARCINOME LOBULAIRE INFILTRANT

HTA : HYPERTENSION ARTERIELLE

ANTCD : ANTECEDANTS

EV : EMBOLES VEINEUX

EPN : ENGAINEMENT TUMORAL PERI-NERVEUX

GG : GANGLIONS

LKB1 : PROTEINE LIVER KINASE B1

VRB : VINOURELBINE

ADME : ABSORPTION, DISTRIBUTION, METABOLISME, EXCRETION

FISH : HYBRIDATION IN SITU EN FLUORESCENCE

NISH : NON RADIOACTIVE IN SITU HYBRIDATION

INTRODUCTION

Avec presque 2 millions de nouveaux cas dans le monde tous les ans, et 6625 nouveaux cas diagnostiqués en 2012 en Algérie (1), le cancer du sein est le cancer « de la femme » le plus fréquemment rencontré et constitue clairement un problème de santé publique majeur et prend des proportions épidémiques renseignant sur les obligations en matière de prise en charge tant sur le plan préventif que curatif. Par ailleurs, le cancer du sein métastatique est considéré aujourd'hui comme une maladie chronique pour laquelle on peut proposer plusieurs lignes thérapeutiques changeant ainsi l'histoire naturelle du cancer du sein. Les chimiothérapies cytotoxiques sont administrées le plus couramment par voie intraveineuse IV. Elles sont réalisées en hospitalisation complète ou généralement en hospitalisation de jour. Cependant les années 2000 ont été marquées par l'arrivée de chimiothérapies sous forme orale.

Il ne fait maintenant aucun doute que la pandémie de COVID-19 a eu un impact sur les patients atteints de cancer avec en particulier des retards dans le dépistage, l'accès au diagnostic et la prise en charge. Retarder le traitement d'un cancer même d'une semaine entraîne un impact significatif sur le risque de mortalité des patients.

Les Centres de Lutte contre le Cancer poursuivent leurs modifications d'organisation pour garantir la continuité des soins pour les patients pris en charge et promouvoir le diagnostic. Le staff médical met tout en œuvre pour que cet impact soit minimisé malgré la deuxième vague et à rattraper, le diagnostic et le traitement par plusieurs stratégies.

Dans ce manuscrit, nous nous sommes attachées à décrire une de ces options thérapeutiques de la prise en charge médicamenteuse par voie orale : le schéma adapté « métronomique » de chimiothérapie, des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique pendant cette pandémie de COVID -19. Cette forme orale peut être considérée comme une stratégie d'optimisation par certains aspects : ce mode d'administration permet de diminuer le nombre d'aller retour à l'hôpital.

Nous ciblerons plus précisément la molécule **Vinorelbine métronomique** et nous **nous interrogerons** sur **l'efficacité de ce schéma thérapeutique** en réduisant ou en évitant les effets indésirables tout en gardant à l'esprit que le but est **d'améliorer la qualité de vie** des patientes.

PARTIE THEORIQUE

I-CANCER DU SEIN METASTATIQUE

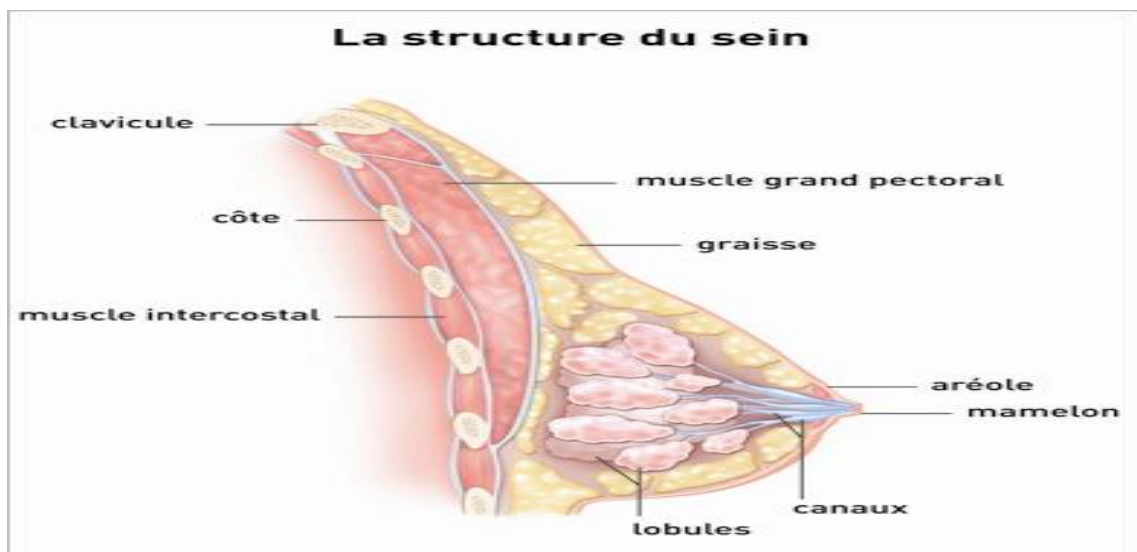
1. ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE DU SEIN

Le sein abrite une glande mammaire constituée de lobules et de canaux. Les lobules sont le lieu de production du lait maternel après avoir donné naissance et les canaux permettent son acheminement au mamelon. Les vaisseaux sanguins et lymphatiques parcourent la glande mammaire. Les ganglions lymphatiques du sein se situent au niveau axillaire, sus claviculaire et au niveau de la chaîne mammaire interne (2).

Le sein se développe à la puberté sous l'influence de deux hormones, la progestérone et les œstrogènes :

- La progestérone joue un rôle dans le cycle menstruel et la différenciation des cellules du sein principalement.
- Les œstrogènes participent au développement des cellules du sein lors de la puberté et ont un rôle de régulation du cycle menstruel, avec la progestérone ils participent au métabolisme de régénérescence des os, au désir sexuel et à l'hydratation de la peau.

Figure 1 : Anatomie de la glande mammaire (3)



2. DIFFÉRENTS TYPES HISTOLOGIQUES DU CANCER DU SEIN :

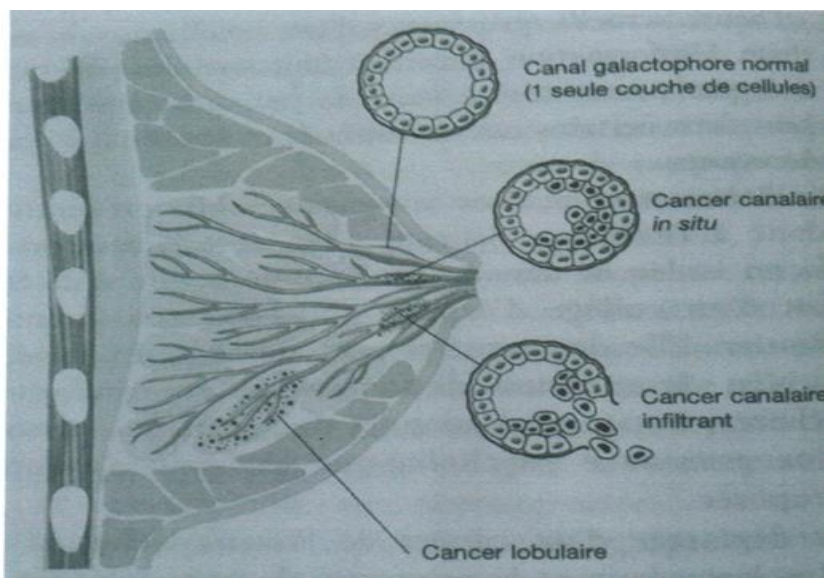
Il existe deux grands types de cancer du sein :

- Les cancers du sein ou carcinomes **in situ** pour lesquels les cellules cancéreuses ont un développement limité aux lobules et/ou aux canaux. Elles ne franchissent pas la membrane basale.

- Les cancers du sein **infiltrants** ou invasifs. Ils naissent le plus souvent des cellules canalaire que des cellules lobulaires. C'est ce type de cancer qui présente un risque de se développer au sein des ganglions lymphatiques ou de **développer des métastases** vers d'autres parties du corps.

Dans les carcinomes infiltrants, on distingue deux types histologiques : qu'isont les **carcinomes canalaire** et les **carcinomes lobulaires**. On peut aussi trouver des carcinomes médullaires, carcinomes tubulaires, la maladie de Paget du sein, le cancer du sein inflammatoire...

Figure 2 : Les différents types de cancers du sein (4)



3.LA CLASSIFICATION DU CANCER DU SEIN (5) :

Déterminer le stade et le grade du cancer du sein permet au médecin d'établir un pronostic et de choisir le traitement adéquat. Plus le stade et le grade sont bas, meilleur est le pronostic.

3.1.LES STADES DU CANCER DU SEIN

La stadification permet d'évaluer l'étendue du cancer. La classification TNM est la plus fréquemment utilisée, elle repose sur 3 critères :

- « **T** » pour la **taille** et l'infiltration de la tumeur, allant de Tx (tumeur non évaluable) à T4.
- « **N** » pour le degré d'envahissement des **ganglions** lymphatiques, allant de Nx (envahissement des ganglions non évaluable) à N3.
- « **M** » pour la présence ou non de **métastases** à distance ; avec Mx (renseignements insuffisants pour classer les métastases), M0 (absence de métastase) ou M1 (présence de métastases).

La combinaison TNM indique le stade. Plusieurs stades sont définis dans le cancer du sein :

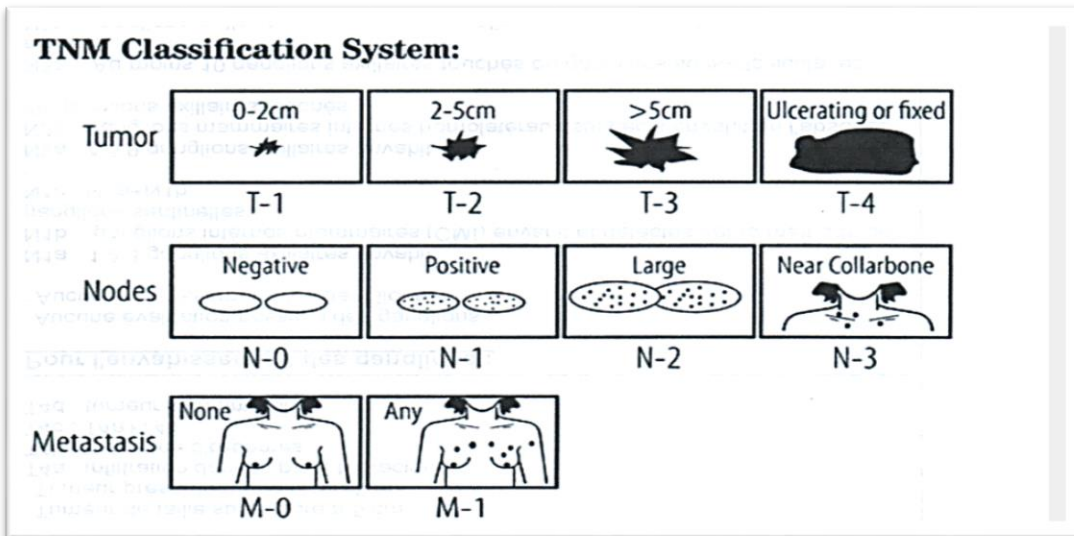


Tableau 1 : Classification TNM du cancer du sein (7)

<ul style="list-style-type: none"> • Pour la taille de la tumeur : Tx : Aucune évaluation possible de la taille de la tumeur T0 : Palpation impossible de la tumeur T1 : Tumeur situé entre 0 et 2 cm T1mic : invasion inférieure à 1 mm T1a : tumeur compris entre 1 et 5 mm T1b : Tumeur compris entre 5mm et 1 cm T1c : Tumeur compris entre 1 cm et 2 cm T2 : Tumeur situé entre 2 et 5 cm T3 : Tumeur de taille supérieure à 5 cm T4 : Tumeur présentant une ulcération T4a : infiltration dans la paroi thoracique T4b : présence d'œdèmes T4c : T4a+T4b T4d : tumeur inflammatoire
<ul style="list-style-type: none"> • Pour l'envahissement des ganglions : Nx : Aucune évaluation possible des ganglions N0 : Aucun envahissement des ganglions N1 : N1a : 1 à 3 ganglions axillaires envahit N1b : ganglions internes mammaires (CMI) envahit et détectés par la méthode des ganglions sentinelles. N1c : N1a+N1b N2 : N2a : 4 à 9 ganglions axillaires envahit N2b : ganglions mammaires internes homolatéraux suspects envahit en l'absence de ganglions axillaires touchés. N3 : N3a : Au moins 10 ganglions axillaires touchés ou ganglions sous-claviculaires envahit N3b : ganglions axillaires envahit avec ganglions mammaires internes homolatéraux suspects touchés ou plus de 3 ganglions axillaires + ganglions de la CMI détecté par la méthode des ganglions sentinelles. N3c : ganglions sus-claviculaires homolatéraux

3.2. LES GRADES DU CANCER DU SEIN :

Le grade permet d'évaluer l'agressivité de la tumeur. Il est déterminé lors de l'examen anatomopathologique, en prenant en compte : l'aspect des cellules cancéreuses, les caractéristiques des noyaux des cellules et le nombre de cellules en mitoses (multiplication des cellules)

Chacun de ces 3 critères est noté de 1 à 3, le score global obtenu détermine le grade histopronostique.

Les différents grades du cancer sont résumés dans le tableau se trouvant en annexe 1(8)

3.3. Autres informations fournies lors de l'examen anatomopathologique

L'examen anatomopathologique permet aussi d'évaluer : en plus du type histologique on doit rechercher (9) :

- L'expression des récepteurs hormonaux: récepteurs aux œstrogènes, à la progestérone, en vue d'une hormonothérapie. Les tumeurs qui expriment un taux élevé de ces récepteurs sont de meilleur pronostic. Annexe 2.
- La recherche de l'expression de HER2 : Le terme HER2/neu signifie Human Epidermal Growth Factor Receptor-2, est une protéine. Le gène la codant est un proto-oncogène appelé HER2/neu. Ce gène est localisé sur le bras long du chromosome 17 (17q21). Les HER2 sont impliqués dans 20% des cancers du sein, en vue d'une thérapie ciblant le récepteur HER2. Les tumeurs surexprimant HER2 ont tendance à être de haut grade. Annexe 3.
- L'indice Ki-67, qui est une protéine présente dans le noyau des cellules en division. Plus son niveau est élevé, plus la tumeur se développe vite, ce qui est de moins bon pronostic.
- Le profil d'expression génique qui consiste à quantifier des gènes exprimés par la tumeur.

II-LA CHIMIOThERAPIE METRONOMIQUE

1. INTRODUCTION

L'analyse des recommandations actuelles de traitements en fonction du type de CSM démontre que la chimiothérapie occupe une place incontournable. La chimiothérapie cytotoxique dite classique, conventionnelle ou à large spectre est responsable d'effets secondaires qui peuvent amener le patient à arrêter son traitement en fonction de leur sévérité. En plus de sa toxicité élevée et de ses effets délétères sur la qualité de vie des patients, elle est souvent suivie du développement d'une résistance thérapeutique. En particulier, dans le cas des tumeurs solides, elle tue les populations de cellules cancéreuses sensibles à la chimiothérapie, laissant les cellules chimio-résistantes derrière la colonisation du lit de la tumeur, conduisant finalement à une rechute de la maladie.

L'optimisation de la prise en charge du CSM passe par l'adaptation du protocole de traitement. Les variables qui peuvent être modifiées en fonction de la maladie et du patient sont : les voies d'administration, les doses, la fréquence des cures et les séquences d'association. Un des freins de l'efficacité de la chimiothérapie conventionnelle réside dans l'intervalle thérapeutique entre chaque cycle : Cependant lorsque cet intervalle se réduit, le risque de toxicité chimio-induite augmente. En s'appuyant sur des doses plus faibles et administrées plus fréquemment, la chimiothérapie métronomique peut réduire les effets toxiques connus de la chimiothérapie conventionnelle. La fréquence d'administration prévient le rebond vasculaire dû à une croissance vasculaire rapide autour de la tumeur.

2. DEFINITION

Le terme « métronomique » provient du terme « métronome ». Il a été inventé en 2000 par des chercheurs aux Etats-Unis pour décrire le concept de chimiothérapie anti-angiogénique introduit en 1971 par les deux principales équipes de Judah Folkman et Robert Kerbel.

Le terme « chimiothérapie métronomique » (MTC) est actuellement utilisé pour l'administration fréquente et régulière de doses plus faibles de médicaments chimiothérapeutiques avec des intervalles de temps libres de médicaments minimales, ou tout simplement « des doses plus faibles ; des temps plus longues » ; afin d'établir une gamme prolongée et inférieure, quoique active, de concentration plasmatique permettant un profil favorable des effets secondaires (10).

Les agents anticancéreux oraux sont particulièrement appropriés pour la chimiothérapie métronomique, par rapport aux médicaments administrés par voie intraveineuse. Ils évitent au patient de se rendre à l'hôpital pour prendre son traitement qui est plus récurrent que dans un schéma

conventionnel. La dose et la récurrence de son administration sont définies lors des essais cliniques. A ce jour, le schéma hebdomadaire considéré comme métronomique est pratiqué communément (11)

De l'autre côté, les régimes conventionnels sont utilisés comme dose maximale tolérée (MTD) ; dans laquelle des doses relativement élevées sont administrées avec des intervalles de deux à trois semaines (12).

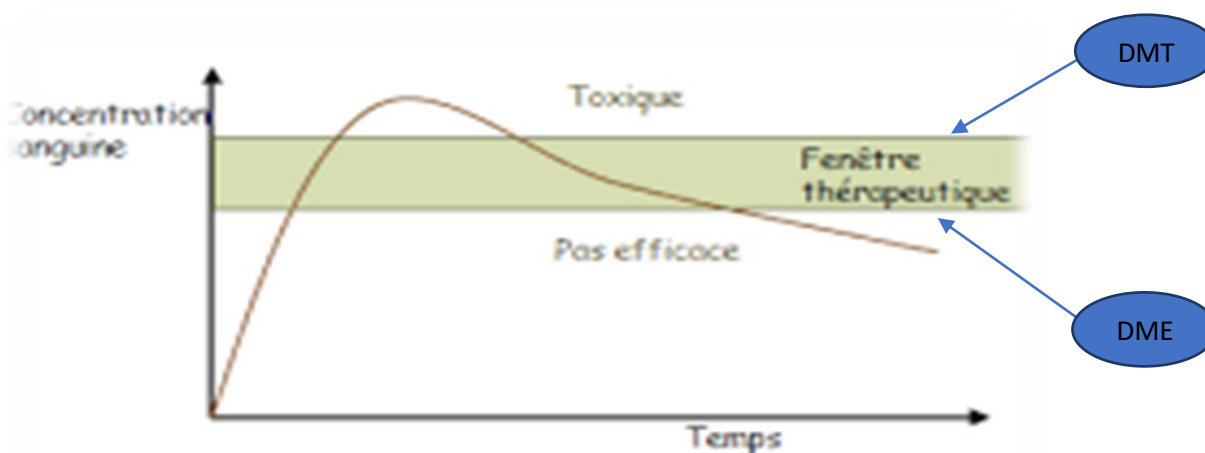
A ce jour, les principaux mécanismes d'action incluent l'entrave à l'angiogenèse tumorale et la modulation du système immunitaire des hôtes, affectant directement les cellules tumorales, leurs progéniteurs et les cellules stromal voisines.

3. DEFINITION DE LA DOSE BIOLOGIQUE OPTIMALE

La dose biologique optimale est définie lors de la phase I des essais cliniques. Cette dose correspond dans le cas d'une chimiothérapie classique à la dose du pallier juste en dessous de la dose maximale tolérée qui associe une efficacité maximum avec un profil de tolérance acceptable ; c'est-à-dire sans créer de dommages irréversibles sur les cellules saines de l'organisme. Un des objectifs est de contrôler au mieux les toxicités sans être en zone infra-thérapeutique (Figure 4).

Cette dose est d'autant plus difficile à définir avec la variabilité pharmacocinétique inter et intra-patient et la variabilité de leurs caractéristiques. La marge thérapeutique étroite des médicaments anticancéreux est à surveiller.

Figure 4 : Fenêtre thérapeutique étroite (13)



4. Mécanisme d'action de la chimiothérapie métronomique

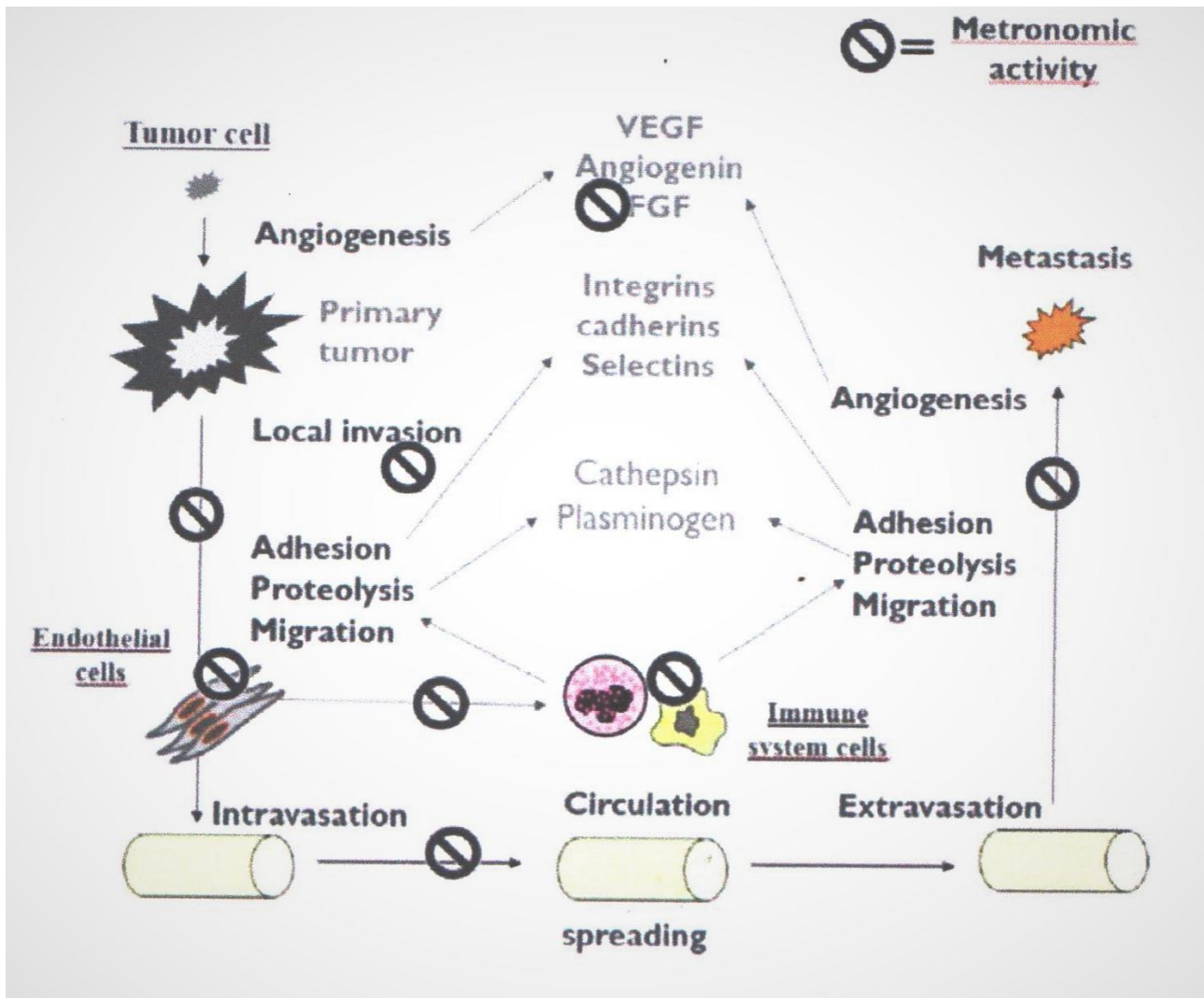
La chimiothérapie métronomique se distingue de la chimiothérapie classique par ses mécanismes d'actions alors que les molécules utilisées sont identiques, Kareva et al, ont montré leurs différences de

cytotoxicité : leurs actions ne s'exercent pas sur les mêmes cibles. La pharmacodynamie et la pharmacocinétique dépendent de la dose administrée (14).

Les recherches portant sur ce schéma ont mis en évidence une cytotoxicité directe sur les cellules cancéreuses, mais aussi d'autres effets n'existant pas dans le schéma conventionnel :

- ∞ Action sur le microenvironnement tumoral en inhibant la néo angiogénèse tumorale ;
- ∞ Modulation de la réponse immunitaire.

Figure 5 : Les différents niveaux d'actions de la chimiothérapie métronomique (15)



III-LA VINORELBINE (NAVELBINE®)

1. HISTORIQUE

Les alcaloïdes sont un groupe chimique hétérogène, d'origine naturelle, renfermant un ou plusieurs atomes d'azote. Leur nom provient de l'arabe « al kali » et du grec « eidov » (forme) due à leur caractère basique, alcalin.

Historiquement, la découverte des Catharantus alcaloïdes trouve ses origines dans la médecine naturelle (16). En effet, les extraits de feuilles d'une plante tropicale, Catharantusroseus, avaient la réputation de pouvoir traiter le diabète. Cette plante, également connue sous le nom de Pervenche de Madagascar, a été appelée Vincarosea jusqu'à ce que G Don décrive le genre Catharantus en 1838 (17).

Les genres Vinca et Catharantus sont voisins et tous deux appartiennent à la famille des Apocynacées. Les vinca-alcaloïdes (VA) dérivés alcaloïdes de Vincarosea ou Catharantusroseus (Figure 6), depuis la découverte (durant les années 1960-1970) de leur activité anti leucémique expérimentale (18), ont été à l'origine d'un travail de recherche qui a conduit à la caractérisation puis à l'utilisation clinique de la vincristine, de la vinblastine puis à partir de 1975 de la Vndésine(19)agent dont l'apport, comparé aux autres Vinca-alcaloïdes en terme d'activité ou d'effets secondaires, reste incertain. Les mécanismes d'action, la PK, le métabolisme et les mécanismes de résistance de ces molécules ont depuis été beaucoup étudiés et approfondis.

Les différences de structure entre ces trois molécules portent sur la partie Vindoline. Grâce à une modification de la réaction de Polonovski, il a été possible d'obtenir par hémisynthèse l'anhydrovinblastine et ses nor-5'-dérivés(20). La modification du noyau catharanthine (perte d'un atome de carbone) et la condensation du celui-ci avec la Vindoline a abouti à la synthèse de la Vinorelbine.

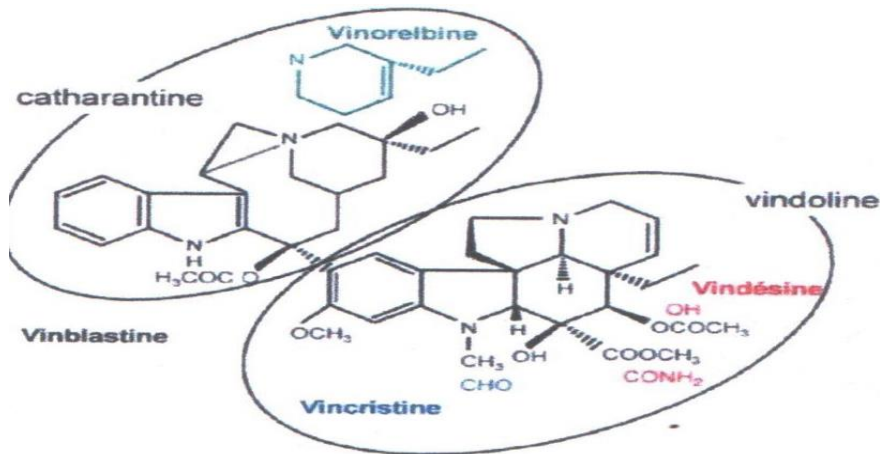
Les formulations iv et po de la Vinorelbine en association avec différents agents cytotoxiques, ont été évaluées pour le traitement du cancer du sein métastatique (21). La Vinorelbine ou la nor-5'-anhydrovinblastine est commercialisée depuis 1989 sous le nom de « Navelbine® » par les laboratoires Pierre Fabre dans l'indication cancer bronchique non à petites cellules et depuis 2001 dans le cancer du sein métastatique en mono-chimiothérapie et depuis 2005 en polychimiothérapie. Le dernier né de cette famille est la Vinflunine qui a été découverte en 1996. Issue de l'association de 2 molécules naturelles extraites de la Pervenche de Madagascar, la Vinflunine est une molécule sur laquelle on a greffé deux atomes de fluor à la position 20'(22).

2. PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES

Le poids moléculaire de la Vinorelbine sans les deux acides tartriques est de 779 g/mol et pour la forme ditartrique de 1079 g/mol (Figure 7). La molécule est soluble dans l'eau et l'alcool. Elle est instable à la lumière et à l'humidité et doit être conservée à +4°C.

La Navelbine® se présente sous la forme injectable d'une solution saline de ditartrate de Vinorelbine à 10 mg/ml ou de capsules molles de 20 et 30 mg pour la voie orale.

Figure 6 : Alcaloïdes de Vincarosea

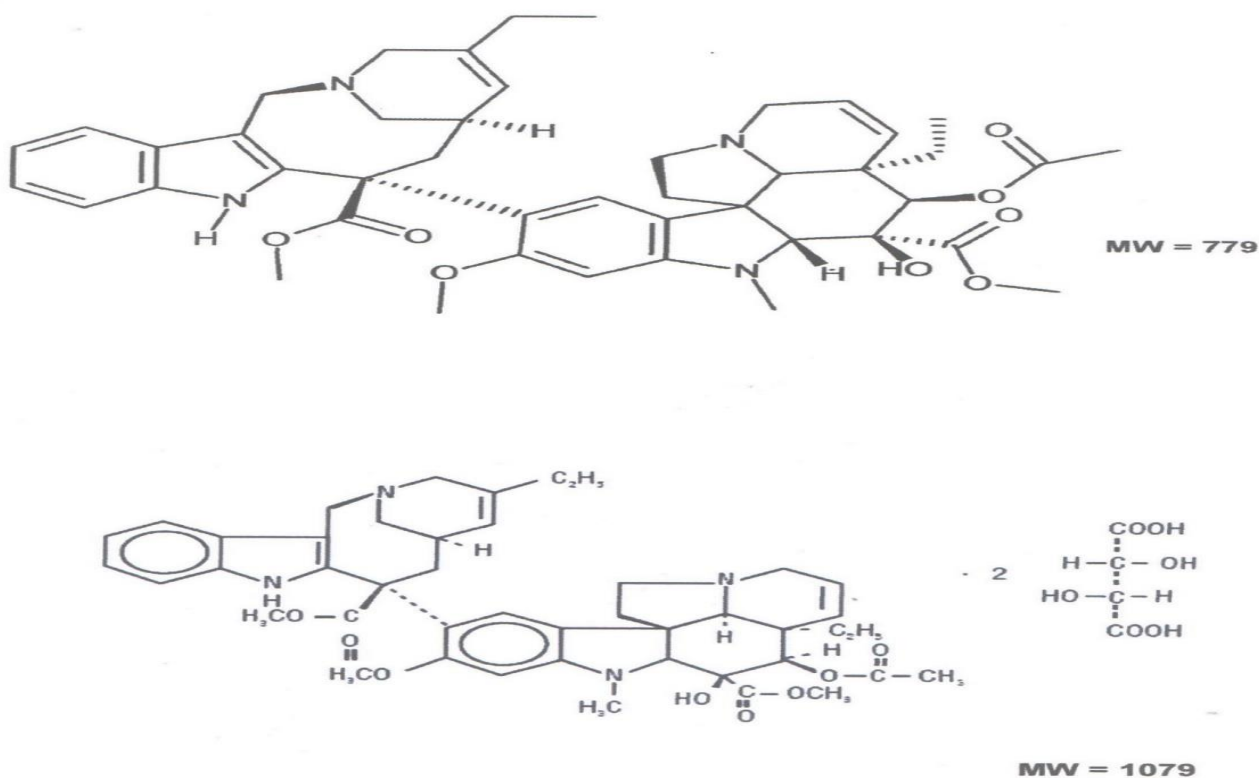


Catharantusroseus



La Vinorelbine est donc un dérivé semi-synthétique se distinguant des produits naturels par un cycle octa-atomique (et non nona-atomique) sur la partie indolique (un seul chaînon méthylénique entre 4' et 7') et la présence d'une double liaison 15'- 20'. Figure 7.

Figure 7 :Ditartrate de vinorelbine



3. MÉCANISME D'ACTION

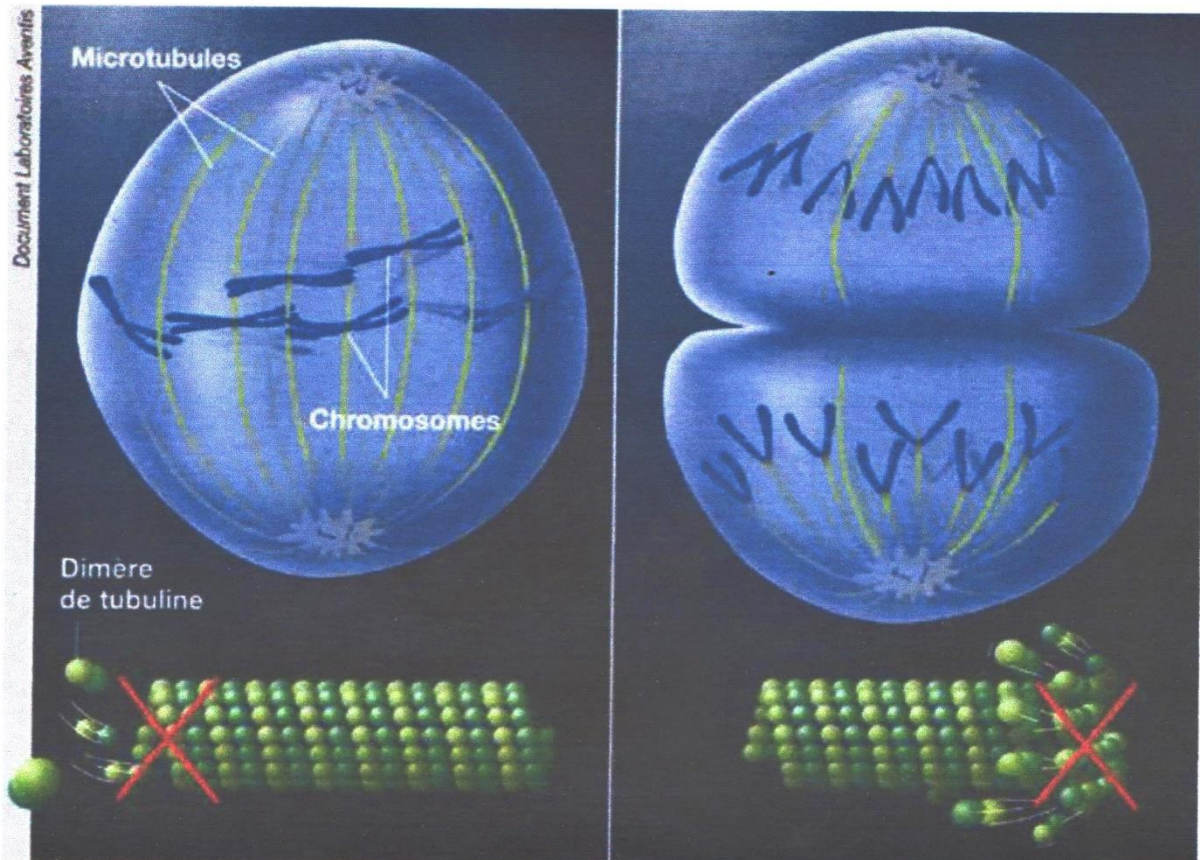
Les VA agissent essentiellement par leur liaison à la tubuline et ses conséquences sur la formation et la dissociation des microtubules. Les microtubules sont impliqués dans la structure du cytosquelette, la migration des chromosomes lors de la mitose, et le transport neuronal. La tubuline, plus petite unité des microtubules, est une protéine ubiquitaire qui possède deux sites de liaison pour les VA. L'action de la Vinorelbine est phase-spécifique ; avec des concentrations cytotoxiques ($> 12 \text{ nM}$), on observe un blocage en G2-M, suivi d'une mort cellulaire pendant l'interphase ou la mitose suivante. Les VA à faible concentration de $0,1 \mu\text{mole/L}$, empêchent la polymérisation des microtubules bloquant ainsi les cellules au stade métaphase (Figure 8).

Parmi toutes les VA, la Vinorelbine, aux plus fortes concentrations, induit un blocage des cellules au stade prophase. Elle est aussi active sur les microtubules mitotiques que les autres VA mais moins active sur les microtubules axonaux, ce qui explique sa neurotoxicité moins élevée (23, 24). En effet, la Vinorelbine est douée d'une faible aptitude spiralisante, ce qui lui confère une faible neurotoxicité et un index thérapeutique accru.

Figure 8 : mécanismes d'action des VA

En métaphase, la polymérisation des dimères de tubuline entraîne la formation et la croissance des microtubules.

X inhibition par les alcaloïdes de la pervenche



Lors de l'anaphase, les chromosomes se séparent. Les microtubules raccourcissent par dépolymérisation.

X inhibition par les taxanes

4. TOLÉRANCE AU COURS DES ÉTUDES CLINIQUES

En **mono-chimiothérapie**, cette tolérance a été particulièrement étudiée par Besenval et al, (25), lors de l'analyse de 141 patients et 1556 administrations de Vinorelbine. D'après cette étude les toxicités majeures sont :

4.1. TOXICITÉ HÉMATOLOGIQUE

La toxicité dose limitante est la leuco-neutropénie. Une neutropénie significative (> grade 2) est observée dans 19% des cycles. Il s'agit d'une toxicité réversible sans aucun effet cumulatif. Cette toxicité est plus fréquente en cas de traitement myélo-suppresseur antérieur. L'anémie et la thrombopénie sont rarement observées (sauf chez les patients prétraités par chimiothérapie et/ou radiothérapie).

4.2. TOXICITÉS NON HÉMATOLOGIQUES

- La neurotoxicité ; un seul cas de toxicité de grade 4 a été observée, 10 cas de neurotoxicité de grade 3 avec diminution de la force musculaire chez 9 patients et une dysesthésie ont été observés notamment après un traitement prolongé (3 à 6 mois) et une toxicité de grade 1 avec une diminution du réflexe ostéotendineux, a été observée dans 20 à 30% des cas. Et quelques rares paresthésies.

Les toxicités observées pour la forme orale sont : nausées de grade 1-2 (70,5 % des patients), vomissements grade 1-2 (52,9 % des patients), la constipation d'origine neurologique, survenue de diarrhées (41,9 % des patients pour celles de grade 1 et 2), fatigue, fièvre, arthralgies notamment au niveau des mâchoires, douleur au niveau de la tumeur, myalgies, élévation transitoire des enzymes hépatiques sans symptômes cliniques (26).

En association, la Vinorelbine peut être utilisée avec des agents peu myélo-toxiques sans majoration significative de l'incidence de la sévérité des neutropénies. La toxicité des agents peu myélo-toxiques associés n'est pas influencée par la Vinorelbine, en revanche l'association avec des agents myélo-suppresseurs apparaît difficile à cause de la majoration de la fréquence et de la sévérité des cytopénies induites.

5. PHARMACOCINÉTIQUE

La pharmacocinétique des Vinca-alcaloïdes est caractérisée par une très grande variabilité interindividuelle (27).

5.1.MODELES PHARMACOCINÉTIQUES

Le profil PK des concentrations plasmatiques de la Vinorelbine est bien décrit par un modèle tri-compartimental linéaire, (28). Les paramètres PK de la Vinorelbine présentent également une large variabilité interindividuelle avec une clairance totale élevée (0,27 à 1,49 L.hr-1.Kg-1), un large volume de distribution (9,3 à 76 L.Kg-1) et un temps de demi-vie terminal long (18 à 67,8 h) (29-30). Les concentrations sanguines de la Vinorelbine sont 1,9 fois plus élevées que celles trouvées dans le plasma (31).

5.2.ABSORPTION ET DISTRIBUTION

La Vinorelbine est principalement distribuée dans les cellules sanguines et en particulier les plaquettes. En effet, les études in vitro ont montré que les plaquettes sont le principal transporteur de la Vinorelbine dans le sang et que cette dernière était fixée à 78% aux plaquettes, 14% aux protéines sériques et 6% aux lymphocytes. Les 2% restant, sont la fraction de la Vinorelbine qui se trouve libre dans le sang circulant (32).

Le ratio des concentrations sanguine/plasmatique augmente rapidement entre 2 et 2,5 après la perfusion et diminue ensuite lentement pour atteindre 1,5 au bout de 72 heures, suggérant ainsi une distribution importante vers les cellules sanguines (33). Cette fixation de la Vinorelbine aux cellules sanguines a pour conséquence, une meilleure valeur prédictive, des paramètres PK pour l'efficacité et la toxicité, obtenus à partir des concentrations dans le sang total que ceux obtenus à partir du plasma. La diffusion tissulaire de la Vinorelbine est importante notamment au niveau du tissu pulmonaire (34).

Après une administration par voie per os, la Vinorelbine est rapidement absorbée et présente une biodisponibilité absolue de 43% ± 14% (35).

5.3.MÉTABOLISME

Le métabolisme de la Vinorelbine est essentiellement hépatique via la superfamille des cytochromes P450 (CYP) et en particulier le CYP3A4 (36).

Le terme cytochrome P450 recouvre en réalité un grand nombre d'isoenzymes (plus de 55) qui se subdivisent en différentes familles (1, 2, 3, 4,), sous-familles (2A, 3A, 2C...) et membres de sous-familles (2A1, 2A2, ...). Ce sont des enzymes qui catalysent l'oxydation des substances d'origine endogène et exogène (37). Les isoformes les plus impliqués dans le métabolisme des médicaments anticancéreux sont : CYP1A, CYP2B, CYP2C, et CYP3A(38). Les protéines de la sous-famille CYP3A sont impliquées dans le métabolisme de 45% à 60% des médicaments utilisés (39). Différents facteurs comme l'âge, le sexe, le polymorphisme génétique, etc. peuvent contribuer à la variabilité d'activités des CYP (40).

Les CYP3A4 ont montré l'activité métabolique la plus intense dans les microsomes hépatiques vis-à-vis de la Vinorelbine. La variabilité interindividuelle de l'activité des CYP3A4 explique en partie la large variabilité PK de la Vinorelbine observée chez les patients. Différents métabolites hydroxylés, déméthylés ou oxydés ont été mis en évidence, seul le déacetylvinorelbine a été détecté dans les urines en quantité très faible et n'a pas été trouvé dans le plasma(41). Le métabolisme de la Vinorelbine peut être affecté par les molécules ayant une activité inhibitrice ou inductrice sur les CYP3A4.

Par ailleurs, l'une des raisons qui explique la résistance des cellules à la Vinorelbine est que cette dernière est connue pour être un des substrats de la glycoprotéine-P qui intervient dans le système de résistance multi-drug ou MDR(42).

5.4.ÉLIMINATION

L'excrétion rénale de la Vinorelbine est très faible alors que la clairance hépatique et/ou le métabolisme hépatique jouent un rôle très important dans son élimination. L'élimination par la voie biliaire représente 70 à 80% de la dose administrée (43).

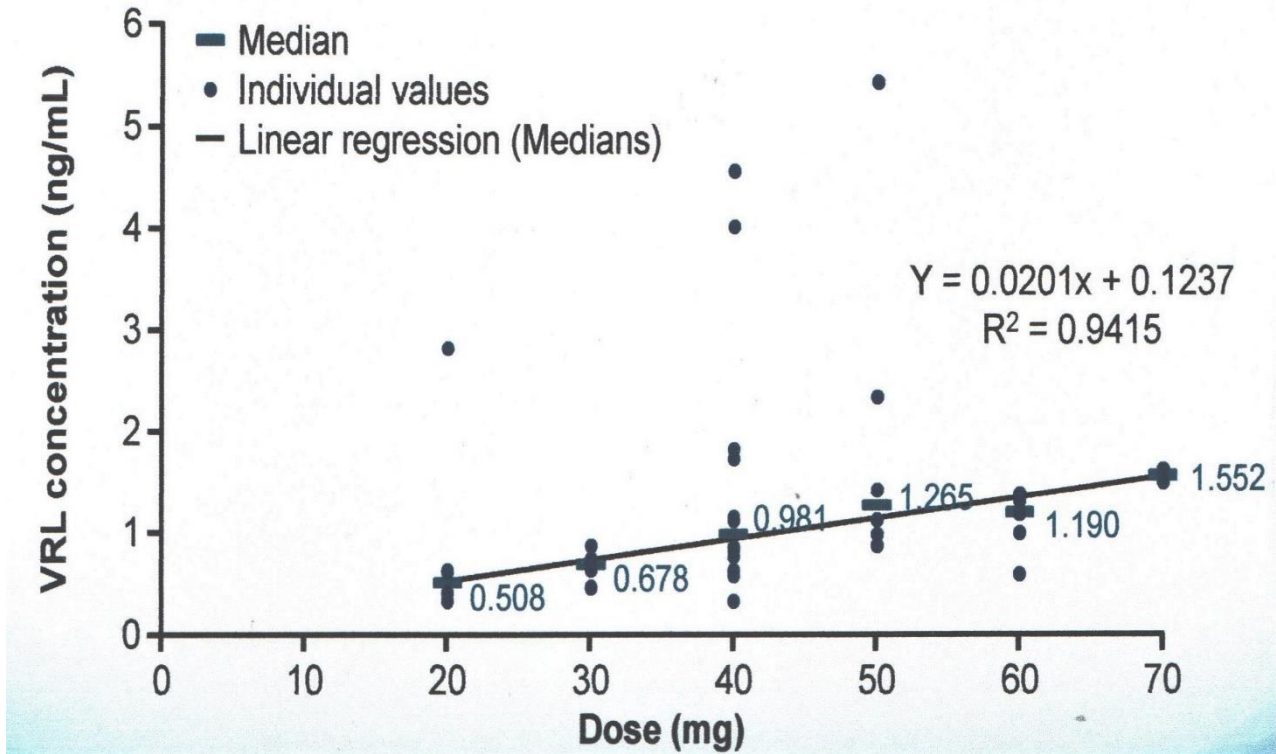
Une altération de la fonction hépatique due à une insuffisance hépatique ou à des métastases hépatiques diminuerait l'élimination de la Vinorelbine.

5.5.PHARMACOCINÉTIQUE DE POPULATION

Plusieurs approches PK de population ont été réalisées afin d'identifier les sources de variabilité PK de la Vinorelbine (44, 45). Ces études ont montré l'influence de la surface corporelle (BSA) et du nombre des plaquettes avant l'administration de la Vinorelbine, sur la clairance totale ainsi que sur la distribution de cette dernière. Ces études n'ont montré aucun effet des métastases hépatiques sur la CL de la Vinorelbine. Une diminution de la CL de la Vinorelbine a cependant été observée lors d'un envahissement métastatique de plus de 75% du foie par les métastases (46).

Enfin, ces études ont montré que l'administration orale de la Vinorelbine n'introduisait pas de source de variabilité interindividuelle supplémentaire par rapport à une administration par voie iv. Figure 9.

Pharmacocinétique des schémas métronomiques 20, 30, 40, 50, et 60 mg J1-J3-J5 (sans arrêt)



PARTIE PRATIQUE :

MATERIELS ET METHODES

I. TITRE DE L'ETUDE :

Etude de tolérance et d'efficacité de la Vinorelbine métronomique chez des patientes atteintes de cancer du sein métastatique

II. TYPE DE L'ETUDE

Il s'agit d'une étude rétrospective, menée du service d'Oncologie Médicale de l'EPH de Sidi-ghiles wilaya de Tipasa, étalée sur une période d'une année, de février 2020 au janvier 2021 et dont l'objectif était d'étudier le profil de tolérance et d'efficacité de la Vinorelbine métronomique chez des patientes atteintes de cancer du sein métastatique ayant reçus de la Vinorelbine métronomiques par voie orale.

III. OBJECTIFS DE L'ETUDE :

✚ OBJECTIF PRINCIPAL :

Evaluer la tolérance et l'efficacité du schéma Vinorelbine métronomique chez des patientes atteintes de cancer du sein métastatique

✚ OBJECTIFS SECONDAIRES :

- Evaluation de la Survie globale
- Evaluation de la survie sans progression SSP
- Evaluer la toxicité
- Evaluer la qualité de vie

IV. CRITERES D'INCLUSION :

- Age : adulte
- Carcinome mammaire histologiquement prouvé
- Présence d'une ou plusieurs lésions métastatiques mesurables ou évaluables
- Bon état général \leq OMS 2 (Annexe 4)

V. CRITERES DE NON INCLUSION :

- Carcinome mammaire localisé (non métastatique)
- Autres cancers
- Etat général altéré
- Présence de neuropathies dues à un traitement antérieur ou à un diabète
- Contre-indication à l'utilisation de la chimiothérapie per os
- Bilan biologique (et/ou hépatique) perturbé

VI. LIEU DE L'ETUDE (SERVICE D'ONCOLOGIE MEDICALE DE L'E-P-H DE SIDI GHILES) :

L'EPH de Sidi Ghilès est situé au nord Ouest du chef lieu de la wilaya de Tipasa. Cet établissement public hospitalier est très actif depuis son ouverture. En dépit de toutes les entraves qui se dressaient contre son développement ; cet EPH a évolué contre vents et marées jusqu'à devenir incontournable dans certains actes médicaux.

Au sein de l'EPH de SidiGhilès a été créé un comité du sein composé de médecins en oncologie, en radiologie, en chirurgie maxillo-faciale, et en ana pathologie.

Tous les dossiers sont étudiés par le comité du sein afin de pouvoir concevoir le protocole avant la prise de décision, pour une prise en charge totale de la patiente.

Il dispose de quatorze (14) services hospitaliers dont deux (02) hospitalo-universitaires. Au mois de septembre 2009, le service d'Oncologie médical avait débuté par la prise en charge dev 09 malades, grâce à la disponibilité de 08 lits au niveau du service de médecine interne, au mois de février 2013, avait été créé un espace pour aménager un service d'Oncologie médicale qui se présente comme suit :

Services	Nombre de lits	Unités
Oncologie Médicale	30	1- Hospitalisation Hommes 2- Hospitalisation Femmes 3-unité de soins de support 4- unité d'hématologie

VII. DEROULEMENT DE L'ETUDE :

1.METHODE DE L'ETUDE

Pour la réalisation de notre travail, nous avons élaboré une fiche d'exploitation (Annexe7) comprenant les différentes variables nécessaires à notre étude :

- ✚ . Identité de la patiente
- ✚ . Les antécédents personnels et familiaux
- ✚ . Circonstances de découverte/motif de consultation
- ✚ . Éléments de l'examen clinique
- ✚ . Attitude thérapeutique
- ✚ . Surveillance
- ✚ . Évolution
- ✚ . Pronostic

Notre fiche d'exploitation a été dûment renseignée en faisant recours aux dossiers des malades. L'anonymat et la confidentialité des informations ont été respectés lors du recueil des données.

2.TRAITEMENT :

Les patientes atteintes du cancer du sein métastatique devaient recevoir du tartrate de Vinorelbine, par voie orale (capsules molles Navelbine®) à une dose prédéfinie de 50 mg pris ; 3 fois par semaine (03 jours par semaine soit samedi-lundi -mercredi ou bien dimanche-mardi-jeudi) avant le déjeuner selon le schéma métronomique :

- ✚ En monothérapie en absence d'expression de HER 2 NEU
- ✚ En association à la molécule de Trastuzumab solution injectable (HERCEPTINE® ou CANMAB® ou HERTRAZE®) à une dose de 6 mg/kg chaque 21 jours.

3.DUREE DU TRAITEMENT :

Le traitement doit être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité de grade 3 ou plus liée au traitement, ou jusqu'à la décision du patiente ou le décès du malade.

Les patientes se sont rendues dans le service d'oncologie toutes les deux semaines ou tous les 21 jours pour recevoir leur traitement pour la Vinorelbine et tous les 21 jours pour le Trastuzumab.

4.EVALUATION :

4.1. Evaluation clinique :

Une évaluation clinique est faite chaque visite de suivi avant la prise de Vinorelbine (voir l'état physique des patientes).

4.2. Evaluation biologique :

Une évaluation biologique chaque semaine (un prélèvement sanguin 8 jours après la prise de Vinorelbine) pour évaluer la toxicité et la tolérance : FNS, Urée, Créat.

L'analyse biologique de CA15-3 est faite chaque trois mois.

4.3. Evaluation radiologique

L'évaluation radiologique est faite **initialement** et chaque **trois mois**, pour le suivi de la maladie (efficacité du traitement) :

- En cas d'une stabilité radiologique **S** ou une réponse radiologique **RP/RC** (partielle ou complète), on continue le traitement
- En cas d'une progression radiologique **P**, le médecin change le protocole.

4.4. Paramètres d'évaluation

En ce qui concerne la définition des paramètres rapportés, la survie sans progression (SSP) a été calculée comme le temps entre la première prise de la Vinorelbine par voie orale et la date de progression de la maladie ou le décès quelle qu'en soit la cause.

La progression est définie radiologiquement selon les critères RECIST version 1.1 (Annexe 5).

4.5. Toxicité :

- L'intolérance ou la toxicité est évaluée soit par étude de la formule numérique sanguine (FNS) pour la toxicité hématologique (Annexe6) ; soit par questionnaire des patientes chaque visite pour les autres signes (toxicité digestive).
- En cas d'association au Trastuzumab (surexpression de HER2), une toxicité cardiaque est déterminée comme une chute de FEVG. Le traitement par Trastuzumab doit être **suspendu si le pourcentage de FEVG diminue de 10 points ou plus** par rapport à la valeur initiale **ET qu'il est inférieur à 50 %**. Dans ce cas, une nouvelle évaluation de la FEVG doit être réalisée dans un délai **d'environ 3 semaines** après l'arrêt du traitement.

La collecte de tous les renseignements se fait à l'aide d'une fiche technique spécifique à cette étude (Annexe 7).

5.L'ACCEPTABILITÉ POUR LES PATIENTES

L'acceptabilité pour le patient est un critère majeur qui influe sur l'observance des traitements anticancéreux **oraux**. La plupart des chimiothérapies sont administrées par voie IV, mais certaines sont également disponibles par voie orale.

L'appréciation du rapport bénéfices/ risques favorable est très variable selon les points de vue des médecins ou des patients par rapport à la chimiothérapie par voie orale.

Les patients sont prêts à accepter un plus grand risque de toxicité pour une chance modeste de réponse ou de gain de survie. Tandis que d'autres patients naïfs de tout traitement privilégient le gain de survie plutôt que la qualité de vie et maintiennent leur choix après avoir reçu le traitement.

Une très large majorité de patients préfère bénéficier d'un traitement anticancéreux par voie injectable, choix principal, et en deuxième position : la possibilité de se traiter à domicile, par voie orale ; un avantage évident en termes de confort. Cela lui évite l'hospitalisation et les contraintes et risques liés aux voies d'abord veineuses.

La qualité de vie du patient est l'un des principaux arguments en faveur d'une administration orale. Toutefois, des arguments contraires existent.

Les patients souhaitent mener une vie sociale et familiale voire professionnelle la plus normale possible. Cette prise à domicile élimine la nécessité de se rendre régulièrement à l'hôpital.

De même, le traitement oral évite l'inconfort d'une injection et les risques liés à l'utilisation de cathéters.

Enfin, les patients peuvent passer plus de temps avec leurs proches.

6. L'OBSERVANCE

La promotion de l'observance est une mission importante afin d'atteindre le résultat thérapeutique souhaité et le conserver à long terme. Le médecin traitant est l'un des acteurs les plus importants de la surveillance de l'observance de Navelbine®.

L'observance du traitement est définie comme le degré auquel le comportement d'un patient concernant la prise du médicament respecte les recommandations des professionnels de Santé. Ceci inclut le choix du bon moment, du bon dosage, et de la bonne fréquence de prise par le patient. Il ne s'agit donc pas simplement de suivre le traitement convenu mais aussi de respecter la dose prescrite. Le patient devient un acteur actif impliqué activement dans le déroulement de son traitement. (47).

L'observance est multifactorielle. Il n'existe pas de simple explication aboutissant à une mauvaise observance. Il existe plusieurs facteurs de l'observance :

- Facteurs socio-économiques,
- Facteurs liés au traitement,
- Facteurs liés au patient,
- Facteurs liés à l'état du patient dû à la maladie et le système de santé / équipe soignante.

6-1. Facteurs socio-économiques :

Un déplacement sur une grande distance pour se rendre au centre de traitement est associé chez les patients souffrant de cancer à un risque significatif de ne pas pouvoir respecter le traitement prescrit.

6-2. Facteurs liés au patient :

Le patient lui-même est aussi un facteur important :

Quelle est son attitude par rapport à la maladie et son traitement ? Que souhaite-t-il et pour combien de temps ? Que peut-il ? Qui le soutient ?

Les causes d'une non observance sont variables, Une identification des causes possibles permet à l'équipe soignante d'y réagir de façon ciblée, de sensibiliser le patient et d'atteindre ainsi une amélioration de l'observance. (47).

Il existe différentes formes de non observance :

- Les arrêts définitifs : ces personnes mettent un terme à leur traitement et ne viennent même plus aux consultations
- Les arrêts momentanés : le patient décide d'arrêter pendant un certain temps son traitement
- Les oublis : comportement le plus fréquent
- Les prises groupées : prendre tout ses médicaments directement en une seule prise

Les problèmes d'observance vont engendrer diverses conséquences :

-Une perte de chance pour le patient : diminution de l'efficacité du traitement, une progression de la maladie, un développement de mécanismes de résistances, l'apparition d'autres symptômes, une rechute, le décès...

-Un changement dans la prise en charge thérapeutique de la pathologie suite à des tests diagnostiques, après une ou plusieurs consultations

-Un recours accru au système de soins (augmentation des fréquences de consultations, des hospitalisations et une durée de séjour prolongée)

7.LA DISPENSATION DU TRAITEMENT

Les pharmaciens des hôpitaux, sont responsables d'assurer, dans son intégralité, l'acte de dispensation du médicament.

Le pharmacien doit associer à la « délivrance » des médicaments (acte physique), un acte intellectuel, consistant en :

- ✓ Une analyse de l'ordonnance médicale si elle existe
- ✓ La préparation éventuelle des doses à administrer
- ✓ La mise à disposition d'informations et de conseils nécessaires au bon usage des médicaments.

L'ensemble des délivrances « sur ordonnance » est transcrit sur un registre, comportant entre autres les coordonnées du patient, la quantité livrée et la date de chaque délivrance.

Cette procédure constitue un élément **important** de traçabilité pour des médicaments « chers » nécessitant une surveillance particulière.

Cette spécialité anticancéreuse, composée de Vinorelbine, nécessite une prescription hospitalière.

Sa prescription est réservée aux spécialistes en oncologie et aux médecins compétents en cancérologie.

Il s'agit également d'un médicament nécessitant une surveillance particulière.

En effet, avant chaque prise de Navelbine®, le patient doit avoir effectué une numération formule sanguine dont il communique les résultats à l'oncologue. C'est seulement ce dernier qui autorise le patient à prendre son médicament. (48)

7.1.Analyse de l'ordonnance

La première chose à effectuer est de vérifier la recevabilité de l'ordonnance. Les informations relatives au prescripteur, au patient, à la prescription et Navelbine® sont contrôlées.

➤ **Informations relatives au prescripteur**

Nous devons nous assurer que le prescripteur est bien habilité à prescrire Navelbine® et que l'ensemble des renseignements concernant ce dernier figure sur l'ordonnance.

La prescription doit être hospitalière émanant de certains médecins spécialistes en cancérologie, et en oncologie médicale.

Sur l'ordonnance, on doit trouver son nom, prénom, sa qualité de prescripteur, l'adresse de l'hôpital, son numéro d'identification et sa signature.

➤ **Informations relatives au patient**

Il faut : le nom, le prénom et l'âge du patient. La taille et son poids peuvent être des informations utiles pour calculer la surface corporelle.

Navelbine® est un médicament à prescription restreinte.

Il nécessite une prescription hospitalière réservée à certains spécialistes.

➤ **S'assurer de délivrer le « bon » dosage :**

En effet, la présentation de Navelbine® est d'une capsule molle par boîte avec deux dosages possibles : 20 et 30 mg.

Sur l'ordonnance, si le médecin prescripteur indique uniquement la posologie en dose totale, elle doit alors être convertie en nombre de capsules de 20 et 30 mg.

7.2. Conseils de bon usage

➤ **Avant la prise :**

Au retour à son domicile, le patient conservera les boîtes contenant Navelbine® au réfrigérateur (+2° à +8°C) en évitant la porte et le bac à légumes.

Avant chaque administration, une prise de sang dosant la numération formule sanguine (NFS) est obligatoire. Les résultats doivent être validés par le médecin prescripteur, et celui-ci donne le feu vert pour la prise. Le patient respectera la date de prise de Navelbine®.

Si un traitement anti émétique lui a été prescrit, il le prendra avant (en général une heure avant).

➤ **Démonstration de l'ouverture du blister**

Découper la plaquette avec des ciseaux en suivant le trait noir

Peler doucement le film blanc qui recouvre la plaquette

Appuyer sur le plastique transparent pour expulser la capsule au travers du feuillet d'aluminium
Pendant la prise

Les capsules de Navelbine® seront avalées en une seule fois avec un verre d'eau sans mâcher, ni sucer, ni croquer, de préférence à la fin d'un repas ou d'une collation.

Avant chaque absorption, nous recommanderons au patient de vérifier l'intégrité des capsules. De même, en cas de vomissements précoces, il ne faut pas répéter la prise de Navelbine®.

➤ **Modalités de conservation**

Les capsules de Navelbine® seront stockées au réfrigérateur entre +2 et +8°C, dans le conditionnement soigneusement fermé jusqu'au moment de la prise.

En dehors du réfrigérateur, les capsules seront stables jusqu'à soixante douze heures pour une température inférieure à 30°C.

7.3. La biodisponibilité

Selon l'EMA (European Medicines Evaluation Agency) ou l'Agence Européenne du Médicament, la biodisponibilité se définit comme étant la vitesse et l'étendue avec lesquelles la substance active ou sa fraction active est absorbée à partir de sa formulation pharmaceutique et devient disponible au site d'action.

En d'autres termes, la biodisponibilité d'un médicament est le critère permettant d'évaluer son absorption.

La quantité de médicaments qui atteint la circulation générale ou systémique est fonction de la quantité absorbée par l'épithélium digestif (et donc de la dose administrée) mais également d'autres processus d'élimination pré-systémique :

- ✓ Dégradation dans la lumière intestinale
- ✓ Métabolisme au niveau des hépatocytes
- ✓ Captage hépatique important au premier passage.

Lorsque le médicament a une forte affinité pour l'hépatocyte et les enzymes hépatiques, une fraction de la dose absorbée est captée lors du premier passage, c'est-à-dire avant même d'atteindre la circulation générale. La quantité de médicaments retrouvés dans la circulation systémique est alors diminuée. C'est l'effet de premier passage hépatique.

La connaissance de la biodisponibilité permet aux spécialistes de connaître l'exposition réelle de son patient qui est liée à la dose interne. La relation entre la dose administrée et la dose interne est donnée par le facteur de biodisponibilité.

Certains facteurs peuvent influencer la biodisponibilité de Navelbine® orale entraînant des retards ou des pertes de produits lors de l'absorption et ainsi contribuer à la variabilité dans la réponse antitumorale et occasionnellement entraîner un échec du traitement.

- **La nourriture**

Une prise concomitante de nourriture et d'une chimiothérapie orale peut induire des variations importantes sur la biodisponibilité de l'agent thérapeutique, ce qui provoque une diminution de l'activité antitumorale ou une augmentation de ses effets secondaires.

Deux effets d'interactions aliments-médicament sont possibles :

- Les effets directs d'ordre pharmacocinétique suite à l'altération de l'ADME du médicament
- Les effets indirects d'ordre pharmacodynamique en influençant la biodisponibilité pouvant affecter les propriétés pharmacodynamiques en termes de toxicité et/ou d'efficacité du médicament.

L'ingestion d'aliments retarde la vidange gastrique et augmente le pH sanguin prolongeant le temps de transit gastrointestinal. En conséquence, la biodisponibilité est affectée, altérant le temps et le volume d'absorption intestinal, ou l'assimilation intestinale/hépatique.

Quatre cas d'effets sur la biodisponibilité sont possibles : retard d'absorption ou diminution de l'absorption ou augmentation de l'absorption ou aucun changement dans l'absorption. Le dernier cas correspond à Navelbine®.

La consommation simultanée de nourriture et Navelbine® ne modifie pas le temps et/ou la quantité d'absorption.

Cela se produit car Navelbine® possède les caractéristiques suivantes :

- Une insensibilité à la modification gastrointestinale après ingestion de nourriture
- Une absorption rapide et complète à travers le tractus gastrointestinal
- Une bonne absorption à travers le petit et le gros intestin (49).

La prise du traitement sans aliments n'est pas nécessaire pour améliorer l'absorption de Navelbine® et la prise concomitante d'aliments n'affecte pas sa pharmacocinétique.

- **Les médicaments**

Les interactions médicamenteuses entre les substances actives anticancéreuses et les autres médicaments sont très nombreuses.

Selon un travail récent, elles seraient au nombre de 726.

Celles-ci reposent en grande majorité sur les interactions avec les enzymes intestinales ou hépatiques.

Tableau 02 : Principales interactions médicamenteuses avec Navelbine® (50)

Niveau d'interaction	Spécialités	Risques encourus
Contre-indication	Vaccin anti-tammaril	Risque de maladie vaccinale généralisée mortelle
Association déconseillée	Autres vaccins vivants atténués	Risque de maladie vaccinale généralisée, éventuellement mortelle
Association déconseillée	Phénytoïne	-Risque de survenue de convulsion par diminution de l'absorption digestive de Phénytoïne par Navelbine® -Ou risque majoré de toxicité ou perte d'efficacité de Navelbine® par augmentation du métabolisme hépatique par Phénytoïne
Association déconseillée	Itraconazole	Majoration de la neurotoxicité par diminution du métabolisme hépatique de Navelbine® par Itraconazole

7.4. Bioéquivalence

- **Définition de la bioéquivalence :**

La forme orale de Vinorelbine a été développée comme une extension de la forme intraveineuse, c'est-à-dire avec les mêmes indications et le même schéma d'administration.

Afin de favoriser la substitution entre ces deux voies d'administration par le praticien, la bioéquivalence a été prouvée.

La biodisponibilité est utilisée comme un critère de jugement pour démontrer la bioéquivalence de deux voies d'administration (ou de deux formulations). Un essai de bioéquivalence a pour but de démontrer une équivalence thérapeutique entre les deux voies d'administration mises à disposition en établissant statistiquement que les expositions obtenues avec les deux voies d'administrations sont relativement proches. (51)

- **Cas de Navelbine® :**

Durant le développement de Navelbine® oral, une étude clinique menée sur trente deux patients a permis de déterminer la bioéquivalence entre les deux voies d'administration de vinorelbine : intraveineuse et orale.

Vingt-quatre patients étaient évaluables pour l'analyse de la bioéquivalence.

Grâce à cette analyse, la table suivante montre la comparaison de l'exposition sanguine entre la forme intraveineuse et orale. Tableau 03.

Tableau03 : Résumé de l'analyse de bioéquivalence (52)

Principales Aires sous la courbe (AUC) (ng/ml/h)		
Hypothèses	IV	Oral (VO)
80 mg/m ² VO = 25 mg/m ² IV	883 +/- 346	1148 +/- 436
80 mg/m ² VO = 30 mg/m ² IV	1059 +/- 416	1148 +/- 436
60 mg/m ² VO = 25 mg/m ² IV	883 +/- 346	861 +/- 327

Une exposition plus importante de la forme orale à 80 mg/m² a été observée comparée à 25 mg/m² de la forme intraveineuse (IV). Tandis qu'il n'y a aucune différence d'exposition lorsqu'on compare 80 mg/m² de la forme orale à 30 mg/m² de la forme IV ou 60 mg/m² de la forme orale à 25 mg/m² de la forme IV.

En conclusion, 80 mg/m² de Vinorelbine orale correspond à 30 mg/m² de la forme IV. De même, 60 mg/m² de la forme orale équivaut à 25 mg/m² de Vinorelbine IV. (52)

8. COUT :

Le cout direct de la forme orale de Vinorelbine (dans les deux schémas de chimiothérapie métronomiques et conventionnelle) est supérieur au cout direct de la forme intraveineuse.

Prix unitaire Navelbine 30 mg capsule molle : 11349,10 Da (1)

Prix unitaire Navelbine 20 mg capsule molle : 7030,46 Da..... (2)

Prix unitaire Vinorelbine 50 mg solution injectable : 7712,16 Da (3)

(1) + (2) > (3)

Mais il faut additionner le cout indirect de l'administration de la forme injectable qui est l'ensemble de plusieurs couts :

- Cout d'hospitalisation du jour ;

- Cout du personnel médical pour la préparation et l'administration de la solution à injecter ; Le cout du consommables (dispositifs médicaux..., coton, alcool, seringues, cathéters, chambre implantable, sérum salé)
- Sans oublier le cout de l'hospitalisation en cas de la prise en charge des patientes a raison de la toxicité ou l'intolérance secondaire a l'utilisation du traitement injectable/schéma conventionnel beaucoup plus que per os/schéma métronomique.

La Vinorelbine a été mise à disposition sous forme orale :

- + Pour améliorer l'accès et l'observance du traitement
- + Pour réduire les procédures et couts d'hospitalisation

RESULTATS :

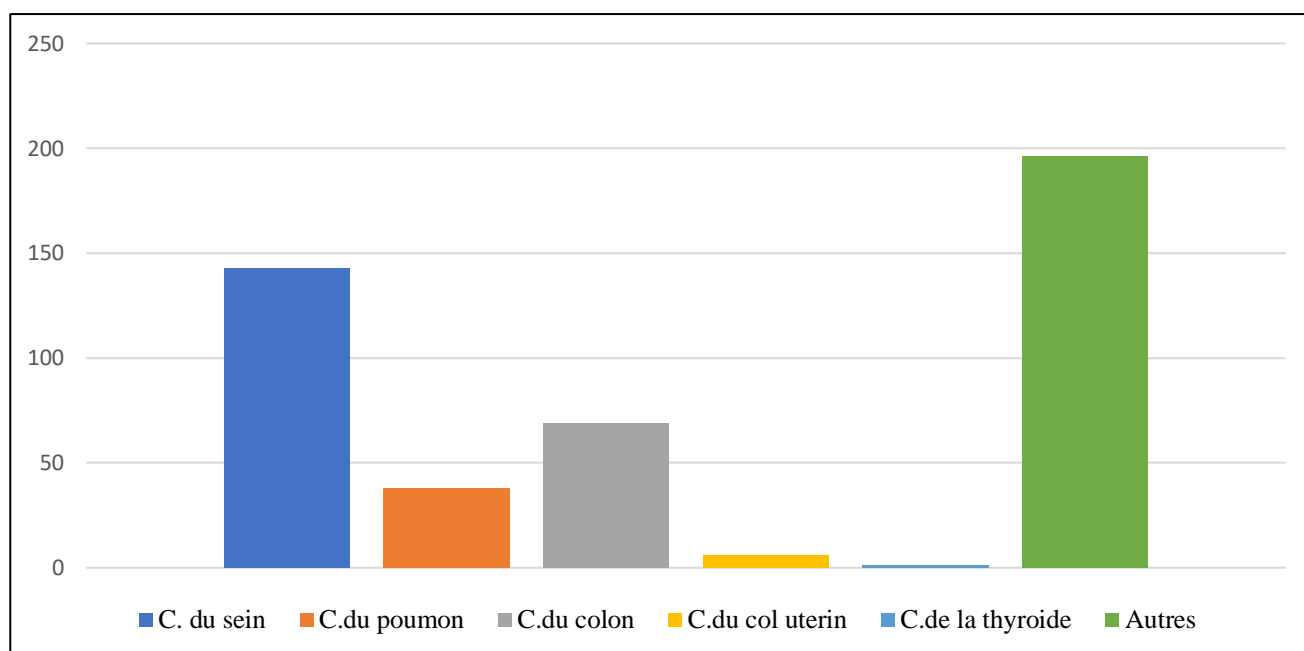
I.ÉPIDEMIOLOGIE :

L'Élaboration du registre cancer de la wilaya de Tipasa a débuté en **Mars 2014** conformément aux instructions de M^f le Ministre de la santé de la population et de la réforme hospitalière et a été positionné au niveau de l'EPH Sidi Ghilès afin qu'il soit proche du service d'oncologie de la wilaya.

Actuellement, le registre du cancer de Tipaza fait partie du réseau centre des registres du cancer d'Algérie, englobant **13** wilayas du centre et ce réseau est sous la responsabilité du P^r. Hammouda, chef de département control des maladies à l'**INSP** d'Alger.

Le registre cancer de la wilaya de Tipasa a pris part à toutes les rencontres annuelles du registre cancer nationale d'Algérie, et ses données ont été enregistrées et validées pour toutes les éditions.

Graphique 1 : l'incidence des nouveaux cas de cancer durant l'année 2020 dans la wilaya de Tipasa :



-AU NIVEAU DU SERVICE D'ONCOLOGIE MEDICALE DE L'EPH DE SIDI GHILES :

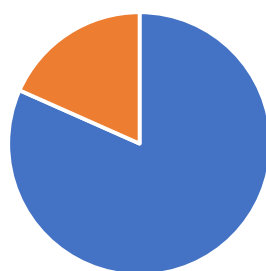
Tableau 04 : Nombre de patientes atteintes du cancer du sein au niveau du service d'Oncologie médicale durant l'année 2020 :

Type de cancer	Nbre de malades	Pourcentage
Cancer du sein	252	100%
Cancer du sein métastatique	109	43.25%
Cancer du Sein localisé	143	56,75%

Tableau 05 : Taux des patientes atteintes du CSM traitées par VRB métronomique au niveau du service d'Oncologie médicale durant l'année 2020 :

Type de cancer	Nbre de malades	Pourcentage
Cancer du sein métastatique	109	100%
CSM traité par VRB métronomique	20	18,35%
CSM Traité par d'autres thérapies	89	81,65%

Graphique 2 : Taux de patientes atteintes du cancer du sein métastatique CSM et traitées par Vinorelbine métronomique :



■ CSM S/S autres thérapies ■ CSM S/S VRB métronomique

II. CARACTERISTIQUES DES PATIENTES

De FEVRIER 2020 à JANVIER 2021, 20 patientes ont été suivies et étudiées.

Le cancer du sein le plus fréquent était de type CCI (90%), avec prédominance du côté droit, et le site métastatique le plus fréquent était les os.

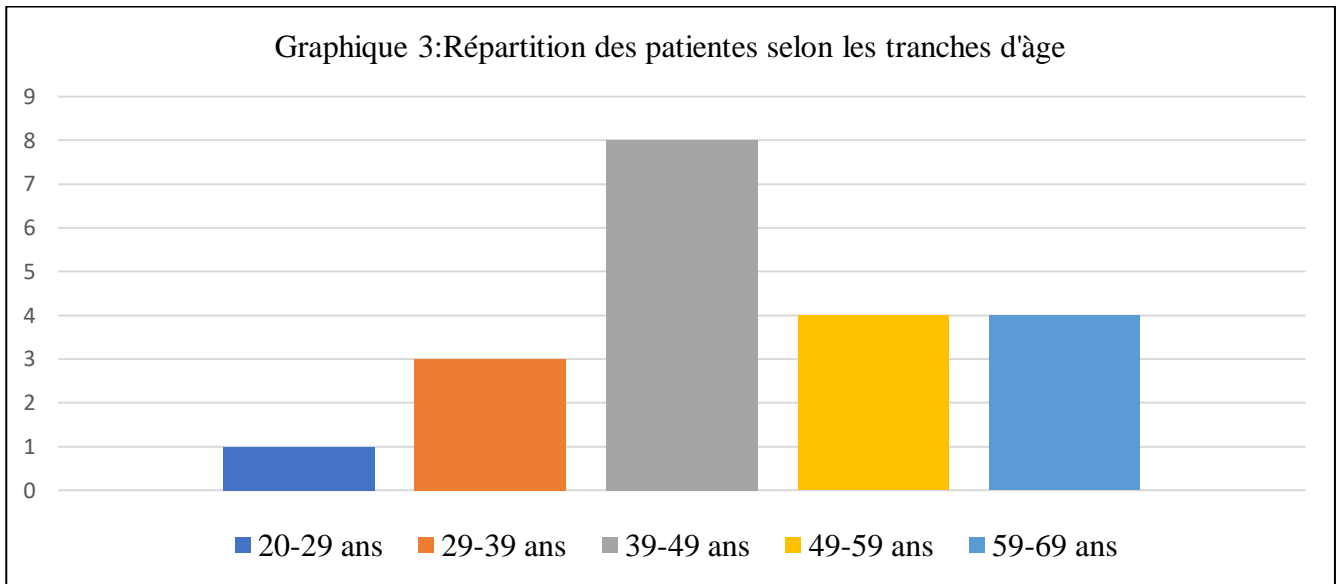
Les caractéristiques initiales des patientes sont présentées comme suit :

1. Répartition des patientes traitées par la VRB métronomique par tranche d'âge :

La moyenne d'âge de survenue de cancer du sein chez nos patientes était de 47,75 ans avec des extrêmes allant de 28 à 69 ans

Tableau 06 : Répartition des patientes traitées par la VRB métronomique par tranche d'âge

Tranche d'âge	Nbre de malades	Pourcentage
20-29 ans	01	05%
29-39 ans	03	15%
39-49 ans	08	40%
49-59 ans	04	20%
59-69 ans	04	20%
Total	20	100%



2. Répartition des patientes traitées par la VRB métronomique en fonction des antécédents :

2.1. ANTCD médicaux :

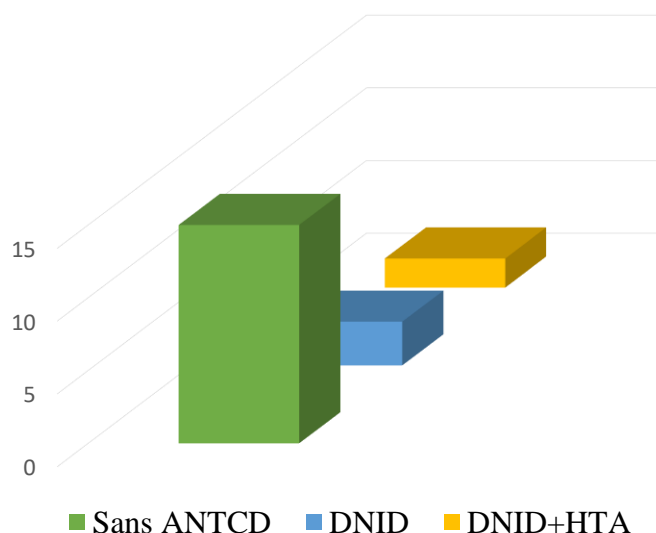
Savoir les antécédents médicaux des patientes est très important dont le but est de vérifier et chercher la notion de neuropathies induites par des traitements antérieurs

05 malades ont déjà des antécédents médicaux avec un pourcentage de 25%.

Tableau 07 : Répartition des patientes traitées par la VRB métronomique en fonction des antécédents médicaux :

Antécédent	Nbre de malades	Pourcentage
DNID	03	15%
HTA+DNID	02	10%
Sans ANTCD	15	75%
Total	20	100%

Graphique 04: Répartition des patientes selon les ANTCD médicaux



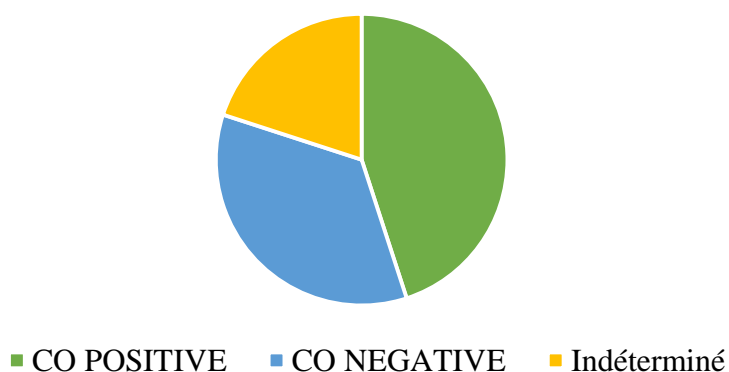
2.2. Répartition des patientes traitées par la VRB métronomique en fonction de la prise de contraception orale « CO » :

Dans notre étude, le moyen contraceptif utilisé par nos patientes était la pilule type oestroprogestatif. La durée de la contraception hormonale n'a pas été rapportée.

Tableau 08: Répartition des patientes traitées par la VRB métronomique en fonction de la prise de contraception orale CO :

La prise du CO	Nbre de malades	Pourcentage
Positive	09	45%
Négative	07	35%
Indéterminé	04	20%
Total	20	100%

Graphique 05: Répartition des patientes selon la prise de la cotraception orale



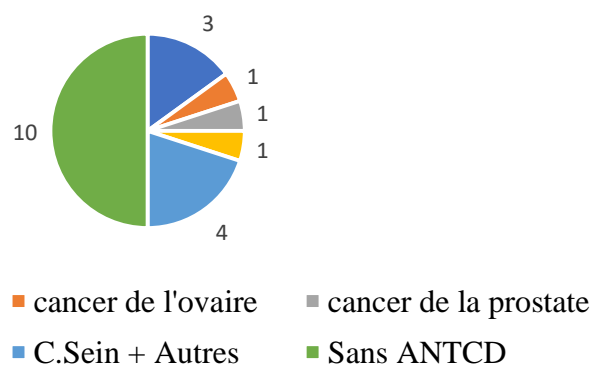
2.3. Répartition des patientes traitées par la VRB métronomique en fonction des antécédents familiaux :

On cherche la prédisposition génétique au cancer.

Tableau 09: Répartition des patientes traitées par la VRB métronomique en fonction des antécédents familiaux :

Antécédent	Nbre de malades	Pourcentage
Cancer du sein	03	15%
Cancer.Prostate + Autres Cancers	01	05%
Cancer de l’ovaire	01	05%
Cancer du sein + Autres cancers	04	20%
Autres Cancers	01	05%
Patientes sans ANTCD	10	50%
Total	20	100%

Graphique 06 :Répartition des patientes selon les ANTCD familiaux



Sept patientes (35%) avaient des antécédents familiaux de cancer du sein à des degrés différents de parenté (Tableau 10).

Tableau 10 : Répartition des patientes qui avaient du CS familial selon le degré de parenté :

Degré de lien	Nbre de malades	Pourcentage
Degré 1 (Mère, sœur,)	03	42,86%
Degré 2(cousines, tantes)	02	28,57%
Degré 1 + 2	02	28,57%
Total	07	100%

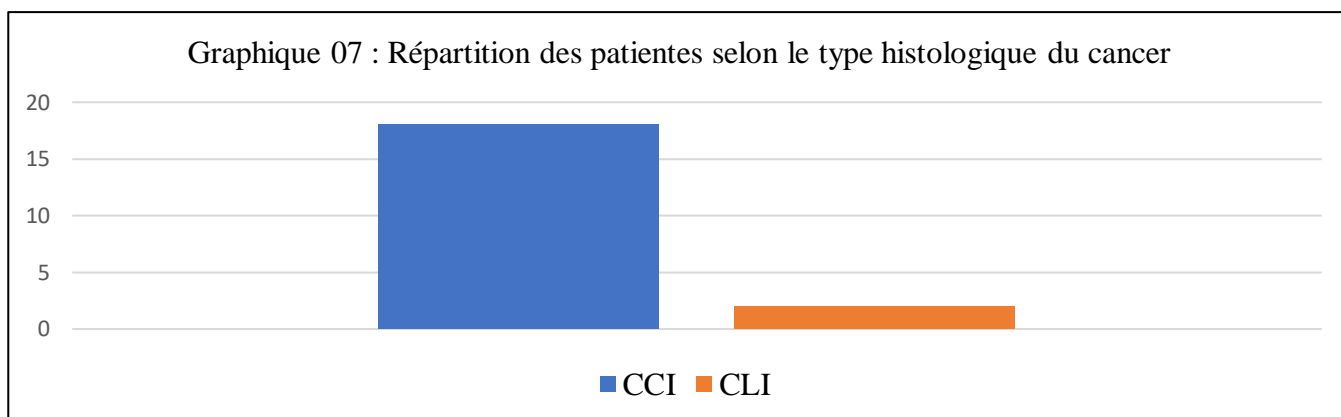
3. CLASSIFICATION :

3.1. Répartition des patientes traitées par la VRB métronomique en fonction de type histologique :

Le carcinome canalaire infiltrant (CCI) représentait le type histologique le plus fréquent dans notre série avec un pourcentage de 90%, suivi de carcinome lobulaire infiltrant chez 02 patientes (10% des cas).

Tableau 11: Répartition des patientes traitées par la VRB métronomique en fonction de type histologique de cancer du sein :

Type de cancer	Nbre de malades	Pourcentage
CCI	18	90%
CLI	02	10%
Total	20	100%



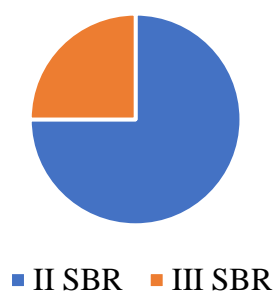
3.2. Répartition des patientes traitées par la VRB métronomique en fonction de grade SBR de cancer du sein :

L'étude anatomopathologique a précisé le grade histopronostique SBR chez toutes les patientes. Le grade II a représenté 75% (Tableau 12).

Tableau 12: Répartition des patientes traitées par la VRB métronomique en fonction de grade SBR de cancer du sein :

Grade de cancer	Nbre de malades	Pourcentage
II SBR	15	75%
III SBR	05	25%
Total	20	100%

Graphique 08 : Répartition des patientes selon le grade SBR de cancer du sein



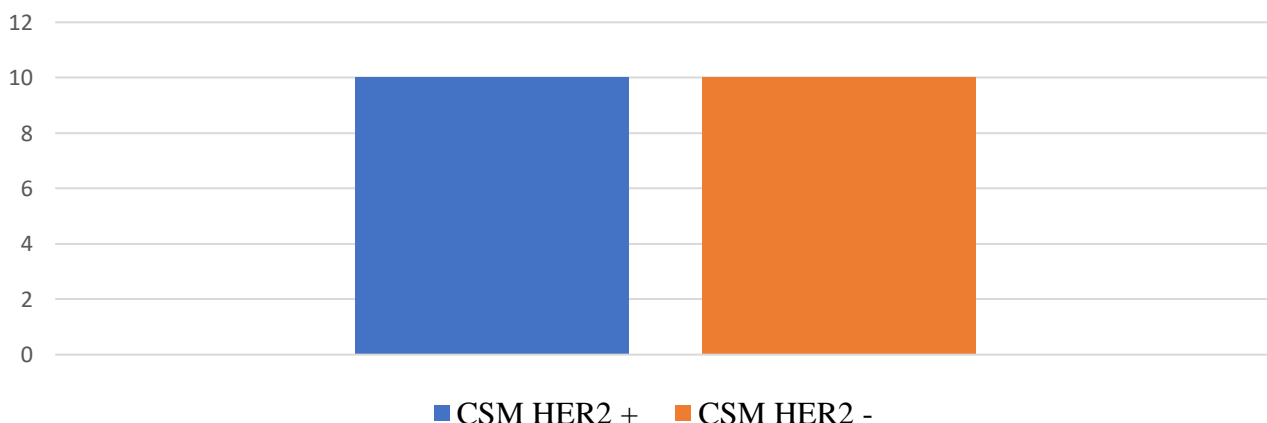
3.3. Répartition des patientes traitées par la VRB métronomique en fonction de l'expression de la HER2 :

L'étude de l'oncogène HER2/Neu a été réalisée chez toutes les patientes et qui a montré une surexpression de l'HER2/Neu chez 50% de nos patientes:

Tableau 13 : Répartition des patientes traitées par la VRB métronomique en fonction de l'expression de la HER 2 :

Type de cancer	Nbre de malades	Pourcentage
CSM HER2 Positif	10	50%
CSM HER2 Négatif	10	50%
Total	20	100%

Graphique 09 : Répartition des patientes selon l'expression de la HER2:



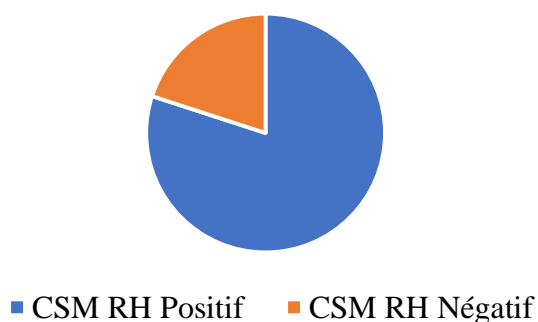
3.4. Répartition des patientes traitées par la VRB métronomique en fonction de l'expression des récepteurs hormonaux RH :

La recherche des récepteurs hormonaux a été faite chez toutes les patientes, et ils n'ont été positifs chez 80% des cas, soit 16 cas.

Tableau 14 : Répartition des patientes traitées par la VRB métronomique en fonction de l'expression des récepteurs hormonaux RH :

Type de cancer	Nbre de malades	Pourcentage
CSM RH+	16	80%
CSM RH-	04	20%
Total	20	100%

Graphique 10 : Répartition des patientes en fonction de l'expression des récepteurs hormonaux :



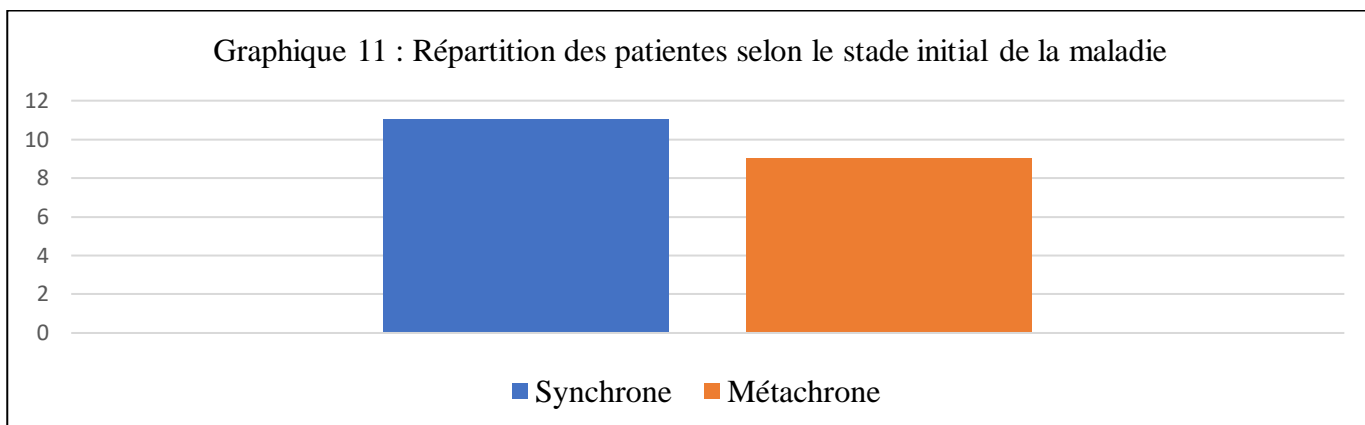
3.5. Répartition des patientes traitées par la VRB métronomique en fonction du stade initial de la maladie :

La majorité de nos patientes étaient métastatiques d'emblée (55%).

Tableau 15 : Répartition des patientes traitées par la VRB métronomique en fonction du stade initial de la maladie :

Type de métastase	Nbre de malades	Pourcentage
Métastases synchrones	11	55%
Métachrone	09	45%
Total	20	100%

Graphique 11 : Répartition des patientes selon le stade initial de la maladie



4. RESULTATS CLINIQUES :

4.1. Le délai entre le début des symptômes et la 1^{ère} consultation :

C'est le délai entre le début de la maladie et la première consultation. Le délai patient dans notre série était compris entre un mois et 26 mois (> 2 ans) avec une moyenne de 7,84 mois (une longue durée avant la première consultation). La majorité des patientes consultaient après 2 mois.

Tableau 16 : Répartition des patientes traitées par la VRB métronomique en fonction du délai entre le début des symptômes et la 1^{ère} consultation :

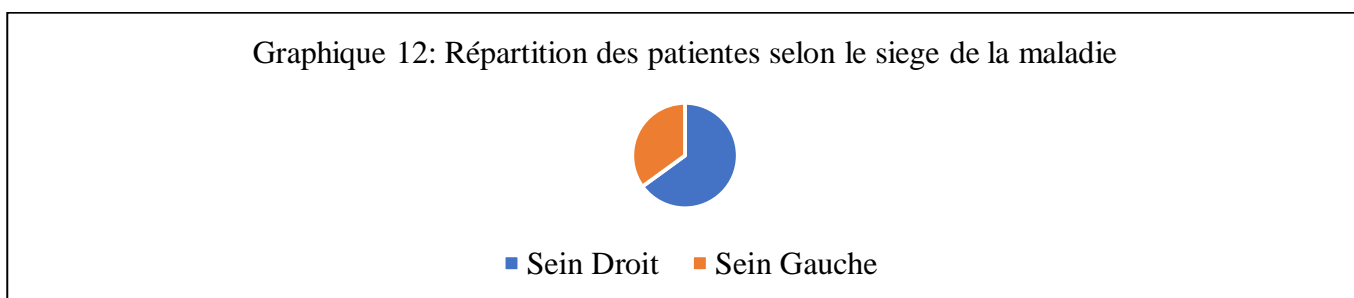
La délai patient	Nbre de malades	Pourcentage
01-06 mois	11	55%
06-12 mois	03	15%
12-26 mois	06	30%
Total	20	100%

4.2. LE SIEGE DE LA MALADIE :

Tableau 17 : Répartition des patientes traitées par la VRB métronomique en fonction du siège du cancer du sein :

Siège	Nbre de malades	Pourcentage
Sein droit	13	65%
Sein gauche	07	35%
Total	20	100%

Graphique 12: Répartition des patientes selon le siege de la maladie



4.3. Les sites des métastases :

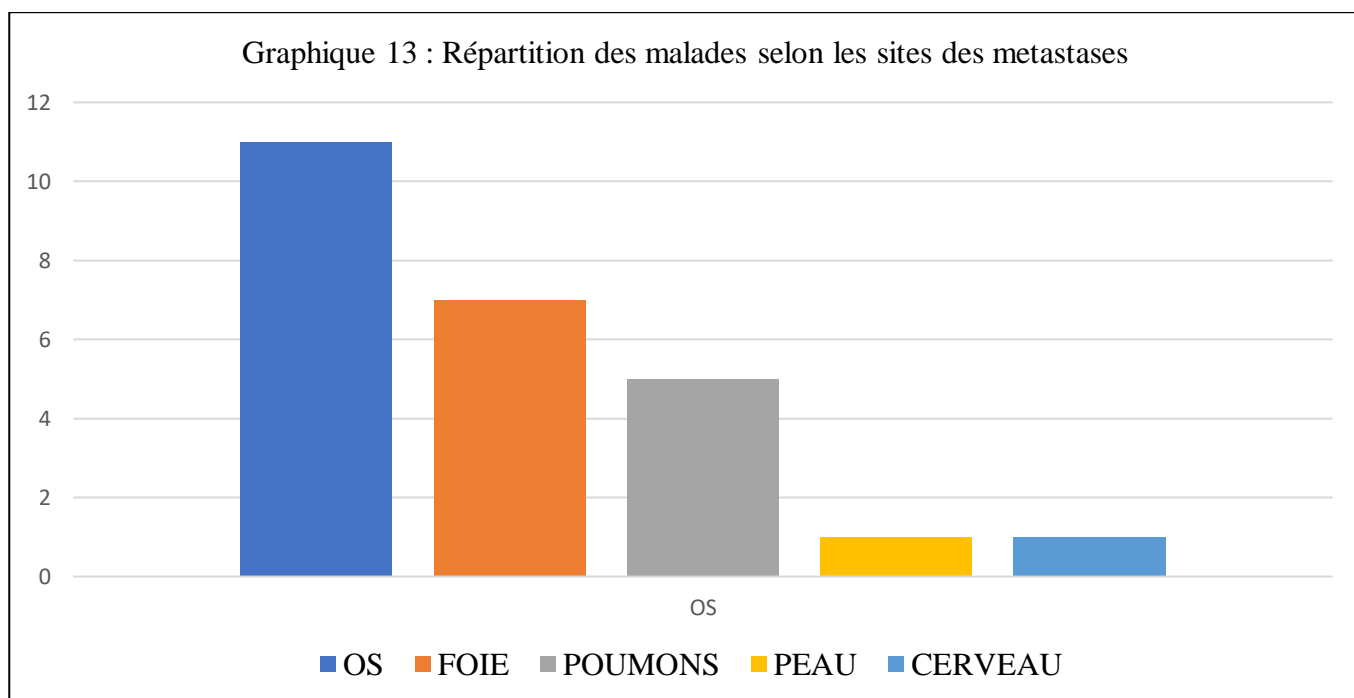
Les métastases osseuses occupaient la première place, suivies de métastases hépatiques.

Le nombre moyen de sites métastatiques à distance était de 2 avec des extrêmes allant de 1 à 3 sites métastatiques.

Tableau 18 : Répartition des patientes traitées par la VRB métronomique en fonction des sites des métastases :

Site	Nbre de malades	Pourcentage
Os	05	25%
Foie	03	15%
Poumons	02	10%
Cerveau	01	05%
Os + foie + poumon	01	05%
Os + foie	05	25%
Os + poumons + peau	01	05%
Os + poumons	02	10%
Total	20	100%

Graphique 13 : Répartition des malades selon les sites des métastases



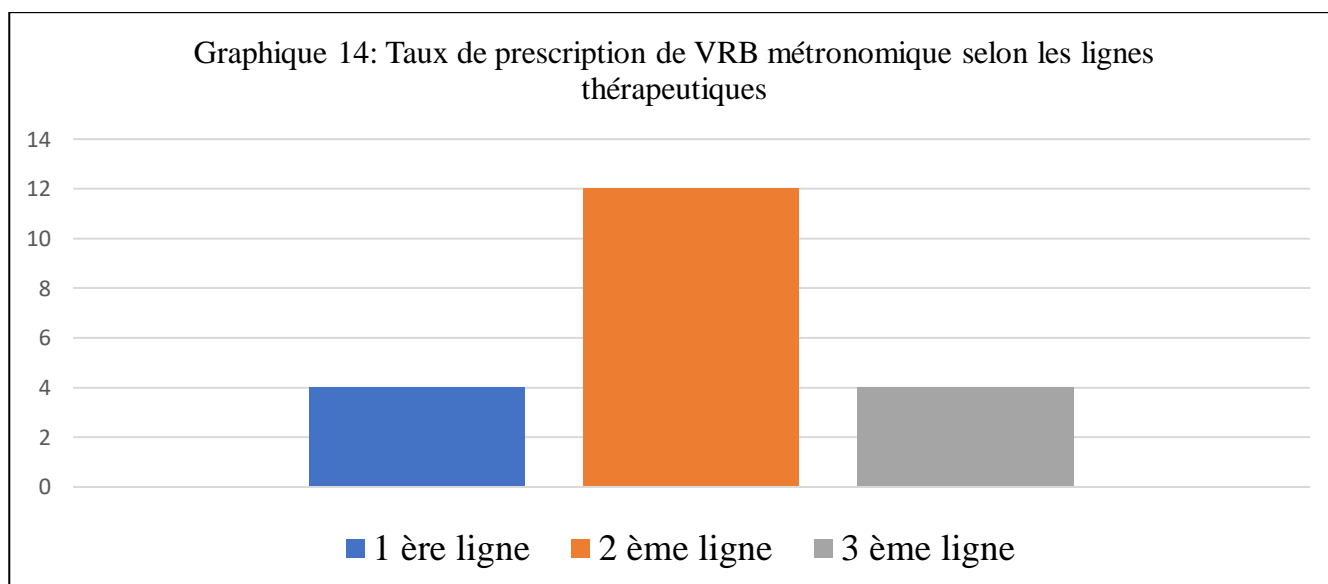
5. LE TRAITEMENT VINORELBINE METRONOMIQUE :

5.1. La ligne thérapeutique :

Le schéma Navelbine® métronomique a été recommandé dans 60% des cas comme une deuxième ligne thérapeutique.

Tableau 19 : Taux de prescription de VRB métronomique selon les lignes thérapeutiques :

La ligne thérapeutique	Nbre de malades	Pourcentage
1 ère ligne	04	20%
2 -ème ligne	12	60%
3 -ème ligne	04	20%
Total	20	10%



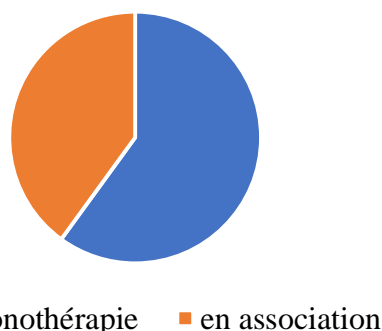
5.2. Selon l'expression de la HER2 neu :

La Navelbine® a été prescrite seule en monothérapie en 60% et en 40% associée au trastuzumab (en cas de HER2 positif) sol inj.

Tableau 20 : Taux de prescription de VRB métronomique selon l'expression de la HER2 NEU :

L'expression de la HER2	Nbre de malades	Pourcentage
En monothérapie (HER2-)	12	60%
En association au Trastuzumab (HER2 +)	08	40%
Total	20	100%

Graphique 15: Taux de prescription de la VRB selon l'expression de la HER2:



5.3. L'efficacité :

Seize patientes (16) sont évaluables en matière d'efficacité.

Une efficacité antitumorale a été observées dès les premiers évaluations cliniques chez 04 patientes, justifiée par :

- ✓ L'assèchement des lésions
- ✓ La fistulisation de la masse tumorale
- ✓ Diminution de la masse tumorale et la réduction des signes inflammatoires
- ✓ Réponse sur les nodules de perméation (disparition)

Mais aussi des réponses partielles confirmées ont été documentées .il s'agit de **deux** réponses radiologiques partielles **RP** de 52% chez deux patientes.

Des stabilités radiologiques sont observées chez la majorité des autres patientes qui sont en cours de traitement.

Quatre patientes n'ont pas encore fait leurs évaluation radiologiques (nouvellement recrutées).

Tableau 21 : Interprétation radiologique chez les patientes traitées par VRB métronomique lors des **premières évaluations** :

Interprétation	Nbre de malades	Pourcentage
Réponse partielle RP	06	37,50%
Stabilité S	05	31,25%
Progression P	05	31,25%
Total	16	100%

Quatre (04) patientes ont obtenu une **SSP** supérieure à une année avec un intervalle de [12 mois - 23 mois]. La survie sans progression **médiane** est de 04 mois soit 16 semaines avec un intervalle de [01mois-23mois].

La survie globale n'a pas été calculée (un seul cas de décès).

5.4. La toxicité :

Les 20 patientes ont été évaluables en matière de toxicité.

Les effets secondaires observés étaient généralement légers et négligeables, ne dépassent pas le grade 1, **une seule différence dans la toxicité aigüe (Neutropénie)** de grade 3 a été observée et corrigée par la prise de Granocytes® sol inj avec une réduction des doses de Vinorelbine à 40 mg par jour 3 fois par semaines pendant 21 jours.

Tableau 22 : Pires évènements de toxicité par grade et nombre de patientes.

Toxicité	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
<u>Hématologique</u>					
Anémie	03	-	-	-	-
Thrombopénie	01	-	-	-	-
Neutropénie	03	01	-	01	-
<u>Digestive</u>					
Constipation	04	02	-	-	-
Vomissements	01	03	-	-	-
Nausées	-	05	-	-	-
Diarrhée	-	03	-	-	-
<u>Neuropathie</u>					
périphérique	05	-	-	-	-
Iléus paralytique	02	01	-	-	-
Asthénie	05	02	-	-	-

On a observé trois cas de toxicité cardiaque dues au traitement Trastuzumab qui correspond à deux cas de chute de FEVG de 18 points et une chute de 14 points, cette toxicité a induit le report du traitement Trastuzumab et le recontrôle de l'activité cardiaque.

Tableau 23 : nombre de réduction du traitement VRB métronomique chez les patientes étudiées

REDUCTION	Nbre de malades	Pourcentage
REDUCTION	01	05%
PAS DE REDUCTION	19	95%
Total	20%	100%

5.5. Lesreports du traitement :

Les cures de VRB chimiothérapies ont été reportées 3 fois chez 3 patientes à cause de la toxicité hépatique, une leucopénie ; et une mauvaise tolérance.

Tableau 24 : Taux des reports chez les patientes traitées par la VRB métronomique :

Report	Nbre de malades	Pourcentage
Report	03	15%
Pas de report	17	85%
TOTAL	20	100%

5.6. ARRET DU TRAITEMENT :

A la fin de l'étude ; les médecins ont arrêté le traitement pour 10 malades et une 11^{ème} malades est décédée par une infection confirmée du COVID-19, les **09** autres patientes poursuivent leurs traitements.

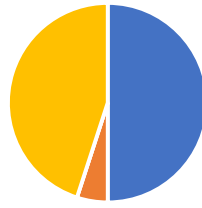
Tableau 25 : résultats de fin de l'étude :

Situation	Nbre de malades	Pourcentage
En cours de traitement	09	45%
Arrêt du traitement	11	55%
Total	20	100%

Tableau 26 : Taux des motifs d'arrêt du traitement chez les patientes traitées par la VRB métronomique :

Motif d'arrêt	Nbre de malades	Pourcentage
Progression	10	50%
Décès	01	05%
Total	11	55%

Graphique 16 : Taux des motifs d'arrêt du traitement



■ Progression ■ Décès ■ En cours de TT

Remarque : Il n'y a pas eu d'arrêt du traitement pour motif de toxicité

DISCUSSION

I.EPIDEMIOLOGIE :

Il s'agit d'une étude d'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de Navelbine® orale métronomique comme traitement pour des patientes atteintes de cancer du sein métastatique seul en monothérapie ou associée au trastuzumab solution injectable.

Le cancer du sein occupait la première place de l'ensemble des cas de cancer dans notre wilaya mais aussi dans notre service d'Oncologie médicale de Sidi Ghiles avec un pourcentage de CSM de 43,25% de l'ensemble des cas de cancer du sein hospitalisés. Bien que notre échantillon soit non représentatif à l'échelle nationale, nos résultats sont concordants avec les données épidémiologiques des registres du cancer Réseau Régional Est et Sud-est Algérie pour la période de 2014-2016 avec une incidence standardisée du cancer du sein qui était de 56,6 pour 100 000 femmes (1).

Dans notre étude le pourcentage de l'observance est très satisfaisant arrive jusqu'à 100%.

Dans cette étude, on a constaté que la forme orale a plusieurs Avantages :

- ✚ Diminution du temps passé à l'hôpital pour la perfusion (diminution de risque de contamination surtout pour le cas de covid-19)
- ✚ Impact sur la vie familiale : le traitement est moins anxiogène, diminution des conséquences familiales du temps passé à l'hôpital
- ✚ Économie : diminution des coûts hospitaliers et pour la société

Les principaux facteurs de risque connus du cancer du sein sont : l'âge, la prédisposition génétique et un antécédent personnel de pathologie mammaire...

❖ L'âge

L'âge **médiane** de nos patientes était de **46** ans, la moyenne d'âge de survenue de cancer du sein chez nos patientes était de 47,7 ans avec des extrêmes allant de 28 à 69 ans, avec différence statistiquement significative entre les différentes tranches d'âge. La quatrième décennie [**39-49ans**] étant la plus touchée avec un pourcentage de **40%**, soit 08cas, la tranche de [49-59 ans] en deuxième place avec la tranche de [59-69 ans] avec des pourcentages de 20% pour chacune. Une seule patiente avait un âge inférieur à 29 ans de l'ensemble des cas inclus.

Le risque d'avoir un cancer du sein augmente avec l'âge même s'il peut atteindre des femmes à des âges très différents. Le risque de cancer du sein chez les jeunes femmes est peu élevé.

Nos résultats concordent avec les résultats publiés par le Registre des Tumeurs d'Alger, qui a noté que la tranche d'âge modale est à **40-44 ans** : C'est la tranche d'âge à laquelle on enregistre le nombre de cas le plus élevé, les fréquences cumulées montrent **que** 53% des cancers du sein surviennent avant l'âge de **49 ans**, l'âge **médian** et l'âge moyen se situent à **45 ans**, les premiers cas surviennent dès l'âge

de 20 ans alors que l'ascension de la courbe d'incidence commence à **39 ans** et le taux d'incidence le plus élevé se situe à 65 ans.

C'est la raison pour laquelle, en Algérie, toutes les femmes âgées de 50 à 74 ans sont invitées, dans le cadre du dépistage organisé du cancer du sein, à réaliser, tous les deux ans.

❖ Diabète de type 2- cancer du sein :

Analysé les liens complexes existant entre ces deux maladies fréquentes est très important.

L'incidence du cancer du sein chez les femmes diabétiques non insulino-dépendant est élevée, 25% des femmes de l'étude ont déjà un diabète de type 2.

Les liens existants entre diabète et cancer du sein sont expliqués par des facteurs de risque communs (surpoids/obésité, erreurs alimentaires qualitatives et quantitatives, sédentarité), des modifications biologiques et l'impact de certains traitements anti-diabétiques et antihormonaux.

Les antidiabétiques oraux semblent influencer de manière divergente la survenue de cancer. La metformine paraît jouer un rôle favorable en diminuant légèrement le risque de survenue de cancer. (53). Cet effet protecteur pourrait être dû d'une part à la baisse indirecte du taux circulant d'insuline qu'elle induit et, d'autre part, à sa capacité d'agir sur des voies de signalisation intracellulaire. En effet, cette molécule active la voie de signalisation de l'AMP-*activated protein kinase* (AMPK) qui elle-même stimule une protéine suppresseur de tumeur LKB1 (54). De plus, la metformine inhibe la voie de signalisation intracellulaire dépendante de l'insuline et d'IGF-1 favorisant la prolifération cellulaire.

Plusieurs travaux se sont intéressés à étudier si, parmi les patients présentant un cancer, le risque de mortalité était plus élevé en cas de présence concomitante ou non d'un diabète. Une récente méta-analyse regroupant 23 études a montré un risque relatif de 1,41 (IC 95% : 1,28-1,55) de mortalité, toute cause confondue, en cas de cancer chez les personnes diabétiques par rapport aux individus sans diabète. (55) . A noter que l'association est statistiquement significative uniquement pour les cancers de l'endomètre, du sein, du côlon et du rectum.

Les explications de ce risque de mortalité plus élevé chez les patients diabétiques présentant un cancer sont multiples. Tout d'abord les différents mécanismes déjà proposés favorisant la prolifération cellulaire pourraient jouer bien évidemment un rôle prépondérant. De plus la présence de comorbidités plus fréquentes chez les patients diabétiques, telles que la maladie coronarienne, l'insuffisance cardiaque ou rénale, peut influencer le clinicien à traiter ces patients de manière moins agressive sur le plan oncologique.

Le patient diabétique est aussi à risque plus élevé de développer des complications potentiellement mortelles sur des interventions en lien avec un cancer.

Enfin, la prise en charge du cancer peut détourner l'attention du patient et de son soignant de la prise en charge diabétique et ainsi accélérer la progression des complications liées au diabète. Les médecins confrontés à une patiente diabétique traitée pour un cancer du sein ont un rôle pour choisir le meilleur anti-diabétique et mettre en œuvre des mesures hygiéno-diététiques. Les femmes diabétiques sans cancer du sein devraient participer aux programmes organisés de dépistage et bénéficier d'un examen clinique mammaire annuel.

❖ HTA et cancer du sein :

Certains chercheurs suggèrent un lien entre certains médicaments antihypertenseurs et la malignité. L'utilisation pendant au moins dix ans d'inhibiteurs calciques (médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle), multiplierait par 2,4 le risque de cancer canalaire du sein (le plus fréquent), et par 2,6 celui d'une tumeur lobulaire. Tel est le résultat d'une étude menée par des chercheurs américains du Centre Hutchinson de recherche à Seattle (Etat de Washington) sur le cancer, dont les conclusions ont été publiées dans le Journal of the American Medical Association "JAMA InternalMedicine" (56).

À la lumière des données actuelles, le rapport des différentes études soulève des questions, mais ne fournit pas de réponses fermes. Bien qu'intéressant, les résultats des données publiées sont en grande partie des résultats contradictoires.

Dans notre étude, 10% des patientes étaient hypertendues et sous mono ou bithérapies par les antihypertenseurs.

❖ Contraception -cancer du sein (57) :

La majorité des études publiées n'ont pas retrouvé, toutes femmes confondues, d'élévation du risque de cancer du sein liée à la contraception orale (CO). Plusieurs études se sont particulièrement attachées à l'élévation du risque de cancer du sein avant 45 ans.

Certaines ont montré une légère élévation du risque pour une durée globale de la prise plus longue, en particulier pour une longue durée avant la première grossesse à terme.

Pour les femmes plus âgées, aucune élévation de ce risque liée à la CO n'a été évoquée, certaines études montrant même une possible réduction.

Dans notre étude, 45% des femmes atteintes de la maladie ont été mises sous contraception orale après les grossesses. Un pourcentage qui n'est pas vraiment loin du pourcentages (35%) des patientes n'ont

pas pris de la contraception orale. On a remarqué aussi que la contraception orale, globalement, n'augmente pas le risque de développer un cancer du sein. Il n'y a pas de surrisque en cas d'antécédents familiaux. On observe parfois un surrisque chez les femmes jeunes, en cours d'utilisation.

❖ Hérédité-cancer du sein

On sait que différents facteurs peuvent favoriser l'apparition d'altérations génétiques au sein des cellules normales : l'âge, les radiations, certains agents chimiques (comme l'alcool ou le benzène) ou biologiques (comme les papillomavirus humains), une alimentation déséquilibrée, la fumée du tabac, etc.

L'altération génétique peut également être héritée de l'un et/ou l'autre des parents : le patrimoine génétique d'une personne est en effet le résultat d'une combinaison de celui de son père et de sa mère. Dans ce cas, la personne présente cette anomalie dans toutes les cellules de son corps, dès sa naissance (elle est constitutionnelle et non acquise) ; on parle alors de prédisposition génétique au cancer.

Dans cette situation, une étape du processus tumoral (l'acquisition d'une mutation génétique favorisant le développement d'un cancer) est franchie d'entrée et le risque de cancer de cette personne est alors plus élevé que celui de la population générale, ce que confirment les données épidémiologiques.

Les formes familiales de cancers du sein ou de l'ovaire surviennent plus précocement : l'âge moyen au diagnostic chez ces personnes est respectivement de 43 et de 55 ans contre 63 ans et 65 ans pour les personnes sans prédisposition. (58).

Cette étude a montré que 07/10 femmes (soit un pourcentage de 70%) des patientes qui ont des antécédents familiaux ; ont un cancer du sein seul ou associé à d'autres cancers ; dans la famille avec un degré de parenté 1 (parents, frères, sœurs) et 2 (cousines, tantes, oncles) ; 10% ont du cancer de l'ovaire et 10% ont un cancer de la prostate. Des taux élevés confirmant les données de la littérature. Ceci soulève l'hypothèse d'absence ou de manque des méthodes de recherche des mutations génétiques pour identifier la prédisposition génétique responsables de divers cancers.

II. CARACTÉRISTIQUES HISTOLOGIQUES DE LA TUMEUR :

❖ Type histologique :

Le type histologique joue un rôle très important dans le pronostic de la maladie. La valeur pronostique du type histologique peut être classée en quatre groupes : excellent, bon, mauvais et très mauvais pronostique

Le carcinome canalaire infiltrant (CCI) représentait le type histologique le plus fréquent dans notre série avec un pourcentage de 90%, suivi de carcinome lobulaire infiltrant chez 2 patientes (10% des cas), ce qui concorde avec la littérature détaillée précédemment dans la partie théorique.

❖ Grade histo-pronostique SBR :

Toutes les études montrent que le risque métastatique et la survie sont fortement déterminés par le grade ; plus le grade est élevé, plus le pronostic est mauvais. Ainsi, le grade histopronostique constitue un facteur pronostique indépendant en matière de cancer du sein et influence significativement la survie globale (59).

L'étude anatomopathologique a précisé le grade histopronostique SBR chez la totalité des patientes. Dans notre étude, nous constatons la prédominance du grade II et III de pronostic intermédiaire et défavorable.

Le grade II a représenté 75% et le grade III a représenté 25%.

❖ Récepteurs hormonaux :

Ce sont des facteurs pronostiques puisque l'expression de ces récepteurs est un élément de bon pronostic et surtout prédictif de la réponse au traitement hormonal.

La recherche des récepteurs hormonaux a été faite chez la totalité des patientes, et ils n'ont été négatifs que chez 20% des cas, soit 4 cas. Ils ont été positifs pour les autres 18 patientes (80%).

❖ Étude de l'oncogène HER2 /neu :

La détermination de l'Her2neu se fait par immunohistochimie, complétée éventuellement par des techniques d'hybridation in situ chromogénique (CISH) ou par fluorescence (FISH). Sa surexpression a une valeur pronostique

L'étude de l'oncogène HER2/Neu a été réalisée chez toutes les patientes et qui a montré une surexpression de l'HER2/Neu chez la moitié 50% de nos patientes, soit 10 cas : Score 3+ chez 4 cas (33,33%) ; Score 2+ chez 3 cas (25%) et Score 1+ chez 3 cas (25%).

❖ Stade initial de la maladie :

Le stade initial du cancer du sein lors de la première consultation dépend principalement du délai patient entre le début de la maladie et la consultation pour la prise en charge.

Un pourcentage très important de 55% soit 09 patientes est le taux des métastases d'emblée(synchrone) ; alors que les métastases métachronisme ont un pourcentage de 45%, : marquant ainsi la corrélation entre le délai tardif entre le début de la maladie et la première consultation observé dans notre série et le taux élevé des métastases d'emblée ;et cela peut être expliqué par le niveau socioéconomique de la région qui est à vocation agricole et l'absence de sensibilisation de la population sur le risque de survenu de ce cancer.

❖ *Délai entre le début de la maladie et la première consultation :*

Le retard de la prise en charge thérapeutique peut aggraver le pronostic du cancer du sein. Le délai de consultation clinique dans notre série était tardif (7,84 mois en moyenne) et 55% des patientes ont eu un délai de consultation 2-6 mois. Ceci peut être expliqué par le manque d'information de nos patientes, l'utilisation des traitements traditionnels, le problème d'accessibilité aux centres de soins, la peur du cancer, la crainte de l'ablation du sein et la pudeur, surtout en milieu rural où les femmes dépendent de leurs maris.

De ce fait, nous proposons; Des efforts orientés vers une bonne information de la population à risque, une meilleure accessibilité au dépistage et une formation médicale continue afin de permettre un diagnostic et une prise en charge précoce.

Des études seront nécessaires pour enquêter sur ces associations, en particulier dans ces zones d'ombre, où de forts liens familiaux et des considérations culturelles existent.

III.CLINIQUE :

❖ *Sein atteint :*

La palpation du sein et des aires ganglionnaires qui le drainent (axillaires et sus claviculaires), doivent être douce, précise, méthodique, comparative et effectuée selon des techniques recommandées. Elle doit être guidée éventuellement par les données recueillies lors de l'interrogatoire ou de l'inspection (60).

La palpation permet également d'apprécier les caractéristiques de la tumeur, son siège, sa taille, ses limites, sa consistance, sa forme, sa fixité et l'existence d'une extension au plan superficiel ou profond par des manœuvres bien connues (60).

On retrouve dans la littérature que le cancer du sein est en général unilatéral et un peu plus souvent du côté gauche. Il atteint rarement les deux seins de manière simultanée (1% -2% des cas) (61). Contrairement à nos résultats de notre série, les patientes avaient une atteinte unilatérale avec une prédominance du côté droit dans 65% des cas versus 35% pour le côté gauche.

❖ *Siège des métastases des cancers du sein :*

Tous les organes peuvent être atteints, mais plus particulièrement le squelette, l'appareil pleuropulmonaire et, le foie et le cerveau.

Dans notre étude, les métastases sont réparties entre métastases osseuses seules (25%), métastases osseuses associées à des métastases hépatiques (25%), métastases hépatiques seules (15%), pulmonaires (10%), cérébrales (05%) et cutanée (05%).

IV.TRAITEMENT :

❖ Ligne thérapeutique :

Le schéma Navelbine® métronomique a été recommandé 60% comme une deuxième ligne thérapeutique, 20% comme troisième ligne et 20% dans la première ligne.

❖ Selon l'expression de la HER2 NEU :

La Navelbine® a été prescrite seule en monothérapie en 60% et en 40% associée au trastuzumab (le cas de HER2 positif) sol injectable.

❖ Efficacité :

Le critère d'évaluation clinique est le délai avant l'échec du traitement ou la survie sans progression.

La SSP est un critère d'évaluation principal car il s'agit d'une mesure composite qui co-estime le temps entre la randomisation et l'arrêt du traitement pour quelque raison que ce soit, y compris la progression de la maladie, la toxicité du traitement et le décès.

Il fait un compromis entre efficacité et toxicité, ce qui est d'une importance majeure pour la thérapie métronomique, en particulier lorsqu'il est testé chez des patientes qui ont déjà reçu plusieurs sortes de thérapies (hormonothérapie, radiothérapie et plusieurs lignes de chimiothérapie).

Cette étude a réussi à démontrer l'efficacité du schéma Navelbine® orale métronomique, Compte tenu des réponses tumorales partielles avec un pourcentage de 37,50% confirmées radiologiquement selon les critères RECIST 1.1 et des stabilités d'un pourcentage de 31,25%. ces taux de réponses sont influencés par un facteur très important qui est le siège des métastases, précisément l'os qui est le plus particulièrement touché. Les métastases osseuses sont évaluables et non mesurables sur le plan d'évaluation radiologique.

La survie sans progression **médiane** est de 04 mois soit 16 semaines avec un intervalle de [01mois-23mois].

Ces résultats sont très proches des résultats de l'étude de Briasoulis 2013 qui s'agissait d'une étude de sélection de dose de Vinorelbine orale métronomique pour le traitement des patients atteints de CPNPC métastatique, de cancer du sein et de la prostate qui avaient rechuté après un traitement antérieur. Cet essai n'a pas réussi à démontrer la supériorité dans l'une des trois doses étudiées au critère principal, car le TTF **médian** était de **six semaines** pour les trois bras et les taux de TTF à 4 et 6 mois ne différaient pas non plus entre les trois bras. Compte tenu des réponses tumorales objectives, une rémission partielle a été confirmée dans quatre cas et a duré jusqu'à 49 semaines. Deux des réponses objectives se sont produites chez des patients traités dans le bras recevant la dose supérieure et ont duré plus longtemps que les réponses objectives obtenues avec les doses plus faibles (62,63).

❖ Toxicité :

Les effets secondaires observés étaient généralement légers et négligeables, ne dépassent pas le grade 1, une seule différence dans la toxicité aiguë (Neutropénie) de grade 3 a été observée et corrigée par la prise de Granocytes® sol inj avec une réduction des doses de Vinorelbine à 40 mg par jour 3 fois par semaines pendant 21 jours

L'efficacité du traitement dans notre série est venue sans cout de toxicité cliniquement significative, assurant ainsi cette caractéristique de la chimiothérapie métronomique, de plus, des toxicités connues pour se produire avec des médicaments qui inhibent la voie VEGF - VEGFR-2 n'ont pas été observées avec la Vinorelbine métronomique, ce qui confirme qu'une combinaison de ces deux thérapies anti angiogéniques serait probablement réalisable. Cette étude renforce les résultats de l'étude de dose de phase IA en confirmant que la Vinorelbine orale métronomique peut être administrée en toute sécurité à des doses allant jusqu'à 50 mg trois fois par semaine et qu'elle peut produire une activité antitumorale de longue durée à cette dose sans toxicité manifeste (62,63).

❖ Report de traitement :

Les cures de VRB chimiothérapies ont été reportées 3 fois chez 3 patientes à cause de la toxicité hépatique, une leucopénie ; et une mauvaise tolérance.

❖ Motif d'arrêt :

A la fin de l'étude ; les médecins ont arrêté le traitement pour 10 malades à raison du progression (50%) et une malade (05%) est décédée par une infection confirmée du COVID-19, les 09 autres patientes poursuivent leurs traitements (45%).

CONCLUSION

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquemment rencontré et le plus redouté chez les femmes. Existant déjà à l'antiquité, et avec des millions de nouveaux cas dans le monde, il constitue un réel problème de santé publique. Il est caractérisé par une prolifération incontrôlée des cellules. Sa prise en charge varie d'un individu à un autre en fonction des facteurs de risques, des antécédents, du caractère héréditaire du cancer, et du moment du diagnostic.

Néanmoins, les toxicités et les résistances qui émergent, nécessitent de repenser les traitements et de les optimiser. Des études ont mis en évidence un mécanisme différent de la chimiothérapie à une dose métronomique et les nouvelles thérapeutiques défient la place de la chimiothérapie dans le cancer du sein métastatique.

En conclusion, en tenant compte de l'activité antitumorale et de la durée de la réponse, de la toxicité négligeable de la dose administrée et de l'absence d'accumulation de médicament au fil du temps, nous suggérons que la Vinorelbine orale ; une molécule gérable et efficace ; en voie métronomique justifie une enquête plus approfondie en association avec des schémas de chimiothérapie conventionnels ou des thérapies angiogéniques ciblées à la dose de 50 mg administrée tous les deux jours, trois fois par semaine.

Enfin, ces données renforcent le concept selon lequel la planification métronomique offre un nouvel avenir pour l'utilisation de la chimiothérapie cytotoxique, en particulier dans les cas de cancer métastatiques incurables.

LISTES DES ANNEXES

ANNEXE 1 : LES DIFFERENTS GRADES DU CANCER DU SEIN (SBR).....	54
ANNEXE 2 : SCORE D'ALLRED.....	55
ANNEXE 3 : CRITÈRES D'INTERPRÉTATION DU MARQUAGE IMMUNOHISTOCHIMIQUE D'HER2 SELON LES RECOMMANDATIONS DE L'ASCO 2013.....	56
ANNEXE 4 : EVALUATION DE L'ETAT GENERALE SELON L'ECHELLE DE L'OMS	57
ANNEXE 5 : CRITÈRES RECIST VERSION 1.1.....	58
ANNEXE 6 : EVALUATION DE LA TOXICITE HEMATOLOGIQUE SELON L'ECHELLE DE L'OMS	59
ANNEXE 7 : FICHE TECHNIQUE NAVELBINE-CANCER DU SEIN METASTATIQUE ...	62

Annexe 1 : les différents grades du cancer du sein (Grade de Scarff-Bloom-Richardson SBR) :

Grade	Score total	Description
I	3 à 5	Tumeur de bas grade (bien différenciée) qui ne semble pas se développer rapidement et qui est peu susceptible de se propager
II	6 à 7	Tumeur de grade intermédiaire (modérément différenciée) dont les caractéristiques varient entre celles des tumeurs de grade 1 et de grade 3.
III	8 à 9	Tumeur de haut grade (peu différenciée ou indifférenciée) qui a tendance à se développer rapidement et qui est susceptible de se propager

Annexe 2: Score d'Allred

Marquage nucléaire	Intensité
Pas de marquage 0	
< 1% 1	Faible 1
1-10% 2	Modéré 2
11-33% 3	Fort 3
34-66% 4	
67-100% 5	

Total des scores : 0-2 négatif

≥ 3 Positif

Annexe 3 : Critères d'interprétation du marquage immunohistochimique d'HER2 selon les recommandations de l'ASCO 2013.

Score	Marquage	Interprétation
0	Absence ou, $\leq 10\%$ cellules positives	Négatif
1+	$> 10\%$ cellules positives, marquage membranaire incomplet faible.	Négatif
2+	$> 10\%$ cellules positives, marquage membranaire incomplet faible/modéré	Cas douteux
3+	$> 10\%$ cellules positives, marquage membranaire complet intense.	Positif

Annexe 4 :évaluation de l'état générale selon l'échelle de l'OMS

Indice de performance de l'OMS : autonomie et état physique

0 = activité normale sans restriction

1 = restreint pour des activités physiques importantes, mais patient ambulant et capable de fournir un travail léger

2 = ambulant et capable de se prendre en charge, mais incapable de fournir un travail et alité pendant moins de 50 % de son temps

3 = capacité de prise en charge propre beaucoup plus limitée. Passe plus de 50 % de son temps au lit ou dans une chaise.

4 = complètement grabataire. Incapable de se prendre en charge. Le patient reste totalement confiné au lit ou dans une chaise.

5 = décès

Annexe 5 : Critères RECIST version 1.1

Évaluation de la réponse tumorale (Nouveaux critères RECIST v 1.1)

Lésions à l'inclusion : Les lésions et les ganglions sont classés individuellement comme étant mesurable ou non mesurable.

MALADIE MESURABLE

Pour qu'une lésion soit jugée mesurable, au moins une de ses dimensions doit pouvoir être mesurée de façon précise (la dimension la plus longue, dans le plan de la prise de mesures, devra être rapportée).

Maladie mesurable Pour être mesurables, les lésions doivent présenter une mesure minimum de

- ≥ 10 mm
- Au scanner (pour autant que la largeur de bande du CT-scan soit d'au maximum 5 mm) ≥ 10 mm
- 20 mm par radiographie (=X-ray) du thorax par examen clinique (mesurable par pied à coulisse) (les lésions qui ne peuvent être mesurées précisément doivent être répertoriées comme étant non-mesurables)
- Pour qu'un ganglion lymphatique malin soit considéré pathologique et mesurable, celui-ci doit présenter un plus petit axe ≥ 15 mm (le plus petit axe étant l'axe perpendiculaire à la plus grande dimension du ganglion). Seule la longueur de ce plus petit axe sera rapportée tant à l'entrée que durant le suivi.

MALADIE NON-MESURABLE

Toutes les autres lésions, incluant les petites lésions (plus grand diamètre < 10 mm au scanner ou les ganglions lymphatiques dont le plus petit axe est \geq Maladie non-mesurable 10 mm et < 15 mm ainsi que les lésions réellement non-mesurables : maladie leptoméningée, ascite, pleurésie, péricardite, maladie inflammatoire du sein, lymphangites carcinomateuses pulmonaires ou cutanées, les masses abdomino-pelviennes décelées par l'examen clinique mais non confirmées à l'imagerie et les lésions kystiques.

Nota bene : les lésions osseuses, les lésions kystiques simples et les lésions ayant précédemment reçu un traitement local nécessitent une considération particulière.

LÉSIONS CIBLES

Les lésions cibles Sont sélectionnées parmi les lésions mesurables que présente le malade à l'entrée de l'étude. **Lésions cibles Au maximum 5 lésions cibles sont sélectionnées au total avec un maximum de 2 lésions cibles par organe.** La sélection des lésions cibles s'opérera de façon à être représentative de tous les organes envahis, en choisissant les lésions les plus grandes (dans leur plus grande dimension) qui de plus, pourront être suivies tout au long de l'essai avec la méthode utilisée lors de l'examen initial. Les ganglions lymphatiques peuvent être considérés comme lésions cibles si leur plus petit axe (mesuré au scanner) est ≥ 15 mm

C'est la somme des diamètres de ces lésions cibles (plus grand axe pour les lésions, et plus petit axe pour les ganglions) qui sera suivie au long de l'essai pour évaluer la réponse ou la progression.

LÉSIONS NON-CIBLES

Toutes les autres lésions sont identifiées comme lésions non-cibles et sont également relevées à l'inclusion. Elles ne sont pas mesurées mais sont suivies tout au long de l'essai.

CRITÈRES DE RÉPONSE AU TRAITEMENT :

LÉSIONSCIBLES

RÉPONSE COMPLÈTE (RC) : Disparition de toutes les lésions. De plus, tous les ganglions lymphatiques (cible ou non-cible), doivent avoir atteint une dimension < 10 mm dans leur plus petit axe.

Attention : les ganglions sélectionnés comme lésions cibles doivent toujours être mesurés (dimension du plus petit axe dans le plan anatomique utilisé pour l'examen BASELINE), même s'ils diminuent en taille durant l'étude et que leur petit axe devient < 10 mm

Dès lors, lorsque des ganglions sont utilisés comme lésion cible, la « somme » des dimensions des lésions n'est pas nécessairement nulle, même en cas de réponse complète, puisqu'un ganglion normal est défini comme ayant un plus petit axe < 10 mm

Pour obtenir une réponse complète chaque ganglion doit avoir atteint une dimension < 10 mm dans son plus petit axe.

RÉPONSE PARTIELLE (RP) : Diminution d'au moins 30 % de la somme des diamètres des lésions cibles par rapport à la somme initiale des diamètres (Examen BASELINE).

PROGRESSION (PD) : Augmentation ≥ 20 % de la somme des diamètres des lésions cibles par rapport à la plus petite somme des diamètres observée durant l'étude (NADIR), y compris la visite de Baseline. En plus de cette augmentation relative de 20%, cette somme doit augmenter d'au moins 0,5 cm.

Nota bene : l'apparition d'une ou plusieurs nouvelles lésions est également considérée comme progression.

Attention : s'il existe une progression par rapport au NADIR et une réponse par rapport à l'examen BASELINE, c'est la progression qui prévaut.

STABILISATION (SD) : Ni RP (ou RC), ni PD

LÉSIONS NON-CIBLES

RÉPONSE COMPLÈTE : Disparition de toutes les lésions non-cibles et normalisation des marqueurs tumoraux. Tous les ganglions lymphatiques doivent avoir atteint un petit diamètre < 10 mm

RÉPONSE INCOMPLÈTE - STABILISATION : Persistance d'au moins une lésion non-cible et/ou marqueur tumoral au-dessus des normales.

PROGRESSION : Augmentation **indiscutable** de la taille des lésions non-cibles ou apparition d'une nouvelle lésion.

RÉPONSE GLOBALE :

Lésions cibles	Lésions non-cibles	Nouvelle lésion	Réponse globale
RC	RC	Non	RC
RC	Non RC/Non PD	Non	RP
RC	Non évalué	Non	RP
RP	Non PD ou pas tous évalués	Non	RP
SD	Non PD ou pas tous évalués	Non	SD
Pas tous évalués	Non PD	Non	NON-EVALUABLE PD
PD	Indifférent	Oui ou non	PD
Indifférent	PD	Oui ou non	PD
Indifférent	Indifférent	Oui	PD

Annexe 6 : évaluation de la toxicité hématologique selon l'échelle de l'OMS

Toxicité	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Hémoglobine (Hb) VN = 13 à 17 g/dl	> 11	< LIN – 10,0 g/dL	< 10,0 – 8,0 g/dL	< 8,0 – 6,5 g/dL	< 6,5 g/dL
Leucocytes VN = 4000 à 10 000	> 4000	< LIN – 3000 / mm ³	< 3000 – 2000 / mm ³	< 2000 – 1000 / mm ³	< 1000 / mm ³
Polynucléaires neutrophiles VN = 40 à 80%	> 2000	< LIN – 1500 / mm ³	< 1500 – 1000 / mm ³	< 1000 – 500 / mm ³	< 500 / mm ³
Plaquettes VN = 15 000 à 400 000	> 100 000	< LIN – 75 000 / mm ³	< 75 000 – 50 000 / mm ³	< 50 000 – 25 000 / mm ³	< 25 000 / mm ³
Hémorragies	Absences	Pétéchies	Modérées	Moyennes	Importantes

LIN : Limite inférieure à la normale

Pour la neutropénie :

Grade 3 = risque d'infection

Grade 4 = choc septique.

Annexe 07 :Fiche technique Navelbine-cancer du sein métastatique

NAVELBINE METRONOMIQUE DANS LE CANCER DU SEIN METASTATIQUE

Identification

Num de fiche

Num de dossier :

Nom et prénom :

Date de naissance : Age:

Profession:

Adresse : wilaya :

Daïra :

Commune :

Date d'entrée

Milieu d'habitat : rural Urbain

Niveau socioéconomique : élevé moyen bas

Niveau d'instruction : universitaire lycée moyen primaire aucun

ATCD personnels :

Gynécologique :

Age de Ménarche

Age de mariage

Gestité

Parité..... Nbr d'enfant vivant.....

Age de première grossesse :

Contraception :

Allaitement :

Médicaux :

Adénofibrome

Mastopathie bénigne

ATCD de cancer de l'ovaire

ATCD d'un autre cancer

Diabète.....oui non ancienneté.....

Si oui type : DNID DID

HTA.....oui non ancienneté.....

Autres :

Chirurgicaux:

.....
Familiaux:

Oui non
Cancer du sein Degré parenté
Cancer de l'ovaire Degré de parenté
Cancer de prostate Degré de parenté
Autre cancer

Si oui : Degré de parenté
TYPE :.....

Habitudes :

tabac a fumé : Oui non
Si oui : actif passif
Tabac a chiqué Oui non
Alcool Oui non
Autres : oui non

Délai entre le début de la symptomatologie de la maladie et la première consultation :.....

Histologie :

cytoponction de la masse cytoponction d'une ADP
microbiopsie macro biopsie biopsie exérèse
Type histologique : : CCI CLI MIXTE %.....% autres précisez :.....
Composante in situ :.....%

Grade :..... SBR

Récepteurs hormonaux : positifs négatifs
RE : score..... RP : score..... Ki67.....% HER2 : score 0
score 1
Score 2 FISH/CISH
Score 3

Sur la Piece opératoire

Mastectomie tumeur ectomie taille de la tumeur :.....cm
Type histologique : : CCI CLI MIXTE %.....% autres précisez :.....
Composante in situ :.....%

Grade :

Récepteurs hormonaux : positifs négatifs
RE : score..... RP : score..... Ki67.....% HER2 : score 0
score 1
Score 2 FISH/CISH
Score 3

EV:.....

EPN:.....

BDR:.....

Nombres de gg prélevées :..... nombres N+ :..... RC.....

Classification moléculaire : LA LB/HER2- LB /HER2+ Triple neg HER2+

Classification histologique :PT PN

Classification histologique après chimio première : PTPN.....

Réponse histologique (si néoadjuvant)

Classification initiale : TNM

CTNM

YPTNM

Classification en stades : I II III IV

Stade : localisé précisez :.....

Métastatique : de NOVO nombre de métastases :

Métachronismedélai : Siege :.....

Traitement:

Chirurgie :

Chirurgicale d'emblée

Après chimio néoadj

Pas de chirurgie

Date de chirurgie :...../..... /.....

Geste chirurgical : mastectomie tumorectomie curage ganglionnaire

Radiothérapie

Locorégionale : oui non

Symptomatique : oui non

Traitement médicale

Chimiothérapieadj/neoadj :

Oui non

Néoadjuvant adjuvant

Protocole :

HormonothérapieAdjuvant : oui non

Type :..... Date de début :.....

Durée :.....années

Thérapieciblée : oui non

Type : trastuzumab

Traitement des stades métastatiques :

Intervalle libre : chimio- métastase.....

Hormono-metastase..... ;

1^{er} site métastatique ; os foie cérébral autres :.....

Crise viscérale oui non

Chimio ligne : 1

protocole:.....

Date du début :.....

Durée de traitement :..... semaines

Réponse radiologique

RC RP S P

Chimioligne : 2

protocole:.....

Date du début :.....

Durée de traitement :..... semaines

Réponse radiologique

RC RP S P

Chimioligne : 3

protocole:.....

Date du début :.....

Durée de traitement :..... semaines

Réponse radiologique

RC RP S P

Hormonothérapie :

1 ère ligne :

Protocole :

Date de début :.....

Arrêt du trt : oui non

Date

motif : Toxicité

progression

décès

2eme ligne :

Protocole :

Date de début :.....

Arrêt du trt : oui non

Date

Motif : Toxicité
progression
décès

Navelbinemétronomique

1 ère ligne
2 -ème ligne
3 -ème ligne

Date du début :

Nombre de semaine :

Examen clinique C1 :

Signes généraux

Étatgénéral : OMS

Anorexie : Oui Non

Poidskg

Asthénie : Oui Non

Signes physique:

Sein droit sein gauche bilatéral

Dure oui non mobile

Masse mammaire siège : taille :

ADP : axillaire homolatérale taille cm fixe / mobile Nbres :

Axillaire controlatérale taille cm fixe / mobile Nbres :

Sus claviculaire

Autres :

points douloureux osseux : Oui Non

Hépatomégalie oui non

Épanchement pleural oui non

Autre :

Monothérapie associée au trastuzumab

Evaluation

Clinique :

- Etat général : amélioration

Stable

Dégradation

-Masse mammaire : amélioration

Stable

Progression

-Douleur osseuse

Autres

Biologique (CA 15-3)

Réponse stabilité progression

Radiologique

- 1^{ere} évaluation :

Rc RP S P

- 2^{eme} évaluation :

Rc RP S P

- 3^{eme} évaluation :

Rc RP S P

- 4^{eme} évaluation :

Rc RP S P

- 5^{eme} évaluation :

Rc RP S P

Tolérances :

Toxicité	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
----------	---------	---------	---------	---------	---------

Hématologique

Anémie

Thrombopénie

Neutropénie

Digestive

Constipation

Vomissements

Nausées

Diarrhée

Neuropathie

périphérique

Iléus paralytique

Asthénie

Toxicité cardiaque (si association avec trastuzumab):

FEVG de départ :

Chute de FEVG :oui non

Si oui : combien

Autres :

Report :

Oui non

Nombre de report

Causes

Dose intensité relative

Réduction : oui non

Causes :

Arrêt du traitement : oui non

Motif : Toxicité

Progression

Décèssi oui : Date :..........

Observance du traitement : oui non

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1- Terki. N et col. Incidence annuelle du cancer du sein dans la population Algérienne diagnostiquée au niveau des centres de référence d'anatomopathologie en Algérie. Le fascicule de la santé n°19- Avril 2015.
2. Anatomie du sein - Cancer du sein | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 16 mai 2017]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancerdu-sein/Anatomie-du-sein>
3. Dr. MASSIMO D., physiothérapie pour tous, « Tumeur au sein-premiers symptômes » disponible sur <http://www.physiotherapiepour tous.com/maladies-du-sein/symptomes-de-latumeur-du-sein/> [consulté le 28/03/2018].
4. SAGLIER J., GLIGOROV J, Col. Odile Jacob. » Cancers du sein, nouveaux traitements, nouveaux médicaments » [Consulté le 15/04/2018].
5. Experts Ooreka., « Stades du cancer du sein » disponible <https://cancer-dusein.ooreka.fr/comprendre/stades-cancer-sein> [consulté le 11/04/2018].
6. Société canadienne du cancer disponible sur <http://www.cbcf.org/frfr/central/AboutBreastCancerMain/Diagnosis/Pages/StagingGrading.aspx> [consulté le jeudi 11/04/2018].
7. « Classification TNM du cancer du sein » inspiré du document : Classification TNM du cancer du sein, 7e Edition 2010, et stade UICC disponible sur le lien suivant <http://www.canceraquitaine.org/sites/default/files/documents/INFOS-PRO/surveillancesein/kit/base-documentaire/TNM.pdf> [consulté le 11/04/2018].
8. Société canadienne du cancer, « Les différents grades du cancer du sein », disponible <http://www.cbcf.org/frfr/central/AboutBreastCancerMain/Diagnosis/Pages/StagingGrading.aspx> [consulté le 11/04/2018].
9. Dr Fernando Bazan., Oncologue médical au CHRU Besançon, disponible <http://www.oncolie.fr/wp-content/uploads/2014/01/1-BAZAN-Fernando-CANCEROGENESEPIDEMIO-2014.pdf> [consulté le 12/04/2018].
10. Dautzat A, Dubois J, Mitterand H. Nouveau dictionnaire étymologique. Paris: France loisirs; 1980.
11. André N, Carré M, Pasquier E. Metronomics:towardspersonalizedchemotherapy? Nat Rev Clin Oncol. juill 2014;11(7):41331.
12. Le cancer à travers les siècles... [Internet]. Ligue contre le cancer. [cité 9 mai 2017]. Disponible sur: [/article/105_le-cancer-a-travers-les-siecles](#)
13. Prévenir les erreurs médicamenteuses liées aux insulines - « Never Event » INSULINE - L'insulinothérapie [Internet]. [cité 9 août 2017]. Disponible sur: http://www.omedit-centre.fr/insuline_web_gen_web/co/insulinothérapie.html
14. Cazzaniga ME, Dionisio MR, Riva F. Metronomicchemotherapy for advancedbreast cancer patients. Cancer Lett. 1 août 2017;400:2528.
15. André N, Carré M, Pasquier E. Metronomics:towardspersonalizedchemotherapy? Nat Rev Clin Oncol. juill 2014;11(7):41331.

16. Noble RL. The discovery of the vincaalkaloids--chemotherapeutic agents against cancer. *BiochemCell Biol* 1990; 68: 1344-1351.
17. Leveque D, Wihlm J, Jehl F. [Pharmacology of Catharanthusalkaloids]. *Bull Cancer* 1996; 83: 176-186.
18. Johnson JS, Armstrong JG, GORMAN M, Burnett JP. The vincaalkaloids: a new class of oncolytic agents. *Cancer Res* 1963; 23: 1390-1427.
19. Sweeney MJ, Boder GB, Cullinan GJ et al. Antitumoractivity of deacetyl vinblastine amide sulfate (vindesine) in rodents and mitotic accumulation studies in culture. *Cancer Res* 1978; 38: 2886-2891.
20. Gueritte F, Pouilhe A, Mangeney P et al. Synthesis of navelbineanalogs. *Eur J Med Chem* 1983; 10: 419-424.
21. Delozier T, Guastalla JP, Yovine A et al. A phase II study of an oxaliplatin/vinorelbine/5-fluorouracil combination in patients withanthracyclinepretreated and taxane-pretreatedmetastaticbreast cancer. *Anticancer Drugs* 2006; 17: 1067-1073.
22. Bennouna J, Delord JP, Campone M, Nguyen L. Vinflunine: a new microtubule inhibitor agent. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 1625-1632.
23. Binet S, Fellous A, Lataste H et al. In situ analysis of the action of Navelbine on various types of microtubules using immunofluorescence. *SeminOncol*1989 ;16 : 5-8.
24. Fellous A, Luduena RF, Prasad V et al. Effects of Tau and MAP2 on the interaction of maytansinewithtubulin:inhibitoryeffect of maytansine on vinblastine-inducedaggregation of tubulin. *Cancer Res*1985 ;45 : 5004-5010.
25. Besenval M, Delgado M, Demarez JP, Krikorian A. Safety and tolerance of Navelbine in phase I-II clinicalstudies. *SeminOncol*1989 ;16 : 37-40.
26. HAS : fiche Navelbine.
[Http://hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/bat_fiche_avelvine.pdd](http://hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/bat_fiche_avelvine.pdd). : 2011.
27. Nelson RL, Dyke RW, Root MA. Comparative pharmacokinetics of vindesine, vincristine and vinblastine in patients with cancer. *Cancer TreatRev* 1980; 7 Suppl 1: 17-24.
28. Rahmani R, Bruno R, Iliadis A et al. Clinicalpharmacokinetics of the antitumordrugnavelbine (5'-noranhydrovinblastine). *Cancer Res* 1987; 47: 5796-5799.
29. Jehl F, Quoix E, Leveque D et al. Pharmacokinetic and preliminarymetabolic fate of navelbine in humans as determined by high performance liquidchromatography. *Cancer Res* 1991; 51: 2073-2076.
30. Khayat D, Rixe O, Brunet R et al. Pharmacokineticlinearity of i.v. vinorelbinefrom an intra-patient dose escalationstudy design. *Cancer ChemotherPharmacol* 2004; 54: 193-205.
31. Sabot C, Marquet P, Debord J et al. Bayesianpharmacokinetic estimation of vinorelbine in non-small-celllung cancer patients. *Eur J Clin Pharmacol*1998 ;54 : 171-175.
32. Gauvin A, Pinguet F, Culine S et al. Blood and plasma pharmacokinetics of vinorelbine in elderly patients withadvancedmetastatic cancer. *Cancer ChemotherPharmacol*2002 ;49 : 48-56.
33. Urien S, Bree F, Breillout F et al. Vinorelbine high-affinity binding to humanplatelets and lymphocytes : distribution in humanblood. *Cancer ChemotherPharmacol*1993 ;32 : 231-234.

34. Leveque D, Jehl F. Clinical pharmacokinetics of vinorelbine. *Clin Pharmacokinet* 1996 ;31 : 184-197.
35. Marty M, Fumoleau P, Adenis A et al. Oral vinorelbine pharmacokinetics and absolute bioavailability study in patients with solid tumors. *Ann Oncol* 2001 ;12 : 1643-1649.
36. Beulz-Riche D, Grude P, Puozzo C et al. Characterization of human cytochrome P450 isoenzymes involved in the metabolism of vinorelbine. *Fundam Clin Pharmacol* 2005 ;19 : 545-553.
37. Wroblewski B, Glenn MB. The cytochrome p-450 drug-metabolizing enzyme system : an overview of potential clinically important drug interactions. *J Head Trauma Rehabil* 2002 ;17 : 571-574.
38. Kivisto KT, Kroemer HK, Eichelbaum M. The role of human cytochrome P450 enzymes in the metabolism of anticancer agents : implications for drug interactions. *Br J Clin Pharmacol* 1995 ;40 : 523-530.
39. Evans WE, Relling MV. Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. *Science* 1999 ;286 : 487-491.
40. Cotreau MM, von Moltke LL, Greenblatt DJ. The influence of age and sex on the clearance of cytochrome P450 3A substrates. *Clin Pharmacokinet* 2005 ;44 : 33-60.
41. Kajita J, Kuwabara T, Kobayashi H, Kobayashi S. CYP3A4 is mainly responsible for the metabolism of a new vincaalkaloid, vinorelbine, in human liver microsomes. *Drug Metab Dispos* 2000 ;28 : 1121-1127.
42. Adams DJ, Knick VC. P-glycoprotein-mediated resistance to 5'-nor-anhydrovinblastine (Navelbine). *Invest New Drugs* 1995 ;13 : 13-21.
43. Krikorian A, Rahmani R, Bromet M et al. Pharmacokinetics and metabolism of Navelbine. *Semin Oncol* 1989 ;16 : 21-25.
44. Nguyen L, Tranchand B, Puozzo C, Variol P. Population pharmacokinetics model and limited sampling strategy for intravenous vinorelbine derived from phase I clinical trials. *Br J Clin Pharmacol* 2002 ;53 : 459-468.
45. Variol P, Nguyen L, Tranchand B, Puozzo C. A simultaneous oral/intravenous population pharmacokinetic model for vinorelbine. *Eur J Clin Pharmacol* 2002 ;58 : 467-476.
46. Robieux I, Sorio R, Borsatti E et al. Pharmacokinetics of vinorelbine in patients with liver metastases. *Clin Pharmacol Ther* 1996 ;59 : 32-40.
47. EBMT. L'observance aux traitements anticancéreux. 2011.
[http://www.ebmt.org/Contents/Resources/Library/ResourcesforNurses/Document s/L%20Observance%20aux%20traitements%20cancereux_FR.pdf](http://www.ebmt.org/Contents/Resources/Library/ResourcesforNurses/Document%20s/L%20Observance%20aux%20traitements%20cancereux_FR.pdf)
48. "New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1)" E.A. Eisenhauer, P. Therasse, J. Bogaerts, L.H. Schwartz, D. Sargent, R. Ford, J. Dancey, S. Arbuck, S. Gwyther, M. Mooney, L. Rubinstein, L. Shankar, L. Dodd, R. Kaplan, D. Lacombe, J. Verweij ; *Eur J Cancer* , 45 (2009) 228 –247
49. Ruggiero A, Cefalo MG, Coccia P, et al. The role of diet on the clinical pharmacology of oral antineoplastic agents. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2011, Vol 68, 2, p. 115-22.
50. Ranchon F, Bouret C, Charpiat B, et al. Sécurisation de l'emploi des chimiothérapies anticancéreuses administrables par voie orale. *Le Pharmacien Hospitalier*. 2009, Vol 44, 1, p. 36-44.

51. Toutain P, Bousquet-Melou A. La biodisponibilité et son évaluation. http://physiologie.envt.fr/spip/IMG/pdf/La_biodisponibilite_et_son_evaluation.pdf
52. Marty M, Fumoleau P, Adenis A, et al. Oral vinorelbine pharmacokinetics and absolute bioavailability study in patients with solid tumors. *Ann. Onco.* 2001, Vol 12, 11, p. 1643-49.
53. Evans JM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM, et al. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *Diabet Med* 2001 ;18 :483-8.
54. Luo Z, Saha AK, Xiang X, et al. AMPK the metabolic syndrome and cancer. *Trends Pharmacol Sci* 2005 ;26 :69-76. [[Medline](#)]
55. Barone BB, Yeh HC, Snyder CF. Long-term all-cause mortality in cancer patients with preexisting diabetes mellitus : A systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2008 ;300 :2754-64. [[Medline](#)]
56. Christopher et al. Use of Antihypertensive Medications and Breast Cancer Risk Among Women Aged 55 to 74 Years. *JAMA Intern Med.* 2013 ;173(17) :1629-1637. doi :10.1001/jamainternmed.2013.9071.
57. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives : further results. *Contraception* 1996 ;54 (Suppl.) :1S-106S
58. J Lotz et coll. Tumeurs malignes rares. Springer, 2010.
59. Louwman M, Ribot J, Roukema J. An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2008 ;107(3).
60. MATHELIN.C, GAIRARD. B, BRETTE. J. P et RENAUD.R. Examen clinique du cancer du sein. *Encycl. Med. Chir. (Elsevier, Paris) Gynécologie ; 865-C-10, 1997, 11p*
61. Cabarrot E. Histoire naturelle des cancers du sein. *Encycl Méd Chir, Gynécologie, 865-A-10, 2000, 17p.*
62. Verheul HM, Pinedo HM: Possible molecular mechanisms involved in the toxicity of angiogenesis inhibition. *Nat Rev Cancer* 2007, 7(6):475–485.
63. Eskens FA, Verweij J: The clinical toxicity profile of vascular endothelial growth factor (VEGF) and vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) targeting angiogenesis inhibitors; a review. *Eur J Cancer* 2006, 42(18):3127–3139.